

Regulação de medicamentos no mundo globalizado

Drugs regulation in a globalized world

Organizadores

Fernando Aith

Sueli Gandolfi Dallari

REGULAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO MUNDO GLOBALIZADO

**DRUGS REGULATION
IN A GLOBALIZED WORLD**

Produção editorial
Oficina de Ideias

Coordenação editorial
Débora Martins

Revisão de idioma
Débora Martins
Mariana Leite

Revisão bibliográfica
Marli I. de Moraes

Projeto gráfico
Erick Genaro
Francisco Sanches
Paula Guerino

Impressão
Alphagraphics

Oficina de Ideias

Rua Uruana, 290 – Vila Mariana – São Paulo/SP – 04019-070

Tels.: (11) 2365 7707 / 9 8194 4529 - E-mail: oficinadeideias290@gmail.com

Organizadores

Fernando Aith
Sueli Gandolfi Dallari

REGULAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO MUNDO GLOBALIZADO

**DRUGS REGULATION
IN A GLOBALIZED WORLD**

1ª edição

São Paulo
CEPEDISA
2014



Creative Commons 2014

Este trabalho está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição-Não-Comercial-Compartilhável 4.0 Internacional. Para ver uma cópia desta licença, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

Projeto financiado pela Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.

As opiniões expressas nos artigos são de total responsabilidade dos autores dos textos.

Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário – Cepedisa

Av. Dr. Arnaldo, 715 – Subsolo – Cerqueira César

São Paulo/SP – Brasil – CEP 01246-904

Tel.: (55 11) 3061 7774 – E-mail: cepedisa@usp.br

Homepage: http://www.napdisa.prp.usp.br/index.php/pt_br/

C389r Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário (CEPEDISA)
Regulação de medicamentos no mundo globalizado / Drugs regulation in a
globalized world / Fernando Aith, Sueli Gandolfi Dallari. – São Paulo: Cepedisa;
2014.
636 p.: 23 cm

Inclui bibliografia
ISBN: 978-85-68314-00-5

I. Direito Econômico. de Pesquisas em Direito Sanitário — NAP-DISA/USP.
2. Medicamentos. 3. Regulação. I. Título. II. Centro de Estudos e Pesquisas de
Direito Sanitário— CEPEDISA. III. Núcleo

CDU 346.7

SUMÁRIO

09 Apresentação

13 Presentation

17 Regulação de medicamentos no Brasil: desafios no contexto do mundo globalizado

31 Drugs regulation in Brazil: challenges in the context of a globalized world

Fernando Mussa Abujamra Aith

Ana Carolina Navarrete M. F. da Cunha

Felipe Angel Bocchi Castellaro

Darnise Francinne Lopes Soares

Sueli Gandolfi Dallari

47 Uma grande abelha que voa ou como o desenvolvimento da Rede Europeia de Regulação de Medicamentos pode inspirar as considerações para a reforma do registro de medicamentos no Brasil

65 The bumblebee which flies or how the development of the European Medicines Regulatory Network might inspire the considerations for the drug registration reform within Brazil

Jytte Lyngvig

81 Mudanças no sistema francês de farmacovigilância (monitoramento de medicamentos): a crescente influência do direito da União Europeia

101 Changes in the French pharmacovigilance (drug monitoring) system: the growing influence of the law of the European Union

Jérôme Peigné

121 A política regulatória de medicamentos na Índia: perspectivas legais, marco institucional, ensaios clínicos e harmonização

155 Regulatory policy on Indian pharmaceuticals: perspectives on legal, institutional frameworks, clinical trials and harmonization

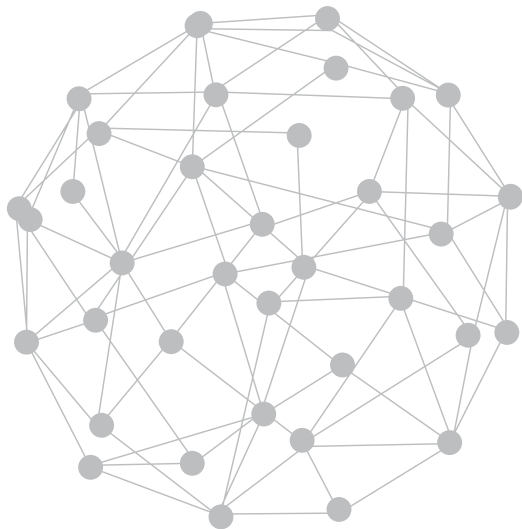
K. S. Prasanth

187 Os conflitos de interesse no direito sanitário francês

199 Conflicts of interest in health law in France

Anne Laude

- 211 Marcas de produtos farmacêuticos: campo de batalha entre medicamentos de referência e genéricos**
229 Pharmaceutical trademarks, a battleground between proprietary and generic drugs
Caroline Le Goffic
- 247 Uma perspectiva norte-americana sobre medicamentos falsificados e subpadronizados**
277 A U. S. perspective on falsified and sub-standard medicines
Lawrence O. Gostin
Michele Forzley
Joseph A. Page
- 305 Participação social, transparência e accountability na regulação sanitária da Anvisa**
335 Social participation, transparency and accountability in the healthcare regulations of Anvisa
Diogo R. Coutinho
Nathália Miziara
- 365 O marco regulatório de ensaios clínicos na França e na União Europeia**
397 The regulatory framework of clinical trials in France and in the European Union
Florian Kastler
- 427 Proteção a sujeitos humanos nos Estados Unidos: um modelo para o Brasil?**
443 Human subject protections in the United States: a model for Brazil?
Michael J. Werner
- 459 Política de regulação de drogas e medicamentos no Brasil: panorama normativo e institucional**
557 Regulatory policy for drugs and medication in Brazil: normative and institutional overview
Fernando Mussa Abujamra Aith
Ana Carolina Navarrete M. F. da Cunha
Felipe Angel Bocchi Castellaro
Darnise Francinne Lopes Soares
Sueli Gandolfi Dallari



APRESENTAÇÃO

A regulação de medicamentos no mundo atual, caracterizado por uma grande permeabilidade das fronteiras nacionais, seja em relação ao conhecimento, seja quando se considera o comércio formal e informal, traz novos e graves desafios que se somam àqueles tradicionalmente enfrentados no âmbito dos Estados. Com efeito, agora já não basta assegurar o respeito às normas éticas que vigoram em uma comunidade, por exemplo, é preciso também compatibilizar os ensaios clínicos com os diversos padrões de comportamento exigidos pelas sociedades dos diferentes países onde se realizam tais ensaios. Por outro lado, a real possibilidade de venderem medicamentos para todo o mundo faz com que os laboratórios farmacêuticos busquem influenciar os sistemas regulatórios no sentido da perfeita uniformidade das regras. Além disso, a evolução biomédica e farmacológica caminha para a chamada **customização** dos medicamentos, tornando ainda mais variadas e particulares as drogas a serem reguladas. Este volume, resultado de um projeto de pesquisa desenvolvido pelo Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário em colaboração com o Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo, pretende jogar luz sobre os principais desafios postos à regulação de medicamentos no mundo globalizado.

O primeiro passo da pesquisa foi encontrar os parceiros ideais para que se pudesse alcançar alguma visão efetivamente internacional. Ficamos muito felizes com a equipe que conseguimos reunir, envolvendo brilhantes pesquisadores com diferentes ancoragens nacionais, especialmente entre as nações ricas (França, União Europeia, Estados Unidos), mas também entre os países chamados emergentes (Índia e Brasil). Para situar os colaboradores estrangeiros a respeito da situação da regulação de medicamentos no Brasil, o grupo de pesquisa do Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário, em colaboração com o Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo, preparou o artigo *Política de regulação de drogas e medicamentos no Brasil: panorama normativo e institucional*, que foi entregue a todos os participantes, juntamente com o documento com a definição da estratégia da pesquisa. Depois da elaboração de uma primeira versão dos artigos, realizou-se uma oficina de trabalho, para que todos se inteirassem das atividades que vinham sendo desenvolvidas e também para que pudessem criticá-las. Estamos seguros de que tal metodologia foi de grande valia para a versão final que ora é apresentada.

Regulação de medicamentos no mundo globalizado parte do cenário mais amplo, examinando aspectos gerais do desenvolvimento de uma rede europeia de regulação de medicamentos (Uma grande abelha que voa ou como o desenvolvimento da Rede Europeia de Regulação de Medicamentos pode inspirar as considerações para a reforma do registro de medicamentos no Brasil, por Jytte Lyngvig). Aproveitando o espaço europeu, analisa em seguida a crescente influência da

legislação europeia sobre o sistema francês de farmacovigilância (Mudanças no sistema francês de farmacovigilância [monitoramento de medicamentos]: a crescente influência do direito da União Europeia, por Jérôme Peigné). Ainda para alargar a compreensão do global é examinada a política indiana de regulação farmacêutica (A política regulatória de medicamentos na Índia: perspectivas legais, marco institucional, ensaios clínicos e harmonização, por K. S. Prasanth).

Alguns importantes fatores que influem diretamente na regulação farmacêutica são apresentados em seguida. A questão do conflito de interesses e a polêmica a respeito do direito das marcas aplicado aos medicamentos genéricos são examinadas a partir de uma matriz francesa (Os conflitos de interesse no direito sanitário francês, por Anne Laude; e Marcas de produtos farmacêuticos: campo de batalha entre medicamentos de referência e genéricos, por Caroline Le Goffic). Segue-se uma perspectiva estadunidense a respeito dos medicamentos falsificados e dos medicamentos classificados como *sub-standards* (Uma perspectiva norte-americana sobre medicamentos falsificados e subpadronizados, por Lawrence O. Gostin, Michele Forzley e Joseph A. Page). Fecha essa parte a fundamental discussão a respeito da participação social no processo regulatório, analisando o exemplo da agência brasileira de regulação de medicamentos (Participação social, transparência e *accountability* na regulação sanitária da Anvisa, por Diogo R. Coutinho e Nathália Mizziara).

A instigante questão dos ensaios clínicos é tratada especialmente em uma das partes deste *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. Isso porque se reconhece que vários pontos desse tema são ainda bastante conflituosos. Veja-se, por exemplo, o recente relatório *Complex Issues in Developing Drugs and Biological Products for Rare Diseases and Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases Including Strategic Plan*, da *Food and Drug Administration* (Estados Unidos), apontando os problemas éticos dos ensaios clínicos nesses casos e recomendando especial atenção para o desenho e implementação de tais ensaios, pois o sucesso de uma nova droga órfã “depende da participação voluntária de pacientes nos testes clínicos”¹. Assim também, invoca-se uma “perspectiva islâmica” para as questões éticas no uso das células-tronco na pesquisa e no tratamento².

¹ U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (2014). *Report: Complex Issues in Developing Drugs and Biological Products for Rare Diseases and Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases Including Strategic Plan: Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases*. July. Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrug%20andCosmeticAct/FDCAAct/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDASIA/UCM404104.pdf>

² Yaqub, Farhat. (2014, July). Profile: Rana Dajani: stem-cell research and ethics in the Middle East. *The Lancet*, 384, (9940), 299. Recuperado de <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673614612502.pdf?id=baa44JeLxaM57bCQbGbFu>

Outro ponto importante que vem alcançando um certo consenso parece ser as vantagens de estudos multibraços, mais simples, rápidos e baratos. Chama a atenção o apelo de Corrado Barbui e Irene Bighelli, do centro colaborador da Organização Mundial da Saúde para a pesquisa e o treinamento em saúde mental e avaliação de serviços, do Departamento de Saúde Pública e Medicina Comunitária da Universidade de Verona, na Itália. Dizem eles – comentando o guia, de 2012, da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para regular os estudos de novas drogas antipsicóticas para a esquizofrenia³ – que “a EMA deve especificar que, estudos com três braços, devem estabelecer, não apenas a superioridade do novo produto contra o placebo, mas também sua não-inferioridade em relação a um comparador ativo”⁴. Aliás, as críticas em relação aos estudos de não-inferioridade são recorrentes, especialmente àqueles onde as margens são amplas⁵. Outra questão que chama a atenção diz respeito ao uso de placebo. Nem mesmo na 7^a Revisão da Declaração de Helsinki foi possível encontrar uma posição clara⁶ a respeito. Barbui e Bighelli comentam a exigência explícita da prova contra placebo, feita no documento da EMA, apesar do relativo consenso entre reguladores de que um grupo placebo não deve ser usado quando existem drogas eficientes⁷. Por outro lado, não se pode ignorar que muitos dos protocolos que vêm sendo aprovados por comitês de ética, agências reguladoras e patrocinadores, “não contêm informação suficiente para permitir que o tamanho da amostra seja reproduzido [...] [sendo necessário] [...] maior transparência no relato de sua determinação [...] durante o processo de análise ética”⁸. Em suma, foi a consideração dessas e de inúmeras outras controvérsias em relação aos ensaios clínicos que levou *Regulação de medicamentos no mundo globalizado* a apresentar a visão sobre essas questões, tanto sob a ótica francesa e europeia como pelo prima estadunidense (O mar-

³ European Medicines Agency. (2012). *Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*. Sept 20. EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Recuperado de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf

⁴ Barbui, Corrado, Bighelli, Irene. (2013, 12 October). Regulatory science in Europe: the case of schizophrenia trials. *The Lancet*, 382(9900), 1234-1235. Recuperado de http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2813%2960255-X/fulltext#article_upsell

⁵ Byrne, Robert A., Kastrati, Adnan. (2014, 1 February). Drug-eluting stent trials: too much non-inferiority, too little progress? *The Lancet*, 383(9915), 387. Recuperado de http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2813%2962240-0/fulltext#article_upsell

⁶ Veja-se o Artigo 33 da 7^a Revisão da Declaração de Helsinki. WMA Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Recuperado de: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf>

⁷ Garattini, S., Chalmers, I. (2009, March). Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ*, 338, b1025.

⁸ Clark, T., Berger, U., & Mansmann, U. (2013, March). Sample size determinations in original research protocols for randomised clinical trials submitted to UK research ethics committees: review. *BMJ*, 346, f1135.

co regulatório de ensaios clínicos na França e na União Europeia, por Florian Kastler; e Proteção a sujeitos humanos nos Estados Unidos: um modelo para o Brasil?, por Michael J. Werner).

E o último trabalho desenvolvido no projeto de pesquisa é exatamente o que aparece em primeiro lugar nesta publicação: *Regulação de medicamentos no Brasil: desafios no contexto do mundo globalizado*. Neste artigo, a equipe de pesquisa do Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário, em colaboração com o Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo, reflete a respeito de algumas das questões levantadas ao longo do projeto, considerando nosso panorama normativo e institucional e apontando para os principais eixos regulatórios que devem ser aperfeiçoados no país.

Esse vasto panorama descortinado na *Regulação de medicamentos no mundo globalizado* contou com a preciosa colaboração dos competentes colegas e de suas equipes de trabalho: do O'Neill Institute for National and Global Health Law da Georgetown University (Estados Unidos); do National Health Systems Resource Centre (NHSRC, Nova Delhi/Índia); do Institut Droit et Santé da Université Paris Descartes (França); e do Heads of Medicines Agencies Management Group, somando-se às equipes brasileiras do Instituto de Relações Internacionais e da Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo. O envolvimento de todos esses grupos foi viabilizado com o recebimento de uma bolsa de pesquisa patrocinada pela Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, a quem os organizadores deste volume agradecem. É importante, entretanto, deixar claro que tanto o projeto de pesquisa como os artigos aqui publicados refletem unicamente os pontos de vista de cada um dos pesquisadores.

Boa leitura!
Em julho de 2014

Sueli Gandolfi Dallari
Fernando Aith

PRESENTATION

In the actual world, characterized by a great permeability of national frontiers regarding knowledge and global market, drugs regulation is faced by new and great challenges which must be added to the traditional challenges usually faced by National States. In effect, nowadays it is not enough to comply with legal and ethical rules existing in a community; it is also necessary, for instance, to conform clinical trials with various standards of behavior required by the society of different countries where these trials are performed. In other hand, the real possibility to sell their medicines worldwide leads pharmaceutical laboratories to seek influencing the regulatory systems in order to harmonize its rules. Besides that, the bio medics and pharmaceutical evolution walks towards a progressive **customization** of drugs, making more variable and particular the drugs under regulation. This book is a result of a research project developed by the Center of Studies and Research on Health Law (Cepedisa) in partnership with the Health Law Research Center of Universidade de São Paulo (NAP-DISA/USP) and aims to enlighten the main challenges of the drugs regulation in a globalized world.

The first step of this research was to find ideal partners who could lead us to an international view of the theme. We were very satisfied with the team we have achieved to gather in this project, composed by brilliant researchers with different national perspectives, from rich countries (France, European Union, United States) to the so-called emerging ones (India and Brazil). In order to situate the foreign partners about the drugs regulation framework in Brazil, the Cepedisa and NAP-DISA/USP research team elaborated the paper *Regulatory policy for drugs and medication in Brazil: normative and institutional overview*. This paper was distributed to all partners with documents that defined the research methodology. After the elaboration of a first draft of the papers, a workshop was held with the participation of all authors in order to discuss them and to improve the reflections on the themes emerged from the first drafts. We are convinced that this methodology was extremely valuable to enhance the papers' final versions, which are published in this book.

Drugs regulation in a globalized world starts from the big scenario, examining the general aspects of the development of European drugs regulatory network (The bumblebee which flies: or how the development of the European Medicines Regulatory Network might inspire the considerations for the drug registration reform within Brazil, by Jytte Lyngvig). Coming into the European space, this book analyses the crescent influence of the European legislation over the French pharmacovigilance system (Changes in the French pharmacovigilance [drug monitoring] system: the growing influence of the law of the European Union, by Jérôme Peigné). To broaden the global comprehension of the issue, it is examined the Indian drugs regulation policies (Regulatory poli-

cy on Indian pharmaceuticals: perspectives on legal, institutional frameworks, clinical trials and harmonization, by K. S. Prasanth).

In the sequence, it is presented some strategic aspects for an effective pharmaceutical regulation. Issues like the conflicts of interests and trademarks controversy involving generic drugs are examined from the French perspective (Conflicts of interest in health law in France, by Anne Laude; and Pharmaceutical trademarks, a battleground between proprietary and generic drugs, by Caroline Le Goffic). After that, a North American view about falsified and sub-standard medicines is presented (A U. S. perspective on falsified and sub-standard medicines, by Lawrence O. Gostin, Michele Forzley and Joseph A. Page). Closing this section, we find the fundamental discussion about social participation in regulatory process, analyzing the Brazilian regulatory agency model (Social participation, transparency and accountability in the healthcare regulations of Anvisa, by Diogo R. Coutinho and Nathália Miziara).

The intriguing issue of clinical trials is specially addressed in *Drugs regulation in a globalized world*, once we recognized several conflicting questions related to this matter. For instance, the recent report *Complex Issues in Developing Drugs and Biological Products for Rare Diseases and Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases Including Strategic Plan*, elaborated by the Food and Drug Administration (United States) points out the clinical trials ethical problems and recommends special attention to elaboration and implementation of such trials, considering that the success of an orphan drug lies on voluntary participation of patients in clinical trials¹. Similarly, a “Islamic perspective” is invoked to approach cell stem use in research and treatment².

Regarding clinical trials, an important issue reaching certain consensus seems to be the advantages of multi-arm trials: simpler, faster and cheaper. About that, grabs attention the calling made by Corrado Barbui and Irene Bighelli, from the WHO Collaborating Centre for Research, Service Evaluation and Training in Mental Health, inside the Department of Public Health and Community Medicine, University of Verona, Italy. They say – analyzing the European Medicines Agency (EMA) Guideline on clinical investigation of medicinal

¹ U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (2014). *Report: Complex Issues in Developing Drugs and Biological Products for Rare Diseases and Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases Including Strategic Plan: Accelerating the Development of Therapies for Pediatric Rare Diseases*. July. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrug%20andCosmeticActFDCAAct/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDASIA/UCM404104.pdf>

² Yaqub, Farhat. (2014, July). Profile: Rana Dajani: stem-cell research and ethics in the Middle East. *The Lancet*, 384, (9940), 299. Retrieved from <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673614612502.pdf?id=baa44JeLxaM57bCQbGbFu>

products for schizophrenia³ – that EMA should specify that studies with three groups should establish not only superiority of the new product to placebo, but also non-inferiority to an active comparator⁴. Moreover, the critics about non-inferiority trials are usual, especially those trials with wide borders⁵.

The other relevant issue related to clinical trials is the ethical implications in the use of placebos. Even the 7th *Revision of the Declaration of Helsinki* was incapable of finding out a clear standing⁶ about the issue. Barbui and Bighelli remark the explicit requirement made by EMA's document on evidence against placebo, but there is a relative consensus among regulators on prohibition of using placebos if it already exists efficient drugs available⁷. By the other hand, it can't be ignored that many protocols are being approved by ethic committees, regulation agencies and sponsors that do not contains enough information to allow the sample size reproduction, being necessary more transparency in reporting its determination during the ethical analysis⁸. In short, the consideration of these and other controversy points regarding clinical trials lead this book to present a plural vision, from a French and European perspective to a U.S. approach (The regulatory framework of clinical trials in France and in the European Union, by Florian Kastler; and Human subject protections in the United States: a model for Brazil?, by Michael J. Werner).

The last paper developed in the research and the first one of this book is called *Drugs regulation in Brazil: challenges in the context of a globalized world*. This paper, written by Cepedisa's research team in partnership with NAP-DISA/USP, explores the Brazilian pharmaceuticals regulatory policy, reflecting on some important questions raised during the research, considering our institutional and normative framework and pointing to the regulatory axes that must be enhanced in the country.

³ European Medicines Agency. (2012). *Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*. Sept 20. EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf

⁴ Barbui, Corrado, Bighelli, Irene. (2013, 12 October). Regulatory science in Europe: the case of schizophrenia trials. *The Lancet*, 382(9900), 1234-1235. Retrieved from http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2813%2960255-X/fulltext#article_upsell

⁵ Byrne, Robert A., Kastrati, Adnan. (2014, 1 February). Drug-eluting stent trials: too much non-inferiority, too little progress? *The Lancet*, 383(9915), 387. Retrieved from http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2813%2962240-0/fulltext#article_upsell

⁶ Considering Article 33 of the 7th Revision of the Declaration of Helsinki. WMA Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Retrieved from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf>

⁷ Garattini, S., Chalmers, I. (2009, March). Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ*, 338, b1025.

⁸ Clark, T., Berger, U., & Mansmann, U. (2013, March). Sample size determinations in original research protocols for randomised clinical trials submitted to UK research ethics committees: review. *BMJ*, 346, f1135.

The vast framework displayed in *Drugs regulation in a globalized world* had the precious collaboration of our competent colleagues and their research teams from the O'Neill Institute for National and Global Health Law of Georgetown University (USA); the National Health Systems Resource Centre (NHSRC, New Delhi/India); the Institut Droit et Santé of Université Paris Descartes (France); the Heads of Medicines Agencies Management Group; and also the Brazilians partners from the University of São Paulo (Institute of International Relations and Law School). The involvement of all these research groups was only possible thanks to a research grant received from the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, to whom the research organizers thank. It is important, however, to state that the research developed and the papers here published express exclusively the opinions of each researcher involved.



Regulação de medicamentos no Brasil: desafios no contexto do mundo globalizado

Fernando Mussa Abujamra Aith^I
Ana Carolina Navarrete M. F. da Cunha^{II}
Felipe Angel Bocchi Castellaro^{III}
Darnise Francinne Lopes Soares^{IV}
Sueli Gandolfi Dallari^V

^I Professor Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Vice-Coordenador Científico do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

^{II} Mestranda em Direitos Humanos pela Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo. Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

^{III} Aluno de Graduação da Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo. Pesquisador do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

^{IV} Farmacêutica. Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

^V Professora Titular da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Coordenadora Científica do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

I. INTRODUÇÃO

Os medicamentos são produtos essenciais para a garantia da saúde das pessoas em qualquer lugar do planeta, o que faz com que o mercado de medicamentos seja extremamente globalizado. Embora o consumo e a necessidade de medicamentos sejam globais, a produção de medicamentos no mundo é uma atividade altamente concentrada, com mais de 90% produzidos em alguns poucos países desenvolvidos. Aproximadamente dois terços do valor dos medicamentos produzidos no globo são movimentados por empresas com sede em apenas cinco países: Estados Unidos, Japão, Alemanha, França e Reino Unido (WHO, 2004).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que a adequada regulação do setor farmacêutico pode contribuir para o aumento do acesso dos pacientes a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, além de reforçar a confiança dos cidadãos no sistema de saúde como um todo e criar condições estáveis para a comercialização de medicamentos. Ao longo de sua existência ela editou um considerável conjunto de diretrizes que orientam os Estados-membros no que se refere à regulação da produção e da comercialização de medicamentos. Estas diretrizes internacionais servem como indutores importantes para que os Estados-membros da OMS desenvolvam políticas regulatórias sobre medicamentos (WHO, 2011).

Cientes da importância do controle deste mercado para a proteção da saúde individual e coletiva, os Estados nacionais vêm desenvolvendo políticas regulatórias bastante abrangentes, que envolvem desde a criação de agências governamentais específicas para a regulação de medicamentos até a aprovação de um arcabouço jurídico-normativo abrangente voltado ao controle do mercado.

No Brasil, a política regulatória de medicamentos vem se desenvolvendo de forma sólida, com a definição de instituições regulatórias específicas e a formatação de um quadro jurídico-normativo amplo regulando o setor. A criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no ano de 1999 representou um grande avanço organizacional na medida em que centralizou diversas competências regulatórias relacionadas com os aspectos sanitários dos medicamentos. A Anvisa, constituída como autarquia especial da União com algumas garantias jurídicas de proteção de sua autonomia, é a coordenadora legal do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e possui competências de regulamentação normativa e de fiscalização sobre medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias. Esse desenho institucional dotou o país de um forte potencial de regulação do setor farmacêutico que, para ser utilizado de forma plena, precisa avaliar permanentemente a política de regulação de medicamentos para o aperfeiçoamento do SNVS.

Embora a Anvisa tenha concentrado grande parte das competências regulatórias do setor de medicamentos, a regulação deste setor como um todo ainda é feita por um conjunto diversificado de instituições governamentais, formando um mosaico institucional complexo e de difícil governança. Assim, atualmente compartilham competências de regulação do mercado de medicamentos instituições como o Conselho Nacional de Saúde (CNS), o Ministério da Saúde, o Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), o Departamento Nacional de Proteção do Consumidor do Ministério da Justiça, a Anvisa, entre outros. Há, portanto, uma pluralidade de instituições regulatórias que impõe ao Estado brasileiro esforços de articulação governamental permanente.

Outra característica da regulação de medicamentos no Brasil que chama atenção é a base legal desatualizada e fragmentada. As principais leis federais que regulam o setor datam da década de 1970 (Leis nºs 5.991/1973¹; 6.360/1976² e 6.437/1977³), sendo, portanto, anteriores à criação do Sistema Único de Saúde (SUS), pela Constituição Federal de 1988⁴, e à criação da Anvisa e do SNVS (Lei nº 9.782/1999⁵). Além disso, o mercado de medicamentos no Brasil e no mundo foi alterado de forma significativa nesses últimos 40 anos, seja por conta das inovações científicas e tecnológicas do setor, seja em razão do aceleramento do processo de globalização intensiva desse mercado essencial, seja ainda por conta da ampliação da participação do consumidor na dinâmica regulatória.

Nesse cenário, e considerando os resultados das pesquisas realizadas sobre a regulação de medicamentos no Brasil e no mundo globalizado, em parte desenvolvidas nos diferentes capítulos deste livro, este artigo apresenta os principais desafios regulatórios a serem enfrentados pelo Brasil para o aprimoramento de sua regulação. A análise realizada identificou oito eixos temáticos regulatórios que devem ser considerados no processo de avaliação e aperfeiço-

¹ Brasil. (1973, 17 de junho). Lei nº 5.991. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm

² Brasil. (1976, 23 de setembro). Lei nº 6.360. 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. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm

³ Brasil. (1977, 20 de agosto). Lei nº 6.437. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 24 de agosto de 1977. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6437.htm

⁴ Brasil. (1988, 05 de outubro). Congresso Nacional. Constituição da República Federativa do Brasil promulgada em 5 de outubro de 1988. *Diário Oficial da União*. Recuperado de https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm

⁵ Brasil. (1999, 26 de janeiro). Lei nº 9.782. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm

amento do quadro normativo e institucional da regulação de medicamentos no Brasil. A seguir, cada um destes eixos temáticos regulatórios será analisado de forma a ressaltar os desafios a serem enfrentados para o aperfeiçoamento da regulação nacional e a apontar para possíveis caminhos que possam ser trilhados pelo país em busca de maior eficiência e qualidade na regulação.

II. QUADRO NORMATIVO E PROCESSOS REGULATÓRIOS

O primeiro eixo regulatório analisado engloba o atual quadro normativo que conforma a regulação de medicamentos no país. O setor farmacêutico é um típico exemplo de tema que exige extensa regulação normativa do Estado, fixando as regras legais que orientarão a vigilância sanitária no sentido da prevenção do risco e proteção da segurança coletiva.

A regulação de medicamentos no Brasil tem como base um conjunto de leis da década de 1970. As leis federais que estruturam a regulação sanitária do setor, por serem anteriores à criação do SUS, tampouco organizam a atuação estatal de forma harmônica e com diretrizes claras para a atual conformação democrática do Estado brasileiro. Como resultado da desatualização, as diferentes instituições do Poder Executivo, responsáveis em alguma medida pela vigilância sanitária no país, produzem normas infralegais inovadoras, com obrigações primárias ou acessórias que não necessariamente estão previstas de forma clara na legislação federal. Embora se possa interpretar que a normatização infralegal feita pelo Executivo esteja de acordo com as competências fixadas nas Leis nºs 5.991/1973, 6.360/1976, 6.437/1977 ou 9.782/1999, é certo que esse contexto pode gerar questionamentos a respeito da obediência ao princípio constitucional da legalidade, já que em grande parte o Poder Executivo inova em sua atividade normativa.

A organização do quadro normativo brasileiro relacionado com a regulação de medicamentos deve ser um aspecto a ser considerado pela sociedade, pelos parlamentares e pelos gestores do sistema de saúde. A pesquisa normativa realizada aponta para a possibilidade de se consolidar grande parte das atuais leis que regulam o assunto, de forma a criar um quadro único e estável que oriente a regulação de todo o setor. A profusão de leis federais, decretos e resoluções da Anvisa sobre o tema não contribui para uma regulação eficaz do setor, ainda mais quando consideramos as dificuldades de acesso (e de pesquisa) a muitas dessas normas (especialmente as normas infralegais). Para que se possa compreender a regulação de medicamentos no Brasil é preciso colecionar um enorme conjunto normativo para o qual falta coesão e harmonia. Não tem havido preocupação com a construção de um ambiente regulatório claro, preciso e de fácil acesso e compreensão. Esse mosaico fragmentado e não-sistêmico de normas, muitas vezes de difícil compreensão para o setor regulado e para as próprias autoridades estatais, não propicia uma regulação eficiente,

tanto do ponto de vista da Administração Pública como dos atores econômicos ou da própria sociedade consumidora desses produtos.

É preciso reconhecer que a Anvisa vem desenvolvendo importante esforço para o aperfeiçoamento dos seus processos regulatórios, em especial sobre a produção de normas. As discussões realizadas na consulta pública para a edição de uma resolução sobre boas práticas regulatórias na Anvisa evidenciaram a relevância desse eixo regulatório na qualidade da regulação em geral. É evidente que investir no aperfeiçoamento e qualificação dos processos regulatórios representa medida relevante, que conta com o amplo apoio da sociedade (Consulta Pública da Anvisa nº 13/2013)⁶. Os esforços regulatórios da Anvisa e dos demais órgãos relacionados à regulação de medicamentos no Brasil seria potencializado se houvesse uma revisão legislativa do quadro legal que conforma o setor.

Nesse sentido, o Congresso Nacional precisa desenvolver a consolidação e atualização das leis federais que oferecem os princípios e diretrizes da regulação de medicamentos no país. Tal processo de revisão legislativa deve ser precedido de um diagnóstico preciso sobre os principais aspectos a serem atualizados e, principalmente, deve contar com ampla participação da sociedade, para que todos os pontos relacionados ao tema sejam debatidos e considerados.

III. ESTRUTURA REGULATÓRIA ESTATAL

Um dos principais eixos regulatórios do mercado de medicamentos no Brasil é aquele que podemos denominar de estrutura regulatória estatal. Atualmente a estrutura estatal conta com um conjunto expressivo de diferentes instituições ligadas à administração direta e indireta dos níveis federal, estaduais e municipais. Essa organização administrativa começou a ser delineada após a promulgação da Constituição de 1988, que definiu que cuidar da saúde, inclusive as ações de vigilância sanitária, é competência comum dos três níveis federativos. A partir daí, União, Estados e Municípios organizaram suas estruturas administrativas para a regulação sanitária, englobando a regulação sobre o mercado de medicamentos.

Embora em termos de produção normativa exista uma competência proeminente da União, no que se refere à execução das ações de vigilância e fiscalização na ponta, as competências são bastante descentralizadas para Estados e Municípios que as executam por meio de suas vigilâncias sanitárias estaduais e municipais. Essa descentralização regulatória engloba inspeções a estabelecimentos, fiscalização da distribuição de produtos, fiscalização do comércio va-

⁶ Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2013, 26 de abril). *Consulta Pública nº 13*. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/regulacao+sanitaria/assuntos+de+interesse/consultas+publicas/assuntos+de+interesse/consultas+publicas+encerradas/2013-1/2013042913>

rejista, aplicação de penalidades, dentre outras ações essenciais para a eficácia da política de regulação de medicamentos.

No cenário de federalismo cooperativo no campo da vigilância sanitária, compete à União o papel de coordenar o SNVS de forma a dotá-lo de eficácia e harmonia regulatória. Para exercer esse papel, a União conta com o Ministério da Saúde, gestor nacional do SUS e responsável pela definição da Política Nacional de Medicamentos⁷, e com a Anvisa, que tem competência institucional de executar as ações de vigilância sanitária no nível federal, incluindo competências de normatização, fiscalização, aplicação de penalidades, concessão de registros e licenças e indução do setor. O fortalecimento institucional da Anvisa, desde a sua criação, reflete a importância de sua função administrativa no âmbito do Estado brasileiro.

Apesar de a Anvisa possuir e concentrar grande parte da competência regulatória sobre medicamentos no Brasil, é imperioso apontar e ressaltar a existência e atuação de outros órgãos governamentais que regulam o setor com relação a alguns aspectos específicos, tendo em vista que o mercado de medicamentos engloba e movimentava diversas áreas do conhecimento e, conseqüentemente, diversos setores do Estado. Assim, a regulação de medicamentos no Brasil é determinada, ainda, por outras instituições federais, estaduais e municipais responsáveis por parcelas de competências regulatórias sobre o setor. No nível federal, o Ministério da Saúde, acima mencionado, contribuiu decisivamente para a formulação da Política Nacional de Medicamentos, definida por norma editada pelo Ministro da Saúde, que deve coordenar a execução desta Política em nível nacional. Ainda no Ministério da Saúde deve-se destacar a Comissão Nacional de Incorporação Tecnológica em Saúde (Conitec), responsável pela aprovação da incorporação de novas tecnologias (inclusive medicamentos) no sistema público de saúde. Destaque-se ainda no âmbito do Ministério da Saúde, a existência e atuação relevante do CNS, órgão participativo e deliberativo vinculado ao Ministério com importantes funções de fiscalização e formulação de políticas de saúde no país. Dentro do CNS deve-se dar destaque especial às atividades e competências regulatórias de sua Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep/CNS) e à rede de Comissões de Ética em Pesquisa (CEPs) por ele coordenada.

Outros órgãos e instituições federais não vinculados ao Ministério da Saúde também possuem competências legislativas regulatórias sobre o setor de medicamentos. É o caso do INPI, vinculado ao Ministério do Desenvolvimento, In-

⁷ MINISTÉRIO DA SAÚDE. (1998, 30 de outubro). *Política Nacional de Medicamentos aprovada pela Portaria n.º 3.916*. Recuperado de http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf

dústria e Comércio Exterior e responsável pela concessão de patentes no Brasil. É o caso também da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial que cuida de vários aspectos regulatórios do setor, inclusive o controle de preços.

Neste cenário, a Anvisa não pode ser vista como a única instituição responsável pelo setor de farmacêuticos, mas é evidente a sua posição privilegiada, uma vez que ela detém a competência para determinar a regulação deste mercado. Seu fortalecimento ao longo dos anos demonstra que a sua posição administrativa é incontestável e que ela tem desempenhado uma importante função de articulação dentro desse conjunto de instituições.

É importante notar que o desenho institucional de regulação de medicamentos no Brasil é inerente à própria divisão de competências administrativas nos Estados modernos. Esse cenário de conflitos institucionais está presente na maioria dos países que adotaram um modelo administrativo descentralizado, sendo possível falar em um campo de experiências comum sobre o tema e identificar boas práticas de articulação interinstitucional que podem ser estudadas e servirem de inspiração para a construção de novos mecanismos de articulação no Brasil, promovendo sinergia regulatória no nível federal.

Ressalte-se, ainda, a existência de vigilâncias sanitárias estaduais e municipais na estrutura regulatória estatal voltada ao setor de medicamentos. Essas estruturas, cada qual organizada de uma forma diferente, possuem competências regulatórias sobre o setor, em especial aquelas relacionadas à execução das normas federais. Torna-se fundamental, então, o papel de coordenação do nível federal que deve atuar na elaboração de normas e diretrizes para todo o sistema e no desenvolvimento de mecanismos de articulação interfederativa na execução da política nacional de vigilância sanitária. A descentralização de uma parte relevante das atividades regulatórias para as vigilâncias estaduais e municipais é importante para a melhoria da eficácia regulatória, em especial no que se refere às funções mais cotidianas que fazem parte do exercício da vigilância sanitária, tais como inspeções, emissão de licenças e certificados, entre outras.

Para que a descentralização seja possível, é necessária uma política voltada à qualificação e à recomposição permanente dos quadros da vigilância sanitária no país. Essa política deve conter um planejamento bem definido sobre o quadro institucional e de pessoal do SNVS, que compreenda inclusive o tipo de qualificação necessária para uma boa gerência de seus processos. Um quadro de pessoal qualificado e maior clareza a respeito dos serviços a serem prestados em cada uma das esferas federativas propiciarão ao SNVS uma maior agilidade regulatória e eficiência fiscalizatória, aumentando as possibilidades de delegação de poderes pela Anvisa para os estados e municípios, conforme inclusive está preconizado no Artigo 7º, Parágrafo 1º, da Lei nº 9.782/1999.

IV. CONVERGÊNCIA REGULATÓRIA E HARMONIZAÇÃO INTERNACIONAL

A globalização econômica teve como consequência prática a globalização de processos produtivos, resultando em intensa circulação de informações, bens e pessoas e no aprofundamento da interdependência entre os Estados nacionais e na descentralização da produção, agora espalhada por diversos Estados. Para esse movimento de globalização internacional de mercados, quanto maior for a uniformidade entre os diferentes ordenamentos jurídicos, maior será a velocidade da circulação dos bens, pessoas e informações. A descentralização da produção e a comercialização de produtos em escala global esbarram, historicamente, nas peculiaridades de cada ordenamento jurídico nacional, gerando uma intensa pressão para que esses Estados apresentem um ambiente mais atrativo para investimentos internacionais, especialmente através de processos de harmonização regulatória que ampliem as possibilidades de internacionalização. O desenvolvimento tecnológico e industrial de medicamentos não escapou a essas consequências, em especial no que concerne à pressão sobre os Estados nacionais para a uniformização regulatória visando a sua simplificação para fins de produção e comercialização em escala global.

Em paralelo à necessidade de uniformizar exigências regulatórias para expandir mercados, os esforços de harmonização também foram justificados pela prevenção a desastres como o da talidomida. A pesquisadora Jytte Lyngvig (2014, p. 47), em seu artigo, descreve o início do processo de harmonização regulatória na Europa a partir de 1975.

Outra possibilidade de articulação internacional de regulação sobre medicamentos encontra-se na convergência regulatória. A convergência regulatória é o processo pelo qual diferentes Estados nacionais adotam padrões convergentes de regulação, capazes de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos. Na convergência regulatória, os Estados mantêm a sua autonomia para, de acordo com suas peculiaridades, elaborarem suas normas. Ao realizar as suas políticas de regulação de medicamentos, os Estados consideram mecanismos regulatórios comuns, tais como a exigência de boas práticas de fabricação e os registros. Nesses casos, os diferentes países podem construir padrões regulatórios convergentes que permitam a chamada convergência regulatória e, assim, conseqüentemente, admitem a existência de reconhecimento recíproco de certas práticas regulatórias. Por meio de diálogo positivo entre as diferentes autoridades regulatórias, com trocas de informações sobre as práticas internacionais, busca-se construir padrões.

Tanto para a harmonização quanto para a convergência é evidente a importância da OMS atuando como catalizadora desse processo de articulação entre as agências de referência, facilitando as trocas de conhecimentos recíprocos e possibilitando não só a comunhão de conhecimentos (knowledge sharing) e informação, mas também a troca de formas de fazer (work sharing). A política

de regulação de medicamentos brasileira deve considerar a harmonização e a convergência regulatória como eixos ordenadores de suas práticas regulatórias e reforçar a participação ativa da Anvisa nos fóruns internacionais. Sua atuação firme é indispensável para pautar o tema na agenda dos organismos multilaterais em que participa e, sobretudo, para promover o real envolvimento da OMS.

V. PATENTES E SAÚDE PÚBLICA

Sem dúvida alguma, a proteção à propriedade industrial é um dos eixos regulatórios mais sensível na política de regulação de medicamentos. A proteção da propriedade intelectual no Brasil sofreu muitas alterações após a incorporação do TRIPS no ordenamento jurídico nacional, com grande impacto para a regulação nacional de medicamentos como um todo. O artigo de Prasanth (2014, p. 121) mostra como na Índia esse processo de incorporação foi mais gradual, o que resultou em certas vantagens para o mercado nacional indiano e para o sistema público de saúde.

A Lei de Propriedade Intelectual (LPI⁸) vigente no Brasil, baseada nos dispositivos do TRIPS, passou a conceder o patenteamento de elementos, substâncias e produtos químicos, farmacêuticos e alimentares que, antes de 1996, não eram protegidos. Essa mudança alterou o cenário brasileiro, exigindo maior capacidade das instituições responsáveis para responder ao crescimento das demandas patentárias. Ao INPI foi dada total autonomia para analisar e decidir pela concessão de patentes no Brasil por meio dos requisitos de patenteabilidade, mas não houve um fortalecimento institucional correspondente.

Em 2001, com a introdução do Artigo 229-C na LPI, passou-se a exigir a **anuência prévia** da Anvisa aos pedidos de patenteamento de medicamentos feitos ao INPI. Ora, a existência de duas instituições governamentais para autorizar a concessão de patentes exige o desenvolvimento de uma articulação entre elas, que deve ser permanente e coordenada. A desarticulação entre estas duas instituições tende a aumentar o tempo de conclusão do processo de patenteamento, com impactos econômicos e científicos. Somente a partir da promulgação da RDC nº 21/2013⁹ é que, aparentemente, se conseguiu a articulação necessária, uma vez que a Anvisa passou a analisar apenas os pedidos de patente em que a molécula do processo de patente fosse análoga a produtos que já eram proibidos no país ou nos casos de substâncias que pudessem se transformar em medicamentos

⁸ Brasil. (1996, 14 de maio). Lei nº 9.279. Regula os direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. *Diário Oficial da União*, (93), 1-14, 15 de maio de 1996, seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm

⁹ Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2013, 10 de abril). *Resolução-RDC nº 21*. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/800267004fb78790ac99fd9a71dccc661/RDC+21.13+Alter+a+RDC+45.pdf?MOD=AJPERES>

considerados estratégicos para a saúde pública. Tal resolução demonstrou um amadurecimento tanto da Anvisa como do INPI para atender aos deveres legislativos e ao mesmo tempo preservar a independência de cada entidade nas suas respectivas especialidades. Assim, ao mesmo tempo em que se manteve a **anuidência prévia** da Anvisa sobre aspectos sanitários da patente, o processo ficou mais racional, focado no risco e no impacto do produto sobre a saúde pública. A tendência é a de que esse processo se torne mais rápido e eficiente. Além disso, será necessário fortalecer o quadro institucional e funcional do INPI, de modo a atender rapidamente o número crescente de processos pendentes.

No campo das patentes, de um lado, as detentoras de patentes devem observar um comportamento ético, evitando o uso abusivo ou distorcido do mecanismo para perpetuar o monopólio no comércio de medicamentos, especialmente daqueles com relevante inserção no campo da saúde pública. De outro lado, o poder público deve manter-se atento ao sistema de proteção da propriedade industrial para possibilitar o desenvolvimento de novos e inovadores fármacos, adotando as medidas legais existentes para coibir práticas danosas para a saúde pública.

VI. PESQUISA CLÍNICA

Um dos eixos da política de regulação de medicamentos brasileira que mais causa controvérsias, pela sensibilidade dos temas que abarca, é o das pesquisas clínicas em seres humanos. Vários aspectos regulatórios merecem reflexão permanente da sociedade brasileira para que se possa criar um padrão regulatório capaz de balancear as necessidades de proteção dos sujeitos de pesquisa com as necessidades de comprovação científica de eficácia terapêutica dos novos medicamentos.

A Conep é o órgão nacional de coordenação do sistema brasileiro de regulação de pesquisas clínicas e conta com órgãos locais e/ou regionais descentralizados, denominados Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), credenciados pela comissão para a execução das diretrizes normativas nacionais por ela emanadas. Assim, no Brasil, toda pesquisa que envolva seres humanos deve ser submetida à apreciação do Sistema CEP/Conep. Tal sistema utiliza mecanismos de inter-relacionamento entre os órgãos, visando a proteger os participantes da pesquisa de forma coordenada e descentralizada por meio de um processo de acreditação.

A opção brasileira de diferenciar pesquisas e exigir que algumas delas sejam obrigatoriamente submetidas diretamente à Conep, enquanto outras tramitam pelos CEPs locais, deve ser analisada à luz das reais necessidades regulatórias, como aponta Werner (2014, p. 427) em seu artigo. A qualificação dos comitês de ética locais poderia possibilitar uma maior descentralização da análise dos processos, gerando mais eficácia regulatória. Não há dúvida, entretanto, a respeito da necessidade de uma regulação geral aplicável a todo o Brasil, da supervisão do sistema e da existência de um órgão de análise recursal de todos os processos.

Também deve-se considerar a regulação referente aos conflitos de interesses que podem advir das pesquisas clínicas. Como apontado por Werner (2014, p. 427), Laude (2014, p. 187) e Kastler (2014, p. 365), a regulação de medicamentos deve dedicar especial atenção para evitar conflitos de interesses entre pesquisadores, agentes públicos estatais e a indústria farmacêutica durante o processo de pesquisa clínica. Transparência, informações acessíveis, controle social, entre outros expedientes regulatórios são fundamentais para que se alcance um bom equilíbrio entre os diversos interesses envolvidos na realização de pesquisas clínicas.

Outro aspecto relevante que deve ser discutido com maior atenção pela sociedade brasileira refere-se ao uso de placebo nas pesquisas clínicas. A Conep, em consonância com a Declaração de Helsinque, adota uma postura mais rígida para restringir ou até proibir o uso de placebo em pesquisas clínicas com seres humanos. As agências reguladoras dos Estados Unidos, Europa e Japão são mais abertas à aceitação do uso de placebos em pesquisas clínicas produzidas em seus países. Encontrar o equilíbrio entre a proibição do uso de placebo e os possíveis critérios de permissão é um desafio regulatório a ser constantemente refletido na regulação nacional, como referenciado por Werner (2014, p. 427), Kastler (2014, p. 365) e Prasanth (2014, p. 121).

Esses e outros aspectos relacionados com as pesquisas clínicas devem ainda considerar a necessidade de a regulação nacional estar em harmonia com as regulações e práticas internacionais, de modo a possibilitar o ingresso no Brasil de produtos que já foram testados em outros países. Assim, a Anvisa deve desenvolver importantes esforços no sentido de validar pesquisas clínicas que tenham sido aprovadas em agências acreditadas como a europeia ou a japonesa, por exemplo.

VII. REGULAÇÃO SANITÁRIA DA VIGILÂNCIA PÓS-MERCADO

O papel da vigilância sanitária após a entrada do medicamento no mercado merece ser destacado. No Brasil, dá-se muita relevância para os controles pré-mercado, tais como registro, boas práticas, controle de preços, e pouca importância para uma área regulatória fundamental, que é a da vigilância sanitária pós-mercado.

A regulação de medicamentos pós-mercado engloba a notificação de efeitos adversos, a realização de testes dos produtos colocados no mercado, o controle da publicidade, tanto direcionada a consumidores quanto a prescritores, os conflitos de interesses que essa publicidade pode ensejar, o preço dos medicamentos em todos os momentos da cadeia produtiva, o combate à comercialização de medicamentos falsificados e/ou contrabandeados (Gostin, Forzley, & Page, 2014, p. 247), a qualidade da realização dos estudos de Fase IV e, ainda, a eficácia da rede de farmacovigilância, incluindo a rede de laboratórios.

No que concerne à publicidade de medicamentos, é necessário considerar que, no Brasil, apenas os medicamentos isentos de prescrição médica podem ser objetos de publicidade. Isso faz com que boa parte da publicidade seja dirigida a médicos prescritores, inclusive com possibilidades de conflitos de interesses bastante evidentes, como bem salientado por Laude (2014, p. 187). Como se trata de uma publicidade focada, de menor alcance, ela fica mais afastada dos controles institucionais regulares de publicidade, o que requer atenção redobrada dos órgãos controladores diretamente ligados à regulação de medicamentos. Além disso, o controle das informações da bula e rotulagem deve ser objeto de intensa fiscalização de mercado, para evitar abusos e desinformação aos consumidores.

VIII. REGISTRO DE MEDICAMENTOS

O registro é, sem dúvida alguma, um dos principais instrumentos de regulação do mercado de medicamentos em todo o mundo. A regulação brasileira sobre registros de medicamentos é bastante complexa e fragmentada. Mesmo considerando que as características dos produtos justificam a complexidade/fragmentação do processo de registro, é preciso aperfeiçoar o acesso dos interessados às informações relacionadas ao registro de medicamentos no país. Atualmente, as normas não são disponibilizadas em um sistema que possibilite saber se elas ainda vigoram ou não, bem como não são apresentadas de forma organizada nos *sites* da Anvisa e dos demais órgãos envolvidos.

A divisão dos procedimentos por cada tronco farmacêutico (fitoterápicos, biológicos, genéricos, novos etc.) auxilia na organização e análise dos dados pela autoridade reguladora. No entanto, a falta de padronização entre as normativas produzidas para cada tipo farmacêutico pode levar a algumas impropriedades regulatórias. Assim, comparando-se os procedimentos de registro exigidos para os medicamentos genéricos com aqueles exigidos para os medicamentos similares pode-se perceber a enorme semelhança deles, tornando quase natural a união de ambos em um mesmo procedimento de registro. Isso poderia ser objeto de uma análise mais aprofundada pelas autoridades reguladoras para, talvez, identificar o procedimento comum necessário para o registro de todos os medicamentos, e aquele que é específico para cada tipo de medicamento.

IX. PARTICIPAÇÃO

No que se refere à participação da comunidade na política de regulação de medicamentos no Brasil, percebe-se que a atual organização da dinâmica regulatória ainda deixa muito a desejar em termos de existência de instituições e processos formais eficientes para promover a participação substantiva da sociedade na regulação do setor, conforme apontado por Coutinho e Mizziara (2014, p. 305). Sabe-se, contudo, que o diálogo e a discussão sobre as políticas públicas, mediante a possibilidade de apresentação de argumentos, pleitos

e justificativas por todos os cidadãos afetados por elas, são imprescindíveis. Para tanto, deve haver espaços em que os atores sociais implicados possam expor suas demandas e participar do processo deliberativo. Espera-se que a participação desses atores sociais não seja meramente formal, e isso requer o enfrentamento das tarefas para a construção de desenhos institucionais que assegurem, também, a transparência e a *accountability*.

Os atuais desenhos institucionais utilizados, como as audiências e consultas públicas, ouvidorias, conselho consultivo, câmaras setoriais, agenda regulatória, dentre outros, devem ser constantemente avaliados em sua eficácia e efetividade com relação a uma participação da sociedade em consonância com a diretriz constitucional estabelecida no Artigo 198 da Constituição Federal. Coutinho e Miziara identificaram a falta de efetividade dos instrumentos institucionais de participação social, transparência e *accountability* utilizados pela Anvisa, concluindo que

Todos esses instrumentos previstos utilizados por essa agência reguladora, apesar de potencialmente poderosos, apresentaram indícios de incapacidade de assegurar os objetivos para os quais foram criados, exceto o Conselho Consultivo, que foi o único que apresentou indícios de efetividade. A principal razão para os problemas de efetividade dos instrumentos previstos pela Anvisa residiu na falta de informações sobre seus usuários e sobre o conteúdo e efeitos de sua participação, o que, no mais das vezes, provoca um déficit de transparência na atuação dessa agência reguladora. (Coutinho, Miziara, 2014, p. 332)

Certamente que o desenvolvimento desses desenhos institucionais participativos mostra-se um dever essencial a ser assumido pelas autoridades reguladoras brasileiras, para que passem a ser efetivamente democráticos e participativos.

X. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A política de regulação de medicamentos no Brasil possui aspectos extremamente avançados que devem ser reforçados e incentivados. De outro lado, existem alguns desafios regulatórios que exigem um esforço coletivo para o seu enfrentamento e para a busca de soluções inovadoras e eficazes que contribuam para uma regulação que possa, a um só tempo, garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e possibilitar um ambiente regulatório estável que permita o desenvolvimento de novas tecnologias em bases éticas e comercialmente viáveis.

Este trabalho tem como objetivo levantar algumas dessas questões, apontando para possíveis caminhos que devem ser trilhados para o aperfeiçoamento regulatório do setor de medicamentos no Brasil.

Referências

- Coutinho, Diogo R., Miziara, Nathália. (2014). Participação social, transparência e *accountability* na regulação sanitária da Anvisa. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Gostin, Lawrence O., Forzley, Michele, & Page. Joseph A. (2014). A U.S. Perspective on falsified and sub-standard medicines. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Kastler, Florian. (2014). The regulatory framework of clinical trials in France and in the European Union. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Laude, Anne. (2014). Conflicts of interest in health law in France. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Lyngvig, Jytte. (2014). The bumblebee which flies or how the development of the European Medicines Regulatory Network might inspire the considerations for the drug registration reform within Brazil. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Prasanth, K. S. (2014). Regulatory policy on Indian pharmaceuticals. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Werner, Michael J. (2014). Human subject protections in the United States: a model for Brazil? In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- WHO – World Health Organization. (2004). *The world medicines situation*. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s616oe/s616oe.pdf>
- _____. (2011). Who Medicines Regulatory Package. A Collection of Tools for Medicines Regulatory Authorities. *Regulatory Support Series*, n. 14. Recuperado de <http://infocollections.org/medregpack/interface/home.htm>



Drugs regulation in Brazil: challenges in the context of a globalized world

Fernando Mussa Abujamra Aith^I
Ana Carolina Navarrete M. F. da Cunha^{II}
Felipe Angel Bocchi Castellaro^{III}
Darnise Francinne Lopes Soares^{IV}
Sueli Gandolfi Dallari^V

^I Professor at the Department of Preventive Medicine of the College of Medicine of Universidade de São Paulo. Vice Scientific Coordinator of the Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

^{II} Master candidate at the College of Law of Universidade de São Paulo. Researcher of the Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

^{III} Graduation student at the College of Law of Universidade de São Paulo. Researcher of the Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

^{IV} Pharmaceutical. Researcher of the Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

^V Full Professor of the College of Public Health of Universidade de São Paulo. Scientific Coordinator of the Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

I. INTRODUCTION

Medicines are essential products to guarantee the health of people in any place on the planet, which makes the medicines market an extremely globalized one. Although the consumption and the need for medicines are global, the production of medicines in the world is a highly concentrated activity, with over 90% produced in a few developed countries. Approximately two thirds of the value of medicines produced worldwide are accounted for by companies in just five countries: United States of America, USA, Japan, Germany, France, and the United Kingdom (WHO, 2004).

The importance of medicines for global health motivated the World Health Organization (WHO) throughout its existence to edit many guidelines for the member States of the Organization concerning the regulation of production and sales of medicines. These international guidelines serve as important driving forces for the members States of the WHO to develop regulatory policies on medicines. Adequate regulation in the pharmaceutical sector may contribute to the increased access of patients to safe, efficient, and quality medicines, in addition to reinforcing the confidence of citizens in the health system on the whole and creating stable conditions for the sales of medicines (WHO, 2011).

Aware of the importance of controlling this market in order to protect individual and collective health, national States have been developing relatively comprehensive regulatory policies, which involve everything from the creation of specific governmental agencies for the regulation of medicines to the approval of an extensive legal and regulatory framework for market control.

In Brazil, the regulatory policy on medicines has been steadily developed through the definition of specific regulatory institutions and the shaping of an ample legal and regulatory framework to regulate the sector. The creation of the Brazilian National Surveillance Agency (original in Portuguese: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) in 1999 represented a major organizational advancement in terms of successfully concentrating a majority of the regulatory aspects of the medicines sector and centralizing various regulatory competencies related to the health aspects of these products. Anvisa, constituted as a special self-governed institution of Brazil with some legal guarantees of protection of its autonomy, is the legal coordinator of the Brazilian National System of Health Surveillance (original in Portuguese: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS), and its competencies include legal regulation and surveillance of medicines for human use, their active substances, and other supplies, processes, and technologies. This institutional design has given the country a strong regulatory potential concerning the national pharmaceutical sector. In order to fully use this potential, it is necessary to constantly evaluate the regulation policy on medicines in effect in the country, in order to improve the SNVS in terms of sector regulation.

Although Anvisa has focused a large part of its regulatory competencies in the medicines sector, the regulation of the sector on the whole is still in the hands of various governmental institutions, which form a complex institutional mosaic that is hard to govern. Thus, the competencies of the regulation of the medicines market are shared by institutions such as the National Health Council (original in Portuguese: Conselho Nacional de Saúde – CNS), the Ministry of Health, the National Intellectual Property Institute (original in Portuguese: Instituto Nacional de Propriedade Intelectual – INPI), the National Department of Consumer Protection at the Ministry of Justice, and Anvisa, among others. Therefore, there are many regulatory institutions that permanently enforce governmental advocacy efforts.

Another characteristic of medicines regulation in Brazil that draws attention is the outdated and fragmented legal base. The main federal laws that regulate the sector date to the 1970s (Laws n. 5.991/1973¹; 6.360/1976² and 6.437/1977³), therefore predating the creation of the Brazilian Unified Public Health System (original in Portuguese: Sistema Único de Saúde – SUS) (Federal Constitution of 1988⁴ – FC) and of Anvisa and SNVS (Law n. 9.782/1999⁵). Aside from an inadequate dialog with the new health system created through the 1988 Constitution, the medicines market in Brazil and worldwide was altered significantly in the past forty years, whether through scientific and technological innovations in the sector, the speeding up of the process of intense globalization of this essential market, or the expansion of the consumer market with higher share in the regulatory dynamics.

Against this backdrop and taking account of the results of research conducted on the regulation of medicines in Brazil and in the globalized world, in part developed in the various chapters of this book, this paper presents

¹ Brasil. (1973, 17 de junho). Lei nº 5.991. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm

² Brasil. (1976, 23 de setembro). Lei nº 6.360. 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. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm

³ Brasil. (1977, 20 de agosto). Lei nº 6.437. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 24 de agosto de 1977. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6437.htm

⁴ Brasil. (1988, 05 de outubro). Congresso Nacional. Constituição da República Federativa do Brasil promulgada em 5 de outubro de 1988. *Diário Oficial da União*. Retrieved from https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm

⁵ Brasil. (1999, 26 de janeiro). Lei nº 9.782. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm

the principle regulatory challenges to be faced by Brazil in order to improve its regulations. The conducted analysis identified eight main regulatory topics that should be considered in the process of evaluation and improvement of the normative and institutional framework of the regulation of medicines in Brazil. Below, each one of these regulatory topics is analyzed with respect to its main aspects, such as to highlight the challenges to be faced in order to improve national regulation and point out the possible paths that could be taken by Brazil in the search of higher efficiency and quality of regulations.

II. REGULATORY FRAMEWORK AND REGULATORY PROCESSES

The first analyzed regulatory topic, which is worthy of mention, comprises the current regulatory framework, which frames the regulation on medicines in the country. The pharmaceutical sector is a typical example of a topic that requires extensive regulation from the State, in order to establish legal rules that would guide health surveillance, so that its goals of preventing risk and protecting the collective safety can be achieved.

The regulation on medicines in Brazil is based on a set of laws from the 1970s. The federal laws that form the health regulation of the sector, due to predating the creation of SUS, also do not organize the state activity in a harmonious manner and with clear directives in order to comply with the current democratic framework of Brazil. As a result of being out-of-date, the various bodies of Executive Power responsible to some extent for health surveillance in the country produce many regulatory provisions.

Although it can be said that regulatory standardization by the Executive Power is compliant with the competencies established by Laws n. 5.991/1973, 6.360/1976, 6.437/1977 or 9.782/1999, it is clear that this context may result in questions about whether some of them are in accordance with the constitutional principle of legality, since the Executive Branch ends up innovating in its regulatory activity.

The organization of the Brazilian regulatory framework related to medicines regulation should be an aspect considered by society, members of Congress, and managers of the health system. The conducted regulatory research points to a possibility of consolidating a large part of the current laws that regulate the matter such as to create one stable framework that guides the regulation of the whole sector. The abundance of federal laws, decrees, and resolutions of Anvisa on the topic does not contribute to effective regulation of the sector, especially in consideration of the difficulties of access (and research) to many of these standards (especially regulatory standards). In order to understand medicines regulation in Brazil, it is necessary to search for and collect a vast

set of regulations, for which there is a lack of cohesion and harmony. There is a clear absence of concern about building a clear regulatory environment, which is precise and easy to access and understand. These characteristics turn the Brazilian regulatory framework targeted at state regulation on medicines into a fragmented and non-systematic mosaic of standards, which are often hard to understand for the regulated sector and even the state authorities. This regulatory reality does not appear to be ideal for efficient regulation, both from the point of view of Public Administration and from that of economic players and even the consumers of these products.

Anvisa is making an important effort to improve its regulatory processes, especially with respect to the issuing of regulations. In this sense, the discussions in the public consultation on the issuance of a resolution on good regulatory practices at Anvisa made the relevance of this regulatory topic clear for the quality of regulation in general. It is evident that investing in improvement and qualification of regulatory processes represents a relevant measure, which is amply supported by society (Public Consultation of Anvisa 13/13⁶). The regulatory efforts of Anvisa and other bodies related to the regulation of medicines in Brazil would also be qualified if there were legislative revisions of the legal framework in compliance with the sector.

In this sense, an effort of the National Congress in order to develop consolidation and updating of federal laws that provide the principles and directives for the regulation of medicines in the country appears to be fundamental. This process of legislative revision should be preceded by a precise diagnosis of the principal aspects to be updated and, above all, should amply engage society, so that all aspects related to the topic can be debated and considered.

III. STATE REGULATORY STRUCTURE

One of the principal regulatory topics of the medicines market in Brazil is the topic that we could call state regulatory structure. Currently the state structure comprises a significant number of various institutions connected to the direct and indirect Administration at federal, state, and municipal levels. The current state administration organization with regulatory competencies covering the medicines sector began to be delimited after the proclamation of the 1988 Constitution, which defined that taking care of health, which includes health surveillance, is a common competency of Brazilian three federative

⁶ Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2013, 26 de abril). *Consulta Pública n° 13*. Retrieved from <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/regulacao+sanitaria/assuntos+de+interesse/consultas+publicas/assuntos+de+interesse/consultas+publicas+encerradas/2013-1/2013042913>

levels. Based on that, the Federal Government, States, and Municipalities organized their administrative structures for health regulation, including the regulation of the medicines market.

Although in terms of regulatory production, there is a preeminent and more centralized competency of the Federal Government, the execution of surveillance and monitoring are competencies that are relatively decentralized towards States and Municipalities, which execute them through their state and municipal health surveillance agencies. This regulatory decentralization comprises inspections of establishments, control of product distribution, control of retail sales, application of fines, among other regulatory actions essential for efficacy of the medicines regulation policy.

On this scene of cooperative federalism in the field of health surveillance, the Federal Government has the role of coordinating the SNVS so as to ensure its efficacy and regulatory harmony. To exercise this role, the Federal Government has the Ministry of Health, a national administrator of the SUS responsible for defining the National Drug Policy⁷, and together with the Anvisa, which has institutional competency to execute health surveillance actions at federal level, including the competencies of standardization, control, application of fines, granting of registrations and licenses, and motivation of the sector. The institutional growth of Anvisa since its creation reflects the importance of its administrative function within Brazil.

In addition to Anvisa having and concentrating a large part of the regulatory competency on medicines in Brazil, it is imperative to mention and emphasize the existence and performance of other governmental bodies that regulate the sector in terms of some specific aspects, since the medicines market comprises and involves various areas of knowledge and, consequently, various sectors of the State. Thus, the medicines regulation in Brazil is determined, additionally, by other federal, state, and municipal institutions responsible for areas of regulatory competencies in the sector. At the federal level, the Ministry of Health mentioned above decisively contributed to the creation of the National Drug Policy, defined by the standard edited by the Ministry of Health, which should coordinate the execution of this Policy at the national level. In addition, it is worth mentioning the National Commission for Incorporation of Technology in Health (original in Portuguese: Comissão Nacional de Incorporação Tecnológica em Saúde – Conitec), as part of the Ministry of Health, which is responsible for the approval of the in-

⁷ MINISTÉRIO DA SAÚDE. (1998, 30 de outubro). *Política Nacional de Medicamentos aprovada pela Portaria n.º 3.916*. Retrieved from http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf

corporation of new technologies (including medicines) in the public health system. In addition, within the Ministry of Health, it is worth mentioning the relevant existence and performance of the CNS a participative and deliberative body linked to the Ministry of Health, with important functions of control and design of health policies in the country. Special emphasis within CNS should be given to the activities and regulatory competencies of its National Research Ethics Committee (original in Portuguese: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep/CNS) and the network of Research Ethics Committees (original in Portuguese: Comissões de Ética em Pesquisa – CEP) that it coordinates.

Other federal bodies and institutions not connected to the Ministry of Health also have legislative regulatory competencies in connection with the medicines sector. This is the case with the INPI, connected to the Ministry of Development, Industry, and Foreign Commerce, which is responsible for granting patents in Brazil. This is also the case with the Drug Market Regulation Chamber (original in Portuguese: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED), an interministerial body that takes care of various regulatory aspects of the sector, including price control.

Against this backdrop, Anvisa cannot be seen as the sole institution responsible for the pharmaceutical sector, but its privileged position is evident, since it has the competency to determine the regulation of this market, even with respect to topics indirectly connected to pharmaceutical regulation, such as clinical research or patient registry. The consolidation of Anvisa throughout the years shows that its administrative position is indisputable and that it has performed an important coordinating function among these institutions.

The existence of various state bodies and institutions with regulatory competencies for the medicines sector is a complexity factor to be considered. Although such administrative organization is not, in itself, a problem to be faced, many problems can come from this setup if such institutions are not duly coordinated in terms of the definition of competencies and coordination of processes.

It is important to note that the institutional design of the regulation of medicines in Brazil is inherent to the actual division of administrative competencies in modern States. This backdrop of institutional conflicts is present in most of the countries that adopted a decentralized administrative model, and it is possible to speak of a common area of experience in the matter and also to identify good practices of inter-institutional coordination that may be studied as inspiration for the construction of new coordination mechanisms in Brazil, so that the Ministry of Health, Anvisa, INPI, CMED, and others are able to coordinate their activities in search of regulatory synergy at the federal level.

Additionally, we point out the existence of state and municipal health surveillance in the state regulatory structure surrounding the medicines sector, with each federal entity having autonomy to organize its structure as it judges to be more appropriate. These state and municipal structures, each organized in a different way, have broad regulatory powers over the sector, and especially the competencies related to the enforcement of federal standards.

In this federal institutional fragmentation scenario, the role of coordinating the federal level becomes critical and should focus on the development of standards and guidelines for the entire system and the development of mechanisms of inter-federal coordination in the implementation of national health surveillance policy. The decentralization of a relevant part of the regulatory activities to state and municipal surveillance proves a key to improving regulatory effectiveness, particularly in relation to the most everyday functions that are part of the exercise of surveillance, such as inspections, issuance of permits and certificates, among others.

For decentralization to be possible, it is imperative to have a policy aimed at qualification and permanent reshaping of the health surveillance frameworks in the country. This policy should contain a well-defined plan for the institutional framework and personnel of Brazilian national surveillance system – SNVS –, comprising planning that includes the type of qualification needed for proper management of its processes. In the same sense, the qualification of the staff and services at the federal, state, and municipal levels will allow SNVS greater regulatory agility and control efficiency, increasing the possibilities of Anvisa to delegate power to states and municipalities pursuant to Article 7, Paragraph 1, of Law n. 9.782/1999.

IV. REGULATORY CONVERGENCE AND INTERNATIONAL HARMONIZATION

The practical consequence of economic globalization was the globalization of production processes, resulting in an intense circulation of information, goods and people, in deepening interdependence between national states and decentralization of production, now spread over several states. For this movement of international globalization of markets to occur, the greater uniformity among the different jurisdictions, the greater will be the speed of the circulation of goods, people, and information. The decentralization of production and the marketing of products on a global scale bumps, historically, on the peculiarities of each national legal system, generating intense pressure on those states to present a more attractive environment for foreign investment, especially through a process of regulatory harmonization that expands the possibilities for harmonization and internationalization of the actual production processes. The technological and industrial medicines development has

not escaped such consequences, especially with regard to pressure on nation states to standardize regulatory uniformity, aiming for innovation, production, and marketing on a global scale.

Alongside the need to standardize regulatory requirements to expand markets, harmonization efforts were also justified by the prevention of disasters like thalidomide. The paper of Jytte Lyngvig (2014, p. 65) published in this book demonstrates how the regulatory harmonization process began in Europe, having its first activities in 1975.

Another possibility of coordinating international regulation of medicines is regulatory convergence. Regulatory convergence is the process by which the regulations of different nation states adopt convergent regulatory standards, which ensure the quality, safety, and efficacy of the products. In regulatory convergence, the states retain their autonomy to develop converging standards and regulatory processes that consider regulatory mechanisms such as the requirement of good manufacturing practices, the provision of registrations, supervision of production, certification and control of the dispensation, among other regulatory practices. When performing their policies of drug regulation, the states consider common regulatory mechanisms, such as the requirement of good manufacturing practices and records. In such cases, different countries can build converging regulatory standards that allow the so called regulatory convergence and therefore admit the existence of mutual recognition of certain regulatory practice. In the event of regulatory convergence, we work towards creating patterns of convergence to be followed by States. In the event of harmonization, there should be general rules that can be standardized globally.

Whichever option, it is evident that the WHO plays an important role as a catalyst of this process of coordination among the referenced agencies, facilitating the mutual exchange of knowledge and enabling not only knowledge and information sharing, but also work sharing. It is clear that the Brazilian regulatory policy should consider regulatory harmonization and convergence as the main topics of their regulatory practices, actively participating in international forums on the subject and acting firmly in order for the topic to be regulated within multilateral participating bodies. Reinforcing Anvisa's participation on international regulatory forums is important to put in place the regulatory agenda for medicines, in particular together with the WHO.

V. PATENTS AND PUBLIC HEALTH

Without any doubt, industrial property protection is one of the most sensitive regulatory topic in drug regulatory policy. The protection of intellectual property in Brazil underwent many changes after the incorporation of TRIPS in national law, with great impact on the national regulation of medicines as a

whole. Brazil incorporated, and somehow harmonized with the international regulation on drug patents, the international standards of patent protection and those of developed countries rapidly in its legislation. The paper of Prasanth (2014, p. 155) in this book shows how in India this harmonization process was more gradual, resulting in some advantages for the Indian domestic market and the public health system.

The Intellectual Property Law (original in Portuguese: Lei de Propriedade Industrial – LPI⁸) prevailing in Brazil was based on the provisions of TRIPS and granted the patenting of elements, substances and chemicals, pharmaceuticals and food products, which before 1996 were not protected. This shift has changed the Brazilian scene, requiring greater capacity of institutions responsible for responding to the growth of patent claims. INPI was given complete autonomy to analyze and decide on the granting of patents in Brazil through the patentability requirements, but there was no corresponding institutional solidification.

Moreover, under the intellectual property protection of pharmaceuticals, we find again the problems of the relationship of the governmental bodies responsible for its regulation and execution since the change to the LPI (with introduction of Article 229-C), which imposed the **prior consent** of Anvisa for drug patent applications submitted to INPI. The existence of two government institutions to authorize the granting of drug patents requires the development of a link between these institutions that must be permanent and coordinated. Lack of coordination between these institutions could increase the time required for the process of patenting to complete, with economic and scientific impacts.

This conflict of competencies was apparently resolved only after the enactment of RDC n. 21/2013⁹, since Anvisa began considering that it would only analyze patent applications on two occasions: when the molecule of the patent process is analogous to products already prohibited in the country; or in the case of substances which may become drugs considered strategic to public health. In theory, this resolution showed a maturing both of Anvisa and of INPI to meet legislative duties while preserving the independence of each of these entities in their respective areas of specialization.

⁸ Brasil. (1996, 14 de maio). Lei nº 9.279. Regula os direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. *Diário Oficial da União*, (93), 1-14, 15 de maio de 1996, seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm

⁹ Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. (2013, 10 de abril). *Resolução-RDC nº 21*. Retrieved from <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/800267004fb78790ac99fd9a71dcc661/RDC+21.13+Alter+a+RDC+45.pdf?MOD=AJPERES>

The delineation of the role of Anvisa in the patent granting process was an important regulatory advancement. While maintaining this important analysis of Anvisa about the health aspects of patents, the analysis process becomes more rational, focusing on risk and on impact of the product on public health. The tendency is for the process to become faster and more efficient.

However, it should be noted that the **prior approval** of Anvisa is not the main factor of delay in the process of patenting (despite its influence on this). The main reason continues to be the inability of Brazil to prioritize this topic on its political agenda, as this is done in the developed countries, and to consolidate the institutional and functional framework of INPI in order to quickly process the increasing number of pending cases.

In the field of patents, on one hand, patent holders must observe the ethical use of this right, avoiding the abusive or distorted use of the mechanism to perpetuate a monopoly in the trade of drugs, especially those with significant presence in the field of public health. On the other hand, the government should be vigilant towards the protection system for industrial property, enable the development of new and innovative drugs, and at the same time avoid the abuse of the right by industries, including adopting existing legal measures to curb such practices, such as compulsory licensing.

VI. CLINICAL RESEARCH

One of regulatory topics of the Brazilian drug regulation policy that causes most controversies due to the sensitivity of the issues it comprises is that of clinical research on humans. Several regulatory aspects deserve permanent reflection of Brazilian society so that we can create a regulatory standard that can balance the protection needs of research subjects with the needs of scientific proof of efficacy and therapeutic properties of new drugs through clinical research.

Conep is the national entity coordinating the Brazilian regulation system of clinical trials, and has decentralized local and/or regional agencies, called ethics in research committees (CEPs), accredited by the Conep to implement national regulatory guidelines issued by it. Thus, all research in Brazil involving human beings must be submitted for appreciation by the CEP/Conep System. This system uses mechanisms of inter-relationship between agencies, aiming to protect trial participants in an organized and decentralized manner by means of an accreditation process.

The Brazilian approach to differentiate research and require that some of it be submitted directly to the Conep, while other be processed by local committees, should be examined in the light of current regulatory requirements, as Werner (2014, p. 443) points out in his paper. The qualification of local ethics

committees could facilitate a further decentralization of process analysis, creating greater regulatory effectiveness. Brazil should strengthen its role in the general regulation, system supervision, and appellate review of all processes.

In addition, it should pay special attention to the regulation relating to conflicts of interest that may arise from clinical research. As pointed out by Werner (2014, p. 443), Laude (2014, p. 199), and Kastler (2014, p. 397), drug regulation should dedicate special attention to avoid conflicts of interests between researchers, public agents of the state, and the pharmaceutical industry during the clinical research process. Transparency, accessible information, social control, and other regulatory arrangements are essential for achieving a good balance between the various interests involved, in order for public interest to serve as a benchmark of relationships and clinical research.

Another important aspect that should be discussed more closely by Brazilian society refers to the use of placebo in clinical research. Conep, in line with the Declaration of Helsinki, adopted a tougher stance to restrict or even ban the use of placebo in clinical trials on humans. Regulatory agencies in the United States, Europe, and Japan are more open to accepting the use of placebos in clinical research produced in their countries. Finding the balance between the prohibition of the use of placebo and the criteria for possible permission is a regulatory challenge constantly reflected in national regulation, as referenced by Werner (2014, p. 443), Kastler (2014, p. 397) and Prasanth (2014, p. 155).

These and other aspects related to clinical research should also take into account the need for national regulation to be in harmony with international practices and regulations, so as to allow entry into Brazil of products that have been tested in other countries. Thus, Anvisa shall make efforts to validate clinical trials that have been approved in accredited agencies such as that of European or Japanese, for example.

VII. HEALTH REGULATION OF POST-MARKET SURVEILLANCE

The role of health surveillance after the entry of the drug on the market should also be noted. In Brazil, pre-market controls are attributed a lot of relevance, such as registration, good practice, price control, and little importance is given to the fundamental regulatory area of post-market health surveillance.

Post-market drug regulation encompasses the reporting of adverse effects of drugs, the testing of products on the market, control of advertising directed at both consumers and prescribers, conflicts of interest that may result from such advertising, the price of drugs at all times in the supply chain, combating the sale of counterfeit and/or contraband medicines (Gostin, Forzley, & Page, 2014, p. 277), the quality of the completion of Phase IV stud-

ies and also the efficiency of the pharmacovigilance network, including the network of laboratories.

As far as drug advertisement, it is necessary to consider that in Brazil only non-prescription medicines can be advertised. As a result, much of the advertisement is directed to prescribing physicians, including the possibilities of relatively evident conflicts of interests, as well-highlighted in the paper by Laude (2014, p. 199) in this book. Since this is focused advertisement, with smaller reach, it is more removed from regular institutional advertising controls, which requires increased attention from regulatory bodies directly linked to drug regulation. Furthermore, the control of the statements on labeling and package leaflet should be subject to intense market scrutiny to avoid abuses and misinformation to consumers.

VIII. REGISTRATION OF MEDICINES

Without any doubt, registration is one of the main tools of regulation of the medicines market worldwide. Brazilian regulation on the registration of medicines is relatively complex and fragmented. Even considering that the characteristics of products justify the technical complexity/fragmentation of their registration process, it is necessary to improve the access of stakeholders to information related to the registration of medicines in the country. Currently, standards are not available in a system that enables knowing if they are in place or not, and they are not presented in an organized manner on the sites of Anvisa and other bodies involved.

The division of procedures by each pharmaceutical branch (herbal, organic, generic, new, etc.) helps with the organization and analysis of data by the regulatory authority. However, the lack of standardization between the standards produced for each pharmaceutical type can lead to some regulatory improprieties. If we compare the registration procedures required for generic drugs to those required for similar drugs we can see the huge similarities between them, making almost natural the union of both in the same registration procedure.

The existence of different types of procedures for registration of different types of drugs could be subject to further consideration by regulators to try to consolidate the maximum standards, identifying the common procedure necessary for the registration of all drugs, and that specific to each type of drug.

IX. PARTICIPATION

With regard to community participation in drug regulatory policy in Brazil, it is clear that the current organization of the regulatory dynamics still leaves much to be desired in terms of the existence of effective formal institutions and processes to promote substantive civil society participation in regulation of the sector.

As pointed out by Coutinho and Miziara (2014, p. 335), dialogue and discussion regarding the means and objectives pursued by public policies with the possibility of all citizens affected by the policy presenting arguments, pleas, and justifications are indispensable. As such, there must be public regulatory spaces in which involved social players may express their demands and participate in the deliberative process. It is expected that the participation of these social players is not merely formal, and this requires the tackling of tasks to develop institutional projects also ensuring transparency and accountability.

The current institutional designs in use, such as public hearings and consultations, ombudsmen, advisory boards, industry chambers, regulatory agendas, and others, must be constantly evaluated with respect to their efficiency and effectiveness in relation to the participation of society in consonance with the constitutional guideline established in Article 198 of the Brazilian Constitution.

The research has identified the predominance of the lack of efficacy of institutional instruments of social participation, transparency, and accountability used by Anvisa. Coutinho and Miziara conclude in their paper that

All these instruments of participation, transparency and accountability specified and used by this regulatory body, although they are potentially powerful, have shown indices of incapacity to deliver the objectives for which they were created, except for the Consultative Council, which has been the only one that has presented indications of effectiveness. The main reason for the problems of effectiveness of the instruments specified by Anvisa resided in the lack of information on their users and on the content and effects of their participation, which, in the majority of cases, provokes a deficit of transparency in the operation of this regulatory body. (Coutinho, Miziara, 2014, p. 363).

Certainly the development of these participatory institutional designs is an essential duty to be assumed by the Brazilian regulatory authorities in order to become effectively democratic and participatory.

X. FINAL CONSIDERATIONS

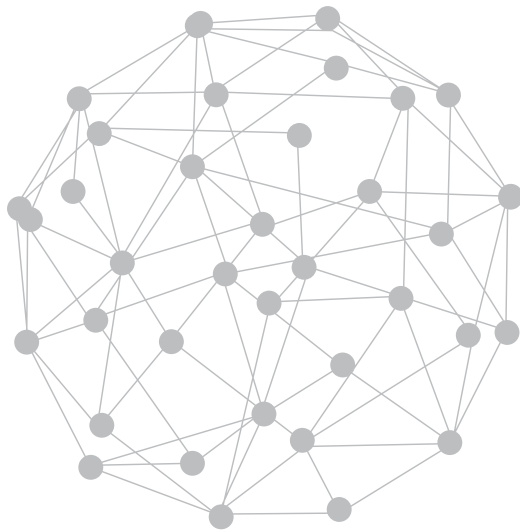
The drug regulation policy in Brazil has extremely advanced aspects, which must be strengthened and encouraged. On the other hand, there are some regulatory challenges ahead that require a collective effort in order to be faced and in order to find innovative and effective solutions that contribute to a regulation that can simultaneously ensure the quality, safety, and efficacy of

medicines and enable a stable regulatory environment that enables the development of new technologies into commercially viable and ethical bases.

This paper aims to raise some of these issues, pointing out possible paths to be taken for regulatory improvement of the drug industry in Brazil.

References

- Coutinho, Diogo R., Mizziara, Nathália. (2014). Participação social, transparência e *accountability* na regulação sanitária da Anvisa. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Gostin, Lawrence O., Forzley, Michele, & Page. Joseph A. (2014). A U.S. Perspective on falsified and sub-standard medicines. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Kastler, Florian. (2014). The regulatory framework of clinical trials in France and in the European Union. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Laude, Anne. (2014). Conflicts of interest in health law in France. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Lyngvig, Jytte. (2014). The bumblebee which flies or how the development of the European Medicines Regulatory Network might inspire the considerations for the drug registration reform within Brazil. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Prasanth, K. S. (2014). Regulatory policy on Indian pharmaceuticals. In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- Werner, Michael J. (2014). Human subject protections in the United States: a model for Brazil? In Aith, Fernando, Dallari, Sueli (Org.), *Regulação de medicamentos no mundo globalizado*. São Paulo: Cepedisa.
- WHO - World Health Organization. (2004). *The world medicines situation*. Retrieved from <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s616oe/s616oe.pdf>
- _____. (2011). Who Medicines Regulatory Package. A Collection of Tools for Medicines Regulatory Authorities. *Regulatory Support Series*, n. 14. Retrieved from <http://infocollections.org/medregpack/interface/home.htm>





Uma grande abelha que voa ou como o desenvolvimento da Rede Europeia de Regulação de Medicamentos pode inspirar as considerações para a reforma do registro de medicamentos no Brasil^a

Jytte Lyngvig¹

¹ Vice-presidente Senior e Diretora Administrativa da Drug Information Association (DIA) para a Europa, Oriente Médio e África.

I. CONTEXTO

O Brasil é um país grande e complexo, que ostenta um dos mercados farmacêuticos que crescem mais rapidamente no mundo. A autoridade regulatória brasileira – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – foi criada em janeiro de 1999 com a missão de “proteger e promover a saúde pública e intervir nos riscos causados pela produção e pelo uso de produtos regulados pela vigilância sanitária”¹. Embora seja uma instituição relativamente jovem, a Anvisa tem desenvolvido um marco regulatório que reflete tanto a atividade científica quanto as atitudes sociais com vistas à saúde pública, de maneira semelhante ao que fazem outras autoridades regulatórias ao redor do mundo.

As regulações farmacêuticas evoluem rapidamente em todo o globo. Exigências específicas de países estão enquadradas nesse desenvolvimento e são justificáveis, mas complicam os processos de introdução de produtos medicamentosos no mercado e de ofertar aos pacientes acesso aos melhores tratamentos. Isso também pode levar a consequências involuntárias, incluindo atrasos nos requerimentos de novos medicamentos e a perda da eficiência que resultaria de uma abordagem comum.

A participação em redes formais de regulação, tais como a Conferência Internacional de Harmonização (no original em inglês: International Conference for Harmonization – ICH) e a Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulação de Medicamentos (no original em inglês: Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization – PANDRH), possibilita que a harmonização seja alcançada. A fim de dar esses passos rumo à harmonização, é fundamental entender a lógica da Anvisa nas exigências específicas do Brasil nas áreas de química, produção e controle (no original em inglês: Chemistry, Manufacturing, and Controls – CMC) e os aspectos de qualidade, certificação em Boas Práticas de Fabricação (BPF) e requisitos de aprovação para comercialização e, então, trabalhar para identificar soluções que estejam em linha com as melhores práticas internacionais. A contínua evolução da Anvisa apresenta uma oportunidade única de se iniciar um diálogo atento sobre potenciais reformas na política regulatória.

II. A EXPERIÊNCIA EUROPEIA

Como as autoridades que criam as políticas brasileiras pensam em reformar os atuais regulamentos de registros de medicamentos, é útil considerar a experiência de outras regiões com regulações estabelecidas.

¹ Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia>

A catástrofe que influenciou o desenvolvimento da regulação de medicamentos, mais do que qualquer outro evento na história, foi a tragédia da talidomida. A talidomida começou a ser vendida na Alemanha Ocidental em 1956. Entre 1958 e 1960, foi introduzida em 46 diferentes países em todo o mundo. O uso em massa por mulheres grávidas resultou em um número estimado de mais de dez mil crianças que nasceram com deformidades. Isso gerou pânico e deu um grande incentivo à regulação atual de medicamentos, baseada em qualidade, eficácia e segurança e no princípio do licenciamento pré-comercialização.

Em todos os países europeus, os sistemas regulatórios sofreram mudanças. No Reino Unido, por exemplo, uma Comissão de Segurança de Medicamentos foi criada em 1963, seguida por um sistema de notificação voluntária de reações adversas a medicamentos (Yellow Card Scheme) em 1964. Nos Estados Unidos, a lei sobre medicamentos (no original em inglês: Drug Amendments Act) de 1962² exigiu que a agência reguladora de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA), aprovasse todos os novos medicamentos antes que eles entrassem no mercado, com base em qualidade, eficácia e segurança documentadas. Além disso, a FDA também ganhou autoridade para exigir o cumprimento da atual BPF por parte das empresas e dos locais de produção registrados. Na Europa, a Diretiva n° 65/65/EEC³ de 1965, relativa às disposições legais, regulações e ações administrativas relacionadas a medicamentos, também teve o desastre da talidomida como incentivo para sua elaboração.

Mais tarde, em 1975, a Comunidade Europeia (CE) deu alguns passos para harmonizar o registro de medicamentos, ao adotar duas diretivas do Conselho. A primeira exigia que os Estados-membros adotassem ou desenvolvessem legislação nacional relativa a padrões analíticos, toxicológicos e clínicos e protocolos para os testes nos medicamentos patenteados (75/318/EEC⁴); a segunda exigia legislação sobre a regulação e as ações administrativas relativas a medicamen-

² Act of October 10, 1962. (Drug Amendments Act of 1962). *Public Law*, p. 87-781, 76 STAT 780, which amended the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to assure the safety, effectiveness, and reliability of drugs, authorize standardization of drug names, and clarify and strengthen existing inspection authority, 10/10/1962. Recuperado de <http://research.archives.gov/description/299878>

³ Eur-Lex. (1965). Council Directive n. 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. Recuperado de <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31965L0065:EN:HTML>

⁴ Eur-Lex. (1975). Council Directive n. 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products. Recuperado de <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31975L0318:en:NOT>

tos (75/319/EEC⁵). Esta última diretiva também nomeava um Comitê de Medicamentos Patenteados (no original em inglês: Committee on Proprietary Medicinal Products – CPMP) como comitê consultivo formal da CE. Além disso, foi introduzido o procedimento multiestado (no original em inglês: multi-state procedure), que depois se desenvolveu para se transformar no procedimento de reconhecimento mútuo (no original em inglês: mutual recognition procedure – MRP). A Diretiva nº 87/22/EEC⁶ introduziu o procedimento que hoje é conhecido como procedimento centralizado (PC). Essas diretivas e a subsequente regulação do Conselho foram o verdadeiro ponto de partida da harmonização dentro da União Europeia, estabelecendo um mercado centralizado de medicamentos.

Essa necessidade de harmonização também foi reconhecida fora da Europa e, após discussões informais entre representantes da União Europeia (UE), dos Estados Unidos e do Japão durante a Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (no original em inglês: International Conference of Drug Regulatory Authorities – ICDRA), em 1989 em Paris, reconheceu-se a necessidade adicional de harmonizar as normas relativas à aprovação de medicamentos novos e inovadores. Isso levou à criação, em 1990, da ICH, uma parceria entre a União Europeia, Estados Unidos e Japão, focada em diretrizes harmonizadas, com observadores da Organização Mundial da Saúde (OMS), da Associação Europeia de Livre Comércio (EFTA) e do Canadá (ICH). A cooperação do ICH evoluiu gradativamente. Nos dez primeiros anos, o desenvolvimento das diretrizes do ICH em segurança, qualidade e eficácia foi prioritário, mas também outras ações, como o *Dicionário Médico para as Atividades Regulatórias* (no original em inglês: *Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA*) e o *Documento Técnico Comum* (no original em inglês: *Common Technical Document – CTD*), foram levadas adiante. Mais tarde, o ICH sentiu necessidade de expandir a comunicação e a disseminação de informações sobre suas diretrizes em regiões que não fazem parte do instituto.

1. O sistema regulatório europeu 1995-2005

A Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (no original em inglês: European Medicines Evaluation Agency – EMEA) foi criada pelo Regulamento

⁵ Eur-Lex. (1975). Second Council Directive n. 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. Recuperado de <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31975L0319:en:NOT>

⁶ European Commission (1986). Council Directive n. 87/22/EEC of 22 December 1986 on the approximation of national measures relating to the placing on the market of high-technology medicinal products, particularly those derived from biotechnology. *Official Journal*, L 015, 17/01/1987 p. 0038 – 0041. Recuperado de http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2001/may/directive_87-22_en.pdf

EEC nº 2309/93⁷ em 1993 e começou a funcionar em Londres em 1995, 30 anos após as primeiras diretivas europeias sobre medicamentos. A criação da EMEA representou um grande passo para o sistema regulatório europeu e constituiu a primeira organização genuína a apoiar a harmonização das regulações europeias de medicamentos.

“É incrível ver como esta Agência cresceu durante dez anos, de uma organização bem pequena de 67 funcionários a uma robusta agência europeia, com uma equipe de 300 pessoas. A mesma evolução se deu no orçamento da Agência”, segundo citação de um discurso de Hannes Wahlroos, Presidente do conselho administrativo da EMA, feito no aniversário de dez anos da EMEA, em 2005 (FIMEA, 2005).

Embora a criação da EMEA tenha representado um grande avanço, também houve algumas limitações-chave. O pilar da cooperação econômica no âmbito da UE é a livre movimentação de bens, serviços e pessoas no mercado interno. As regiões e as diretrizes para essa cooperação são estabelecidas por tratados, e houve diversos tratados e alterações de tratados ao longo do tempo. É importante lembrar que, embora os sistemas de saúde dentro da UE sejam estabelecidos por soberania nacional, os medicamentos são bens que podem ser regulados por meio de tratados. Esse enquadramento legal conflitante gerou desafios para todas as partes interessadas em medicamentos. A EMEA foi criada para apoiar comitês científicos e para fazer a coordenação nas áreas cobertas pela legislação europeia (*e.g.*, regulamentos e diretivas). No entanto, após sua criação, surgiu uma dicotomia política, em que um lado queria o máximo de integração e harmonização possível, e o outro queria cooperação com base na manutenção da soberania nacional. Essa dicotomia surgiu do fato de que os Estados-membros tinham leis e regulações nacionais anteriores à criação da União Europeia e do fato dos medicamentos serem aprovados e comercializados em cada Estado-membro individualmente desde antes do estabelecimento da UE.

Isso se reflete nas diferentes abordagens relativas a medicamentos novos e inovadores e a medicamentos antigos e/ou genéricos. Produtos novos e inovadores poderiam facilmente ser avaliados nesse novo sistema centralizado; para medicamentos antigos e/ou genéricos, isso não seria possível diretamente. Isso se reflete nos três percursos de licenciamento:

(1) Procedimento centralizado de maneira que os medicamentos sejam autorizados simultaneamente em toda a União Europeia.

⁷ European Commission (1993). Regulation (EEC) n. 2309/93. Council Regulation (EEC) n. 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community 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. *Official Journal*, L 214 of 24. 8. 1993, p. 1. Recuperado de http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_bg.pdf

(2) Procedimento de reconhecimento mútuo (no original em inglês: mutual recognition procedure – MRP), segundo o qual a autorização nacional de comercialização de um medicamento em um país da UE ou do Espaço Econômico Europeu (EEE) é a base para autorização em outro ou outros países da UE e do EEE.

(3) Procedimento nacional (no original em inglês: national procedure – NP), no qual o medicamento é autorizado em apenas um país da UE ou do EEE.

Apenas o primeiro é um procedimento europeu; os outros dois são nacionais.

A situação era a seguinte: um dos procedimentos (o centralizado) tinha apoio da EMEA; os outros dois não tinham apoio e dependiam da boa cooperação entre Estados-membros individuais com históricos regulatórios diferentes. Essa diferença nos procedimentos de licenciamento criava um grande risco de falta de harmonização em prejuízo dos pacientes e da indústria.

2. Importantes iniciativas de harmonização a partir dos anos 1990 – EDQM e PIC/S

No que se refere à qualidade, o Diretório Europeu de Qualidade de Medicamentos e Cuidados com a Saúde (no original em inglês: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care – EDQM) foi criado em 1994 como um diretório do Conselho da Europa. O EDQM possibilitou uma cooperação internacional para a elaboração de uma farmacopeia comum na Europa. O EDQM estabeleceu uma diretriz para a criação de padrões harmonizados a fim de assegurar a qualidade de medicamentos em toda a Europa, permitindo a cooperação e o intercâmbio de conhecimento entre autoridades nacionais, a redução de trabalho duplicado e o aumento da eficiência. Ao mesmo tempo, a Comissão Europeia e o Conselho da Europa estabeleceram uma rede de Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (no original em inglês: Medicines Control Laboratories – OMCLs) sob a tutela do EDQM.

Um resultado prático da criação do EDQM foi que os fabricantes passaram a poder obter um *Certificado de Conformidade* (no original em inglês: *Certificate of Suitability* – CEP) reconhecido em todos os Estados-membros da UE, bem como em diversos países ao redor do mundo. Algumas autoridades permitem que o CEP seja usado diretamente na seção relativa à qualidade da aprovação da autorização de comercialização, portanto aumentando a eficiência e reduzindo o fardo dos fabricantes.

Já em 1970, os dez países da Associação Europeia de Livre Comércio (no original em inglês: European Free Trade Association – EFTA) assinaram a Convenção para Reconhecimento Mútuo das Inspeções Relativas à Fabricação de Produtos Farmacêuticos, ou a Convenção da Inspeção Farmacêutica (no original em inglês: Pharmaceutical Inspection Convention – PIC). Em 1993, a PIC foi expandida para incluir mais países europeus e a Austrália. Em 1995, o *PIC Scheme*

(PIC/S) foi formado para resolver uma incompatibilidade entre a convenção e a legislação europeia. Hoje, a associação ao PIC/S é aberta para inspetorias de BPF que tenham um sistema de inspeção comparável ao de outros membros do PIC/S. O PIC/S continua sendo um dos foros mais importantes para harmonização e reconhecimento mútuo em questões de BPF e de Boas Práticas de Distribuição (BPD), de inspeção da manipulação de sangue, tecidos e células, e relativas a Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs).

3. Revisão da legislação europeia de medicamentos

Diversas revisões foram feitas na legislação europeia de medicamentos desde seu início e, em 1999, ocorreu uma importante avaliação dos textos legais, avaliação esta que resultou em uma grande revisão da legislação, com um impacto significativo na aprovação de produtos medicamentosos na Europa. As revisões foram criadas na forma de diretivas para implementação nas legislações nacionais e, na maioria das regiões, passaram a vigorar em 2005.

As revisões abarcaram uma série de áreas essenciais, incluindo:

(a) estabelecimento de um período de exclusividade de informações em toda a Comunidade Europeia, de oito anos a partir da data de autorização na Comunidade;

(b) exclusividade de comercialização, proibindo a entrada de um genérico no mercado até dez anos depois da autorização inicial do medicamento de referência;

(c) exigência que os medicamentos biológicos sejam aprovados por meio de procedimento centralizado;

(d) definições atualizadas de produtos medicamentosos e produtos medicamentosos genéricos; e

(e) criação de um procedimento descentralizado (no original em inglês: decentralised procedure – DCP), que permita que as empresas solicitem autorização em vários países da UE ou do EEE simultaneamente.

Tais revisões foram um grande passo a frente em termos de harmonização, especialmente no que se refere ao período de exclusividade de informações e à ampliação dos tipos de medicamentos a serem aprovados apenas com procedimento centralizado.

O trabalho científico e as avaliações da EMA são realizados por comitês e grupos de trabalho e todos os cargos dos comitês e grupos de trabalho são ocupados

por especialistas dos Estados-membros; salvo raras exceções, esses especialistas são funcionários das autoridades nacionais competentes. O papel da equipe da EMA é principalmente o de coordenar e apoiar os comitês e grupos de trabalho.

Atualmente, os principais comitês de produtos medicamentosos humanos da EMA são:

- Comitê de Medicamentos de Uso Humano (no original em inglês: Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP),
- Comitê de Medicamentos Órfãos (no original em inglês: Committee for Orphan Medicinal Products – COMP),
- Comitê de Medicamentos à Base de Plantas (no original em inglês: Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC),
- Comitê Pediátrico (no original em inglês: Paediatric Committee – PDCO),
- Comitê de Terapias Avançadas (no original em inglês: Committee for Advanced Therapies – CAT) e
- Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado (no original em inglês: Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized procedures – Human – CMDh).

Todos esses grupos têm numerosos participantes e/ou forças-tarefas e alguns deles são essenciais para que a rede formule diretrizes, ofereça orientações sobre regulação e se especialize em diferentes áreas científicas.

4. A Rede Europeia de Regulação de Medicamentos (2005-2012)

O sistema regulatório europeu é desafiador, uma vez que muitos órgãos executivos são responsáveis pela área de medicamentos: a Comissão Europeia, apoiada pela EMA, e os Estados-membros, por meio das autoridades nacionais competentes. Na prática, isso significa que o sistema regulatório europeu é comandado pela Rede Europeia de Regulação de Medicamentos, que é formada pela Comissão Europeia, pela EMA e pelos Chefes de Agências de Medicamentos (HMA).

Muito além das iniciativas do EDQM, PIC/S e ICH, a questão de como seguir adiante com a harmonização dos procedimentos regulatórios nacionais dentro da UE permanece. Uma iniciativa foi tomada a fim de criar um fórum dos diretores das agências nacionais de medicamentos, e a primeira reunião dos chefes das agências (no original em inglês: Heads of Agencies – HoA) aconteceu em 1996 em Amsterdã. Em 2004, foi estabelecido o grupo HMA, incluindo um grupo de gerenciamento e um secretariado permanente.

Essa cooperação é completamente voluntária e baseada nas contribuições e na boa vontade das agências nacionais. Ao longo dos anos, essa cooperação

voluntária desenvolveu-se em cada vez mais áreas nas quais a legislação da UE precisa ser transposta para as legislações nacionais, tais como ensaios clínicos, ou nas quais a cooperação se faz necessária.

A fim de administrar as responsabilidades de coordenação e o trabalho diário de apoiar o sistema regulatório europeu, o HMA criou grupos de trabalho. Para o segmento de medicamentos humanos, eles incluem:

- Grupo de Facilitação de Ensaios Clínicos (no original em inglês: Clinical Trial Facilitation Group – CTFG),
- Grupo Consultivo de *Benchmarking* das Agências Europeias de Medicamentos (no original em inglês: Benchmarking of European Medicines Agencies Steering Group – BEMA SG),
- Grupo de Trabalho de Gerenciamento de Qualidade (no original em inglês: Working Group of Quality Managers – WGQM),
- Grupo de Trabalho de Profissionais da Comunicação (no original em inglês: Working Group of Communication Professionals – WGCP),
- Grupo de Trabalho sobre Teste de Produtos (no original em inglês: Working Group on Product Testing – WGPT),
- Grupo de Trabalho de Agentes de Execução (no original em inglês: Working Group of Enforcement Officers – WGEO),
- Grupo de Trabalho sobre Medicamentos Homeopáticos (no original em inglês: Homeopathic Medicinal Products Working Group – HMPWG),
- Grupo de Coordenação sobre Assuntos Jurídicos (Emacolex),
- Grupo de Facilitação da Estratégia Europeia de Gestão de Risco, em conjunto com a EMA (no original em inglês: European Risk Management Strategy Facilitation Group – ERMS FG) e
- Grupo de Apoio em Telemática (no original em inglês: Telematics Support Group – TSG).

Essa abordagem colaborativa tem tido participação integral no sucesso do complexo sistema regulatório europeu. O papel do HMA é independente de qualquer legislação formal; no entanto, é de grande importância para assegurar o sucesso da harmonização na União Europeia.

5. HMA e a Rede Europeia de Regulação de Medicamentos – exemplos de contribuições

Embora o HMA seja uma cooperação informal de autoridades nacionais competentes, ou seja, não apoiada por leis, ele é primordial para fazer o sistema

européu funcionar tanto no dia a dia quanto estrategicamente. Há diversos exemplos do tipo de apoio à Rede Europeia de Regulação de Medicamentos – formada pela Comissão Europeia, pela EMA e pelas autoridades nacionais competentes – dados pelo HMA, que vão muito além das tarefas relativas a obrigações regulatórias, incluindo procedimentos de reconhecimento mútuo, procedimentos descentralizados, telemática e *benchmarking*.

Uma área chave na qual o HMA deu assistência foi o aperfeiçoamento dos requisitos nacionais, que não eram harmonizados entre as nações. Esses requisitos causavam atrasos e cargas adicionais à indústria, resultando na demora do acesso a medicamentos por parte dos pacientes. A fim de contornar esse problema, todos os requisitos nacionais foram listados pelas agências nacionais e enviados a todos os diretores em um exercício de **show and tell** (mostrar e contar).

As reuniões do HMA tornaram-se o fórum onde os diretores das agências nacionais podem discutir com colegas sobre os motivos pelos quais requisitos específicos são necessários e podem ter um debate informado e científico sobre suas ideias. Apesar de não terem acabado completamente, o exercício fez o número de requisitos nacionais cair drasticamente.

6. Últimas mudanças na legislação europeia de medicamentos: farmacovigilância

Já em 2002, o HoA e a EMEA decidiram desenvolver uma Estratégia Europeia de Gestão de Risco (ERMS) comum e criaram o Grupo de Facilitação da ERMS, a fim de desenvolver e implementar regulações abrangendo todos os produtos medicamentosos para uso humano. Este foi o precursor da grande mudança legislativa europeia que veio a seguir.

Em dezembro de 2010, um novo regulamento (1235/2010/EU⁸), que alterava as regulações existentes sobre medicamentos de uso humano, foi adotado para entrar em vigor em meados de 2012. Com essa legislação, grandes mudanças foram introduzidas, incluindo:

- (a) o Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (no original em inglês: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) foi estabelecido como um novo comitê

⁸ Eur-Lex. (2010). Regulation (EU) n. 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) n. 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) n. 1394/2007 on advanced therapy medicinal products Text with EEA relevance. Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010R1235>

científico da Agência Europeia de Medicamentos. Com esse passo, a decisão sobre risco-benefício é tomada tanto pelo PRAC quanto pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano;

(b) a notificação de todos os eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos, incluindo mau uso;

(c) uma única base de dados europeia de eventos adversos, a Eudravigilance;

(d) medidas para detecção proativa de sinais de segurança e para geração de dados sobre segurança com mais qualidade;

(e) introdução dos Estudos de Segurança Pós-autorização (no original em inglês: Post Authorization Safety Studies – PASS) e dos Estudos de Eficácia Pós-autorização (no original em inglês: Post Authorization Efficacy Studies – PAES);

(f) mais foco no planos de gerenciamento de risco e minimização de risco; e

(g) pacientes e leigos podem notificar eventos adversos em toda a Europa.

A legislação tinha a intenção de reduzir a carga de todas as partes interessadas no processo regulatório, porém a implementação do regulamento foi obstruída pela crise econômica global. As partes da legislação que visavam à redução da carga administrativa ficaram atrasadas, incluindo a atualização da Eudravigilance como o único ponto de entrada de eventos adversos. Portanto, ainda é muito cedo para avaliar as contribuições à saúde pública.

7. Colaboração e harmonização como a chave para futuro

Existiram e continuarão existindo muitos desafios e mudanças no sistema regulatório europeu. As mudanças legislativas mais recentes focadas na farmacovigilância e nos ensaios clínicos ainda estão sendo implementadas, e é muito cedo para se ter uma visão bem consolidada de sua contribuição à eficiência da Agência e à saúde pública.

A Europa continua focada na colaboração, como afirmou Hans-Georg Eichler, médico-assessor chefe da EMA:

Um novo desafio que agora encaramos em monitorização de longo prazo é como diferenciar os sinais verdadeiros dos falsos. A tarefa aqui é evitar reações exageradas a sinais falsos e à restrição ou, no pior cenário, a retirada de um medicamento. Nosso

papel básico é proteger a saúde pública. É uma faca de dois gumes: de um lado, deveríamos proteger o público de medicamentos inseguros e ineficazes; de outro, deveríamos também proteger os pacientes de doenças não tratáveis ou não tratadas. Isso se traduz em um mandato para apoiar o desenvolvimento e levar medicamentos úteis ao mercado (Interview with Dr Hans-Georg Eichler, Senior Medical Officer of the European Medicines Agency in *Healthcare*).

A história da colaboração entre a FDA americana e a Comissão Europeia e os Estados-membros individualmente é longa. Um avanço foi feito em 2003, com a assinatura do acordo de confidencialidade EMA–FDA. O escopo desse acordo abarca o intercâmbio de informações sobre medicamentos que estão sendo reavaliados pela FDA e pela EMA, o intercâmbio de diretrizes/orientações, funcionários e especialistas, e o compartilhamento de informações não públicas e de pré-aprovação. O acordo foi estendido indefinidamente em 2010 e resultou no intercâmbio de solicitações de autorização de introdução no mercado, reuniões regulares para troca de informações e intercâmbios em BPF, boas práticas clínicas e qualidade.

A plataforma de cooperação mais global continua sendo o ICH e, em 1999, o Grupo de Cooperação Global (CGC) do ICH foi criado como um subcomitê do Comitê Consultivo do ICH para facilitar a disseminação das informações sobre as atividades e diretrizes do ICH e do uso delas para promover um entendimento melhor dos produtos do ICH. Em 2003, em Osaka, o Comitê Consultivo do ICH endossou um novo mandato e termos de referência chamando para a participação nas iniciativas regionais de harmonização em andamento, para uma abordagem mais proativa e para mais transparência.

Os representantes de autoridades europeias no Comitê Consultivo do ICH refletem o sistema regulatório centralizado europeu, pois um deles é da Comissão Europeia e outro é o presidente do Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP); além disso, a EMA fornece suporte técnico e científico para as atividades do ICH, por meio do CHMP. A EMA também publica todas as diretrizes do ICH em seu *website*.

Na Europa, o processo de harmonização tem ocorrido majoritariamente entre autoridades. Mas, no nível global, a importante iniciativa do ICH, uma cooperação entre atores públicos e privados de diferentes regiões, estabeleceu um padrão visível para gerar resultados ligados à cooperação.

A harmonização requer, inicialmente, mais recursos para preparativos, reuniões e discussões e para construir entendimento e confiança mútuos. Além disso, um mínimo de padrões e terminologia comuns é necessário.

Esse é um limiar que não pode ser negligenciado e, se os recursos precisam ser minimizados, o único atalho é a colaboração e harmonização existentes.

O investimento vale a pena e, no longo prazo, os ganhos podem ser resumidos nas seguintes principais áreas (Seiter, 2012):

(a) prevenção e tratamento de doenças: maior qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, com extensão a todas as funções regulatórias;

(b) maior acesso a novas tecnologias sanitárias: maior impacto nas novas tecnologias que salvam vidas; e

(c) amplo desenvolvimento econômico: nivelar as regras para a indústria farmacêutica e apoiar o acesso da população aos medicamentos, com efeitos positivos na saúde.

III. ÁREAS PARA POTENCIAL HARMONIZAÇÃO DENTRO DO BRASIL

A seguir, estão algumas questões-chave que devem ser consideradas para aumentar a harmonização do processo regulatório de medicamentos no Brasil com o marco regulatório global e para facilitar o desenvolvimento e a aprovação simultâneos de novos medicamentos. Muitos dos tópicos identificados são abordados pelas leis, regulações ou diretrizes atuais e sua inclusão neste resumo não tem o intuito de sugerir que a abordagem atual esteja inadequada ou inconsistente com as normas internacionais. Pelo contrário, este exercício tem o objetivo de obter conhecimentos com base na experiência europeia e de encontrar formas de o Brasil considerar os benefícios da harmonização tal como percebidos na Europa. Isso melhorará a saúde pública no Brasil, ao acelerar a disponibilidade de medicamentos, promover a inovação nacional e estimular investimentos estrangeiros em desenvolvimento de medicamentos.

1. Requisitos de química, administração e controle

As regulações brasileiras exigem que fabricantes estrangeiros de medicamentos tenham uma filial ou uma distribuidora no Brasil a fim de registrar e vender medicamentos. Empresas estrangeiras que importam produtos devem ter instalações de armazenamento e laboratórios de controle de qualidade próprios no país e as atuais regulações exigem que as empresas repliquem seus testes de controle de qualidade no Brasil uma vez que o produto chega no depósito.

Como o Brasil é um observador na Comissão de Farmacopeia Europeia, ele poderia se beneficiar em relação à qualidade dos insumos farmacêuticos ativos – IFAs. Deveriam ser considerados a harmonização desses requisitos com as dire-

trizes do ICH e o uso de requisitos aperfeiçoados para fabricantes estrangeiros e nacionais. A Anvisa deveria pensar em participar do procedimento de certificação CEP, que permite que fabricantes de IFAs solicitem o certificado, o qual, se utilizado no processo de aprovação, simplificaria consideravelmente o trabalho, tanto para os requisitantes quanto para a agência, uma vez que os titulares do CEP são inspecionados de acordo com a Farmacopeia Europeia e que o certificado documenta que a substância é suficientemente controlada pelas monografias da farmacopeia europeia.

2. Fiscalização de boas práticas

Novas orientações sobre BPF foram emitidas pela Anvisa em 2012, após a introdução de requisitos adicionais em 2010. Desde 2008, a agência também exige o registro dos IFAs utilizados no Brasil. Padrões técnicos delineando os requisitos para IFAs foram publicados em 2009, juntamente com uma lista de 20 produtos prioritários selecionados como alvos para as primeiras inspeções da Anvisa. A agência começou fiscalizando e certificando plantas estrangeiras que originaram IFAs utilizados no Brasil durante 2010. A Anvisa iniciou uma revisão dos dados entregues sobre produtos já em comercialização quando novos padrões de bioequivalência foram introduzidos, e o processo deve ser concluído em 2014.

O Brasil deveria levar em consideração as melhores práticas internacionais no que se refere à fiscalização de BPF de produtos finais e de IFAs e racionalizar os requisitos específicos do país. A Anvisa também poderia estabelecer cooperação adicional ou acordos de reconhecimento mútuo com agências bem estabelecidas, a fim de melhorar a eficiência e o calendário. Para aumentar a adesão a padrões internacionais acordados, o Brasil também deveria considerar os benefícios de se juntar ao Pharmaceutical Inspection Convention – PIC/S.

3. Conteúdo dos formulários

Regras detalhadas deveriam ser adotadas para o conteúdo dos formulários para cada tipo de medicamento. As relevantes diretivas da UE e seus anexos e orientações podem ser um ponto de partida útil na discussão, pois dão exemplos de diferentes requisitos para dados sobre medicamentos químicos e biológicos. Diretrizes também devem ser desenvolvidas para a formulação de requisitos para estudos submetidos sobre medicamentos de categorias farmacológicas específicas, levando-se em conta as diretrizes adotadas pela UE e pelos Estados Unidos, bem como as orientações gerais para ensaios clínicos emitidas pelo ICH.

O Brasil também deveria considerar adotar a orientação do ICH sobre o formato do formulário de requerimento. A adoção do CTD como formato padrão dos requerimentos aumentaria muito a eficiência, com os fabricantes apresentan-

do dossiês como parte de um programa de desenvolvimento global. Embora o Brasil tenha iniciado recentemente o sistema eletrônico de requerimento, a adoção do padrão eletrônico para este documento técnico ajudaria a facilitar os requerimentos eletrônicos.

4. Consultoria científica

O aconselhamento formal em questões relativas ao conteúdo e formato do programa de desenvolvimento clínico e aos requerimentos de registro deveria ser considerado. Isso pode incluir recomendações sobre os dados exigidos para aprovação (a serem fornecidos durante o processo de investigação) e sobre a apresentação dos dados no formulário de registro.

A Anvisa deveria pensar em adotar cronogramas estruturados e solicitações formalizadas de reunião, como acontece na Europa, no âmbito da EMA e dos Estados-membros, e nos Estados Unidos. Na Europa, recomendações científicas formais mostraram aumentar as chances de sucesso nos requerimentos e melhorar os calendários de licenciamento de produtos.

5. Procedimentos de revisão

Em 2012, o tempo médio gasto na revisão de requerimentos no Brasil chegou a 640 dias. Em teoria, o processo deveria levar 120 dias para similares (medicamento que contém os mesmos princípios ativos, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica e que é equivalente a um medicamento registrado na Anvisa e identificado com nome comercial ou marca) e apenas 90 dias para outros produtos. A Anvisa anunciou recentemente um projeto de aperfeiçoamento e racionalização dos procedimentos, por meio de licitação, a fim de melhorar o nível de eficiência regulatória. O ideal seria que esse processo fosse transparente e eficiente, com cronogramas para revisão (inclusive revisão acelerada de medicamentos importantes em termos médicos), possibilidade de comunicação entre os revisores e os requerentes durante o processo de revisão, e mecanismos para resolver contestações científicas ou questões administrativas que surjam durante o processo de revisão. Nos casos em que a Anvisa recusa uma aprovação, deveria haver – para alguns tipos de recusa – um mecanismo de apelação administrativa, e isso não requer necessariamente medidas legais formais.

Dois elementos importantes para melhorar o processo e os prazos de revisão são treinamento da equipe e fluxo de trabalho. Assessores altamente habilitados possibilitam a eficiência do trabalho e colocam questões relevantes e importantes em relação aos dossiês de requerimento, evitando assim um número muito grande de questões pouco relevantes. Uma análise minuciosa dos atuais fluxos de trabalho daria a possibilidade de estabelecer uma logística mais eficiente para o tratamento dos casos.

O *Notice to Applicants* da Comissão Europeia poderia ser útil na criação de tal sistema, bem como as regulações, as diretrizes e os procedimentos de revisão interna adotados pela FDA norte-americana. Também deve-se pensar em estabelecer objetivos para o processo de revisão, tais como os definidos pelas leis de taxa de utilização (no original em inglês: user fee) norte-americana, e em publicar relatórios anuais sobre o desempenho relativo a tais objetivos.

6. Alterações

A revisão regulatória das mudanças pós-aprovação em Chemistry, Manufacturing, and Controls – CMC, em especial alterações na qualidade, é fonte de atrasos atualmente. A Anvisa está ciente disso e, recentemente, atualizou as normas a fim de mudar o *status* de pré-registro para o de notificação devido a pequenas mudanças nos registros existentes. Isso deve retirar centenas de requerimentos da atual fila para aprovação.

A Anvisa deve prosseguir com esses esforços e continuar estabelecendo procedimentos claros para todas as alterações e variações ocorridas após a aprovação inicial de um medicamento. Deve ser criado um dispositivo para avaliação acelerada de mudanças menores, como é feito na UE e nos Estados Unidos, com diretrizes detalhando os tipos específicos de alterações e os procedimentos de aprovação a serem aplicados a elas. Será importante para a Anvisa entender qual é o melhor plano de implementação para esse tipo de alteração, a fim de assegurar que tanto a indústria quanto a agência ganhem em eficiência.

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A criação da Rede Europeia de Regulação de Medicamentos e a cooperação única e voluntária das autoridades nacionais competentes, por meio do HMA, é uma história de sucesso e tomara que possa servir como inspiração e exemplo para outras iniciativas de harmonização ao redor do mundo. Entretanto, é importante ter em mente que a legislação é apenas uma moldura. O marco legal deve ser adequado ao propósito e é por isso que deve ser constantemente atualizado. Mesmo a melhor legislação do mundo não funcionaria se sua implementação não fosse bem feita. A história da regulamentação europeia mostra que, muitas vezes, há muito mais possibilidades de melhoria dentro das leis atuais antes que seja necessário dar início a uma extensa nova legislação. Por fim, mesmo uma legislação adequada que é bem implementada pode incorrer em problemas, se não houver gerenciamento e liderança fortes no trabalho diário e os mais altos padrões de cooperação.

A experiência europeia de harmonização rendeu boas informações sobre as oportunidades e os desafios inerentes à convergência de políticas regulatórias e procedimentos nos países.

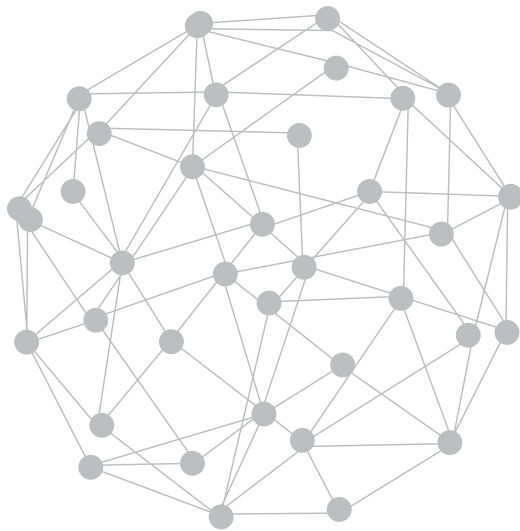
Os recursos e o comprometimento necessários para seguir o rumo da colaboração e harmonização não devem nunca ser subestimados e isso talvez requiera uma capacidade adicional e leve tempo, mas vale a pena seguir esse caminho. Para tornar o processo mais rápido, a Anvisa poderia considerar promover uma cooperação adicional com o ICH, juntar-se ao PIC/S, assinar mais acordos de reconhecimento mútuo e mapear as melhores práticas de outras autoridades regulatórias.

Conforme a Anvisa continua a se desenvolver como agência regulatória, é essencial compreender as razões dos requisitos e procedimentos específicos do Brasil no estabelecimento da segurança e eficácia de medicamentos, a fim de saber como melhorar o sistema para que ele seja mais benéfico para todos os atores.

Referências

- FIMEA. (2005). EMEA – Celebrating 10 Years 1995–2005. 11 March 2005. *Statement by prof. Hannes Wahlroos, Chairman of the EMEA Management Board*. Recuperado de http://www.fimea.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/Ajankohtaista_EMEA_10th_statement.pdf
- ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Recuperado de <http://www.ich.org/>
- Interview with Dr Hans-Georg Eichler, Senior Medical Officer of the European Medicines Agency in *Healthcare* by C. Martin, August, (2011). Recuperado de <http://www.research-europe.com/index.php/2011/08/dr-hans-georg-eichler-senior-medical-officer-for-the-european-medicines-agency/>
- Seiter, Andreas. (2012). *Medicines regulation, regulatory harmonization, global initiatives*. Recuperado de http://www.who.int/medicines/areas/policy/IPC_dec2012_Seiter_reg.pdf

^a Este artigo é um documento guia baseado em documentos e apresentações públicos e – por último, mas não menos importante – em muitos anos de experiência trabalhando dentro da Rede Europeia de Regulação de Medicamentos, como chefe-executiva da Agência Dinamarquesa de Medicamentos, como membro e vice-presidente do conselho administrativo da Agência Europeia de Medicamentos e como membro e presidente do grupo administrativo dos Chefes das Agências de Medicamentos.





The bumblebee which flies or how the development of the European Medicines Regulatory Network might inspire the considerations for the drug registration reform within Brazil^a

Jytte Lyngvig¹

¹ Senior Vice President & Managing Director of Drug Information Association (DIA) Europe, Middle East & Africa.

I. BACKGROUND

Brazil is a large and complex country that boasts one of the world's fastest growing pharmaceutical markets. Brazil's regulatory authority – Anvisa (original in Portuguese: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) was established in January 1999 with a mission “to protect and promote public health and to intervene in the risks caused by the production and use of products regulated by health surveillance.”¹ Although a relatively young institution, Anvisa has developed a regulatory framework that is a reflection of both scientific constructs and societal attitudes toward public health similar to other regulatory authorities around the world.

Pharmaceutical regulations evolve rapidly across the globe. Unique country specific requirements are embedded in this development and can be justified but they complicate the process of bringing medicinal products to market and providing patients access to the best treatments. This can also lead to unintended consequences, including delays in submitting applications for new medicines, and the loss of efficiencies that result from a common approach.

Participation in formal regulatory networks such as the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PanDrh) provide the opportunity to achieve harmonization. In order to achieve these steps towards harmonization, it is critical to understand Anvisa's rationale for Brazil specific requirements in the areas of Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) and quality aspects, Good Manufacturing Practices (GMP) certification, and marketing approval requirements, and then work to identify solutions that are in line with international best practices. The continuing evolution of Anvisa presents a unique opportunity to engage in thoughtful dialogue about potential regulatory policy reforms.

II. THE EUROPEAN EXPERIENCE

As Brazilian policy-makers consider reforms to the current regulations for registration of medicinal products, it is useful to consider the experience of other established regulatory regions.

The catastrophe influencing the development of medicines regulation far more than any event in history was the thalidomide disaster. Thalidomide first went on sale in Western Germany in 1956. Between 1958 and 1960 it was introduced in

¹ Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Retrieved from <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia>

46 different countries worldwide. The massive use by pregnant women resulted in estimated more than ten thousand children born with deformities. This created panic and gave the major push forward to modern drug regulation based on quality, efficacy and safety and the pre-to-marketing licensing principle.

In all European countries the regulatory systems were changed. In the United Kingdom for example a Committee on the Safety of Drugs was started in 1963 followed by a voluntary adverse drug reaction reporting system (Yellow Card Scheme) in 1964. In the United States, The Drug Amendments Act of 1962² required the Food and Drug Administration (FDA) to approve all new drugs before going to market on documented quality, efficacy and safety before marketed. In addition the FDA was also given the authority to require compliance with current GMP, to officially register production companies and sites. In Europe the Directive n. 65/65/EEC³ from 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation and administrative action relating to medicinal products was also induced because of the thalidomide disaster.

Later in 1975, the European Community (EC) took steps to harmonize the registration of medicinal products by adopting two Council directives. The first required Member States to adopt or develop national legislation relating to analytical, toxicological, and clinical standards and protocols for the testing of proprietary medicinal products (75/318/EEC⁴), and the second required legislation on the regulation and administrative actions related to medicinal products (75/319/EEC⁵). The latter directive also appointed a Committee on Proprietary Medicinal Products (CPMP) to be a formal advisory committee to the EC. In addition **the multistate procedure** was introduced, and this later developed

² Act of October 10, 1962. (Drug Amendments Act of 1962). *Public Law*, p. 87-781, 76 STAT 780, which amended the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to assure the safety, effectiveness, and reliability of drugs, authorize standardization of drug names, and clarify and strengthen existing inspection authority, 10/10/1962. Retrieved from <http://research.archives.gov/description/299878>

³ Eur-Lex. (1965). Council Directive n. 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31965L0065:EN:HTML>

⁴ Eur-Lex. (1975). Council Directive n. 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products. Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31975L0318:en:NOT>

⁵ Eur-Lex. (1975). Second Council Directive n. 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31975L0319:en:NOT>

to become the mutual recognition procedure (MRP). Directive n. 87/22/EEC⁶ introduced the procedure which is now known as the centralized procedure (CP). These directives, and subsequent council regulation, was the real starting point of harmonization within the European Union, and established a centralized market for medicinal products.

This need for harmonization was also recognized outside Europe, and after informal discussions between representatives from the Europe Union (EU), United States and Japan during the International Conference of Drug Regulatory Authorities (IC-DRA) in Paris in 1989, an additional need for the harmonization of requirements relating to the approval of new innovative medicinal products was recognized. This led to the establishment in 1990 of the ICH, a collaboration focused on harmonized guidance between the EU, United States and Japan, with observers from World Health Organization (WHO), EFTA, and Canada (ICH). The ICH cooperation has gradually evolved. In the first ten years the development of the *ICH Guidelines on Safety, Quality and Efficacy* topics were prioritised but also other areas as *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* and the *Common Technical Document (CTD)* were taken forward. Later ICH has seen the need to expand communication and dissemination of information on ICH Guidelines with non-ICH regions.

1. The european regulatory system 1995-2005

The European Medicines Evaluation Agency (EMA) was established by The Council Regulation EEC n. 2309/93⁷ in 1993 and started working in London in 1995, 30 years after the first European medicines directives. The establishment of the EMA represented a major step forward for the European Regulatory system and constituted the first genuine organization to support harmonization of European medicines regulations.

“It is amazing to see how this Agency has grown during ten years from quite a small organization with 67 employees to a robust European Agency with staff of 300 persons. The same evolution has taken place with the budget of the Agency”, a quote from a speech of Hannes Wahlroos, Chairman of the EMA Management Board, given at EMA’s ten year anniversary in 2005 (FIMEA, 2005).

⁶ European Commission. (1986). Council Directive n. 87/22/EEC of 22 December 1986 on the approximation of national measures relating to the placing on the market of high-technology medicinal products, particularly those derived from biotechnology. *Official Journal*, L 015, 17/01/1987 p. 0038 – 0041. Retrieved from http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2001/may/directive_87-22_en.pdf

⁷ European Commission. (1993). Council Regulation (EEC) n. 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community 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. *Official Journal*, L 214 of 24. 8. 1993, p. 1. Retrieved from http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_bg.pdf

Although the establishment of EMEA represented a major step forward, there were also some key limitations. The pillars of economic cooperation within the EU are the free movement of goods, services, and people within the inner market. The regions and framework for cooperation are established by treaty, and there have been several treaties and treaty amendments over time. It is important to remember that although health systems within the EU are established through national sovereignty, medicinal products are goods that are covered by the treaty. This conflicting legal framework has created challenges for all stakeholders around medicinal products. The EMEA was created to support scientific committees and to provide coordination on the areas covered by European legislation (e.g., regulations and directives). However, after the creation there emerged a political dichotomy, where one side wanted as much integration and harmonization as possible, and the other wanted to cooperate from the basis of maintained national sovereignty. This dichotomy arose from the fact that member states had national laws and regulations long before the EU was created, and medicines were approved and marketed in each of the member states individually before the establishment of the EU.

This is reflected in the different approaches taken to new innovative medicines and to old and/or generic medicines. New innovative medicines could easily be assessed in the new centralised system for old and/or generic products this was not possible directly. This is reflected in the three routes of licencing:

- (1) CP, according to which medicines are authorised in the entire EU simultaneously.
- (2) Mutual recognition procedure (MRP) according to which a national marketing authorisation for a medicine in one EU or European Economic Area (EEA) country forms the basis for authorisation in another or more EU and EEA countries.
- (3) National procedure (NP) according to which the medicine is authorised in one EU or EEA country only.

Only the first is an European procedure and the other two are national.

The situation was this: one of the procedures (the central) had secretarial support from EMEA, the other two no support and depending on good cooperation between the individual member states with separate regulatory histories. This difference in licencing procedures creates a major risk for non-harmonization to the disadvantage for patients and industry.

2. Important harmonization initiatives from the 1990s – EDQM and PIC/S

In the area of quality, the European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) was created in 1994 as a directorate of the Council of Europe. EDQM enabled an international cooperation for the elaboration of a

common pharmacopoeia in Europe. EDQM established a framework for creating harmonized standards for ensuring the quality of medicines throughout Europe, allowing cooperating and exchange of knowledge among national authorities, reduced repetition of work, and increased efficiency. At the same time, the European Commission and the Council of Europe established a network of official Medicines Control Laboratories (OMCLs) under the auspices of EDQM.

A practical outcome from the establishment of the EDQM has been that manufacturers can obtain a *Certificate of Suitability* (CEP) that is recognized in all EU member states as well as a number of other countries around the world. Some authorities allow the CEP to be used directly in the quality part of the Marketing Authorization Approval, thereby increasing efficiency and reducing burden on manufacturers.

As early as 1970 the ten countries in the European Free Trade Association (EFTA) agreed to the *The Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products or The Pharmaceutical Inspection Convention* (PIC Scheme – PIC/S). In 1993, membership in PIC was subsequently expanded to include more European countries and Australia. In 1995, the PIC/S was formed to resolve an incompatibility between the convention and European law, and today PIC/S membership is open to GMP inspectorates having an inspection system comparable to that of other PIC/S Members. PIC/S remains one of the more important forums for harmonization and mutual recognition on GMP and GDP issues, inspections for manufacturing blood, tissues, and cells, and Active Pharmaceutical Ingredient (API) issues.

3. Revision of the European medicines legislation

Several reviews of the European medicines legislation have taken place since its inception, and in 1999 a major evaluation took place. This evaluation resulted in a major revision to the European medicines legislation with a significant impact on the approval of medicinal products in Europe. The revisions were legislated as directives for implementation within national legislations, and entered into force in most areas in 2005.

The revisions covered a number of key areas including:

- (a) establishment of a data exclusivity period across the European Community to eight years from the data of initial authorization in the Community;
- (b) marketing exclusivity denying a generic market entry until ten years after the initial authorization of the reference medicinal product;
- (c) requirements for all biological medicines to be approved via the central procedure;

(d) updated definitions for medicinal products and generic medicinal products; and
 (e) establishment of the Decentralised Procedure (DCP), which allows companies to apply for authorization in several EU or EEA countries simultaneously.

These revisions were a big step forwards in terms of harmonization, especially with regards to the data exclusivity period and the increase in the types of medicinal products to be approved via the centralized procedure only.

The EMA's scientific work and assessments is done in committees and working groups and all the committees and working groups are populated with experts from the national member states and with few exceptions these experts are employees from the national competent authorities. The role of the EMA staff is mainly to coordinate and to support the committees and working groups.

The current main committees for human medicinal products of EMA are:

- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP),
- Committee for Orphan Medicinal Products (COMP),
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC),
- Paediatric Committee (PDCO),
- Committee for Advanced Therapies (CAT) and
- Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized procedures – Human (CMDh).

All of these groups have numerous working parties and/or task forces and some of these are critical to the network for the drafting of guidelines, giving regulatory guidance, and specializing in different scientific areas.

4. The European Medicines Regulatory Network (2005-2012)

The European regulatory system is challenging as there are many executive bodies responsible for the area of medicinal products: the European Commission supported by the EMA and the member states via the national competent authorities. In practice this means that the European Regulatory System is run by the European Medicines Regulatory Network which consists of the EU Commission, the EMA and the Heads of Medicines Agencies (HMA).

Beyond the initiatives of EDQM, PIC/S and ICH, the question of how best to move forward with harmonizing national regulatory procedures within the European Union remained. An initiative was undertaken to create a forum for the directors of the national medicines agencies, and the first meeting of the Heads of Agencies (HoA) took place in Amsterdam in 1996. In 2004, the HMA, including a Management Group and a Permanent Secretariat was established.

This cooperation is completely voluntary and based upon the contributions and good will of the national agencies. Over the years, this voluntary cooperation has developed into more and more areas where the main EU legislation needs to be implemented into national legislation, such as clinical trials, or where cooperation is needed.

In order to manage the coordination responsibilities of the daily work of supporting the European regulatory system the HMA has created working groups. For human medicines these include:

- Clinical Trial Facilitation Group (CTFG),
- Benchmarking of European Medicines Agencies Steering Group (BEMA SG),
- Working Group of Quality Managers (WGQM),
- Working Group of Communication Progressionals (WGCP),
- Working Group on Product Testing (WGPT),
- Working Group of Enforcement Officer (WGEO),
- Homeopathic Medicinal Products Working Group (HMPWG),
- Emacolex,
- European Risk Management Strategy Facilitation Group (together with EMA) (ERMS FG) and
- Telematics Support Group (TSG).

This collaborative approach has been an integral part of the success of the complex European regulatory system. The role of HMA is independent from formal legislation; nevertheless, it is paramount to ensuring the success of harmonization within the European Union.

5. HMA and the European Medicines Regulatory Network – examples of contributions

Although the HMA is an informal cooperation of national competent authorities that is not supported by legislation, it is nonetheless paramount to making the European system function on a day-to-day as well as on a strategic basis. There are several examples of the type of support to the European Regulatory Medicines Regulatory Network – The EU Commission, EMA and the National Competent Authorities –, HMA has provided beyond tasks linked to regulatory duties, including mutual recognition procedures, decentralized procedures, telematics, and benchmarking.

One key area in which the HMA provided assistance was in the streamlining of national requirements that were not harmonized across nations. These re-

quirements were found to cause delays and additional burdens for industry resulting in delayed access to the medicinal products for the patients. In order to manage this, all individual requirements were listed by the individual agencies and sent to all the directors in a **show and tell** exercise.

HMA meetings became the forum where the directors of the national agencies could discuss with colleagues why specific requirements were needed and could have an informed scientific debate on their thinking. This exercise made the number of national requirements fall dramatically, and although they have not completely disappeared, their number is drastically reduced.

6. Latest changes in the European medicines legislation: pharmacovigilance

As early as 2002, HoA and EMEA decided to develop a common European Risk Management Strategy (ERMS), and created an ERMS Facilitation Group for the development and implementation of regulations covering all medicinal products for human use. This was a precursor to the next major legislative change in the European legislation.

In December 2010, a new regulation (EU 1235/2010⁸), an amendment to the existing regulations on human medicines, was adopted to go into force mid-2012. With this legislation major changes were introduced, including:

- (a) the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) was established as a new scientific committee at the European Medicines Agency. With this step, the decision for benefit-risk is made by both the PRAC and the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP);
- (b) Reporting of all adverse events linked to all use of the medicinal product including misuse;
- (c) one single European Database for adverse events, Eudravigilance;
- (d) measures to proactively detect safety signals and generate higher quality safety data;
- (e) introduction of Post Authorization Safety Studies (PASS) and Post Authorization Efficacy Studies (PAES);

⁸ Eur-Lex. (2010). Regulation (EU) n. 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) n. 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) n. 1394/2007 on advanced therapy medicinal products Text with EEA relevance. Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010R1235>

- (f) more focus on risk management and risk minimisation plans; and
- (g) patient and lay-people can report adverse events all over Europe.

The legislation was intended to ease burden to all stakeholders in the regulatory process, however the implementation of the regulation has been hampered by the global financial crisis. The parts of the legislation meant to ease administrative burdens have been delayed, including the updating of Eudravigilance as the single entry of adverse events. Therefore it is still too early to evaluate the contributions to public health.

7. Collaboration and harmonization as the key to the future

There has been and there will continue to be many challenges and changes in the European regulatory system. The most recent legislative changes focused on pharmacovigilance and clinical trials are still under implementation and it is too early to have a well consolidated view on their contribution to agency efficiency and public health.

Europe continues to be focused on collaboration, as stated by the Senior Medical Officer of the EMA, Hans-Georg Eichler,

A new challenge we now face in long-term monitoring is how to differentiate true signals from false ones. The task here is to avoid overreacting to a false signal and restrict or, in a worst case scenario, withdraw a drug. Our basic role is to protect public health. That cuts two ways; one one hand, we should protect the public from unsafe and ineffective medicines; on the other hand, we should also protect patients from untreatable or untreated disease. This translates into a mandate to support the development and bringing to market of useful drugs (Interview with Dr Hans-Georg Eichler, Senior Medical Officer of the European Medicines Agency in *Healthcare*).

The history of collaboration between the FDA and the European Commissions and individual member states is long. A major step forward was taking in 2003 with the signing of the EMA-FDA confidentiality agreement. The scope of this agreement is to cover the exchange of information on products under review by FDA and EMA, exchange of draft guidelines/guidance, staff, and experts, and sharing of non-public and pre-decision information. The agreement was extended indefinitely in 2010 and has resulted in the exchange of marketing authorization applications, regular meetings to exchange information, and exchanges on GMP, GCP, and Quality.

The most global cooperation platform remains the ICH, and in 1999 the ICH Global Cooperation Group (GCG) was created as a sub-committee of the ICH Steering Committee to facilitate dissemination of information on ICH activities, guidelines, and their use to promote a better understanding of ICH products. In Osaka in 2003, the ICH Steering Committee endorsed a new mandate and terms of reference calling for the ongoing participation of regional harmonization initiatives, a more proactive approach, and greater transparency.

The European representatives of the authorities in the ICH Steering Committee reflects the European centralized regulatory system as one of the members are from the European Commission and the other is the CHMP chair and EMA provides technical and scientific support for ICH activities by the CHMP of EMA. EMA also publish all ICH guidelines on their webpage.

In Europe the harmonization process has mainly been between authorities. But on the global level the important initiative of ICH, a cooperation between public and private stakeholders in different regions has set a visible standard for impressive outcomes linked to cooperation.

Harmonization requires initially more resources for preparation, meetings, discussions building up mutual understanding and trust. In addition a minimum of common standards and terminology is necessary.

This is a threshold which could not be neglected and if resources should be minimized the only shortcut is to build on existing collaboration and harmonization.

The investment is worth it and the long term gains can be summarized to the following main areas (Seiter, 2012):

- (a) prevention and treatment of diseases: higher drug quality, safety and efficacy with extension to all regulatory functions;
- (b) enhanced access to new health technologies: greater impact on new life-saving technologies; and
- (c) broad economic development: level playing field for the pharmaceutical industry and support access to medicines for the population with positive health effects.

III. AREAS FOR POTENTIAL HARMONIZATION WITHIN BRAZIL

Following are some key issues that should be considered to increase harmonization of the Brazilian medicines regulatory process with the global regulatory framework and facilitate simultaneous development and approval of new medicines. Many of the topics identified are currently addressed in existing

laws, regulations, or guidelines, and their inclusion in this outline is not meant to imply that the current approach is inadequate or inconsistent with international norms. Instead, this exercise aims to gain understanding from the European experience and find ways in which Brazil might consider the benefits of harmonization as realized in Europe. This will improve public health in Brazil by speeding the availability of new medicines, promoting domestic innovation, and encouraging foreign investment in medicines development.

1. Chemistry, manufacturing and control requirements

Brazilian regulations require foreign manufacturers of drug products to have either a subsidiary or a country distributor incorporated in Brazil to register and sell medicinal products. Foreign companies that import products are required to have their own storage facilities and quality control laboratories in Brazil, and current regulations require companies to replicate their QC tests in country once the product arrives at the storage facility.

Since Brazil is an observer to the European Pharmacopoeia Commission, it should be considered to draw benefits in relation to the quality of APIs. Consideration should be given to harmonizing these requirements with ICH guidelines, and to streamlining requirements for foreign and domestic manufacturers. Anvisa should consider participating in the CEP Scheme, which allows API manufacturers to apply for a CEP certificate. Use of CEP in the approval process would simplify work considerably for both the applicants and for the Agency, as holders of CEP are inspected on behalf of the European Pharmacopoeia, and the certificate documents that the substance is sufficiently controlled by the monograph of the European Pharmacopoeia.

2. GMP inspections

New guidance on GMP was issued by Anvisa in 2012, following the introduction of additional requirements in 2010. Since 2008, the agency has also required the registration of active pharmaceutical ingredients (APIs) used in Brazil. Technical standards outlining API requirements were published in 2009, along with a list of 20 priority products selected as the target for early Anvisa inspections. The agency began inspecting and certifying overseas plants supplying APIs for use in Brazil during 2010. Anvisa embarked on a review of data submitted in support of products already on the market when new bioequivalence standards were introduced and the process is scheduled for completion by 2014.

Brazil should consider international best practices with regard to GMP inspections for finished products and API and rationale for country-specific requirements. Anvisa could also consider additional cooperation or mutual recognition agreements with established agencies to improve efficiency and

timelines. To enhance adherence to internationally agreed standards, Brazil should also consider the benefits of joining the PIC/S.

3. Content of applications

Detailed rules should be adopted on the content of applications for each type of drug product. The relevant EU directives and their annexes and guidelines may provide a useful starting point for discussion, because they provide examples of differing requirements for data submitted in support of chemical and biological medicinal products. Guidelines may also be developed setting forth requirements for studies submitted in support of medicines in specific pharmacological classes, taking account of guidance adopted by the EU and United States as well as general guidance on clinical trials from ICH.

Brazil should also consider adopting the ICH guideline on application format. Adoption of the CTD as the standard format for submissions would greatly enhance the efficiency of submissions for manufacturers submitting dossiers as part of a global development program. Although Brazil has recently initiated an electronic submission system, adoption of the eCTD standard would help to facilitate electronic submissions.

4. Scientific advice

Consideration should be given to provision of formal advice on issues relating to the content and format of the clinical development program and registration applications. This could include advice on the data required for approval (to be supplied during the investigational process) and on the presentation of data in the registration application.

Anvisa should consider adopting structured timelines and formalized meeting requests as in Europe within EMA and the member states and in the United States. In Europe, formalized scientific advice has been shown to increase the chances of successful applications and improved timelines for product licensing.

5. Review procedures

In 2012, the average time taken to review applications in Brazil rose to 640 days on average. In theory, the process should take 120 days for *similares* (a drug that is comparable to and contains the same active ingredients, concentration, pharmaceutical form, administration route, dosage and therapeutics indication as a drug already registered with Anvisa and identified by a commercial or trade name) and just 90 days for other products. Anvisa has recently announced plans to streamline and rationalize procedures in a bid to improve levels of regulatory efficiency. Ideally, these should be transparent and efficient, with clearly established timeframes for review (including expedited

review of medically significant drugs), opportunities for communication between reviewers and applicants during the review process, and mechanisms to resolve scientific disputes or administrative issues that arise during the review process. If Anvisa refuses to approve an application, there should be – for some kinds of refusals – a mechanism for an administrative appeal and this does not necessary need formal legal measures.

An important element of improving the review process and timelines is staff training and efficient workflows. Highly skilled assessors provide the possibility of both efficient working, and of putting the relevant and important questions to submission dossiers, thereby avoiding too large a number of **nice-to-know** questions. A thorough analysis of current workflows could give the possibility of establishing more efficient logistics in the case handling.

The European Commission's *Notice to Applicants* may be helpful in designing such a system, as will the regulations, guidelines, and internal review procedures adopted by the U.S. FDA. Consideration may also be given to establishing goals for the review process, such as those agreed under the U.S. user fee laws, and publishing detailed annual reports on performance in relation to those goals.

6. Amendments

Regulatory review of post approval CMC changes, particularly in the area of quality changes, is currently a source of delay. Anvisa is aware of this issue, and recently updated policies to switch from pre-approval to notification status for some minor changes to existing registrations. This is expected to remove several hundred submissions from the existing queue for approval.

Anvisa should continue efforts in this manner, and should continue establishing clear procedures for all amendments or variations following initial approval of a drug product. Provision may be made for expedited consideration of minor changes, as is done in the EU and United States, with guidance spelling out specific types of amendments and the approval procedures that apply to them. It will be important for Anvisa to understand the best implementation plan for this type of change to ensure that both industry and the agency gain efficiencies.

IV. FINAL CONSIDERATIONS

Creating the European Medicines Regulatory Network and the unique volunteer HMA cooperation of the national competent authorities is a success story and can hopefully serve as inspiration and example for other initiatives promoting harmonisation throughout the world. However, it is important to keep in mind that the legislation is **only** the framework. The framework must be suitable for the purpose and this is why it is constantly updated. Even with a framework that could be the best in the world, it will not work if the im-

plementation is not well done. The European regulatory history shows that there are often many more possibilities for improvement within the current legislation to be realized before it is necessary to start a lengthy legislation. Lastly, even suitable legislation that is well implemented can run into problems without strong management and leadership of the daily work and the highest standards of cooperation.

The European experience with harmonization has yielded much good information about the opportunities and challenges inherent in the convergence of regulatory policies and procedures across nations.

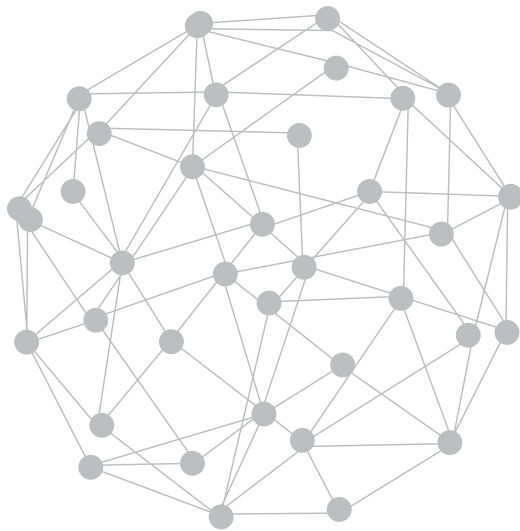
The resources and commitment to take the road of collaboration and harmonization should never be underestimated and this may require additional capacity building with this purpose and will take time but the road is worth taking. To make the process go faster Anvisa could consider additional cooperation with ICH, joining the PIC/S, more mutual recognition agreements and mapping best practices from other regulatory authorities.

As Anvisa continues to develop as a regulatory agency, it is critical to understand the rationale for Brazil specific requirements and procedures in establishing the safety and efficacy of a medicines to see how to improve the system to be more valuable to all stakeholders.

References

- FIMEA. (2005). EMEA – Celebrating 10 Years 1995–2005. 11 March 2005. *Statement by prof. Hannes Wahlroos, Chairman of the EMEA Management Board*. Retrieved from http://www.fimea.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/Ajankohtaista_EMEA_10th_statement.pdf
- ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Retrieved from <http://www.ich.org/>
- Interview with Dr Hans-Georg Eichler, Senior Medical Officer of the European Medicines Agency in *Healthcare* by C. Martin, August, (2011). Retrieved from <http://www.research-europe.com/index.php/2011/08/dr-hans-georg-eichler-senior-medical-officer-for-the-european-medicines-agency/>
- Seiter, Andreas. (2012). *Medicines regulation, regulatory harmonization, global initiatives*. Retrieved from http://www.who.int/medicines/areas/policy/IPC_dec2012_Seiter_reg.pdf

^a This paper is an oversight document based on public documents and presentation and – last but not least – many years of experience working within the European Medicines Regulatory Network as chief executive of the Danish Medicines Agency, member and vice-chair of the European Medicines Agency Management Board and member and chair of the Heads of Medicines Agencies Management Group.





Mudanças no sistema francês de farmacovigilância (monitoramento de medicamentos): a crescente influência do direito da União Europeia

Jérôme Peigné¹

¹ Professor no Instituto Direito e Saúde UMR S INSERM 1145 da Université Paris Descartes.

I. COMUNITARIZAÇÃO PROGRESSIVA DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA

Na França, o sistema de farmacovigilância nasceu no início dos anos 1970, seguindo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) após a tragédia da talidomida¹. Somente nos anos 1990 e com as grandes reformas para estabelecer um mercado único de medicamentos na Comunidade Econômica Europeia (EEC), que a farmacovigilância ficou sujeita à harmonização entre os Estados-membros.

1. As origens do sistema francês de farmacovigilância

Os primeiros centros experimentais de farmacovigilância hospitalar surgiram em 1973. Ao mesmo tempo, um centro nacional de farmacovigilância foi criado como uma associação, por iniciativa dos Centros de Controle de Venenos, da Ordem dos Médicos, da Ordem dos Farmacêuticos e da União Nacional da Indústria Farmacêutica.

Após essa iniciativa privada, o governo formalizou em 1976 novas estruturas²: um centro nacional de farmacovigilância (para a rede de cidades), centros de farmacovigilância de hospitais (para instalações de atendimento) e uma comissão técnica responsável pela coordenação nacional. Em 1979, foi estabelecida uma rede aprovada de 15 centros regionais de farmacovigilância (no original, em francês: Centre regional de pharmacovigilance – CRPV)³, supervisionados por um comitê nacional⁴.

Organizado de forma piramidal, o sistema recebeu base jurídica com a Lei nº 80-512 de 7 de julho de 1980, relativa à autoridade regulatória responsável por

¹ Lançado em outubro de 1957 pela empresa alemã Chemie Grünenthal, esse medicamento sedativo causou um alto número (10 mil a 20 mil casos em todo o mundo) de defeitos graves de nascença. Embora tenha afetado essas poucas pessoas – o medicamento não recebeu autorização da *Food and Drug Administration* (FDA), mas foi distribuído a milhares de pessoas em ensaios clínicos, chamados de “brutais” por médicos, fornecidos pelo licenciado do laboratório alemão –, os Estados Unidos rapidamente adotaram uma emenda para a lei sobre alimentos, drogas e cosméticos (Food, Drug and Cosmetic Act), a emenda Kefauver-Harris, em outubro de 1962. A nova lei federal passou a exigir que as companhias farmacêuticas demonstrassem, por meio de ensaios clínicos adequados, não só a segurança, mas também a efetividade dos produtos que pretendiam comercializar. A Comunidade Econômica Europeia seguiu um movimento semelhante ao adotar a Diretiva nº 65/65/EEC de 26 de janeiro de 1965, relativa à aproximação de leis, regulações e disposições administrativas relativas a medicamentos. *Official Journal of the European Union* (OJEU) de 9 de fevereiro de 1965). Este texto introduz a exigência de autorização de introdução no mercado (AIM), mas ainda não fala em farmacovigilância.

² Decreto de 02 de dezembro de 1976 (OJEU de 19 de dezembro de 1976).

³ Decretos de 17 de janeiro de 1979 (OJEU de 04 de abril de 1979) e 30 de maio de 1979 (OJEU de 14 de junho de 1979).

⁴ Decreto de 10 de abril de 1980 (OJEU de 10 de maio de 1980).

definir modalidades de operação da farmacovigilância francesa⁵. Esse sistema foi consolidado com o Decreto n° 95-278 de 13 de março de 1995 – que transpôs a Diretiva n° 93/39/EEC de 14 de junho de 1993, o primeiro instrumento comunitário – relacionado ao campo da farmacovigilância. Anteriormente, monitorar as reações adversas de medicamentos ficava a cargo somente dos Estados-membros, uma situação ainda mais surpreendente, considerando que a União Europeia tem se esforçado para harmonizar a colocação de medicamentos no mercado desde 1965⁶.

Ainda assim, o estabelecimento de uma autorização de introdução no mercado (AIM) centralizada⁷ e o desenvolvimento de reconhecimento mútuo entre os procedimentos nacionais de autorização favoreceram amplamente o fortalecimento da integração e da coordenação dos sistemas estatais de vigilância de risco farmacêutico; a avaliação do sistema mostrou que ações divergentes por parte de Estados-membros em relação a problemas relativos à segurança de medicamentos eram um obstáculo à livre movimentação dentro do mercado interno.

Em 20 anos, a área da farmacovigilância na França passou por quatro grandes reformas, cujas características comuns são o envolvimento crescente do direito da União Europeia.

2. Integração europeia dos sistemas de farmacovigilância

Segundo a Diretiva n° 93/39/EEC, cada Estado-membro tinha de estabelecer um sistema de farmacovigilância responsável por coletar informações relevantes para o monitoramento de medicamentos, incluindo seus efeitos colaterais. O sistema também tinha a responsabilidade de observar o mau uso ou abusos graves e de avaliar tais informações cientificamente, sendo que estas deveriam ser organizadas com dados sobre consumo dos medicamentos.

⁵ O Decreto n° 82-682 de 30 de julho de 1982 é acrescentado para reorganizar o comitê nacional, o comitê técnico e os centros regionais de farmacovigilância.

⁶ A Diretiva n° 65/65/EEC de 26 de janeiro 1965 estabelece o princípio da autorização de introdução no mercado (AIM) para medicamentos, baseada em três critérios: qualidade, segurança e eficiência. Apenas com a Diretiva n° 75/318/EEC de 20 de maio de 1975 (OJEU de 09 de junho de 1975) é que foram estabelecidas regras comuns para testes químicos e farmacêuticos (para demonstrar a qualidade), testes toxicológicos e farmacológicos (para demonstrar a segurança) e testes clínicos (para demonstrar a eficiência). E a Diretiva n° 75/319/EEC de 20 de maio de 1975 (OJEU de 09 de junho de 1975) estabeleceu um Plano Europeu e um Comitê das Especialidades Farmacêuticas (no original em inglês: Committee for Proprietary Medicinal Products – CPMP) no nível europeu para coordenar estudos para pré-autorização de introdução no mercado.

⁷ Regulamento (EEC) n° 2309/93 de 22 de julho de 1993 define procedimentos comunitários para autorização e supervisão de medicamentos para uso humano e veterinário e estabelece uma Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais (OJEU de 24 de agosto de 1993).

2.1. Os primeiros elementos de harmonização

Uma definição comum foi dada aos conceitos de efeitos adversos; de eventos adversos, prejudiciais e indesejados graves; e de efeito colateral letal de eventos adversos inesperados. Os Estados também deveriam adotar medidas para encorajar os profissionais de saúde a relatar reações adversas suspeitas, notificando eventos adversos à autoridade competente e ao responsável pela introdução do medicamento no mercado em um período máximo de 15 dias.

O responsável por introduzir o medicamento no mercado deveria dispor sempre e continuamente de uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância, por estabelecer e administrar um sistema que assegurasse que as informações sobre todos os eventos adversos relatados no laboratório fossem coletadas e processadas em um lugar específico, a fim de se registrarem todas as reações adversas graves suspeitas que fossem levadas a seu conhecimento, por um profissional de atenção à saúde, e de se comunicarem tais reações à autoridade competente; outras reações adversas suspeitas comunicadas à autoridade competente eram registradas em relatórios detalhados.

Em 2000, uma diretiva foi adotada pela Comissão⁸, refletindo as mudanças relacionadas à harmonização internacional da terminologia relativa à farmacovigilância, bem como ao progresso técnico obtido pelo desenvolvimento da sociedade da informação (redes eletrônicas).

Foi durante essa reforma que os *Relatórios de Atualização Periódica de Segurança* (no original em inglês: Periodic Safety Update Reports – PSUR) foram formalizados e que o princípio de estudos de segurança pós-autorização (no original em inglês: post-authorisation safety studies – PASS) surgiu e que se passou a pedir aos titulares da AIM que desenvolvessem farmacovigilância contínua e proativa. A fim de facilitar o intercâmbio de informações, o Comitê foi convidado a desenvolver diretrizes para coleta, verificação e notificação.

Porém, o caso da cerivastatina – medicamento hipocolesterolêmico retirado do mercado global pelo laboratório Bayer em 2001 por ter sido relacionado com a ocorrência de mortes associadas à toxicidade muscular aguda (rabdomiólise) – mostra que ainda é necessário progresso no gerenciamento de risco farmacêutico.

Na ocasião da revisão geral da legislação europeia sobre medicamentos, que ocorreu no início de 2004, o sistema de farmacovigilância foi reforçado com

⁸ Diretiva nº 2000/38/EC de 05 de junho de 2000 altera o Capítulo V da Diretiva nº 75/319/EEC do Conselho, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas (OJEU de 10 de junho de 2000).

um envolvimento cada vez maior do direito da União Europeia⁹. Com o objetivo de aumentar a efetividade da vigilância do mercado, a Agência Europeia de Medicamentos (no original em inglês: European Medicines Agency – EMA) – que se seguiu à Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais (no original em inglês: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – EMEA) – ficou responsável por coordenar as atividades dos Estados-membros em termos de farmacovigilância, fiando-se particularmente na facilidade oferecida pela tecnologia da informação para melhorar as transações entre eles.

A centralização dos dados de farmacovigilância pela EMA foi assegurada por meio de uma base de dados europeia (chamada Eudravigilance), instrumento que possibilita uma detecção mais rápida e mais eficiente de sinais de farmacovigilância. Verbas relacionadas à farmacovigilância, à operação das redes de comunicação e à vigilância do mercado deveriam continuar sob a supervisão permanente das autoridades competentes para garantir sua independência.

Agora, espera-se que os titulares da AIM que não cumprirem suas obrigações fiquem sujeitos a sanções pelas autoridades nacionais ou pela Comissão Europeia¹⁰. Novos dispositivos também foram introduzidos para permitir que agências relevantes adotem medidas cautelares e solicitem, a qualquer momento, uma reavaliação dos riscos de um medicamento.

Assim, se após avaliar o resultado de dados de farmacovigilância, um Estado-membro considere necessário suspender, revogar ou modificar uma autorização de comercialização, deve informar imediatamente a EMA, aos outros Estados-membros e ao titular da autorização. Se ações urgentes forem necessárias para proteger a saúde pública, pode suspender a autorização de introdução no mercado, desde que a EMA, o Comitê e os outros Estados-mem-

⁹ Regulação (EC) n° 726/ 2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Medicamentos (OJEU de 30 de abril de 2004); Diretiva n° 2004/27/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera a Diretiva n° 2001/83/EC a qual estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (OJEU de 30 de abril de 2004).

¹⁰ Regulamento (EC) n° 658/2007 de 14 de junho de 2007 relativo às sanções financeiras por infração de determinadas obrigações relacionadas com as autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo do Regulamento (EC) n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho (OJEU de 15 de junho de 2007). Os medicamentos a serem autorizados por meio de procedimento centralizado são: medicamentos desenvolvidos por meio de um dos seguintes processos biotecnológicos (tecnologia do DNA recombinante, métodos de anticorpos monoclonais etc.); medicamentos que contenham uma substância ativa nova ainda não autorizada na UE e cuja indicação terapêutica seja o tratamento de uma das seguintes patologias (AIDS, câncer, doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças autoimunes e outras disfunções imunológicas, doenças virais); medicamentos órfãos.

bros sejam informados imediatamente. Nesse caso, um procedimento de arbitragem (*referee*) é acionado, envolvendo o Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (no original em inglês: Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) da EMA, para propor as decisões necessárias relativas ao medicamento suspeito.

A reforma de 2004 marcou um passo adiante rumo à integração europeia da farmacovigilância. Ela ainda não estava em vigor quando outro escândalo surgiu, com o caso Vioxx¹¹. Foi uma oportunidade para a EMA acelerar a implantação de uma nova ferramenta de farmacovigilância: o plano de gerenciamento de risco (EMA – European Medicines Agency, 2005), criado para entender melhor o perfil de segurança de medicamentos.

2.2. Os últimos desenvolvimentos em termos de comunitarização

A última revisão das regras da União Europeia para farmacovigilância data de 2012¹². Mais uma vez, seguiu-se a uma questão de saúde pública, envolvendo diretamente a França: o escândalo do Mediator (Bensadon, Morelle, 2011a). Entretanto, essa reforma foi pequena – essencialmente, teve o intuito de estabelecer um procedimento automático de emergência no caso de retirada de um medicamento do mercado e de identificar medicamentos sob vigilância aumentada – uma vez que, dois anos antes, a União Europeia já tinha adotado dois importantes documentos sobre farmacovigilância¹³.

¹¹ Vioxx é a marca de um medicamento anti-inflamatório comercializado pelos laboratórios Merck desde 1999, o rofecoxib. Em setembro de 2004, a própria empresa anunciou a retirada do produto do mercado em vista de efeitos colaterais cardiovasculares graves (de 88 mil a 139 mil infartos, provavelmente um terço deles fatal, de acordo com a FDA). Nos Estados Unidos, a maioria dos processos legais (em ação coletiva) foi interrompida devido a uma transação global de cerca de cinco bilhões de dólares. Em 27 de abril de 2010, a Suprema Corte dos Estados Unidos, no caso *Merck & Co v. Reynolds*, concordou que os acionistas da Merck agissem contra a empresa, que escondeu de maneira fraudulenta os perigos apresentados pelo medicamento.

¹² Regulamento (EU) n° 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012 que altera o Regulamento (EC) n° 726/2004 no que diz respeito à farmacovigilância (OJEU de 14 de novembro de 2012) e Diretiva n° 2012/26/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2012 que altera a Diretiva n° 2001/83/EC no que diz respeito à farmacovigilância (OJEU de 27 de outubro de 2012).

¹³ Regulamento (EU) n° 1235/2010 do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010 que altera, no que se refere à farmacovigilância dos medicamentos para uso humano, o Regulamento (EC) n° 726/2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, e o Regulamento (EC) n° 1394/2007 relativo a medicamentos de terapia avançada (OJEU de 31 de dezembro de 2010) e a Diretiva n° 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010 que altera, no que diz respeito à farmacologia, a Diretiva n° 2001/83/EC que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (OJEU de 31 de dezembro de 2010).

A Diretiva nº 2010/84/EU de 15 de dezembro de 2010 redefiniu o conceito de efeito adverso, de forma que cobrisse não só efeitos nocivos e involuntários do uso autorizado de medicamentos em doses normais, mas também os efeitos resultantes de erros terapêuticos e do uso em desacordo com a AIM, incluindo a utilização indevida e abusiva de medicamentos. Além disso, estendeu o escopo da notificação individual, permitindo aos pacientes notificar diretamente sobre os efeitos adversos dos medicamentos que consumirem. Também estabeleceu um procedimento de emergência, quando um Estado-membro decide suspender a AIM de um medicamento com base em suspeitas resultantes da avaliação dos dados das atividades de farmacovigilância.

Em relação a isso, o Regulamento (EU) nº 1235/2010 de 15 dezembro de dezembro de 2010 estabeleceu, sob a EMA, o Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (no original em inglês: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC), responsável principalmente por preparar pareceres sobre qualquer questão relativa à farmacovigilância, a fim de assegurar, em toda a União Europeia, respostas harmonizadas sobre a segurança de medicamentos para uso humano.

No entanto, para garantir consistência e continuidade nas avaliações, a responsabilidade final sobre a avaliação da relação risco-benefício é do Comitê dos Medicamentos para Uso Humano da EMA – CHMP – e das autoridades responsáveis pela concessão da AIM (a Comissão Europeia, de um lado, e as agências nacionais, de outro). O PRAC também é convidado a produzir pareceres no contexto das avaliações pós-autorização em toda a União Europeia, com base em dados de farmacovigilância.

Em vigor desde julho de 2012, ambos os textos foram complementados por um Regulamento de Execução da Comissão¹⁴ que definiu o conteúdo e o formato dos principais instrumentos: (a) o dossiê principal do sistema de farmacovigilância (no original em inglês: Pharmacovigilance System Master File – PSMF); (b) o plano de gerenciamento de risco (no original em inglês: Risk Management Systems – RMS); e (c) os relatórios periódicos de segurança – PSUR.

Essa reforma buscou reorientar o sistema de vigilância para a monitorização constante de medicamentos. Nessa perspectiva, as autoridades nacionais são convidadas a impor estudos de segurança e de eficácia pós-autorização, tanto como uma condição para conceder a autorização de introdução no mercado quanto como uma obrigação aplicada ao monitoramento da autorização.

¹⁴ Regulamento (EU) nº 520/2012 de 19 de junho de 2012 relativo à realização de atividades de farmacovigilância previstas no Regulamento (EC) nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho e na Diretiva nº 2001/83/EC do Parlamento Europeu e do Conselho (OJEU de 20 de junho de 2012).

No direito nacional francês, a Diretiva 2010 foi transposta pela Lei nº 2011-2012 de 29 de dezembro de 2011 (adotada em resposta ao escândalo Mediator) e pelo Decreto nº 2012-1244 de 08 de novembro de 2012. Juntamente com o Decreto nº 2013-923 de 16 de dezembro de 2013 que transpõe a última diretiva de 2012, tais textos definem a atual configuração do sistema nacional francês de farmacovigilância.

II. A ATUAL CONFIGURAÇÃO DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA

Embora ocupem apenas algumas linhas no Código de Saúde Pública francês, as disposições relativas ao monitoramento de medicamentos compreendem um conjunto bem amplo¹⁵. A fim de facilitar sua análise, examinaremos o campo do monitoramento de medicamentos, seus participantes e instrumentos e, ao final, os procedimentos implicados na suspensão ou na retirada de uma AIM.

1. Campo da farmacovigilância

Alçada à categoria de legislação¹⁶, a definição de monitoramento de medicamentos apoia-se em objetivos que, na verdade, não mudaram desde que o sistema foi criado. Assim, o monitoramento de medicamentos tem sido sujeito a vigilância, avaliação, prevenção e gerenciamento de risco de efeitos adversos do uso de medicamentos¹⁷.

Os medicamentos em questão são aqueles que possuem AIM, incluindo os derivados de sangue e outros medicamentos biológicos; aqueles que gozam de registro simples (homeopáticos e medicamentos tradicionais à base de plantas); medicamentos sob autorização temporária (ATU); e medicamentos artesanais (isto é, preparados de maneira não industrial) que sejam preparados superiores, preparados medicinais e preparados hospitalares¹⁸.

2. Participantes da farmacovigilância

Na França, é a Agência de Segurança Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde (original em francês: Agence nationale de sécurité du médicament et

¹⁵ Artigos L.5121-22 a L.5122-26 e R.5121-150 a L.5121-179 do Código de Saúde Pública.

¹⁶ Artigo L.5121-22 do Código de Saúde Pública.

¹⁷ A monitorização de medicamentos inclui marcadamente a descrição de efeitos colaterais suspeitos devidos a um medicamento, inclusive em caso de superdosagem, mau uso e abuso e erro médico, bem como a vigilância de efeitos colaterais relacionados à exposição de profissionais e coleta de informações relativas a ela (Artigo R.5121-151 do Código de Saúde Pública). A terminologia empregada no domínio da monitorização de medicamentos (efeito colateral, mau uso, abuso, superdosagem, erro médico [...]) é definida no artigo R.5121-152 do Código de Saúde Pública.

¹⁸ Artigo R.5121-150 do Código de Saúde Pública.

des produits de santé – ANSM) que assegura a implementação do sistema de monitoramento de medicamentos, realizando a avaliação científica de todas as informações que recebe, analisando as opções que permitam a prevenção ou redução de riscos e, se necessário, tomando as medidas necessárias¹⁹. Como tal, o Conselho de Estado recentemente determinou que as recomendações emitidas pela ANSM aos prescritores, após informações de monitoramento de medicamentos questionando a segurança de um produto, devem ser vistas como atos vinculados, providos de autoridade legal, e, portanto, apeláveis²⁰.

Além da ANSM²¹, que compreende o topo da pirâmide e o contato primeiro com os órgãos europeus, o sistema de monitoramento de medicamentos²² é formado pelos CRPVs²³, profissionais da saúde, estabelecimentos de saúde com farmácias internas e companhias farmacêuticas, bem como pacientes e associações autorizadas de pacientes²⁴.

No que se refere aos profissionais da saúde, suas obrigações diferem de acordo com sua ocupação. Médicos, dentistas, parteiras e farmacêuticos devem declarar qualquer efeito colateral suspeito ligado a um medicamento e do qual tenham conhecimento, enquanto que outros profissionais da saúde, pacientes e associações de pacientes são apenas convidados a fazê-lo, não sendo legalmente obrigados²⁵.

As obrigações relativas ao monitoramento de medicamentos que recaem sobre os laboratórios de monitoramento são de outro grau e foram consideravelmente reforçadas por meio de várias reformas europeias, sendo que a questão do Mediator apenas destacou sua tendência.

¹⁹ Artigo L.5121-23 do Código de Saúde Pública.

²⁰ Conselho de Estado, 04 de outubro de 2013, *Laboratoires Servier*, nº 356700.

²¹ A ANSM recebe todas as notificações e informações com foco em efeitos colaterais ocorridos na França e os notifica eletronicamente à base de dados europeia Eudragilance. Esta última centraliza todas as notificações de efeitos colaterais relativos a medicamentos autorizados na União. Ela está permanentemente acessível aos Estados-membros, a EMA e a Comissão, e, de maneira restrita, a titulares de AIM e ao público.

²² Artigo R.5121-153 do Código de Saúde Pública. Seguindo o Regulamento (EU) nº 520/2012 de 19 de junho de 2012, os titulares de AIM, as autoridades nacionais e a EMA estabelecem e aplicam um sistema adequado e eficiente de qualidade para a execução de suas atividades de monitorização de medicamentos.

²³ Existem atualmente 31 centros regionais de farmacovigilância, estabelecidos dentro de centros hospitalares universitários e autorizados pelo Ministério da Saúde (Artigo. R.5121-160 do Código de Saúde Pública). A missão deles está definida no pelo Artigo R.5121-158 do Código de Saúde Pública.

²⁴ Em 2012, a ANSM recebeu 38.296 descrições de monitoramento de medicamentos pelo CRPV (incluindo 25.331 efeitos colaterais graves) e 23.975 enviadas por empresas de monitorização de medicamentos.

²⁵ Artigos L.5121-25 e R.5121-161 do Código de Saúde Pública. O ato de médicos, dentistas, parteiras ou farmacêuticos que ignorem a obrigação de reportar imediatamente um efeito colateral grave de um medicamento é penalizável com multa por violação de categoria 5 (Artigo R.5.421-1 do Código de Saúde Pública).

O Código de Saúde Pública francês²⁶ apresenta o princípio de que todas as empresas ou todas as organizações que utilizam um medicamento²⁷ devem se comprometer com todas as obrigações a que estão sujeitas em questões relacionadas ao monitoramento de medicamentos e, particularmente, com a implementação de um sistema de monitoramento²⁸, registrando, declarando e monitorando qualquer efeito colateral suspeito relativo a um produto e conduzindo uma pesquisa de segurança pós-autorização dentro do prazo determinado pelas autoridades.

As empresas farmacêuticas, portanto, encarregam-se de registrar todos os efeitos colaterais suspeitos atribuíveis a um medicamento, ocorridos em um Estado-membro da União Europeia ou um Estado-membro do Espaço Econômico Europeu (EEE), ou até um outro país, e se tais efeitos foram espontaneamente indicados ou notificados por profissionais da saúde ou até mesmo pacientes, ou ainda, observados durante uma pesquisa pós-autorização²⁹. Os laboratórios também devem declarar eletronicamente à base de dados Eudragilance qualquer efeito colateral grave suspeito, ocorrido em um Estado-membro da União Europeia, do EEE ou em outro país, sem demora e respeitando o prazo de 15 dias após terem recebido a informação, bem como qualquer efeito colateral suspeito e não grave ocorrido em um Estado-membro da União Europeia ou do EEE, dentro do prazo de 90 dias após terem recebido a informação.

A inobservância da obrigação de mencionar um efeito colateral grave consiste em contravenção, punível com dois anos de prisão e multa de 150 mil euros³⁰. Simultaneamente, os atos de não mencionar um efeito colateral às autoridades competentes, de não implementar um sistema de monitoramento de medicamentos, de não manter um dossiê permanente desse sistema, de não executar auditorias frequentes, de não enviar relatórios frequentes e atualizados ou de não ter uma pessoa permanentemente encarregada³¹ consistem em violações puníveis com sanção financeira da ANSM³².

²⁶ Artigo L.5121-24 do Código de Saúde Pública.

²⁷ O titular de uma AIM pode subcontratar algumas atividades do sistema de monitoramento de medicamentos junto a um terceiro; no entanto, mantém total responsabilidade em relação à integralidade e à exatidão sobre o dossiê permanente do sistema de monitoramento.

²⁸ Artigo R.5121-162 do Código de Saúde Pública.

²⁹ Artigo R.5121-166 do Código de Saúde Pública.

³⁰ Artigo L.5421-6-1 do Código de Saúde Pública (conforme alterado pelo Decreto n° 2013-1183 de 19 de dezembro de 2013).

³¹ As empresas farmacêuticas devem manter de maneira permanente uma pessoa responsável pelo monitoramento do medicamento, residente e trabalhando em um Estado-membro da União Europeia ou no EEE, que apresente as devidas qualificações para essa atividade. A identidade, ocupação, função e outros detalhes desta pessoa são enviadas à ANSM e à EMA (Artigo R.5121-164 do Código de Saúde Pública). Os laboratórios devem ainda contar com os serviços de uma pessoa de contato, ligada ao responsável pelas atividades de monitoramento. Essa pessoa de contato, que reside e trabalha na França, deve ser um médico ou farmacêutico.

³² Artigo L5421-8 do Código de Saúde Pública. Quando uma sanção financeira tem potencial de acabar em multa imposta devido aos mesmos fatos, o montante das multas e sanções financeiras decididas não pode exceder o limite legal máximo (Artigo L.5471-2 do Código de Saúde Pública).

3. Ferramentas de farmacovigilância

O sistema de farmacovigilância baseia-se no uso de diversas ferramentas, cujos conteúdo, formato e função são majoritariamente determinados pelas leis da União Europeia³³, assim como o são agora as diretrizes relativas a boas práticas de monitoramento de medicamentos (no original em inglês: Good Pharmacovigilance Practices – GVP)³⁴. As principais ferramentas que analisaremos são: o PSUR, PSMF, os RMSs e os PASS.

3.1. Relatório periódico de segurança

O PSUR baseia-se em todas as informações disponíveis e destaca aquelas originadas a partir da data de fechamento dos dados do relatório anterior atualizado. O PSUR dá uma estimativa exata da população exposta ao medicamento, com todos os dados relativos ao volume de vendas e prescrições médicas. Essa estimativa da exposição é acompanhada de uma análise qualitativa e quantitativa do uso real, especificando de forma clara como essa utilização difere do uso indicado, segundo os dados disponíveis ao titular da AIM, tais como os resultados de pesquisa descritiva ou pesquisa sobre uso de medicamentos.

Os laboratórios enviam à EMA, por meio eletrônico, um PSUR contendo todas as informações relativas aos benefícios e riscos relacionados ao medicamento, incluindo resultados de pesquisa que potencialmente tenham efeito sobre a AIM, uma avaliação científica sobre a relação custo-benefício realizada com base em todas as informações disponíveis, incluindo aquelas resultantes de pesquisa biomédica sobre sinais e demografia não autorizada pela AIM, bem como outras informações relativas à venda, à prescrição e à população relatadas³⁵.

A frequência de envio do relatório é determinada pela autorização de comercialização, sendo que a data de envio corresponde a tal frequência, calculada a partir da data de emissão da AIM. A EMA publica uma lista de datas de referência para a União Europeia e os períodos de entrega do relatório. Um procedimento único de avaliação de relatório periódico de atualização em segurança é projetado em alguns casos, a fim de evitar repetições desnecessárias³⁶.

³³ Regulamento de Execução (EU) n° 520/2012 de 19 de junho de 2012 (OJEU de 20 de junho de 2012).

³⁴ Segundo artigo 108 bis da Diretiva n° 2001/83/EC de 06 de novembro de 2001, alterado, cabe à EMA desenvolver diretrizes sobre as práticas de monitorização por empresas, dirigidas às autoridades competentes e titulares de AIM (publicação programada para 2014). No direito nacional, e de acordo com o Artigo de Execução R.5121-179 do Código de Saúde Pública, as boas práticas de monitoramento de medicamentos são definidas por um decreto de 28 de abril de 2005 (OJEU 26 de maio de 2005), alterado.

³⁵ Artigo R.5121-168 do Código de Saúde Pública.

³⁶ Artigo R.5121-171 do Código de Saúde Pública.

Desde a reforma de 2010, o PSUR é ligado ao sistema de gerenciamento de risco no caso de novos medicamentos autorizados. Tais relatórios não são, em princípio, exigidos para medicamentos sujeitos a procedimento reduzido de AIM (medicamentos genéricos ou de uso medicinal bem estabelecido) ou a procedimento simplificado de registro (medicamentos homeopáticos e tradicionais à base de plantas). No interesse da saúde pública, o PSUR pode ser exigido se houver dúvidas relativas aos dados de monitoramento do medicamento ou na ausência de informações disponíveis sobre sua segurança quando o uso da substância ativa em questão envolver principalmente os medicamentos para os quais relatórios periódicos de atualização de segurança não são exigidos atualmente.

Uma iniciativa europeia foi criada para assegurar que medicamentos autorizados através de reconhecimento nacional e mútuo ou procedimentos descentralizados com a mesma substância ativa sigam o mesmo esquema de apresentação de relatórios periódicos de atualização de segurança em todos os Estados-membros europeus. O intuito de tal iniciativa é compartilhar o trabalho de avaliação de PSUR em toda a União a fim de minimizar a duplicação de trabalho para as partes envolvidas³⁷. A intenção é a de que todos os medicamentos com o mesmo ingrediente ativo sigam o mesmo calendário de entrega de PSUR, ou seja, a mesma e harmonizada data de fechamento de dados (Data Lock Point) na União Europeia. A lista *PSUR Work Sharing* foi atualizada e rebatizada de lista de substâncias sob o regime de *PSUR Work Sharing*.

3.2. Dossiê principal do sistema de farmacovigilância

Com o intuito de esclarecer o sistema estabelecido pelos laboratórios farmacêuticos, o dossiê do sistema de farmacovigilância – PSMF – contém algumas informações que devem ser disponibilizadas continuamente para que as autoridades nacionais possam verificá-lo. A fim de refletir exatamente o sistema de farmacovigilância usado pelo titular da AIM, o dossiê deve conter informações e documentos essenciais que cubram todos os aspectos das ati-

³⁷ O projeto de compartilhamento e sincronização de PSUR foi iniciado em 2002 sob comando dos Chefes das Agências de Medicamentos (no original em inglês: Heads of Medicines Agencies – HMA) e do *European Risk Management Strategy Facilitation Group*. O conceito do projeto é o de que as substâncias teriam datas de criação harmonizadas, permitindo que os titulares de autorizações apresentem PSUR de produtos que contenham a mesma substância às autoridades nacionais competentes ao mesmo tempo, possibilitando o compartilhamento de trabalho e reduzindo a carga administrativa. O *PSUR Worksharing Working Group* foi estabelecido para facilitar o projeto de compartilhamento de trabalho em PSUR e tornou-se um grupo de trabalho do Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – Humano (CMDh) em 2012.

vidades de farmacovigilância, incluindo dados sobre tarefas que foram terceirizadas. Ele deve contribuir para o adequado planejamento e realização de auditorias pelo titular da AIM e para a supervisão de atividades de farmacovigilância pela pessoa responsável pela farmacovigilância. Ao mesmo tempo, deve permitir que as autoridades nacionais competentes verifiquem a conformidade em relação a todos os aspectos do sistema.

Primeiramente, estão as informações sobre a pessoa que atua como responsável pela monitorização de medicamentos. Depois, uma descrição da estrutura organizacional do titular da AIM, incluindo a lista dos locais de execução das atividades de monitoramento de medicamentos para recebimento de relatórios individuais de segurança, sua avaliação, sua entrada na base de dados sobre segurança de uso, o desenvolvimento do relatório periódico de segurança – PSUR – a detecção e análise de sinais, a responsabilidade pelo plano de gerenciamento de risco, pesquisas antes e após a autorização e a modificação dos termos da AIM relacionados à segurança de uso.

O dossiê traz também uma descrição da localização e das funções dos sistemas de computação e das bases de dados usados para receber, compilar, registrar e enviar as informações relativas à segurança do uso, acompanhada de uma avaliação de adequação aos objetivos e de uma descrição das responsabilidades delegadas.

Também são mencionadas descrições do processamento de dados, do registro de dados e dos procedimentos utilizados durante as atividades de monitoramento; do sistema de qualidade para a execução de atividades de monitoramento de medicamentos; do sistema de gerenciamento de documentos, especificando a localização dos documentos utilizados para as atividades de monitoramento de medicamentos; e do sistema que garante o controle do funcionamento das atividades de monitoramento de medicamentos e a conformidade dos resultados. Por fim, também é fornecida uma descrição das atividades e dos serviços que o titular da AIM terceirizou.

O PSMF é, porém, acompanhado de um anexo que inclui uma lista de medicamentos cobertos pelo dossiê, especificando o nome do medicamento; o nome genérico (denominação comum internacional, DCI) de suas substâncias ativas e os Estados-membros onde sua AIM é válida; uma lista de regras e procedimentos escritos assegurando a conformidade; a lista de acordos de subcontratação; uma lista de tarefas delegadas pela pessoa qualificada na área de farmacovigilância; uma lista de todas as auditorias programadas e concluídas; se necessário, uma lista de indicadores de desempenho de resultados; se necessário, uma lista de outros arquivos de posse do mesmo titular de autorização que o introduziu no mercado; e um livro de registros contendo as informações requeridas.

A vigilância desse sistema cabe à agência francesa – ANSM – e qualquer lacuna no dossiê permanente pode levar a sanção financeira pela agência³⁸.

3.3. Plano de gerenciamento de risco

Implementado desde 2005, o plano de gerenciamento de risco (sigla em inglês: RMS) visa a conhecer melhor o perfil de segurança de alguns medicamentos. Ele envolve, de fato, medicamentos que contenham uma nova substância ativa; medicamentos biossimilares; medicamentos pediátricos; medicamentos genéricos cujos medicamentos de referência tenham tido problemas de segurança identificados; medicamentos já autorizados, mas para os quais um pedido de extensão da AIM leve a mudanças significativas relativas às condições de uso do produto (nova dosagem, método de administração, novo procedimento de fabricação de um produto originado de biotecnologias, novas instruções).

Esse plano deve propor todas as ações que permitirão um melhor conhecimento do grau de segurança no uso do medicamento. Medidas devem ser estabelecidas para detecção e processamento de todos os sinais de efeitos colaterais (específicas para cada risco, com as ações adaptadas, de acordo com um calendário definido, tais como o estabelecimento de redes de segurança ou de registro).

O plano de gerenciamento é estabelecido pelo requerente ou titular da AIM e inclui uma descrição ou caracterização do perfil de segurança dos medicamentos em questão; uma descrição dos métodos que permitem especificar o grau de segurança; documentação sobre medidas de prevenção ou redução de riscos associados aos medicamentos, com uma avaliação da efetividade de tais intervenções; e documentação das obrigações pós-autorização que acompanham a AIM.

Após a emissão de uma AIM, enquanto ainda existam preocupações relativas aos riscos relacionados ao medicamento autorizado, a ANSM pode, por decisão razoável e notificada por escrito, exigir que o titular da AIM estabeleça um sistema de gerenciamento de risco, com uma descrição detalhada de tal sistema³⁹.

Embora os RMS sejam decididos no nível europeu pela EMA, a ANSM identificou algumas situações que podem levar ao estabelecimento de um plano nacional de gerenciamento, que responda a questões específicas, tais como as diferentes condições de distribuição, as práticas médicas ou uma oferta terapêutica específica e a necessidade de sensibilização devido a problemas de monitoramento de um medicamento já encontrados nos produtos do mesmo tipo.

³⁸ Artigo L.5421-8 do Código de Saúde Pública.

³⁹ Artigo R.5121-37-2 do Código de Saúde Pública.

Um resumo do plano é tornado público. Ele incorpora os principais elementos do plano de gerenciamento, focando nas atividades de redução de risco, e inclui, em relação às especificações de segurança do medicamento, informações importantes sobre os riscos supostos e comprovados e informações faltantes.

3.4. Estudos de segurança pós-autorização

O PASS é um estudo realizado após um medicamento ter sido autorizado, a fim de se obterem informações adicionais sobre a segurança do produto ou para mensurar a efetividade das medidas de gerenciamento de risco. O comitê de farmacovigilância – PRAC – é responsável por avaliar os protocolos de PASS impostos e seus resultados. Os objetivos das informações contidas no estudo são avaliar a segurança e o perfil de risco-benefício de um medicamento e apoiar decisões relativas à regulação. Essas informações visam a identificar, caracterizar ou quantificar um risco à segurança, confirmar o grau de segurança de um medicamento ou medir a efetividade das medidas de gerenciamento de risco. O PASS pode ser tanto um ensaio clínico quanto um estudo sem intervenção.

Em geral, e a fim de ser capaz de avaliar consistentemente a relação entre os benefícios e riscos relacionados a um medicamento, a ANSM pode, a qualquer momento, solicitar que o titular da AIM envie dados que mostrem que esta relação continua sendo favorável⁴⁰. Nesse contexto, a agência pode, após a emissão de uma AIM, solicitar que o titular da autorização conduza, em prazo definido, (a) uma pesquisa de segurança pós-autorização, no caso de haver temores relativos aos riscos apresentados por um medicamento autorizado; (b) uma pesquisa de efetividade pós-autorização, quando o entendimento da doença ou da metodologia clínica mostrar que as avaliações de efetividade anteriores tenham de ser significativamente revistas. A ANSM pode ainda solicitar ao titular da AIM um monitoramento específico do risco, suas complicações e suas consequências médico-sociais, através de um registro de pacientes, quando o medicamento, embora retirado, tenha o potencial de levar a um efeito colateral grave⁴¹.

Estudos pós-autorização devem ser realizados o mais próximo possível das reais condições de tratamento, isto é, em comparação com os tratamentos padrão disponíveis, quando houver.

Um estudo de eficácia pós-autorização (PAES) é um estudo realizado após a AIM que tem o objetivo de avaliar a eficácia do medicamento. Esse estudo não contava com uma regulação clara e, na prática, era considerado um tipo de PASS e, portanto, esperava-se que fosse administrado da mesma maneira que um PASS. Entretanto, uma nova regulação complementou as legislações de

⁴⁰ Artigo L.5121-9-3 do Código de Saúde Pública.

⁴¹ Artigos L.5121-8-1 e R.5121-37-3 do Código de Saúde Pública.

farmacovigilância da União Europeia adotadas em 2010 e 2012, especificando as situações nas quais estudos de eficácia pós-autorização são exigidos⁴².

3.5. Medicamentos sujeitos a um monitoramento adicional

Juntamente com a técnica de vigilância que consiste na submissão de medicamento a um plano de gerenciamento dos riscos envolvidos, quando necessário, com o acompanhamento de farmacovigilância que melhore a avaliação de riscos por meio de estudos de segurança após a comercialização, desde 2013, estabeleceu-se um procedimento de identificação de produtos medicamentosos sob monitoramento adicional (ou reforçado) em aplicação do Regulamento nº 1235/2010 de 15 de dezembro de 2010, baseado no modelo britânico de *black triangle scheme*.

As categorias de medicamentos sujeitas a vigilância aumentada foram ampliadas pelo Regulamento (EU) nº 1027/2012 de 25 de outubro de 2012. Os medicamentos contendo uma nova substância ativa e os produtos medicamentosos biológicos (geralmente sob o procedimento centralizado) são os alvos, mas também aqueles para os quais as autoridades nacionais consideram ser necessário realizar um estudo de segurança pós-comercialização ou aqueles para os quais há condições ou restrições de segurança ou uso eficaz do medicamento. Eles são colocados em uma lista estabelecida pela EMA e identificados pelo **símbolo do triângulo negro invertido**⁴³.

4. Os procedimentos para suspensão ou retirada da autorização para comercialização

Na França, a ANSM é a autoridade competente para suspender ou revogar a autorização de introdução no mercado de um medicamento. No nível da União Europeia, é a Comissão Europeia que tem o poder de suspender ou revogar a AIM, sob um procedimento centralizado. Os critérios para suspensão ou retirada referem-se aos critérios de rejeição, mas não são idênticos a eles⁴⁴.

⁴² Regulamento (EU) nº 357/2014 da Comissão de 03 de fevereiro de 2014 que completa a Diretiva nº 2001/83/EC do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (EC) nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito às situações em que podem ser exigidos estudos de eficácia após autorização (OJEU de 10 de abril de 2014). A obrigação de realizar tais estudos deve ser justificada caso a caso, levando em conta as propriedades do medicamento e os dados disponíveis.

⁴³ Regulamento (EU) nº 198/2013 da Comissão de 07 de março de 2013 relativo à seleção de um símbolo de identificação dos medicamentos para uso humano sujeitos a um monitoramento adicional (OJEU de 08 de março de 2013). Uma frase explicativa adequada também é incluída no resumo das características do produto e no folheto informativo da embalagem.

⁴⁴ Artigos L.5121-9 e R5121-47 do Código de Saúde Pública. A suspeita em relação a uma AIM difere da retirada da autorização, pois é temporária e não pode exceder um ano, embora esteja sujeita a renovação.

Portanto, uma AIM pode ser suspensa, revogada ou modificada por uma das seguintes razões. Primeira, o medicamento é nocivo. Segunda, o medicamento não atinge os resultados terapêuticos. Terceira, a relação entre benefícios e riscos não é favorável. Quarta, o medicamento não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada. Quinta, o titular da AIM não atende à obrigação de conduzir os estudos pós-autorização impostos quando da concessão da autorização ou, subsequentemente, como parte do monitoramento de farmacovigilância.

A AIM também será automaticamente modificada, suspensa ou revogada se as informações fornecidas no curso de sua aplicação estiverem incorretas ou não tiverem sido modificadas; se as condições não forem, ou não forem mais, obedecidas ou se verificações não tiverem sido feitas; se a rotulagem ou o folheto da embalagem não estiverem de acordo com requisitos gerais ou específicos; se as obrigações impostas pela aplicação do plano de gerenciamento de risco não forem obedecidas; e se a AIM precisar estar de acordo com uma decisão disposta pela Comissão Europeia ao final de um procedimento de arbitragem ou com acordo sujeito a consenso dentro do grupo de coordenação estabelecido na reforma de 2010.

5. O procedimento de urgência da União Europeia

Quando ações urgentes para proteger a saúde pública se fazem necessárias, um Estado-membro (ou a Comissão, no caso de uma autorização centralizada de introdução no mercado) pode suspender a AIM e/ou proibir o uso do medicamento em questão dentro de seu território até que uma decisão final seja tomada⁴⁵. Quando preocupações surgem a partir da avaliação de dados resultantes de atividades de farmacovigilância, um Estado-membro também pode iniciar o procedimento de urgência, disposto pelo Artigo 107 i da Diretiva n° 2001/83/EC, conforme emenda⁴⁶.

Quando a diretoria da ANSM decide por suspender a autorização de introdução no mercado com emergência e por proibir o uso do medicamento a fim de proteger a saúde pública, até uma decisão final de acordo com o procedimento

⁴⁵ Em um procedimento de arbitragem requisitado pela EMA, a ANSM pode, em qualquer etapa do procedimento, uma vez que ação urgente seja necessária para proteger a saúde humana, suspender a AIM e proibir o uso de um medicamento ou produto até que uma decisão final seja tomada por meio de tal procedimento de arbitragem (a Comissão Europeia, a EMA e os outros Estados-membros são informados sobre os motivos dessa medida, Artigo R.5121-51-9 do Código de Saúde Pública). Para autorizações comunitárias de introdução no mercado, de acordo com o Artigo 20 do Regulamento (EC) n° 726/2004 de 31 de março de 2004, se uma ação urgente for essencial para proteger a saúde humana, um Estado-membro pode sempre, por iniciativa própria, suspender o uso em seu território de um medicamento autorizado, com base no procedimento centralizado (artigos L.5121-14-2 e R.5121-49 do Código de Saúde Pública).

⁴⁶ Procedimento transformado em lei nacional pelo Decreto n° 2003-923 de 16 de outubro de 2013, seguindo a Diretiva n° 2012/26/EU de 25 de outubro de 2012 (Artigo R.5121-157 do Código de Saúde Pública).

de arbitragem da União Europeia, deve informar à Comissão Europeia, à EMA e aos outros Estados-membros as razões de tal medida em até cinco dias úteis após a decisão (a ANSM fornece à EMA todas as informações científicas relevantes que tiver e toda avaliação que tenha realizado).

Esse relatório é, então, enviado ao comitê de farmacovigilância – PRAC – que tem 60 dias para emitir um parecer fundamentado (o prazo pode ser reduzido em caso de emergência). Para as autorizações nacionais de introdução no mercado (não centralizadas), o grupo de coordenação para reconhecimento mútuo e procedimentos descentralizados (no original em inglês: coordination group for mutual recognition and decentralized procedures – CMDh) baseia-se no parecer do PRAC; um acordo é adotado por consenso ou então por maioria dos Estados-membros, e pode divergir das conclusões do parecer.

O veredicto pode concluir que nenhuma ação ou avaliação adicional é necessária no nível da União Europeia; que o titular da AIM deve fazer uma reavaliação dos dados e assegurar o monitoramento dos resultados desta avaliação; que ele deve realizar, como financiador, um estudo de segurança pós-comercialização e assegurar a avaliação do acompanhamento dos resultados deste estudo; que o Estado-membro ou o titular da AIM deve adotar medidas a fim de reduzir os riscos ao mínimo; que a autorização deve ser modificada, suspensa ou permanentemente revogada. Para autorizações centralizadas de introdução no mercado, é a Comissão que determina qual decisão deve ser tomada em relação ao parecer do Comitê dos Medicamentos para Uso Humano. O procedimento de urgência da União foi implementado pela França diversas vezes desde 2012.

III. CONCLUSÃO

As crises recentes geradas pelo Mediator e pelos implantes mamários da marca PIP – crises que, lembramos, tiveram origem na França – destacaram as deficiências dos mecanismos de monitorização em saúde. Após esses casos, diversos relatórios identificaram uma série de lacunas na farmacovigilância. A respeito delas, várias propostas de reforma foram feitas⁴⁷.

Entre estas últimas, algumas têm natureza essencialmente técnica. Elas visam, por exemplo, a promover os métodos práticos de notificação de reações adversas e a estender o escopo dos notificadores⁴⁸. A fim de combater notificações incompletas, é sugerido que se remova o critério de responsabilidade

⁴⁷ Door, Relatório nº 3552 da missão de informação sobre o Mediator e farmacovigilância, Assembleia Nacional, junho de 2011 (Bensadon, Morelle, 2011b).

⁴⁸ Antes da adoção da Lei nº 2011-2012 de 29 de dezembro de 2011, os pacientes e as organizações de pacientes eram reconhecidos como notificadores no sistema de farmacovigilância pelo Decreto nº 2011-655 de 10 de junho de 2011 (OJEU de 12 de junho de 2011) relativo aos métodos de notificação de reações adversas por pacientes e pelas associações de pacientes aprovadas.

clínica nas investigações de farmacovigilância, o que complica as declarações dos profissionais da saúde, e que se implementem métodos de detecção automática de sinais, semelhantes a outros países, como os Estados Unidos⁴⁹.

A fim de se garantir o monitoramento contínuo dos riscos farmacêuticos, por meio de uma abordagem mais individual do que baseada em população, o desenvolvimento da farmacoepidemiologia torna-se uma prioridade clara⁵⁰. Nesse contexto, o acesso a bases de dados essenciais sobre uso de medicamentos deve ser ampliado⁵¹.

Mas, além das questões tradicionais no nível dos recursos alocados para farmacovigilância ou das questões que envolvem a reestruturação da agência de produtos medicamentosos (desenvolvimento de expertise interna e independente, reorganização das comissões especializadas externas⁵²), trata-se principalmente de uma mudança na metodologia e na cultura normalmente utilizadas.

⁴⁹ O Regulamento (EU) n° 520/2012 de 19 de junho de 2012 afirma que as autoridades nacionais, os titulares da AIM e a EMA determinam o valor de prova de um sinal recorrendo a uma metodologia reconhecida que tenha em conta a relevância clínica, a importância quantitativa da relação causa-efeito, a coerência dos dados, a relação exposição-resposta, a plausibilidade biológica, os resultados experimentais, as analogias possíveis e a natureza e qualidade dos dados. Para estabelecer o nível de prioridade dos sinais, podem ser levados em conta vários tipos de fatores, em especial o fato de a relação de causa-efeito ou o medicamento serem novos, e os fatores relacionados com a importância da relação causa-efeito, a gravidade da reação e a documentação das notificações à base de dados Eudravigilance.

⁵⁰ A Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância (no original em inglês: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance – ENCePP) foi criada em 2006 pela EMA em parceria com especialistas europeus nas áreas de farmacoepidemiologia e farmacovigilância. A rede é formada por centros de pesquisa, redes existentes e fontes de dados. Seu objetivo é fortalecer mais o monitoramento pós-autorização de medicamentos na Europa, ao facilitar a realização de estudos pós-autorização independentes e em múltiplos centros, com foco na segurança e em risco-benefício, utilizando os conhecimentos e as experiências em pesquisa de toda a Europa. A ENCePP possibilita melhorar a pesquisa farmacoepidemiológica e a vigilância de segurança pós-autorização de medicamentos na Europa ao oferecer acesso a uma rede robusta de pesquisas que trabalha de forma transparente e independente, seguindo os mais altos padrões científicos.

⁵¹ O acesso a dados individuais do sistema nacional de informações de seguro saúde (no original em francês: *Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie – SNIIRAM*) – dados majoritariamente coletados nos reembolsos de medicamentos ou nos depósitos administrados pelos fundos securitários primários, bem como pelo programa de medicalização de sistemas de informação (PMSI) – foi concedido à ANSM por um decreto de 19 de julho de 2013 (OJEU de 13 de agosto de 2013).

⁵² Por meio de quatro decisões de 1º de fevereiro de 2013 (OJEU de 09 de fevereiro de 2013), o Diretor-Geral da ANSM criou quatro novos comitês consultivos: o comitê para avaliação inicial da relação entre os benefícios e os riscos dos produtos de saúde (autorização de pesquisa, autorização de introdução no mercado, permissão temporária de uso, recomendação temporária de uso etc.), o comitê de monitorização da relação entre os benefícios e os riscos de produtos de saúde (reavaliação da relação risco-benefício, maiores alterações na AIM, vigilância etc.), o comitê de prevenção dos riscos relacionados ao uso de categorias de produtos de saúde (notificação complementar para avaliação interna dos riscos à saúde pública relacionados ao uso de produtos de saúde, recomendações para o desenvolvimento de medidas preventivas e para a minimização dos riscos associados ao uso de produtos de saúde), e o comitê para medicamentos narcóticos e substâncias psicotrópicas (risco de dependência de medicamentos, lista de substâncias tóxicas).

A França, na verdade, é um dos países desenvolvidos com o maior índice de uso de medicamentos *per capita* e um dos quais onde as prescrições, que não estão de acordo com os requisitos de autorização parecem ser tão frequentes, que se tornam quase comuns (Bégaud, Costagliola, 2013). Isso envolve mudanças comportamentais que requerem ação nos campos de treinamento e informação dos profissionais de saúde, bem como dos consumidores-pacientes. No fim, trata-se apenas da evolução normal da economia do conhecimento, aplicada ao setor farmacêutico, sendo que o valor do produto medicamentoso consiste na informação (dados) que ele produz, desde que seu uso seja propagado na população (entendendo-se que o treinamento também depende diretamente desta informação).

Ainda assim, o principal problema é o fato de a França sofrer com a falta de uma política integrada de medicamentos, a qual poderia orientar coerentemente as decisões e ações em torno de três eixos principais: um foco constante na saúde pública (envolvendo, quando apropriado, a aplicação do princípio de precaução); o uso ideal de produtos baseado em uma lógica de qualidade (ao promover o valor terapêutico agregado) em detrimento da quantidade (daí a ideia de estabelecer uma lista de medicamentos essenciais a serem prescritos, baseada principalmente no modelo sueco de **wise list**); e o acesso garantido a medicamentos inovadores (com o estabelecimento de preços justos e razoáveis que mantenham uma indústria farmacêutica dinâmica). Certamente é muito cedo para dizer se a estratégia nacional de saúde do atual governo está nesta direção (Grall, 2013).

Referências

- Bégaud, B., Costagliola, D. (2013). *Report on surveillance and promotion of the proper use of medicinal products in France*, September.
- Bensadon, M., Morelle. (2011a). A. Investigation Report on the Mediator. *IGAS*, January.
- _____, _____. (2011b). Report on pharmacovigilance and the governance of the drug chain. *IGAS*, June.
- EMA - European Medicines Agency. (2005). *Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use*. London, 14 November. Recuperado de <http://www.emwa.org/Documents/Freelancer/riskmanagement/rmp%20guidelines.pdf>
- Grall, J.-Y. (2013). Reorganization of sanitary vigilance. *DGS*, Mission Report, July.



Changes in the French pharmacovigilance (drug monitoring) system: the growing influence of the law of the European Union

Jérôme Peigné¹

¹ Professor at the Law and Health Institute UMR S INSERM 1145 of Université Paris Descartes.

I. PROGRESSIVE COMMUNITARIZATION OF THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM

In France, the system of pharmacovigilance was born in the early 70s, following the recommendations of the World Health Organization (WHO) consecutive to the tragedy of thalidomide¹. It was not until the 90s and the major reforms to establish a single market of the medicines in the European Economic Community (EEC) that the pharmacovigilance was the subject of harmonization between Member States.

1. The origins of the French pharmacovigilance system

The first experimental centers of hospital pharmacovigilance emerged in 1973. At the same time, a national pharmacovigilance center was created as an association, at the initiative of the Poison Control Centers, the Order of the Doctors, the Order of the Pharmacists and the National Union of the Pharmaceutical Industry.

Following on this private initiative, the government formalized in 1976 new structures²: a national pharmacovigilance center (for the city network) and pharmacovigilance centers for hospital (for care facilities) and a technical committee responsible for the national coordination. In 1979, was established an approved network of fifteen regional pharmacovigilance centers (original in French: Centre regional de pharmacovigilance – CRPV)³, supervised by a national committee⁴.

Organized under a pyramidal shape, the system receives a legal basis with the Law n. 80-512 of July 7, 1980 which refers to the regulatory authority to define the modalities of operation of the French pharmacovigilance⁵. The device is

¹ Released in October 1957 by the German company Chemie Grünenthal, this sedative drug has been causing a large number (10,000 to 20,000 cases worldwide) of severe birth defects. Although they were only few people affected – the drug had not received FDA approval, but was instead distributed to thousands of people in clinical so-called “savage” trial by doctors supplied by the licensee of the German laboratory – the United States quickly adopted an amendment of the Food, Drug and Cosmetic Act, the Kefauver-Harris amendment of October 1962. The new federal law requires pharmaceutical companies to demonstrate, by means of suitable clinical trials, not only the safety, but also the effectiveness of the products they intend to market. The European Economic Community (EEC) will follow a similar movement by adopting Directive n. 65/65/EEC of January 26, 1965 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to proprietary medicinal products (*Official Journal of the European Union – OJEU*) of February 9, 1965). This text introduces a requirement for authorisation on the market (AMM), but does not yet speak of pharmacovigilance.

² Decree of December 2, 1976 (OJEU 19 December 1976).

³ Decrees of January 17, 1979 (OJEU April 4, 1979) and May 30, 1979 (OJ June 14, 1979).

⁴ Decree of April 10, 1980 (OJEU May 10, 1980).

⁵ Decree n. 82-682 of July 30, 1982 is added to reorganize the national committee, the technical committee and regional pharmacovigilance centers.

consolidated with Decree n. 95-278 of March 13, 1995 which transposes Directive n. 93/39/EEC of June 14, 1993, the first community instrument, to intervene in the field of pharmacovigilance. Previously, monitoring adverse effects of drugs had been left to the sole competence of the Member States, a situation all the more surprising that the European Union (former EEC) has endeavored to harmonize the placing on the market of drugs as early as in 1965⁶.

Still, the establishment of a centralised marketing authorisation⁷ and the development of mutual recognition of national authorisations procedure largely advocated strengthening the integration and coordination of state surveillance systems for pharmaceutical risk and the evaluation of the system has shown that divergent actions by Member States concerning problems related to drug safety were a source of obstacles to free movement within the internal market.

Within twenty years, pharmacovigilance has experienced four major reforms whose common feature is a growing involvement of the law of the European Union.

2. European Integration of pharmacovigilance systems

Pursuant to Directive n. 93/39/EEC, each Member State had to establish a pharmacovigilance system responsible for collecting information relevant to the monitoring of drugs, including their side effects, but also for observing serious misuse or abuse and evaluating such information scientifically, the latter should be collated with data on consumption of drugs.

2.1. The first elements of harmonization

A common definition is then given to the concepts of adverse effects, of noxious and undesired, serious adverse events, of lethal side effect of unexpected adverse events. States should also take measures to encourage healthcare professionals to report suspected adverse reactions, to notify serious adverse events to the competent authority and the person responsible for the placing on the market of the drug within a maximum period of 15 days.

⁶ Directive n. 65/65/EEC of January 26, 1965 establishes the principle of authorisation on the market (AMM) of drugs, based on three criteria: quality, safety, and efficiency. It was not until Directive n. 75/318/EEC of May 20, 1975 (OJEU of June 9, 1975) that common rules for chemical and pharmaceutical tests (to demonstrate the quality), toxicological and pharmacological tests (to demonstrate safety), and clinical tests (to demonstrate efficacy), and Directive n. 75/319/EEC of May 20, 1975 (OJEU of June 9, 1975) established a European Plan at the European level a Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) to coordinate studies for pre-marketing authorisation.

⁷ Regulation (EEC) n. 2309/ 93 of July 22, 1993 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (OJEU of August 24, 1993).

The person responsible for placing the drug on the market shall have permanently and continuously, a qualified person responsible for pharmacovigilance. The latter is responsible for establishing and managing a system which ensures that information about all adverse events reported in the laboratory are collected and processed in one place. The person responsible for placing the drug on the market is also required to record all suspected serious adverse reactions which are brought to his/her attention by a health care professional and to report these immediately to the competent authority; other suspected adverse reactions which were communicated to the competent authority are recorded in detailed reports.

In 2000, a directive adopted by the Commission⁸ to reflect changes related to international harmonization of terminology relating to pharmacovigilance, as well as technological progress from the development of the information society (electronic networks).

It was during this reform that Periodic Safety Update Reports (PSUR) are formalized and that the principle of post-authorisation safety studies (PASS), the marketing authorisation holders are increasingly asked to develop a continuous and proactive pharmacovigilance. To facilitate the exchange of information, the Committee is invited to develop guidelines on the collection, verification and reporting.

The case of cerivastatin – an hypocholesterolemic drug withdrawn from the worldwide market by Bayer laboratories in August 2001 for its involvement in the occurrence associated with acute muscle toxicity (rhabdomyolysis) death – however, shows that there is still progress to be made in pharmaceutical risk management.

On the occasion of the general revision of the European legislation about medicines which occurs at the beginning of 2004, the pharmacovigilance system is reinforced with an increasingly marked Union law⁹ involvement. To increase the effectiveness of market surveillance, the European Medicines Agency (EMA) – which follows the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) – is responsible for coordinating the activities of the Member States in terms of pharmacovigilance, relying in particular on the easiness offered by information technology to improve trade between Member States.

⁸ Directive n. 2000/38/EC of June 5, 2000 amending Chapter V of Directive n. 75/319/EEC of the Council on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to proprietary medicinal products (OJEU of June 10, 2000).

⁹ Regulation (EC) n. 726/ 2004 of the European Parliament and of the Council of March 31, 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (OJEU of April 30, 2004); Directive n. 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of March 31, 2004 amending Directive n. 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (OJEU of April 30, 2004).

The centralization of pharmacovigilance data by the EMA is ensured by means of a European database (called Eudravigilance), instrument to enable a faster and more efficient detection of pharmacovigilance signals. Related funding in pharmacovigilance, the operation of communication networks and market surveillance must remain under the permanent supervision of the competent authorities to ensure their independence.

It is now expected that marketing authorisation holders who do not fulfill their obligations are subject to sanctions by the national authorities or the European Commission¹⁰. New provisions are also introduced to enable relevant agencies to take interim measures and to request at any time, a reassessment of the profits on risks of a drug.

Thus, when after evaluating the result of pharmacovigilance data, a Member State considers it necessary to suspend, revoke or modify a marketing authorisation, it must immediately inform the EMA, the other Member States and the authorisation holder. If urgent action is necessary to protect public health, it may suspend the marketing authorisation, provided that the Agency, the Committee and the other Member States are immediately informed. In this case, an arbitration procedure (*referee*) is triggered, involving the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the EMA, to propose the necessary decisions in respect of the suspected drug.

The 2004 reform marks a further step towards European integration of pharmacovigilance. It was not yet in force when another drug scandal came up with the Vioxx case¹¹. This is an opportunity for the EMA, to accelerate the implementation of a new tool for pharmacovigilance: plan risk management (EMA – European Medicines Agency, 2005), designed to better understand the safety profile of drugs.

¹⁰ Regulation (EC) n. 658 /2007 of June 14, 2007 concerning financial penalties for infringement of certain obligations under the authorisations on the market granted under Regulation (EC) n. 726/2004 of the European Parliament and of the Council (OJEU of June 15, 2007). Medicinal products to be authorized by the centralized procedure are: medicinal products developed by means of one of the following biotechnological processes (recombinant DNA technology, monoclonal antibody methods, etc.); medicinal products containing a new active substance which was not authorised in the EU, for which the therapeutic indication is the treatment of any of the following diseases (AIDS, cancer, neurodegenerative disorder, diabetes, auto-immune diseases and other immune dysfunctions, viral diseases); orphan drugs.

¹¹ Vioxx is the brand name of an anti-inflammatory drug marketed by Merck laboratories since 1999, rofecoxib. In September 2004, the firm announced itself the product off the market for its specialty in view of serious cardiovascular side effects (from 88,000 to 139,000 heart attacks, probably with a deadly third according to the FDA). In the United States, the majority of lawsuits (as *class action*) have been stopped due to a global transaction approaching five billion dollars. On April 27, 2010, the Supreme Court of the United States, in a case *Merck & Co v / Reynolds* agreed that the shareholders of Merck turn against their leaders who had fraudulently concealed the dangers presented by the medicament.

2.2. The latest developments in terms of communitarization

The latest revision of EU rules on pharmacovigilance goes back to 2012¹². Once again, it follows a matter of public health, directly involving France: the scandal of the Mediator (Bensadon, Morelle, 2011a). However, this reform remains minor – it essentially aims to establish an automatic emergency procedure in the event of withdrawal from the market of a drug and to better identify drugs under enhanced surveillance – insofar as two years earlier, the European Union has already adopted two important documents for pharmacovigilance¹³.

Directive n. 2010/84/EU of December 15, 2010 redefines the adverse effect concept so that it covers not only harmful and unintended effects resulting from the authorized use of a drug to normal doses, but also those resulting from medication errors and uses not in accordance with the authorisation on the market (AMM), including the misuse and abuse of drugs. It extends the scope of persons notifying patients, now empowered to report directly adverse effects of the drugs they consume. It also establishes an emergency procedure, when a Member State decides to suspend the marketing authorisation of a medicinal product on the basis of concerns arising from the evaluation of data from pharmacovigilance activities.

In this regard, Regulation (EU) n. 1235/2010 of 15 December 2010 establishing, within the EMA, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). The latter is especially responsible for making recommendations on any issue relating to pharmacovigilance, to ensure, throughout the Union, harmonized concerns about the safety of medicines for human use.

To ensure consistency and continuity of the assessments, the final responsibility, however, to issue an opinion on the assessment of the benefit/risk ratio lies on the Committee for Medicinal Products for Human Use of the EMA and the authorities responsible for the granting marketing authorisation (the European Commission, on the one hand, and national agencies, on the other hand). PRAC is also invited to make recommendations in the context of post-authorisation assessments across the EU, based on pharmacovigilance data.

¹² Regulation (EU) n. 1027/2012 of the European Parliament and of the Council of October 25, 2012 amending Regulation (EC) n. 726/2004 as regards pharmacovigilance (OJEU of November 14, 2012) and Directive n. 2012/26/UE the European Parliament and of the Council of October 25, 2012 amending Directive n. 2001/83/EC as regards to pharmacovigilance (OJEU of October 27 2012).

¹³ Regulation (EU) n. 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of December 15, 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) n. 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for Medicines, and Regulation (EC) n. 1394/2007 on advanced therapy medicinal products (OJEU, December 31, 2010) and Directive n. 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of December 15, 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive n. 2001/83/EC instituting the Community code relating to medicinal products for human use (OJEU, December 31, 2010).

Enter into force since July 2012, both texts were supplemented by an implementing regulation of the Committee¹⁴, to define the content and format of the main instruments that are: (a) the Pharmacovigilance System Master File (PSMF); (b) the Risk management systems (RMS); and (c) the Periodic Safety Update Report (PSUR).

This reform seeks to reorient the vigilance system to continuous monitoring of medicines. In this perspective, the national authorities are invited to impose safety studies and post-authorisation efficacy, either as a condition for granting marketing authorisation or as an obligation applied in monitoring the authorisation.

In domestic law, the 2010 Directive was transposed by Act n. 2011-2012 of December 29, 2011 (adopted in response to the scandal of the Mediator) and Decree n. 2012-1244 of November 8, 2012. With Decree n. 2013-923 of October 16, 2013, which transposes the latest directive of 2012, these texts define the current configuration of national pharmacovigilance system.

II. THE CURRENT CONFIGURATION OF THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM

While at the source, they only represent some lines in the French Public Health Code, the provisions relative to drug monitoring however comprise a fairly heavy set¹⁵. For facilitating the examination, we will successively examine the drug monitoring field, its participants, its instruments and, in the end, the procedures implied in the suspension or withdrawal of an AMM.

1. Pharmacovigilance field

Raised to legislative rank¹⁶, the definition of drug monitoring rests on the objectives which have not really changed since the system has been created. Drug monitoring has thus been subject to surveillance, evaluation, prevention and management of risk from side effects from the use of medicines¹⁷.

¹⁴ Regulation (EU) n. 520/2012 of June 19, 2012 on the implementation of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) n. 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive n. 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council (OJEU of 20 June 2012).

¹⁵ Articles L.5121-22 to L.5122-26 and R.5121-150 to R.5121-179 of the Public Health Code.

¹⁶ Article L.5121-22 of the Public Health Code.

¹⁷ Drug monitoring notably includes the description of side effects suspected to be due to a medicine, including in case of overdose, misuse, abuse and medication error, as well as the surveillance of side effects related to a professional exposure and gathering of information regarding it (Article R.5121-151 of the Public Health Code). The terminologies employed in the drug monitoring domain (side effect, misuse, abuse, overdose, medication error [...]) are defined in the Article R.5121-152 of the Public Health Code.

As it happens, the medication in question are: medications provided with AMM, including those derived from blood or other biological medications; medicines benefit from a simple registration (homeopathic and traditional medicines with plant base); and medicines under temporary usage (ATU), as well as handmade medicines (that is, prepared in a non-industrial manner) that are superior preparations, medicinal preparations and hospital preparations¹⁸.

2. Pharmacovigilance actors

In France, it is the French National Agency for the Security and Safety of Drugs (original in French: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM) which ensures the implementation of the drug monitoring system, by going ahead with the scientific evaluation of all the information that it receives, by examining the options allowing the prevention or reduction of risks and, if required, by taking appropriate measures¹⁹. As such, the Council of State has recently ruled that the recommendations issued by ANSM to prescribers, following drug monitoring information questioning the safety of a medicine, must be regarded as binding acts, provided with legal authority, and therefore, appealable²⁰.

In addition to ANSM²¹, which comprises the top of the pyramid and the primary contact of the European bodies, the drug monitoring system²² is comprised of the CRPV²³, health professionals, health establishments (via pharmacies for indoor use), pharmaceutical companies, as well as patients and authorized associations of patients²⁴.

Regarding the health professionals, their obligations differ according to their occupation. Doctors, dentists, midwives and pharmacists are bound to declare any side effect suspected to be due to a medicine and of which they have

¹⁸ Article R.5121-150 of the Public Health Code.

¹⁹ Article L.5121-23 of the Public Health Code.

²⁰ Council of State, 4 October 2013, *Laboratoires Servier*, n. 356700.

²¹ ANSM is recipient of all the notifications and information focusing on the side effects occurred in France and declares them electronically to the European Eudravigilance database. The latter centralizes all the notifications of side effects regarding the medicines authorized in the Union. It is permanently accessible to the member States, the EMA, the Commission, as well as to an appropriate extent to AMM holders and the public.

²² Article R.5121-153 of the Public Health Code. Pursuant to this Regulation (EU) n. 520/2012 of 19 June 2012, the AMM holders, national authorities and EMA establish and apply an appropriate and efficient quality system for the execution of their drug monitoring activities.

²³ There are currently 31 regional pharmacovigilance centers, established within the university hospital centers (CHU) and authorized and decreed by the ministry of health (Article R.5121-160 of the Public Health Code). Their missions are defined by the Article R.5121-158 of the Public Health Code.

²⁴ In 2012, ANSM had received 38,296 descriptions of drug monitoring by CRPV (including 25,331 serious side effects) and 23,975 sent by drug monitoring companies.

knowledge, while the other health professionals, patients, and patient associations are simply invited to do it, without being legally constrained²⁵.

The obligations of drug monitoring falling on the drug monitoring laboratories are of another scale and they are considerably strengthened through various European reforms, the Mediator issue having only highlighted this tendency.

The law²⁶ poses the following principle which all companies or all organizations using a medicine²⁷ undertake to comply with the obligations they are bound to in drug monitoring matters and, particularly, implementing a drug monitoring system²⁸, registering, declaring and monitoring any side effect suspected to be due to a medicine and set up post-authorisation safety research within the time set by the authorities.

The pharmaceutical companies hence undertake to register all the side effects suspected to be due to a medicine, occurred in a member State of the EU or a member State of the European Economic Area (EEA), even in a third country, that these effects have been spontaneously indicated or solicited by health professionals, even patients, or still observed during a post-authorisation research²⁹. The laboratories must also declare electronically to the European Eudravigilance database of any serious side effect suspected, occurred in a member State of the EU, EEA or in a third country, without delay and no later than fifteen days after receiving the information, as well as any non-serious side effect suspected, occurred in a member State of the EU or EEA, within a time of ninety days after receiving the information.

The lack of awareness of the obligations of mentioning a serious side effect comprises a misdemeanor, punished with two years of imprisonment and 150 thousands euros in fine³⁰. Simultaneously, the act of not mentioning a side effect to the proper authorities, or not implementing a drug monitoring system, or not keeping a permanent dossier of the drug monitoring system, or not executing frequent audits, or not sending frequent updated safety

²⁵ Articles L.5121-25 and R.5121-161 of the Public Health Code. The act of doctors, dentists, midwives or pharmacists being unaware of the obligations of immediate reporting of a serious side effect due to a medicine is penalized by the fine provided for violations of the fifth class (Article R.5421-1 of the Public Health Code).

²⁶ Article L.5121-24 of the Public Health Code.

²⁷ The holder of an AMM can subcontract some activities of the drug monitoring system to third parties: it nevertheless keeps complete responsibility regarding the completeness and accuracy of the permanent dossier of the drug monitoring system.

²⁸ Article R.5121-162 of the Public Health Code.

²⁹ Article R.5121-166 of the Public Health Code.

³⁰ Article L.5421-6-1 of the Public Health Code (as amended by Decree n. 2013-1183 of 19 December 2013).

reports or not having a person in charge permanently³¹, comprise a punishable breach of a financial sanction of ANSM³².

3. Pharmacovigilance tools

The pharmacovigilance system rests on the use of several tools, whose content, format and function are mostly determined by the laws of the Union³³, as are now the guidelines regarding good practices of drug monitoring (Good Pharmacovigilance Practices – GVP)³⁴. The main tools that we will analyze are: PSUR; PSMF; RMS; and PASS.

3.1. Periodic safety update report

The PSUR rests on all the data available and highlights the information arising from the date of closure of the data from the preceding regular updated report. This report gives a precise estimation of the population exposed to medication, with all the data related to volume of sales and prescriptions. This estimation of the exposure is accompanied by a qualitative and quantitative analysis of the real usage, notably specifying, in what way it differs from the usage mentioned according to all the data at the disposal of the AMM holder, like the results of descriptive research or research on the usage of medicines.

The laboratories undertake to send by electronic means to the EMA, a PSUR containing all the information relative to benefits and risks related to the medicine, including results of research which are likely to have an effect on the AMM, a scientific evaluation of the link between the benefits and risks carried out on the basis of all the available information, including those resulting from biomedical research for signs and demography not authorized by AMM, as well as other information regarding the sale, prescription and population reported³⁵.

³¹ The pharmaceutical companies must permanently have the services of a person responsible for the drug monitoring, resident and working in a member State of the EU or EEA, holding the appropriate qualifications on drug monitoring. The identity, occupation and function, as well as the details of this person are sent to ANSM and to EMA on their appointment (Article R.5121-164 of the Public Health Code). The laboratories must moreover have the services of a contact person attached to the qualified person responsible for the drug monitoring activities. The contact person, who resides and works in France, must be a doctor or a pharmacist.

³² Article L.5421-8 of the Public Health Code. When a financial sanction is likely to end with a penal fine imposed due to the same facts, the overall amount of the fines and the financial sanctions decided cannot exceed the highest maximum legal limit (Article L.5471-2 of the Public Health Code).

³³ Commission implementing Regulation (EU) n. 520/2012 of 19 June 2012 (OJEU of 20 June 2012).

³⁴ Pursuant to Article 108 bis of Directive n. 2001/83/CE of 6 November 2001, amended, the EMA is charged with developing guidelines on the issue of drug monitoring business practices, meant for competent authorities and AMM holders (publication planned for 2014). In domestic law, and pursuant to the application of Article R.5121-179 of the Public Health Code, the good practices of drug monitoring are defined by a decree of 28 April 2005 (JO 26 May 2005), amended.

³⁵ Article R.5121-168 of the Public Health Code.

The transmission frequency of PSUR is determined in the AMM, the transmission date complies with this frequency being calculated from the date of issue of the AMM. The EMA publicizes a list of reference dates for the EU and the submission periods of the report. A unique evaluation procedure of periodic safety update report is planned in some cases in order to avoid useless repetitions³⁶.

Since the reform of 2010, the PSUR is linked to the risk management system in case of new authorized medicines. Such reports are not in principle required for medicines subject to a shortened AMM procedure (generic medicines, medicines well established for medical use) or a simplified registration procedure (homeopathic medicines, traditional plant based medicines). In the interests of public health, the PSUR can be required if there are doubts regarding the drug monitoring data or in the absence of available information on safety when the use of the active substance concerned mainly involves the medicines on which the periodic safety update reports are not currently requested.

A European initiative has been undertaken to ensure that medicinal products authorised through national and mutual recognition or decentralised procedures with the same active substance, follow the same periodic safety update report submission scheme in all European member states. The purpose of this initiative is to share the PSUR assessment workload throughout the EU in order to minimise duplication of work for stakeholders³⁷. The aim is for all medicinal products with the same active ingredient to follow the same PSUR submission calendar, that's to say the same EU harmonised Data Lock Point. The PSUR Work Sharing list has been updated and renamed List of substances under PSUR Work Sharing scheme.

3.2. Pharmacovigilance system master file

Intended to account for the system established by the pharmaceutical laboratories, the PSMF contains some information which must be continuously available for means of verification by the national authorities. In order to accurately reflect the pharmacovigilance system used by the marketing authorisation holder, the pharmacovigilance system master file should contain key information and documents covering all aspects of pharmacovigilance activities, including infor-

³⁶ Article R.5121-171 of the Public Health Code.

³⁷ The PSUR worksharing and synchronisation project was initiated in 2002 under the auspices of the Heads of Medicines Agencies (HMA) and the European Risk Management Strategy Facilitation Group. The concept of the project is that substances would have harmonised birthdates allowing MAHs to submit PSUR for products containing the same substance to NCAs at the same time, thereby allowing work sharing and reducing administrative burden. The PSUR Worksharing Working Group was established to facilitate the PSUR work sharing project and has become a Working Party of the Coordination group for mutual recognition and decentralized procedures - Human (CMDh) in 2012.

mation on tasks that have been subcontracted. It should contribute to the appropriate planning and conduct of audits by the marketing authorisation holder and the supervision of pharmacovigilance activities by the qualified person responsible for pharmacovigilance. At the same time it should enable national competent authorities to verify compliance concerning all aspects of the system.

First we find the information on the person acting as the in-charge of drug monitoring. Then we find a description of the organizational structure of the AMM holder, including the list of the execution sites of the drug monitoring activities corresponding to the receipt of individual safety reports, their evaluation, their entry in the database on the usage safety, the development of the safety update report – PSUR –, the detection and analysis of signals, the taking charge of the risk management plan, research before or after the authorisation and modification of the terms of the AMM related to usage safety.

We also find a description of the location and the functions of the computer systems and databases used to receive, compile, register and send the information related to safety of usage, accompanied by an evaluation of their suitability to the objectives and a description of the responsibilities entrusted.

Also mentioned is a description of the data process, their registration and the procedures used during the drug monitoring activities, a description of the quality system, for the execution of drug monitoring activities and a description of the documents management system, specifying the location of the documents used for the drug monitoring activities as well as a description of the system ensuring control of the functioning of the drug monitoring activities and the suitability of the results. Finally, a description of the activities and services that the AMM holder has subcontracted is also provided.

The PSMF is however accompanied by an annex including a list of medicines covered by the PSMF, which specifies the name of the medicine, the generic name (DCI) of its active substances and the member States in which its AMM is valid; a list of written rules and procedures ensuring compliance; the list of subcontracting agreements; a list of tasks deleted by the person qualified in the field of pharmacovigilance; a list of all the audits programmed and terminated; if required, a list of result performance indicators; if required, a list of other files held by the same authorisations holder who put it on the market; a logbook containing the required information.

The surveillance of this system rests with the French agency – ANSM –, any lack regarding the permanent file being likely to lead to a financial sanction of the agency³⁸.

³⁸ Article L.5421-8 of the Public Health Code.

3.3. Risk management plans

Implemented since 2005, the risk management plans aim at better knowing the safety profile of some medicines. It involves, as it happens, medicines containing a new active substance, biosimilar medicines, pediatric medicines, generic medicines for which a safety problem has been identified with the reference medicines, medicines already authorized but for which a request for extension of the AMM leads to significant changes regarding usage conditions of the product (new dosage, new administration method, new manufacturing procedure of a product issued from biotechnologies, new instructions).

The risk management plan must propose all the actions which will allow better knowing the safety profile of the usage of the medicine. Measures must be set up for detecting and processing all signs of side effects (specific to each risk, with the adapted actions, according to a defined schedule, like the setting up of security or register networks).

The risk management plan is established by the applicant or holder of the AMM and includes a description or characterization of the safety profile of the medicines in question, a description of the methods allowing specifying the safety profile, a documentation on the prevention or reduction measures of risks associated with the medicines, with an evaluation of the effectiveness of such interventions, a documentation on the post-authorisation obligations accompanying the AMM.

After the issue of an AMM, while there are concerns regarding the risks related to the authorized medicine, the ANSM can, by a reasoned decision and notified in writing, require the AMM holder to establish a risk management system, accompanied by the detailed description of this system³⁹.

At the same time as the risk management plans decided at the European level by EMA, the ANSM has identified some situations which can lead to the establishment of a national management plan, responding to the specific issues, such as the different discharge conditions, medical practices or a specific therapeutic offer and the necessity of a specific sensitization due to drug monitoring problems already encountered with the products of the same class.

A summary of the risk management plan is made public. It incorporates the main elements of the plan, focusing on risk reduction activities and includes, in relation to the specifications of the drug for its safety, important information about the alleged and proven risks and missing information.

³⁹ Article R.5121-37-2 of the Public Health Code.

3.4. Post-authorisation safety studies

A PASS is a study that is carried out after a medicine has been authorised to obtain further information on a medicine's safety, or to measure the effectiveness of risk-management measures. The pharmacovigilance committee – PRAC – is responsible for assessing the protocols of imposed this post-authorisation and for assessing their results. The purpose of the information in PASS is to evaluate the safety and benefit-risk profile of a medicine and support regulatory decision-making. They aim to identify, characterise or quantify a safety hazard, confirm the safety profile of a medicine, or measure the effectiveness of risk-management measures. PASS can either be clinical trials or non-interventional studies.

Generally and in order to be able to consistently evaluate the connection between the profits and risks related to the medicine, the ANSM can at any time request the AMM holder to send data showing that this connection remains favorable⁴⁰. In this context, the agency can, after the issue of the AMM, require the AMM holder to carry out, within a fixed time, (a) the post-authorisation safety research if there are fears regarding safety risks presented by an authorized medicine; (b) post-authorisation effectiveness research when the understanding of the disease or the clinical methodology shows that the earlier effectiveness evaluations must be significantly reviewed; and (c) a specific monitoring of the risk, its complications and its medical-social undertakings, through a registry of patients, when the medicine, though withdrawn, is likely to lead to a serious side effect⁴¹.

Post-authorisation studies should be conducted as close as possible to the real conditions of care, that is to say, in comparison with the standard treatments available when they exist.

A post-authorisation efficacy study (PAES) is a post-authorisation study that includes the objective to evaluate efficacy. Such studies were not yet clearly regulated, and, in practice, were considered as a type of PASS, and were thus expected to be managed in the same way as a PASS. Nonetheless, a new regulation complements the EU pharmacovigilance legislation adopted in 2010 and 2012, by specifying the situations in which post-authorisation efficacy studies are required⁴².

⁴⁰ Article L.5121-9-3 of the Public Health Code.

⁴¹ Articles L.5121-8-1 and R.5121-37-3 of the Public Health Code.

⁴² Regulation (EU) n. 357/2014 of the Commission from 3 February 3, 2014, supplementing Directive n. 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) n. 726/2004 of the European Parliament and of the Council as regards situations in which post-authorisation efficacy studies may be required (OJEU April 10, 2014). The obligation to conduct such a study should be justified on a case-by-case basis, taking into account the properties of a medicinal product and the available data.

3.5. Medicinal products subject to additional monitoring

Along with the surveillance technique consisting of submitting a medicinal product to a management plan of the involved risks, where appropriate, a pharmacovigilance follow up enhancing the risks assessed by the safety studies after post marketing, an identification procedure of the medicinal products under additional monitoring (or reinforced) is established since 2013 in application of the Regulation n. 1235/2010 of December 15, 2010 based on the British model of **black triangle scheme**.

The categories of medicinal products subject to enhanced surveillance were extended by Regulation (EU) n. 1027/2012 from October 25, 2012. The medicinal products containing a new active substance and the biological medicinal products (usually under the centralized procedure) are concerned, but also those for which national authorities consider that it is necessary to conduct a safety post marketing study or those where there are conditions or restrictions for the safe and effective use of the medicinal product. They are placed on a list established by the EMA and are identified by an inverted black triangle symbol⁴³.

4. The procedures for suspension and withdrawal of marketing authorisations

The ANSM is the competent authority to suspend or revoke a marketing authorisation for a medicinal product. At EU level, it is the European Commission that is empowered to suspend or revoke the marketing authorisation issued under the centralised procedure. The criteria for suspension and withdrawal, which refer to the rejection criteria, are nonetheless not identical⁴⁴.

The marketing authorisation is thus suspended, revoked or modified for one of the following reasons. First, the medicinal product is harmful. Second, the medicinal product does not achieve therapeutic results. Third, the relation between benefits and risks is not favorable. Fourth, the product does not have the declared qualitative and quantitative composition. Fifth, the marketing authorisation holder fails to comply with the obligation to conduct post-approval studies imposed when granting a marketing authorisation or subsequently as part of pharmacovigilance monitoring.

⁴³ Regulation (EU) n. 198/2013 of the Commission from March 7, 2013, regarding the choice of symbols for the medicinal products for human use subject to additional monitoring (OJEU March 8, 2013). An appropriate explanatory sentence is also included in the summary of the product characteristics (SPC) as well as in the package leaflet.

⁴⁴ Articles L.5121-9 and R.5121-47 of the Public Health Code. The suspension of a marketing authorisation differs from the withdrawal because it is temporary and cannot exceed one year, although it can be subject to renewal.

The marketing authorisation is also automatically modified, suspended or revoked if the information supplied in the course of the marketing authorisation application is incorrect or has not been modified, while the conditions are not or are no longer met or when checks were not made, when the labeling or the package leaflet do not comply with general or specific requirements, when the obligations imposed by the application of a risk management plan are not fulfilled, when the marketing authorisation must be in accordance with a decision taken by the European Commission at the end of an arbitration procedure or with an agreement subject to a consensus within the coordination group established since the 2010 reform.

5. The urgent European Union procedure

Where urgent action to protect public health is necessary, a Member State (or the Commission, in case of a centralized marketing authorisation) may suspend the marketing authorisation and/or prohibit the use of the concerned medicinal product on its territory until a final decision is made⁴⁵. When concerns arise from the evaluation of the data resulted from pharmacovigilance activities, a Member State may also initiate the urgency procedure provided for in Article 107 i of the Directive n. 2001/83/EC, as amended⁴⁶.

When the director of ANSM decides to suspend the marketing authorisation with emergency and to prohibit the use of the drug in order to protect public health, pending a final decision in accordance with the arbitration procedure of the European Union, it shall inform the European Commission, the EMA and the other Member States about the reasons for the measure no later than the first working day following its decision (it provides EMA all relevant scientific information that it has and any assessment that ANSM would have performed).

The file is then sent to the pharmacovigilance committee – PRAC –, which has 60 days to issue a motivated recommendation (the period may be reduced in case of an emergency). For the national marketing authorisations (not centralised), the coordination group for mutual recognition and decentralized

⁴⁵ In an referral procedure requested from EMA, ANSM may, at any stage of the proceedings, since that urgent action is necessary to protect public health, suspend the marketing authorisation and prohibit the use of a medicinal product or product until a final decision is taken under the referral procedure (the European Commission, the EMA and other Member States being informed of the reasons of this measure (Article R.5121-51-9 of the Public Health Code). For the Community marketing authorisations and pursuant to Article 20 of Regulation (EC) n. 726/2004 from March 31, 2004, if an urgent action is essential to protect human health, a Member State may always, on its own initiative, suspend the use on its territory of an authorized medicinal product based on the centralized procedure (articles L.5121-14-2 and R.5121-49 of the Public Health Code).

⁴⁶ Procedure rewritten into national law by Decree n. 2003-923 from October 16, 2013 following the Directive n. 2012/26/UE from October 25, 2012 (Article R.5121-157 of the Public Health Code).

procedures (CMDh) statues on the recommendation: an agreement is adopted by the consensus if not by the majority of the Member States, the agreement of the group may deviate from the conclusions the recommendation.

The finding may conclude that no further action or evaluation is required at EU level, that the marketing authorisation holder shall make a re-evaluation of the data and ensure the monitoring of the results of this evaluation, that it should conduct, as a promoter, a post marketing safety study and ensure the evaluation of the follow-up of the results of this study, that the Member States or the holder of the marketing authorisation should take the measures in order to reduce risks to a minimum, that the marketing authorisation must be amended, suspended or permanently revoked. For the centralised marketing authorisations, it is the Commission that determines what decision must be taken with respect to the opinion of the CHMP. The urgent procedure of the Union was implemented by France several times since 2012.

III. CONCLUSION

The recent crises of the Mediator and of the PIP breast implants – crises which we recall that they are of French origin – have highlighted the deficiencies in the health monitoring mechanisms. Following these cases, several reports have identified a number of gaps in pharmacovigilance. In this respect, several reform proposals have been made⁴⁷.

Among these latter, some are essentially technical in nature. They aim for example, to promote the practical methods for reporting of the adverse effects and to extend the scope of the notifiers⁴⁸. In order to fight against under-reporting, it is suggested to remove the criterion of clinical accountability in pharmacovigilance investigations which complicates the declarations of the health professionals and to implement the automated signal detection methods, similar to what other countries like the United States have⁴⁹.

⁴⁷ Door, Report n. 3552 of the information mission on the Mediator and pharmacovigilance, National Assembly, June 2011 (Bensadon, Morelle, 2011b).

⁴⁸ Before the adoption of the Law n. 2011-2012 from December 29, 2011, the patients and the patient organizations have been recognized as notifiers within the pharmacovigilance system by Decree n. 2011-655 from June 10, 2011 (OJEU June 12, 2011) regarding the reporting methods of the adverse reactions by patients and the approved patient associations.

⁴⁹ Regulation (EC) n. 520/2012 from June 19, 2012 states that the national authorities, the marketing authorisation holders and the EMA determine the probative value of a signal using a recognized method taking into account the clinical relevance, the quantitative strength of the association, the consistency of the data, the exposure-response relationship, the biological plausibility, experimental findings, possible analogies, the nature and the quality of data. To determine the priority level of the signals, it is possible to take into account different types of factors such as the novelty of the drug or of the association, the strength of the association, the seriousness of the observed reaction and the factors related to the documentation of reports to the Eudravigilance database.

In order to ensure continuous monitoring of the pharmaceutical risk, by having a more individual than a population-based approach, the development of pharmacoepidemiology becomes a clear priority⁵⁰. In this context, the access to key databases on medicinal products use should be expanded⁵¹.

But in addition to the traditional issues at the level of the resources allocated to pharmacovigilance or to those involved in the restructuring of the medicinal products agency (development of an internal and independent expertise, reorganization of the external expertise commissions⁵²), it is mainly a change in methodology and culture which is regularly called.

France stands, in fact, as one of the developed countries with the highest rate of medicinal products use per capita and one in which prescriptions that do not comply with the marketing authorisation's requirements seem so frequent that they become almost common (Bégaud, Costagliola, 2013). This involves behavioral changes that require action in the field of training and information of the health professionals, as well as of the consumers-patients. It is, in the end, just the normal evolution of the economy of knowledge, applied to the pharmaceutical sector, the value of a medicinal product consisting in the information (data) that it produces, as long as its use is spread to the population (being understood that the training also depends directly on this information).

⁵⁰ The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) was established in 2006 by the EMA in collaboration with European experts in the fields of pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. The network is comprised of research centres, existing networks and data sources. Its goal is to further strengthen the post-authorisation monitoring of medicinal products in Europe by facilitating the conduct of multi-centre, independent, post-authorisation studies focusing on safety and on benefit/risk, using available expertise and research experience across Europe. ENCePP provides a opportunity to improve pharmacoepidemiological research and post-authorisation safety surveillance of medicinal products in Europe by offering access to a robust network of resources working in a transparent and independent manner according to the highest scientific standards.

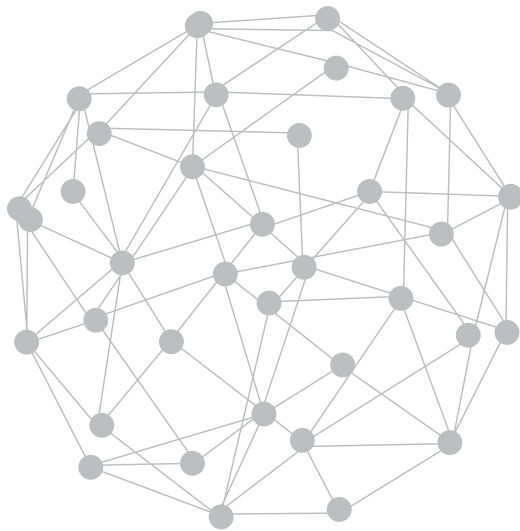
⁵¹ The access to the individual data of the National Health Insurance Cross-Scheme Information System (SNIIRAM) – data mainly from the reimbursements of the medicinal products or from the repositories managed by the primary insurance funds as well as from the medicalized information system program (PMSI) – has been granted to ANSM by a decree from July 19, 2013 (OJEU August 13, 2013).

⁵² By means of four decisions from February 1st 2013 (OJEU February 9, 2013), the General Director of ANSM has created four new advisory committees: the committee for the initial evaluation of the relation between the benefits and the risks of the health products (research authorisation, marketing authorisation, temporary use permit, temporary use recommendation, etc.), the committee for the monitoring of the relation between the benefits and the risks of the health products (reevaluation of the benefits/risks relation, major changes of the marketing authorisation, vigilance, etc.), the committee for the prevention of the risks related to the use of categories of health products (complementary notice to an internal assessment of the risks to public health related to the use of health products, recommendations for the development of prevention measures and for the minimization of the risks associated with the use of health products), the committee for narcotic drugs and psychotropic substances (risk of drug dependence, list of the poisoning substances).

Still, the main problem is the fact that France suffers from a lack of integrated policy of the medicinal product, which could guide coherently the decisions and actions around three fundamental axes: a constant focus on health safety (involving, where appropriate, the application of the precaution principle), the optimal use of products based on a logic of quality (by promoting the added therapeutic value) rather than of quantity (hence the idea of establishing a list of essential drugs to be prescribed primarily based on the Swedish model of the **wise list**), a guaranteed access to innovative medicinal products (with the establishment of a fair and reasonable price that will maintain a dynamic pharmaceutical industry). It is for sure too early to say if the national health strategy of the current government in this direction (Grall, 2013).

References

- Bégaud, B., Costagliola, D. (2013). *Report on surveillance and promotion of the proper use of medicinal products in France*, September.
- Bensadon, M., Morelle. (2011a). A. Investigation Report on the Mediator. *IGAS*, January.
- _____, _____. (2011b). Report on pharmacovigilance and the governance of the drug chain. *IGAS*, June.
- EMA – European Medicines Agency. (2005). *Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use*. London, 14 November. Retrieved from <http://www.ema.europa.eu/ Documents/Freelancer/riskmanagement/rmp%20guidelines.pdf>
- Grall, J.-Y. (2013). Reorganization of sanitary vigilance. *DGS*, Mission Report, July.





A política regulatória de medicamentos na Índia: perspectivas legais, marco institucional, ensaios clínicos e harmonização

K. S. Prasanth¹

¹ Centro Nacional de Pesquisa em Sistemas de Saúde, Índia.

I. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica na Índia registrou um volume de negócios na ordem de 20 bilhões de dólares. Deste total, oito bilhões de dólares são originários das exportações. O país ocupa a terceira posição em volume de produção e a 14^a em valor de produção. Em termos globais, a Índia está em quarto lugar na produção de genéricos e em 17^o lugar em valor de exportação de princípios ativos e formulações. Trata-se do país com o maior número de fábricas aprovadas pela agência norte-americana de regulação de medicamentos e alimentos (original em inglês: Food and Drug Administration – FDA) fora dos Estados Unidos, com mais de 100 instalações (Government of India).

No começo do século 20, não havia indústria farmacêutica na Índia e os medicamentos eram amplamente importados¹. A demanda por produtos farmacêuticos aumentou durante e após a Primeira Guerra Mundial, o que levou à importação de medicamentos mais baratos em um grande volume e à fabricação de medicamentos mais baratos e de baixa qualidade por algumas indústrias indianas. Havia uma demanda por uma regulação para controlar essa área. Como um primeiro passo, o governo editou duas leis: o decreto sobre substâncias tóxicas (no original em inglês: Poisons Act) de 1919 e o decreto sobre medicamentos perigosos de 1930. Em seguida, o governo nomeou um Comitê de Investigação de Medicamentos² em 1931 para elaborar recomendações sobre os caminhos e os meios de controle da produção e venda de medicamentos e de produtos farmacêuticos segundo o interesse da saúde pública. Este comitê sugeriu a criação do Laboratório Central de Medicamentos, do Conselho Central de Farmácia e de um mecanismo de controle de medicamentos central. Essas recomendações foram inseridas em várias legislações posteriormente.

Perto da pré-independência, o quadro regulatório indiano sobre produtos farmacêuticos começou a tomar forma e permaneceu praticamente inalterado até 1991, quando o país foi obrigado a se comprometer com as regras do acordo TRIPS.

II. MARCO REGULATÓRIO DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS

O marco regulatório dos produtos farmacêuticos da Índia define-se por meio de um conjunto de leis, regras e políticas envolvendo medicamentos e substâncias, ensaios clínicos e a profissão de farmacêutico. A primeira legislação a

¹ O decreto sobre o ópio de 1878 era a única lei disponível à época.

² GOI, Drug Enquiry Committee, L N Chopra, 1931.

surgir foi a lei sobre medicamentos e cosméticos³ (no original em inglês: Drugs and Cosmetics Act) de 1940 que foi aprovada com o objetivo de regular a importação, fabricação, distribuição e venda de medicamentos. Esta lei aplicava-se aos medicamentos alopáticos e homeopáticos, das medicinas *ayurvedica*, unani e siddha, assim aos contraceptivos, repelentes de insetos, cremes, loções, cosméticos e equipamentos para diagnósticos de usos interno ou externo. Sob esta lei de 1940 (e sob o Regulamento de Medicamentos e Cosméticos de 1945, no original em inglês: Drugs and Cosmetics Rules 1945), o governo central constituiu o Conselho Técnico Consultivo para Medicamentos (no original em inglês: Drugs Technical Advisory Board), o Laboratório Central de Medicamentos (no original em inglês: Central Drugs Laboratory), o Comitê Consultivo para Medicamentos (no original em inglês: Drugs Consultative Committee) e a autoridade central de aprovação e licença⁴. A lei de 1940 também definiu o que são medicamentos com rotulagem incorreta⁵, adulterados⁶ e piratas⁷. O texto legal definiu ainda padrões a serem atendidos para venda, armazenagem, exposição ou distribuição de medicamentos nacionais e importados.

A lei que regula a profissão de farmacêutico na Índia⁸ foi aprovada em 1948 (e foi alterada cinco vezes em 1959, 1976, 1982, 1984 e 1986). A lei sobre medi-

³ Alterada em 2008. Índia. (2008, December 5). CDSCO. The Drugs and Cosmetics (Amendment) Act, 2008. Recuperado de http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/D&C_ACT_AMENDMENT_2008_file.pdf

⁴ Controladoria Geral de Medicamentos da Índia.

⁵ Medicamento colorizado, revestido ou polido, de maneira a ocultar danos ou apresentar valores terapêuticos maiores ou melhores do que realmente tem; medicamento rotulado de maneira incorreta; medicamento com rótulo, embalagem ou qualquer outro material que apresentem alguma indicação ou dispositivo com falsas alegações sobre o produto ou que sejam falsos ou enganosos de qualquer maneira.

⁶ Medicamento que contenha, em parte ou integralmente, sujeira ou qualquer substância pútrida ou em decomposição; medicamento preparado, embalado ou armazenado em condições insalubres que possa de alguma maneira provocar danos à saúde; medicamento cuja embalagem apresente, em parte ou integralmente, qualquer substância tóxica ou corrompida que possa causar danos à saúde; medicamento que contenha ou apresente cores diferentes das prescritas, com o único propósito de maquiar o produto; medicamento que contenha substância tóxica ou perigosa que possa causar danos à saúde; medicamento acrescido de qualquer substância que reduza sua qualidade ou potência.

⁷ Medicamento importado com um nome que pertence a outro produto; medicamento que seja uma imitação ou substituto para outro produto ou que se assemelha a um outro medicamento de maneira suscetível a enganar ou que traga ele próprio ou em seu rótulo ou embalagem o nome de outro produto, a menos que esteja claro e ostensivamente destacado de forma a revelar seu verdadeiro caráter e sua falta de identidade com aquele outro medicamento; medicamento cujo rótulo ou embalagem apresentem o nome de um indivíduo ou empresa que dê a entender de que se trata do fabricante do medicamento ou de indivíduo ou empresa que é fictícia e não existe; medicamento que tenha sido substituído em parte ou integralmente por outro medicamento ou substância; medicamento que se mostra como um produto de uma empresa, mas que não faz parte de sua lista de produtos.

⁸ O Conselho Central e os estaduais foram estabelecidos por meio desse decreto.

camientos e *remédios mágicos* de 1954 (no original em inglês: Drugs and Magic Remedies Act 1954) foi promulgada para proibir a propaganda, para certos propósitos⁹, de remédios que alegam possuir qualidades mágicas. A lei sobre narcóticos e substâncias psicotrópicas de 1985¹⁰ (no original em inglês: Narcotic Drugs and Psychotropic Substances Act 1985) foi promulgada para consolidar e reformar a legislação relativa a narcóticos e trouxe disposições mais rigorosas para o controle e regulação de operações relacionadas a narcóticos e substâncias psicotrópicas. A lei para preparações medicinais e de sanitização de 1955 (no original em inglês: Medicinal and Toilet Preparations Act 1955) foi promulgada prevendo a cobrança de impostos e taxas sobre preparações médicas e sanitárias que contenham álcool, ópio, cânhamo indiano ou outra droga narcótica. Com o objetivo de manter o preço de remédios essenciais sobre controle, o governo indiano promulgou duas diretivas¹¹ em 1962¹² e 1963¹³. O regime de controle de preços continuou com as diretivas sobre (controle de preços) medicamentos de 1966 e 1970^{14,15}. Então, chegou-se a política de medicamentos indiana de 1978¹⁶ amplamente influenciada pelas recomendações do *Relatório do Comitê Hathi* de 1975¹⁷.

O governo da Índia propôs uma revisão da política de medicamentos com os objetivos de responder aos desafios trazidos pela competitividade internacional no setor farmacêutico em um ambiente econômico globalizado, assim como de atender às demandas do país por medicamentos seguros e de qualidade a preços razoáveis, e anunciou a Política Nacional de Preços de Medicamentos (no original em inglês: National Pharmaceuticals Pricing Policy – NPPP) em 2012. Esta política buscou limitar-se a um objetivo central de declarar os princípios para a precificação de remédios essenciais, incluídos na *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais* de 2011(WHO, 2011). A implementação dessa política envolveu o fortaleci-

⁹ Realização de abortos ou prevenção de gravidez, melhoria no prazer sexual, problemas menstruais, e diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de doenças venéreas.

¹⁰ O decreto sobre narcóticos e substâncias psicotrópicas de 1985 revogou o decreto sobre drogas perigosas de 1930 e o decreto sobre o ópio de 1878.

¹¹ Dentro do decreto sobre a proteção da Índia de 1915.

¹² The Drugs (Display of Prices) Order 1962.

¹³ The Drugs (Price Control) Order 1963.

¹⁴ Dentro do decreto sobre *commodities* essenciais de 1955 que inclui os medicamentos nesta categoria.

¹⁵ Outras diretivas em 1979, 1987 e 1995.

¹⁶ Alterada em 1986 e depois em 1994 (a política de 2002 nunca foi implementada, seguindo decisão da Suprema Corte).

¹⁷ Comitê sobre medicamentos e indústria farmacêutica (no original em inglês: Committee on Drugs and Pharmaceutical Industry), 1975, Ministério do Petróleo e Substâncias Químicas, Governo da Índia.

mento das Empresas Farmacêuticas do Setor Público (no original em inglês: Pharmaceutical Central Public Sector Enterprises) que foi novamente enfatizado pelo *Relatório sobre Cobertura Universal de Saúde na Índia de 2012* do Grupo de Especialistas¹⁸.

O marco regulatório dos produtos farmacêuticos da Índia opera (principalmente)¹⁹ por meio de dois ministérios: o Ministério de Produtos Químicos e Fertilizantes e o Ministério da Saúde e do Bem-Estar Familiar (Figura). O Departamento de Produtos Farmacêuticos foi criado dentro da estrutura do Ministério de Produtos Químicos e Fertilizantes em julho de 2008. A inter-relação entre esses dois ministérios (governo Central) e os departamentos (governos estaduais) é definida pela constituição e é necessária uma explicação sobre a divisão de poderes entre o governo Central e os estaduais para se compreender o modo de operar do marco regulatório.

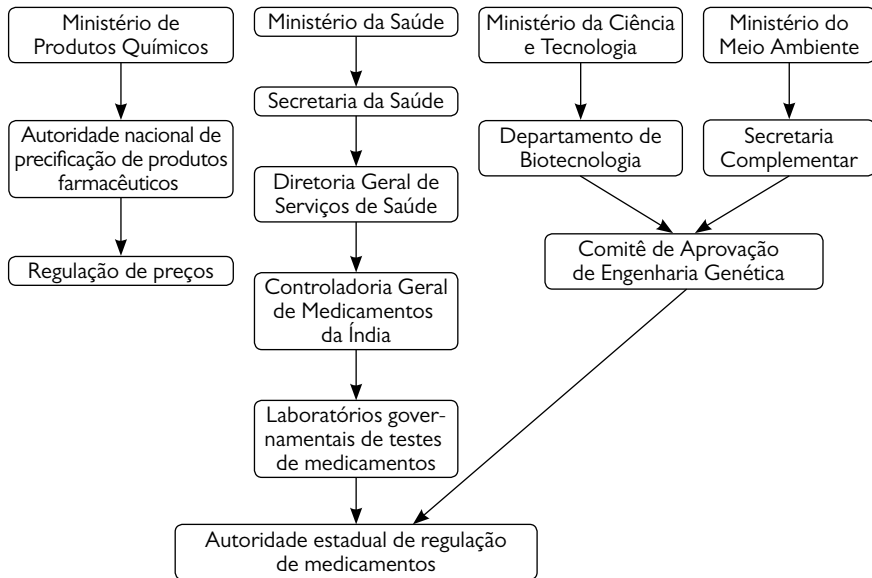


Figura. Órgãos reguladores envolvidos com a regulação de produtos farmacêuticos na Índia.

¹⁸ *High Level Expert Group Report on Universal Health Coverage in India*, Planning Commission, 2011.

¹⁹ Outros ministérios/departamentos envolvidos são Receita, Finanças, Agricultura e Indústria e Comércio.

1. A regulação da relação entre os governos Central e os estaduais na constituição

A constituição indiana (a mais longa constituição escrita no mundo) estabelece um sistema federal de governo com características de federação (divisão dos poderes, independência do Judiciário, bicameralismo etc.) e também com aspectos não federativos (nomeação de governadores para os Estados pelo governo Central, cidadania única, disposições de emergência etc.). A constituição indiana é comumente referida como “federalista na forma e unitária no espírito”. O preâmbulo do texto define a Índia como um governo soberano, socialista, secular, democrático e republicano. Sendo federal em sua estrutura, a constituição divide os poderes Legislativo, Executivo e Financeiro entre o governo Central e os Estados. Porém, não há divisão do Poder Judiciário, uma vez que o texto constitucional estabelece um sistema judiciário integrado para obrigar o cumprimento das leis tanto por parte do governo Central como por parte dos Estados.

Há quatro aspectos principais nas relações legislativas entre o governo Central e os Estados: (a) extensão territorial da legislação; (b) distribuição dos assuntos legislativos; (c) legislação parlamentar no campo estadual; e (d) controle do governo Central sobre a legislação estadual.

(a) A **extensão territorial da legislação** opera por meio de três mecanismos: o primeiro pelo qual o parlamento tem a competência para elaborar leis para todo o território indiano ou parte dele; o segundo por meio do qual a legislatura estadual pode elaborar leis para todo o território estadual ou parte dele; e o terceiro pelo qual o parlamento pode elaborar leis extraterritoriais, como, por exemplo, para cidadãos indianos e suas propriedades em qualquer parte do mundo.

(b) A **distribuição de assuntos legislativos** entre o governo Central e os estaduais é definida em três listas: Lista da União, Lista do Estado e Lista Concorrente. O parlamento tem poderes exclusivos para elaborar leis relativas a qualquer assunto enumerado na **Lista da União**, uma relação com aproximadamente 100 temas (defesa, energia atômica etc.). A legislatura estadual pode criar leis sobre temas da **Lista do Estado**, com 61 tópicos (saúde pública, polícia etc.). Já em relação à **Lista Concorrente** tanto o parlamento como a legislatura estadual podem elaborar leis sobre os 52 assuntos que ela contém (trabalho, drogas etc.). Em caso de conflitos entre as leis elaboradas pelo governo Central e aquelas dos governos estaduais, que tratem de um tema da Lista Concorrente, a disposição do governo Central prevalece.

(c) A **legislação parlamentar no campo estadual** é possível em situações como uma emergência nacional; quando há uma demanda por parte do Estado; para a implementação de acordos internacionais; durante o governo presidencial;

ou quando a câmara superior (*Rajya Sabha*) aprova uma resolução de interesse nacional que trate de um tema presente na Lista do Estado.

(d) O **controle do governo Central sobre a legislação estadual** é possível quando o governador²⁰ reserva certos tipos de leis aprovadas pela legislatura estadual para a consideração presidencial.

A regulação de produtos farmacêuticos está incluída na Lista Concorrente e tanto o governo Central como os estaduais podem legislar sobre o assunto. A legislação existente na Índia sobre esse tema é promulgada pelo parlamento (lei Central), o qual reserva certos poderes aos estados para fazer emendas com base nas demandas locais (por exemplo, a emenda estadual²¹ Uttar Pradesh²² que altera a seção 19(A), que trata do ônus da prova, na lei sobre medicamentos e cosméticos).

III. MARCO REGULATÓRIO DE ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos na Índia são regulados pela Parte X-A, Agenda Y do Regulamento sobre Medicamentos e Cosméticos de 1945. O cumprimento deste regulamento é fiscalizado pela Organização Central de Controle de Medicamentos (no original em inglês: Central Drugs Control Organisation – CDSCO, a autoridade de licenciamento) encabeçada pela Controladoria Geral de Medicamentos da Índia (no original em inglês: Drugs Controller General of India – DCGI), responsável por monitorar todos os ensaios clínicos submetidos para aprovação. A CDSCO trabalha em conjunto com o Diretor Geral dos Serviços de Saúde do Ministério da Saúde e Bem-Estar Familiar. Além da DCGI, diferentes agências estão envolvidas na regulação das pesquisas clínicas na Índia: Departamento de Biotecnologia, Conselho Indiano de Pesquisa Médica, Escritório Central de Narcóticos, Comitê de Revisão de Manipulação Genética e Comitê de Aprovação de Engenharia Genética. O escritório da CDSCO junto com o Conselho Indiano de Pesquisa Médica adotaram as diretrizes regulatórias internacionais e publicaram versões indianas das mesmas. O Conselho Indiano de Pesquisa Médica publicou as *Diretrizes Éticas para Pesquisa Biomédica em Humanos* (no original em inglês: *Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Subjects*) (Índia, 2006) no ano de 2000 e a CDSCO divulgou as *Diretrizes para Boas Práticas Clínicas* (no original em inglês: *Indian Good Clinical Practices – GCP*) (Central Drugs Standard Control Organization) em dezembro de 2001. O guia para a indústria de produtos biológicos publicado pela CDSCO

²⁰ O governador é o chefe do Poder Executivo do Estado e também atua como agente do governo central.

²¹ U.P Act 47 of 1975, Section 5.

²² Um dos estados da Índia.

e o documento técnico para aplicação de novos medicamentos foram outras iniciativas de racionalização dos requisitos para a condução de ensaios clínicos e do processo de aprovação de novos medicamentos na Índia. A CDSCO também publicou um documento guia para inspeção de ensaio clínico em 1º de novembro de 2011 (MohFW, DGHS, CDSCO, 2010), com o objetivo principal de verificar as diretrizes de boas práticas clínicas e a legislação regulatória. Atualmente, a Agenda Y1 encontra-se em fase de projeto²³ e irá cobrir as exigências e diretrizes para o registro das organizações de pesquisas clínicas (no original em inglês: clinical research organization – CRO).

A Parte X-A do Regulamento de Medicamentos e Cosméticos de 1945 trata da “importação ou fabricação de novos medicamentos para a realização de ensaios clínicos ou comercialização”. Este regulamento define o ensaio clínico como o estudo sistemático de **novos medicamentos** em seres humanos para gerar dados sobre a descoberta e/ou verificação dos efeitos clínicos, farmacológicos e/ou adversos, com o objetivo de determinar a segurança e/ou eficácia do novo produto.

Um novo medicamento é definido como:

[. . .] toda substância medicamentosa a granel que não tenha sido usada no país de qualquer forma significativa sob as condições prescritas, recomendadas ou sugeridas no rótulo e que não foi reconhecida como eficaz e segura pela autoridade responsável; ou um medicamento aprovado pela autoridade de licenciamento, que é proposto para comercialização com modificações ou novas exigências, ou seja, indicações, dosagem, formas de dosagem (incluindo formas de dosagem de liberação prolongada) e vias de administração ou dose fixa combinada de dois ou mais medicamentos, que foram individualmente aprovados para determinadas exigências, os quais são agora propostos para uso combinado pela primeira vez em uma relação fixa, ou se é proposta uma mudança na relação de ingredientes de uma combinação que já é comercializada, com determinadas exigências, a saber, indicações, dosagem, forma de dosagem (incluindo formas de dosagem de liberação prolongada) e a via de administração²⁴.

²³ Emendas à lei sobre medicamentos e cosméticos de 2013.

²⁴ Regulamento de Medicamentos e Cosméticos de 1945.

A Agenda Y do Regulamento de Medicamentos e Cosméticos da Índia estabelece as diretrizes para conduzir ensaios clínicos, abrangendo as responsabilidades dos promotores (responsáveis pela pesquisa), pesquisadores, e comitês de ética. Essas diretrizes cobrem as pesquisas pré-clínicas (farmacologia animal) (Ministry of Social Justice & Empowerment, 1998), Fase I (farmacologia humana, estimando segurança e tolerância do novo medicamento em humanos), Fase II (pesquisa exploratória terapêutica), Fase III (pesquisa confirmatória terapêutica) e Fase IV (pesquisa pós-marketing). As diretrizes incluem a exigência do consentimento prévio e esclarecido por parte do sujeito da pesquisa e confia a responsabilidade de salvaguardar os direitos, segurança e bem-estar do sujeito da pesquisa aos comitês de ética. Também são prescritas normas detalhadas para a constituição dos comitês de ética. Há uma determinação geral para os laboratórios que produzem dados de ensaios clínicos para que atendam às boas práticas de laboratório (no original em inglês: Good Laboratory Practices – GLP). O promotor do ensaio clínico é responsável pela implementação e manutenção dos sistemas de segurança de qualidade e pela garantia de que o ensaio clínico seja realizado e de que os dados gerados sejam documentados e reportados em conformidade com a GLP, publicada pela organização de controle de medicamentos – CDSCO. Essas diretrizes estabelecidas pelo Governo da Índia estão bastante em linha com as orientações emitidas pela Conferência Internacional de Harmonização (no original em inglês: International Conference on Harmonization – ICH) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

De acordo com essas diretrizes de boas práticas se o promotor é uma empresa, organização ou pessoa(s) estrangeira, – deverá ser nomeado um representante local ou uma instituição de pesquisa (CRO) para cumprir as responsabilidades locais de acordo com a regulamentação indiana. O promotor deve passar toda e qualquer função e tarefas à CRO, porém, a responsabilidade pela qualidade e integridade dos dados do estudo é sempre do próprio promotor. Qualquer tarefa, função ou responsabilidade relacionada a um estudo, que tenha sido especificamente transferida ou assumida por um representante local ou por uma CRO, deve ser especificada por escrito. Qualquer tarefa, função ou responsabilidade relacionada a um estudo e que não tenha sido especificamente transferida e assumida por um representante local ou CRO deve ser considerada como tendo sido retida pelo promotor da pesquisa. O promotor deve utilizar os serviços de indivíduos qualificados, *e.g.*, bioestatísticos, farmacologistas clínicos e físicos, ao longo das fases do estudo, desde a elaboração dos protocolos e CRFs (no original em inglês: Case Report Forms) até o planejamento das análises dos dados para a preparação parcial e final dos relatórios. Algumas das principais empresas globais farmacêuticas têm escritórios instalados na Índia e estão realizando suas pesquisas clínicas por meio das CROs baseadas no país.

1. Registro de ensaios clínicos

Para realizar ensaios clínicos na Índia, a pesquisa deve ser registrada no Registro de Pesquisas Clínicas do país (no original em inglês: Clinical Trials Registry India – CTRI). Primeiro sistema de registro de ensaios clínicos da Ásia, associado ao Instituto Nacional de Medicina Estatística²⁵ e lançado em 20 de julho de 2007, o CTRI é um sistema público gratuito e *online* de registro de ensaios clínicos que estão sendo realizados na Índia. O registro de pesquisas clínicas começou como uma medida voluntária e passou a ser obrigatório, conforme a controladoria de medicamentos indiana – DCGI, a partir de 15 de junho de 2009. Trata-se de um registro primário da Plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos (no original em inglês: International Clinical Trials Registry Platform – ICTRP)²⁶. Não há custo pelo registro da pesquisa. O CTRI não somente registra pesquisas que estão sendo realizadas na Índia, como também aceita pesquisas de países que não possuem seu próprio sistema de registro.

Seguindo o estabelecido pela OMS, inicialmente no CTRI foram registradas somente as pesquisas de intervenção, nas quais o primeiro paciente ainda não havia sido inscrito (registro prospectivo). Subseqüentemente, os registros dos ensaios em curso e daqueles concluídos (registro retrospectivo) foram liberados, a partir do momento em se observou uma falta de conscientização em relação à importância das listas de registro e, também, para criar uma base de dados abrangente das pesquisas clínicas. Posteriormente, os ensaios finalizados, os estudos de vigilância pós-marketing, bem como os estudos de observação, de biodisponibilidade e de bioequivalência passaram a ser registrados.

Para incentivar o registro de avaliação prospectiva e evitar atrasos na iniciação de ensaios multicêntricos, a submissão de um único centro de pesquisa para aprovação do comitê de ética é considerada adequada para o registro do ensaio. Posteriormente, espera-se a aprovação do comitê de ética para outros centros participantes. A apresentação implica enviar cópias digitalizadas das aprovações do comitê de ética no formato de dados do CTRI. Os arquivos mencionados não estão disponíveis para o público.

A validação por terceiros é garantida ao se estabelecer uma comunicação com as pessoas responsáveis pelos contatos externos do ensaio através de *e-mail* (de preferência) ou telefone (somente em casos de não haver *e-mail*). Todas essas pessoas de contato (consultores públicos e científicos), bem como o pesquisador principal ou coordenador do ensaio (dado opcional), de-

²⁵ National Institute of Medical Statistics. Indian Council of Medical Research. Recuperado de <http://nims-icmr.nic.in>

²⁶ ICTRP - International Clinical Trials Registry Platform. *Primary Registries*. Recuperado de <http://www.who.int/ictcp/network/primary/en/>

vem ser indianos. Esse procedimento é aplicável inclusive para ensaios mundiais. A única exceção prevista acontece quando a pesquisa não é realizada na Índia, *e.g.*, e é conduzida em país que não apresente seu próprio registro. O registro do ensaio somente é considerado depois de o coordenador geral do ensaio (se for o caso) e das pessoas de contato (consultores públicos e científicos) enviarem uma mensagem de resposta. Os *e-mails* de verificação são também enviados ao centro de pesquisa onde se localizam as pessoas de contato; e, de novo, buscando evitar atrasos no recrutamento de pacientes, o registro de ensaios é considerado inclusive se apenas um pesquisador (local) confirmar a participação.

Realiza-se uma auditoria do ensaio para detectar mudanças nos dados da pesquisa posteriores ao registro. Também é possível transferir um ensaio de um responsável pelo registro para outra pessoa, dentro de uma empresa ou entre empresas, por meio da apresentação de documentos de autorização.

O registro de ensaios clínicos enfrentou várias dificuldades iniciais, como, por exemplo, o fato da conta de registro ser aberta em nome de um empregado, porém, ser operada por um outro funcionário, prejudicando a eficácia da comunicação entre as partes e resultando em atrasos. Também acontecia de o funcionário responsável deixar a organização e outra pessoa passar a gerenciar a conta sem atualizar os detalhes de contato no registro. Atualmente, existe a opção de atualizar o registro com esses tipos de mudanças. Outro problema encontrado resultou de falhas por parte dos usuários, que não consideraram o tempo de processamento, gerando atrasos novamente. Mais uma dificuldade ocorreu por conta de erros do usuário na finalização do processo de registro ou quando os usuários encaminhavam informações de forma não eletrônica, enquanto o CTRI seguia apenas o procedimento *online*.

Foi observado que um mesmo usuário poderia criar múltiplas contas em razão de diferentes motivos (por exemplo, a perda da senha), o que trouxe problemas para administrar e gerenciar os dados. Para lidar com esse tipo de questão, o *e-mail* utilizado para o registro de novo usuário passou a ser considerado único, *e.g.*, somente uma conta de usuário poderia ser criada a partir de um determinado *e-mail*.

Conforme recomendado pela OMS, todos os ensaios clínicos devem ser **verificados e validados** antes de serem registrados. Nas fases iniciais da criação do registro, não havia diretrizes claras para isso, como, por exemplo, o estabelecimento da autenticidade de cada ensaio apresentado e a confirmação de que este ensaio está realmente sendo realizado. Posteriormente/atualmente, a apresentação do relatório do comitê de ética e a aprovação da DCGI (se for o caso) são instrumentos usados para validar o ensaio.

A OMS identificou originalmente 20 grupos de dados que devem ser declarados antes do registro do ensaio, e informações adicionais foram acrescentadas considerando determinados requerimentos próprios para a Índia, a fim de permitir a validação dos ensaios e de simplificar a coleta, recuperação e análise de dados. As informações adicionais são: (a) pesquisador principal ou coordenador geral do ensaio (estudo multicêntrico); (b) localidade(s) do estudo; (c) nome do comitê de ética e *status* de aprovação; (d) autorização obtida a partir da controladoria geral de medicamentos – DCGI; (e) se o estudo é parte de uma tese de pós-graduação da Faculdade de Medicina; (f) tipo de ensaio; (g) método para gerar a sequência aleatória; (h) método de alocação; (i) ocultação/mascaramento; (j) fase do ensaio; (k) data da primeira inscrição na Índia; (l) *status* de recrutamento do ensaio (Índia); (m) detalhes da publicação; e (n) resumo.

2. Processo de aprovação

As solicitações para ensaios clínicos que requerem aprovação podem ser de diferentes tipos (MoHFW, DGHS, CDSCO, 2011), (MoHFW, DGHS, CDSCO, 2010): (1) desenvolvimento de novos medicamentos na Índia como um Novo Medicamento em Pesquisa (no original em inglês: Investigational New Drug – IND) e não comercializados em qualquer parte do mundo; (2) nova substância química aprovada e comercializada em outros países e não aprovada na Índia; (3) nova substância química que está sendo desenvolvida em outros países e não é comercializada em qualquer parte do mundo; (4) um medicamento já aprovado pela autoridade de licenciamento que terá indicação ou dosagens diferentes das aprovadas; e (5) combinações de doses fixas de medicamentos (com subcategorias).

2.1. Aprovação de novos medicamentos na Índia, não comercializados em qualquer parte do mundo

Para o desenvolvimento de novos medicamentos na Índia como um IND e não comercializados em qualquer parte do mundo, os ensaios clínicos são necessários desde a Fase I.

2.2. Aprovação de uma nova substância química aprovada em outros países e não aprovada na Índia

Para a aprovação e comercialização de uma nova substância aprovada em outros países e não aprovada na Índia, os dados da Fase I dos outros países são requisitados e devem ser apresentados junto com o formulário. Após a apresentação dos dados da Fase I gerados fora da Índia para a autoridade de licenciamento, a permissão pode ser concedida para se repetir os ensaios da Fase I e/ou realizar os ensaios da Fase II e, posteriormente, os da Fase III simultaneamente com outros experimentos para o medicamento específico. Os ensaios da Fase III são necessários na Índia antes de se obter a permissão para comercializar o medicamento no país.

Geralmente, os novos medicamentos que são aprovados em um ou mais países como Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, União Europeia, Japão e Austrália serão considerados para a aprovação para fabricação/importação e comercialização na Índia, a menos que existam motivos específicos (Quadro 1).

Para tais novos medicamentos, os estudos na Fase III precisam ser realizados, primeiro, localmente, para gerar evidências da eficácia e segurança do medicamento, usado segundo as recomendações da bula, nos pacientes indianos. Antes de executar os estudos da Fase III em sujeitos da Índia, a autoridade de licenciamento pode exigir a realização de estudos farmacocinéticos para verificar se os dados gerados na população do país estão em conformidade com os dados gerados no exterior.

Quadro 1. Critérios para o relaxamento das normas de aprovação.

1. O medicamento é indicado para condições graves que ameacem a vida.
2. O medicamento é indicado para doenças de especial relevância para a saúde na Índia.
3. O medicamento é indicado para doenças para as quais não há nenhuma, ou opções terapêuticas limitadas.
4. O medicamento é indicado para doenças raras ou uma doença que atinge uma população de pacientes carentes e os ensaios clínicos vão demorar muito tempo.
5. A existência de necessidades médicas não satisfeitas ou fatores importantes relacionados com a saúde pública.
6. O medicamento em avaliação oferece vantagem significativa adicional em relação aos tratamentos existentes para uma doença específica.

2.3. Aprovação de novas substâncias químicas desenvolvidas em outros países e não comercializadas em qualquer parte do mundo

Para a aprovação de novas substâncias químicas desenvolvidas em outros países e não comercializadas em qualquer parte do mundo, os ensaios clínicos devem ser realizados, obrigatoriamente, desde a Fase I, dependendo do *status* de desenvolvimento da molécula em outros países.

No entanto, a aprovação da nova substância para fabricação/importação e comercialização na Índia normalmente é considerada após sua aprovação em um ou mais países como Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, União Europeia, Japão e Austrália, a menos que existam motivos específicos (Quadro 1).

2.4. Substância já aprovada pela autoridade de licenciamento que será comercializada com mudanças na indicação e dosagem

No caso de uma solicitação para a comercialização de uma substância já aprovada pela autoridade de licenciamento para determinadas especificações com modificações ou restrições, ou seja, mudanças nas indicações, dosagem, formas de dosagem (incluindo formas de dosagem de liberação prolongada)

e vias de administração, dados clínicos e/ou não clínicos adicionais são necessários para fundamentar as novas exigências da substância aprovada. Outras informações a fim de estabelecer a segurança e eficácia do novo medicamento serão especificadas para cada caso dependendo dos tipos de exigências.

As exigências referentes à farmacologia animal, toxicologia animal e dados clínicos podem ser abreviadas/relaxadas/suprimidas caso um conjunto de condições seja satisfeito (Quadro 2).

Quadro 2. Critérios para a liberação das normas de aprovação – exceções para farmacologia animal, toxicologia animal e dados clínicos.

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. Se o medicamento foi realmente aprovado por várias agências e está sendo comercializado na maioria dos países, segundo as novas especificações.2. No caso de existir evidências de que não há diferenças no metabolismo do medicamento devido a diversidades étnicas.3. Disponibilidade de dados clínicos adequados que forneçam suporte à taxa de risco/benefício a favor do medicamento, segundo as especificações estabelecidas.4. Nos países onde se comercializa o medicamento, a bula mostra que não existe uma preocupação de segurança adicional, caso o medicamento seja autorizado para administração em pacientes na Índia, segundo as novas indicações. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(a) Caso solicite-se a comercialização de uma substância aprovada pela autoridade de licenciamento para uma nova indicação: a submissão dos dados solicitados vai depender se o requerente já obteve permissão da Organização Central de Controle de Medicamentos – CDSCO para a mesma forma de dosagem da nova substância, para a indicação já aprovada.

(b) Caso solicite-se a comercialização de um medicamento aprovado pela autoridade de licenciamento sob uma **nova forma de dosagem/nova via de administração**: os dados serão solicitados para a substância aprovada.

(c) Caso solicite-se a comercialização de uma substância já aprovada pela autoridade de licenciamento, mas com **forma de dosagem de liberação modificada**.

(i) Quando um produto de liberação modificada é o primeiro do seu tipo a entrar no mercado, exige-se a realização de ensaios clínicos comparativos e estudos de bioequivalência, relacionando a formulação de liberação modificada com a fórmula de liberação imediata.

(ii) Quando o produto de liberação modificada é aprovado e comercializado em outros países, é necessário conduzir um estudo de bioequivalência comparativa do produto testado *versus* o de liberação modificada.

(iii) Para formas de dosagem de liberação modificada recomenda-se planejar estudos de bioequivalência/biodisponibilidade *in vivo* a fim de garantir que:

- o produto atenda às exigências da rotulagem para liberação modificada;

- o produto não libera a substância ativa da droga a uma taxa e amplitude que produza efeitos adversos e toxicidade;
- não exista diferença significativa entre o desempenho do produto de liberação modificada e o produto de liberação imediata, quando administrados pela mesma via em múltiplas doses (de uma quantidade diária equivalente);
- haja uma diferença significativa entre o desempenho do produto de liberação modificada e o produto de liberação convencional usado como produto de referência;
- para os estudos *in vivo* de bioequivalência/biodisponibilidade das formulações com mudanças na liberação da dosagem, sejam feitas avaliações com dose única ou doses únicas e múltiplas, com base nos produtos de liberação modificada suscetíveis de serem acumulados tanto no estado de jejum como de não jejum. Se o efeito dos alimentos sobre o produto de referência não é conhecido (ou sabe-se que a alimentação afeta a sua absorção), devem ser realizados dois estudos de cruzamento por duas vias diferentes. Se há informação (*e.g.*, a partir de dados publicados) de que o produto de referência não é afetado pelos alimentos, deve-se realizar um estudo cruzado com: (a) o produto de referência em condições de jejum; (b) o produto de teste em condições de jejum; e (c) o produto de teste após ingestão de alimentos;
- formulações com mudanças na liberação da dosagem que não sejam suscetíveis à acumulação sejam usadas em intervalos de doses que não sejam suscetíveis de serem acumuladas.

(iv) Quando o produto de liberação modificada é introduzido pela primeira vez no mercado nessa forma de dosagem, o produto de referência será a formulação de liberação imediata do novo produto. A comparação deve ser realizada entre a dose única da formulação de liberação modificada e as doses da formulação de liberação imediata, que será substituída. O último é administrado de acordo com o regime de dosagem estabelecido.

(v) Quando o produto de liberação modificada é introduzido pela segunda vez ou de forma subsequente no mercado, a comparação deve ser feita com o produto de referência de liberação modificada para o qual a bioequivalência é exigida.

(vi) Formulações de liberação modificada suscetíveis de serem acumuladas e usadas em intervalos de doses que possam conduzir à acumulação: para estudos de doses únicas deve-se fazer comparações com o produto de liberação modificada. Quando o produto de liberação modificada é comercializado de forma subsequente ou pela segunda vez, a comparação

será com o produto de referência de liberação modificada para o qual a bioequivalência é exigida.

2.5. Combinações de doses fixas

No caso de combinações de doses fixas (no original em inglês: fixed dose combination – FDC), se um ensaio clínico é requerido, todos os ingredientes ativos são aprovados individualmente; devem ser considerados os estudos de confirmação para comprovação da eficácia, de preferência, por comparação de grupos paralelos, onde a FDC é comparada com as respectivas substâncias individuais. Quando possível, um placebo deve ser incorporado. Os ensaios clínicos comparativos da FDC com o tratamento de referência podem ser necessários, especialmente quando a justificativa terapêutica destaca a superioridade das FDCs sobre o tratamento de referência.

136

(a) FDC não comercializada na Índia com um ou mais ingrediente(s) ativo(s): trata-se de uma nova substância não aprovada no país e pode ser classificada em duas categorias:

(i) Um dos ingredientes da combinação é uma IND: para tais FDCs, os ensaios clínicos são requeridos desde a Fase I.

(ii) Um ou mais ingredientes da combinação é uma IND não aprovada individualmente no país, porém, aprovada em outro país: se a FDC é comercializada no exterior, na Índia, são requeridos os ensaios clínicos na Fase III. Caso a combinação não seja comercializada em nenhuma parte do mundo, os ensaios clínicos devem ser feitos, desde a Fase I, na Índia.

(b) FDC não comercializada na Índia, mas com ingredientes ativos aprovados/comercializados individualmente e que apresentam interações de natureza farmacocinética ou farmacodinâmica significativas: este grupo inclui aqueles em que seus ingredientes ativos são aprovados/comercializados individualmente e combinados pela primeira vez (para comercialização na Índia), para um determinado pedido e, nos quais os ingredientes são suscetíveis de ter interação de natureza farmacocinética ou farmacodinâmica significativa.

(c) FDC comercializadas no exterior: inclui aquelas em que seus ingredientes ativos são aprovados/comercializados individualmente e combinados pela primeira vez, em relação a um determinado pedido e nos quais os ingredientes são suscetíveis de ter interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas significativas, porém, estão sendo comercializados no exterior com segurança e eficácia em seres humanos.

Resumidamente, o medicamento possui interações (conhecidas e/ou esperadas) entre os ingredientes ativos na FDC, juntamente com suas implicações.

Apresentam-se dados de estudos clínicos realizados com a mesma credibilidade (do que aqueles realizados em outros países), incluindo a apresentação de publicações, demonstrando a segurança e eficácia do FDC.

(d) FDC não comercializado em qualquer lugar, porém, cada um dos componentes é utilizado concomitantemente: os dados clínicos devem demonstrar a segurança e eficácia da FDC/uso concomitante dos ingredientes, na mesma intensidade, incluindo a apresentação dos dados publicados.

(e) FDC não comercializado e os componentes individuais não são utilizados concomitantemente: no caso, o FDC não é comercializado em qualquer parte do mundo, e cada um dos seus componentes não são utilizados concomitantemente na prática clínica rotineira e os ingredientes são suscetíveis a interações farmacocinética ou farmacodinâmica significativas, ensaios clínicos devem ser requeridos.

(f) FDC comercializado na Índia, mas algumas mudanças são solicitadas: esse grupo de FDCs inclui aqueles que são comercializados, mas, propõe-se ou alterar a relação de ingredientes ativos ou realizar um novo pedido terapêutico, ou ainda, uma nova forma de dosagem.

(g) FDC com formulação cujos ingredientes ativos têm sido amplamente utilizados em determinada(s) indicação(ões) durante anos, o seu uso concomitante é muitas vezes necessário. Um resumo dos dados, mostrando que não há interações farmacocinética ou farmacodinâmica significativas entre os ingredientes, deve ser apresentado.

(h) FDC com aprovações subsequentes ao sancionamento do requerente principal: o requerente da FDC deve apresentar dados químicos, farmacêuticos e clínicos gerados no estrangeiro com a FDC.

O número de sujeitos de estudo e os locais a serem envolvidos na condução do ensaio clínico dependerão da natureza e objetivo do estudo.

A CDSCO irá analisar as solicitações e encaminhá-las para os membros da comissão IND, no caso de novos medicamentos experimentais, ou para os membros do Comitê Consultivo de Novos Medicamentos (no original em inglês: New Drug Advisory Committee – NDAC), quando se trata de novas substâncias químicas, diferentes daquelas do IND. No entanto, em caso de pedidos de concessão de autorização para realizar testes clínicos com nova forma de dosagem, indicação, via de administração etc. de drogas aprovadas, o pedido será examinado pela organização central. Esses pedidos também podem ser avaliados por especialistas e/ou comitês de especialistas.

Para a realização dos ensaios clínicos com um novo medicamento, indicado para doenças graves ou aquelas que tragam risco de morte ou doenças de especial relevância para a saúde na Índia, as informações toxicológicas e clínicas

requeridas devem ser abreviadas, deferidas ou omitidas, quando for considerado adequado pela autoridade credenciadora. Não há uma definição para “doenças graves ou aquelas que tragam risco de morte”, nem uma relação de tais doenças ou distúrbios prescrita na lei de 1940 ou no regulamento de 1945 sobre medicamentos e cosméticos. As doenças que apresentem risco de morte são geralmente consideradas como doenças ou condições em que a probabilidade de morte é alta, a menos que seu curso seja interrompido, ou como aquelas com potencial desfecho fatal.

A fim de obter a permissão para a importação ou fabricação de novas substâncias de medicamentos e suas formulações, para comercialização no país, o solicitante deve preencher um requerimento no formato prescrito com os dados relevantes, conforme a Agenda Y do Regulamento de Drogas e Cosméticos de 1945, os quais incluem informações farmacêuticas e químicas, dados de farmacologia animal e toxicologia, dados clínicos do estatuto regulamentar de segurança e eficácia em outros países etc. e os resultados de ensaios clínicos na população local.

A apresentação dos requisitos relacionados à toxicologia animal, estudos de reprodução, teratogênicos, perinatais e as informações sobre mutagenicidade e carcinogenicidade podem ser modificadas ou liberadas, no caso de novos medicamentos aprovados e comercializados por vários anos em outros países e com evidências confirmadas da segurança do medicamento. Embora, o Regulamento de Medicamentos e Cosméticos de 1945 não mencione especificamente o período de comercialização de uma nova droga em outros países, que pode ser considerado como “vários anos”, a CDSCO esclarece que para a liberação ou alteração dos requerimentos da toxicologia animal de um novo medicamento, tal como mencionado acima, este produto deve ser comercializado em outros países por um período maior do que dois anos e evidências sobre a segurança do medicamento devem ser disponibilizadas, por meio de publicações em revistas científicas. A CDSCO avalia caso a caso a liberação ou modificação do requerimento de dados toxicológicos, consultando especialistas e/ou comitê de especialistas.

Para obter a permissão para iniciar a fase específica do ensaio clínico, o promotor deve enviar o pedido juntamente com os documentos em conformidade com a Agenda Y da lei sobre medicamentos e cosméticos de 1940 (e com o Regulamento de 1945). A solicitação para a realização de ensaio clínico utiliza o formulário 44 (do Regulamento de 1945), acompanhado dos documentos referentes à informação química e farmacêutica, farmacologia animal, dados toxicológicos e dados de farmacologia clínica. Outros documentos relacionados ao ensaio que devem ser apresentados para a aprovação incluem o caderno de anotações do pesquisador, protocolo de ensaio, relato de caso, termo de consentimento livre e esclarecido e o compromisso do pesquisador. Além disso, o *status* da situação regulamentar da pesquisa em outros países também deve

ser comunicado. Da mesma forma, o protocolo clínico deve ser revisado e aprovado pelos comitês independentes de ética de todos os locais participantes.

Para o estudo de biodisponibilidade/bioequivalência (MoHFW, DGHS, CDSCO), os requisitos regulamentares dependem da molécula do medicamento. Se for uma molécula conhecida, a aprovação por parte da controladoria de medicamentos não é necessária, sendo suficiente a aprovação por parte do comitê de ética. A licença de importação/teste é providenciada pela controladoria, sempre que houver a necessidade de importação de medicamentos, amostras biológicas, kits diagnósticos etc., para a realização dos testes e ensaios clínicos de biodisponibilidade/bioequivalência. Uma vez que a licença é emitida, ela é válida para várias remessas durante um ano ou até que as quantidades aprovadas se esgotem, o que ocorrer primeiro. Após a expiração da licença de importação, uma nova solicitação deve ser apresentada para aprovação da DCGI.

Quando as amostras biológicas (*e.g.*, sangue, soro, plasma, urina etc.) são coletadas e remetidas para fora do país para serem analisadas, um *Certificado de Não Objeção* (no original em inglês: *No Objection Certificate* - NOC) deve ser fornecido pela DCGI. A solicitação para o NOC deve ser apresentada com detalhes como tipo de amostra, detalhes da entrega, endereço do laboratório em que a análise será feita e o propósito da exportação das amostras biológicas. A exportação NOC pode também ser requisita em paralelo à aprovação do estudo clínico.

A aprovação prévia pelo comitê de ética também é necessária para a realização dos ensaios clínicos, que continuarão a serem feitos, após o promotor ter registrado o ensaio junto à autoridade credenciadora. O *status* do relatório anual das pesquisas em curso ou concluídas deve ser apresentado à autoridade credenciadora. A ocorrência de qualquer evento grave adverso deve ser comunicada no prazo de dez dias. As instalações do responsável pela pesquisa (ou do promotor da pesquisa), incluindo funcionários, filiais e sucursais, agentes, incluindo seus funcionários, filiais e sucursais, seus agentes, contratados e subcontratados e centros de ensaios clínicos devem estar abertas à inspeção por agentes autorizados da CDSCO para verificar a aplicação das diretrizes de boas práticas clínicas e outros regulamentos. Trata-se de um desafio, mesmo em países desenvolvidos, implementado com dificuldade (FDA, 2007). A fim de sistematizar o funcionamento dos comitês de ética, recentemente o governo publicou a emenda de 2013 que altera a lei de medicamentos e cosméticos (no original em inglês: *Drugs and Cosmetics [Amendment] Bill 2013*) e que prevê o registro obrigatório dos comitês independentes de ética.

3. Regime de compensação em caso de lesão ou morte em ensaios clínicos

O regime de compensação em caso de lesão ou morte em ensaios clínicos tem como base três fatores: idade, risco e valor base. A fórmula é a seguinte: com-

pensação (C) = valor base (B) x fator idade (F) x fator de risco (R) / 99,37. O valor base é fixado em 800 mil rúpias (para garantir uma taxa de juros de 7.722 rúpias acumulativa por mês, se depositada a quantia no banco por um período fixo, a uma taxa equivalente ao salário mínimo para os trabalhadores não qualificados); o fator idade é um instrumento tomado da Lei de Compensação do Trabalhador (variando de 228,54 rúpias para um jovem de 16 anos até 99,37 rúpias para uma pessoa com 65 anos ou mais); e o fator de risco é um valor que varia de 0,5 até 4, dependendo da presença de comorbidade, gravidade da doença, duração da doença etc.

4. Cenário pós-TRIPS

A Índia participou das negociações em torno do Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio (GATT), no Uruguai, envolvendo 75 países e a Comunidade Europeia, que levaram à criação da Organização Mundial do Comércio (OMC) em 1995. A OMC obriga seus Estados-membros a harmonizarem os seus direitos de propriedade intelectual com as disposições do Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (na sigla em inglês: TRIPS). No que diz respeito aos produtos farmacêuticos, isso significou que os países tiveram que reconhecer a proteção de patentes de produtos (WTO, 2013). O Artigo 33 do Acordo TRIPS sobre os direitos de propriedade intelectual prevê a proteção de patentes por um período de 20 anos, a contar do prazo de depósito. Com o objetivo primário de permitir às nações menos desenvolvidas de “criar uma base tecnológica sólida e viável”, concedeu-se um prazo de dez anos, a partir de 1995, para que estes países harmonizassem seus regimes de patente com as obrigações do TRIPS. As negociações em Doha 2001, sobre o TRIPS e a saúde pública, estenderam esse prazo até 2016 (Abbott, 2004). A Índia tornou-se plenamente compatível com o TRIPS em janeiro de 2005, reconhecendo formalmente as patentes de produtos.

Até janeiro de 2005, os ensaios clínicos de novos medicamentos desenvolvidos fora da Índia eram permitidos apenas com um **atraso de fase** (phase lag). Isso implicava que o ensaio da Fase II podia ser realizado na Índia, somente após a finalização da Fase III no outro país. Os testes da Fase I de medicamentos diferentes não eram permitidos, exceto para medicamentos de especial relevância para a Índia. Com isso, pretendia-se colaborar com a autoridade responsável pela concessão da licença a ter uma melhor compreensão dos aspectos de segurança dos medicamentos de outros países, contribuindo para a proteção dos cidadãos dos efeitos nefastos de medicamentos de origem estrangeira. No entanto, a partir de janeiro de 2005, uma proposta de alteração da Agenda Y do Regulamento de Medicamentos e Cosméticos de 1945 acabou com esse atraso de fase em testes clínicos internacionais. Não há mais restrições à **fase de ensaios clínicos simultâneos** na Índia. As Fases II e III dos ensaios com medicamentos descobertos no estrangeiro podem agora ser realizadas na Índia

na mesma fase e ao mesmo tempo em que são realizadas em outras partes do mundo. Isso tem afetado o interesse dos participantes em ensaios clínicos (Nundy, Gulati, 2005).

Embora o Acordo TRIPS preveja uma licença compulsória, na prática, a aplicação da presente cláusula tem sido um desafio. O período de três anos de bloqueio para aplicação da licença compulsória é um motivo de preocupação, especialmente para medicamentos contra o HIV/AIDS. O pedido de licenças obrigatórias também pode ser significativamente demorado durante o processo de impugnação (seções 25 e 84 da emenda à lei de patentes de 2005)²⁷.

Para reduzir os atrasos, sugere-se um protocolo específico e o estabelecimento de um período de tempo para a negociação de licenças voluntárias. O Canadá tem utilizado normas como 30 dias para o período de tempo (Weber, Mills, 2010, p. 109,155) e 4% para os *royalties* (Gorecki, Henderson, 1981, p. 559-560).

Embora as taxas dos *royalties* possam ser fixadas em níveis baixos, elas podem ser aplicadas em grandes quantidades compradas pelos governos, como parte dos programas de saúde pública, o que manterá o interesse da indústria farmacêutica.

IV. DISCUSSÃO

Os ensaios clínicos são um método que permite responder perguntas sobre novos tratamentos (medicamentos ou substâncias) ou regime de tratamento, assim são **pesquisas** que devem seguir rigorosas normas científicas para garantir a segurança do paciente e produzir resultados confiáveis (HHS, 2012). Os relatórios da Índia têm destacado o lado claro²⁸ e o escuro²⁹ dos ensaios clínicos realizados no país (Nundy, Gulati, 2005, p. 1633-1636), (Mudur, 2006, p. 7541), (Sengupta, 2009, p. 118-119), (Maiti, Raghavendra, 2007, p. 1-10), (Drabu, Gupta, & Bhadauria, 2010, p. 419-422), (Gupta, Padhy, 2011, p. 327-329).

O processo de desenvolvimento de medicamentos em ensaios pré-clínicos por meio da Fase III pode levar entre nove e 12 anos, com as Fases II e III consumindo a metade do tempo. Globalmente, as empresas farmacêuticas têm cada vez mais dificuldades para recrutar pacientes e testar o medicamento. Em média, mais de quatro mil pacientes são necessários para que a FDA aprove um medicamento experimental para a comercialização nos Estados Unidos. Menos de 5% dos pacientes norte-americanos estão dispostos a participar de ensaios clínicos. Naquele país, 86% de todos os ensaios clínicos não conseguem recru-

²⁷ India. (2005, April 4). The Patents (Amendment) Act. Recuperado de http://ipindia.nic.in/ipr/patent/patent_2005.pdf

²⁸ Crescimento da indústria de ensaios clínicos.

²⁹ Preocupações da sociedade sobre práticas ilícitas.

tar o número necessário de pacientes e sofrem atrasos médios de até 366 dias (Maiti, Raghavendra, 2007, p. 1-10). Falta de pesquisadores e investimentos em formação são outras medidas restritivas. Essa é uma oportunidade para os países com capacidade de realização de ensaios clínicos.

O incremento de ensaios clínicos realizados na Índia tem sido atribuído a fatores tais como diversidade de fundo genético, um grande número de pacientes com doenças transmissíveis e não transmissíveis, população fármaco-suscetível, profissionais médicos competentes, bons hospitais e potencial economia de custo e de tempo. O custo da realização de um ensaio clínico na Índia varia entre 20% a 60% daquele praticado nos países industrializados. A economia decorre da contratação de pesquisadores clínicos, enfermeiros e equipe da área de tecnologia da informação por menos de um terço dos salários dos países industrializados, além de diferenças de custos associados aos pacientes. Alguns laboratórios de investigação da Índia e organizações de pesquisas clínicas – CRO – são capazes de oferecer uma ampla lista com mais de 1.500 testes altamente sofisticados em um único lugar (High Level Group on Services Sector, 2008).

Isso traz uma série de preocupações que requer atenção imediata: (1) o objetivo do país em relação aos ensaios clínicos; (2) a comercialização de suas inovações; (3) os pré-ensaios da Fase III; e (4) a prevenção de atrasos.

A importância das doenças na Índia, de acordo com relatório *Registrar General* (Office of the Registrar General, India, 2009), classifica os principais fatores de mortalidade por grupos de idade. Quando comparamos isto com as áreas onde os ensaios clínicos têm sido registrados, apenas 8% recaem sobre as doenças infecciosas. Uma grande percentagem dos ensaios é destinada às **doenças raras** e esse fenômeno 90/10 é também relatado em outros lugares (Petryna, 2009). Atrair os ensaios clínicos para o país, não obstante as suas prioridades, não seria de modo algum benéfico para a saúde pública.

Um estudo comparativo entre três países (Brasil, Índia e China) sobre produtos inovadores desenvolvidos por eles, identificou um interesse claro do país por produtos farmacêuticos baseados em química, produtos com base na biotecnologia e medicamentos baseados em plantas, o que é explicado pelas prioridades dos países e pela importância das doenças. É evidente que um número cada vez maior de empresas da área da saúde, nas economias emergentes, está subindo na cadeia de valor, assumindo inovações desafiadoras e custosas, necessárias para criar novos e melhores medicamentos e vacinas (Rezaie, McGahan, Daar, 2012, p. 923-926). Deve-se tomar cuidado ao se concentrar em trazer esses produtos inovadores para o mercado.

Apesar das suas vantagens, a maioria dos ensaios realizados na Índia por empresas globais está na Fase III, constituindo 65% das experiências; estudos na Fase II respondem por 16% dos ensaios; da Fase IV, 15%; e a Fase I conta com 4%

das pesquisas (CTRI), o que levanta uma série de questões sobre quais são os requisitos que a indústria de ensaios clínicos procura na Índia (Dinesh, Prajapati, Singh, 2011, p.327-365).

Um estudo que comparou o tempo de atraso de 84 medicamentos (comum em comparação entre países), durante o período de 1988 a 1999, mostrou um atraso de $4,02 \pm 2,77$ anos (Wardell, W. M., 1973, p. 777-790). Se o acesso a novos e importantes agentes terapêuticos é um indicador, o atraso³⁰ é prejudicial (Karan, Malhotra, Pandhi, 2002).

Antes da criação do Registro de Ensaios Clínicos em 2007, havia uma preocupação em relação ao funcionamento dos comitês de ética institucionais (Srinivasan, 2009). Os princípios dos direitos humanos e os tratados no campo dos ensaios clínicos com medicamentos foram repetidamente debatidos. Em geral, quatro convenções internacionais/códigos foram evocados, a saber (Annas, 2009, p. 2050-2053): o Código de Nuremberg³¹; Pacto Internacional sobre os Direitos Civis e Políticos, de 1976³²; Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial, 1964³³; e as Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos, 1993³⁴. Alguns estudos realizados sobre aspectos éticos relativos aos ensaios clínicos na Índia revelaram questões sobre o consentimento esclarecido, a má cobertura de seguro, as questões com regimes de compensação, ausência de benefícios pós-ensaios etc.³⁵.

³⁰ Disparidade na introdução de medicamentos entre dois países.

³¹ Código de Nuremberg (articulado em 1947 pelos juízes dos Estados Unidos): "O consentimento livre do sujeito humano é absolutamente essencial [...] [e inclui] capacidade jurídica [...] livre poder de escolha [...] suficiente conhecimento e compreensão da [natureza, duração e finalidade do experimento] [...] Para tomar uma decisão entendida e esclarecida".

³² Pacto Internacional sobre os Direitos Civis e Políticos de 1976: "Ninguém será submetido à tortura, ou tratamentos cruéis, desumanos ou degradantes. Em particular, ninguém deve ser submetido sem seu livre consentimento a experiências médicas ou científicas".

³³ Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (promulgada em 1964 e revisada oito vezes desde então): "O médico deve obter o consentimento esclarecido, livremente dado de preferência por escrito [...] [Mas em pesquisa clínica] se o médico considera que é essencial não obter o consentimento esclarecido, as razões específicas para esta proposta devem ser declaradas no protocolo experimental que será encaminhado ao comitê de ética independente".

³⁴ De acordo com as Diretrizes Internacionais Propostas para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos (publicadas em 1993 e revisadas pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas): "O investigador deve obter o consentimento livre e esclarecido do sujeito da pesquisa [ou representante legalmente autorizado] [...] a renúncia do consentimento esclarecido deve ser considerada como rara e excepcional e deve, em todos os casos, ser aprovada por um comitê de ética". International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Published in 1993, and since revised, by the Council for International Organizations of Medical Science. Recuperado de http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf

³⁵ Jananeethi. Recuperado de <http://www.jananeethi.org/jananeethi/reports/drugtrialmarekha.pdf>

1. Quão efetivo é o funcionamento do sistema?

O 59º relatório (Parliament of India Rajya Sabha, 2012) da comissão parlamentar permanente de departamento (Quadro 3) traz um conjunto de observações sobre o funcionamento da Organização Central de Controle de Medicamentos – CDSCO:

(a) Referindo-se ao *Status* do Relatório da CDSCO, a Comissão disse que a missão da organização era a de

satisfazer as aspirações [...] pedidos e exigências da ‘indústria farmacêutica’ enquanto que as autoridades reguladoras de medicamentos de países desenvolvidos como os Estados Unidos³⁶ e Reino Unido³⁷ têm considerado predominante à saúde pública [...]. O Comitê é de opinião firme que [...] a maior parte dos males que afligem o sistema de regulação de medicamentos na Índia ocorre principalmente devido às prioridades e percepções distorcidas da CDSCO. Durante muitas décadas foi dada primazia à propagação e facilitação da indústria de medicamentos, por essa razão, infelizmente, nunca foi assegurado o interesse do maior ator, ou seja, o consumidor [...]. Considerando a forte negligência em relação ao pobre e infeliz paciente, o Comitê recomenda que a missão da CDSCO seja reformulada imediatamente, reforçando em termos inequívocos que a organização é exclusivamente voltada à saúde pública.

(b) Sobre a necessidade urgente de redefinir os critérios de elegibilidade da Controladoria Geral de Medicamentos da Índia – DCGI:

O maior obstáculo é a exigência de que o pessoal da DCGI tenha experiência na ‘produção ou teste de medicamentos ou na aplicação das disposições da Lei de Medicamentos e Cosméticos, por um período mínimo de cinco anos’. Essa exigência exclui virtualmente médicos altamente qualificados para ocupar cargos na DCGI [...]. É urgente a necessidade de se rever as qualificações e experiência como critérios mínimos de elegibilidade para cargos na DCGI [...]; é urgente a necessidade de revisar as qualificações, processo de seleção e nomeação,

³⁶ Estados Unidos: a missão da FDA é “proteger a saúde pública, garantindo a segurança, a eficácia e a segurança dos medicamentos de uso humano e veterinário”.

³⁷ Reino Unido: a missão MHRA é “promover e proteger a saúde da população, garantindo que os medicamentos e dispositivos médicos funcionem e sejam aceitavelmente seguros”.

posse, gratificações, abonos e competências, tanto administrativos como financeiros.

(c) Sobre a aprovação de novos medicamentos sem ensaios clínicos pela CDSCO: “De acordo com informações fornecidas pelo Ministério, um total de 31 novos medicamentos foram aprovados no período de janeiro de 2008 a outubro de 2010 (o que equivale a aprovar um medicamento por mês), sem a realização de ensaios clínicos em pacientes indianos, dado o ‘interesse público’. Um especialista foi procurado em apenas cinco das 33 aprovações forada-regra”. O Comitê destacou que esta cláusula deve ser usada com muita cautela pela DCGI.

(d) Sobre a falha em se garantir dados de vigilância pós-comercialização:

Uma vez que os novos medicamentos são aprovados, as regras exigem que os fabricantes apresentem Relatórios Periódicos de Segurança Pós-Comercialização (no original em inglês: Periodic Safety Update Reports – PSURs), listando os efeitos colaterais, as fatalidades, as lesões etc. em pacientes indianos, uma vez a cada seis meses, nos primeiros dois anos, e depois anualmente nos dois anos seguintes. O Comitê percebeu um acompanhamento fraco dos efeitos colaterais em pacientes indianos tanto pelos médicos quanto pelos fabricantes [. . .] o propósito dos ensaios da Fase III é o de determinar as diferenças étnicas / raciais na segurança, eficácia e metabolismo dos medicamentos.

(e) Sobre o método de seleção e constituição das comissões de especialistas: “A CDSCO não possui um banco de dados de especialistas e não há orientações sobre como esses profissionais devem ser identificados e quando devem ser convocados para dar seus pareceres [. . .]; as cartas de recomendação para a DCGI (pelos especialistas) são palavra por palavra, as mesmas”. A participação das empresas farmacêuticas na redação médica também é relatada em outros trabalhos (Smith, R., 2005, Article ID e 138), (Lexchin, Bero, Djulbegovic, & Clark, O., 2003, p. 1167–1170), (Bhatt, 2000, p. 1167–1170).

(f) Sobre medicamentos perigosos: “a disponibilidade contínua de medicamentos potencialmente perigosos na Índia, anos depois desses produtos serem proibidos e/ou retirados do estrangeiro, especificamente nos países como Estados Unidos, Canadá, Grã-Bretanha, União Europeia” é inaceitável.

(g) Sobre a coordenação necessária entre os governos Central e os estaduais especialmente para questões relacionadas à emissão de licenças de produção:

Devido à falta de coordenação entre as várias autoridades estaduais envolvidas com o campo dos medicamentos, muitas marcas idênticas estão sendo utilizadas por diferentes fabricantes localizados em diferentes estados. [o Comitê encontrou a mesma marca (AZ) sendo usada para azitromicina (antibiótico), albendazol (para vermes) e alprazolam (para ansiedade)].

(h) Sobre a segurança dos sujeitos do estudo:

Um grande número de ensaios clínicos está sendo realizado na Índia após a liberalização das regras relevantes (Agenda Y), em janeiro de 2005. O Comitê observou que um total de 2.282 testes foram aprovados, entre o ano de 2005 até setembro de 2010 [. . .]. Conforme nota do Ministério, um total de 1.514 pacientes morreram de 2008 até agosto de 2010 durante os ensaios clínicos,

o que é inaceitável. O fracasso do sistema de monitoramento tem sido destacado em diversos estudos (Jayaraman, 2005, article 259), (Sharma, 2008, article 530), (Pandya, 2008, p. 15-17).

(i) Sobre a escassez de recursos humanos na CDSCO:

O Comitê observa com preocupação que a CDSCO é substancialmente insuficiente. Dos 327 lugares sancionados, apenas 124 estão ocupados. O Comitê observa também que o fortalecimento dos mecanismos de regulação de medicamentos não pode ser alcançado somente com o aumento de mão de obra. Uma série de ações que envolvem a capacitação da CDSCO – como o aperfeiçoamento dos atuais cargos, a criação de novos cargos, a criação de novos laboratórios centrais para testes de medicamentos, equipando-os com tecnologia de ponta que lhes permitam realizar uma análise sofisticada de drogas, melhoramento dos seis laboratórios centrais de teste de substâncias existentes, o desenvolvimento de habilidades dos funcionários de regulamentação, a implementação de um programa eficaz de farmacovigilância orientado para os resultados com base na experiência mundial, o aumento da transparência na tomada de decisões etc. – terá que ser implementada antes dos objetivos desejados serem realizados.

Quadro 3. Comitês permanentes de departamento.

O sistema de comitês permanentes de departamentos foi instituído pelo Parlamento em 1993. Atualmente, existem 24 desses comitês, organizados junto aos departamentos e ministérios. Eles examinam a prestação de contas e os planos de despesas dos ministérios no Orçamento da União. Além disso, esses comitês avaliam o funcionamento dos departamentos e outras instituições do governo. Cada comitê tem 31 membros: 21 da câmara baixa (Lok Sabha) e 10 da câmara superior (Rajya Sabha). Um ministro não pode ser nomeado para esses comitês. O mandato dos membros dos comitês permanente é de um ano. Em relação aos ministérios/departamentos, as funções dos comitês são:

- análise de demandas por subsídios;
- análise de projetos referidos pelo presidente, Rajya Sabha, ou pelo orador, Lok Sabha, de acordo com o caso;
- análise de relatórios anuais;
- análise de documentos de políticas nacionais básicos apresentados à Câmara e enviados à comissão pelo presidente, Rajya Sabha, ou pelo orador, Lok Sabha, conforme o caso.

Comitês *Ad hoc*, ao contrário dos comitês permanentes, são nomeados para um propósito específico e as suas funções cessam quando a tarefa é finalizada, com a apresentação de um relatório. O relatório de número 59 foi apresentado por uma comissão permanente do departamento do Ministério da Saúde e Bem-Estar Familiar.

O Ministério da Saúde e Bem-Estar Familiar apresentou um relatório de ação (no original em inglês: *Action Taken Report – ATN*) sobre as recomendações do 59º Relatório do Comitê. O 66º Relatório do Comitê (Parliament of India Rajya Sabha, 2013) analisou as ações finais tomadas pelo Governo em resposta às recomendações feitas no 59º Relatório e manifestou o seu desagrado sobre um conjunto de questões que permaneceu sem solução no ATN, como, por exemplo, a criação de um banco de dados de formulações de medicamentos aprovados, qualificação da DCGI, processo de aprovação pela CDSCO, formação de novos comitês para recomendações (o que atrasou a ação necessária), a relutância na tomada de medidas contra erros de funcionários na CDSCO, a lentidão em ações necessárias contra fraudes, medicamentos espúrios e fora das normas, entre outros pontos.

O Ministério da Saúde e Bem-estar Familiar constituiu então uma comissão para orientar o Governo na formulação de políticas para o processo de aprovação de novos medicamentos, para ensaios clínicos e para a proibição de medicamentos, chamada *Comissão Ranjit Roy Chaudhury* (Report of the Prof. Ranjit Roy Chaudhury Committee to formulate policy and guidelines for approval of new drugs, clinical trials and banning of drugs, 2013). As recomendações seguintes³⁸ da Comissão (julho de 2013) foram aceitas pelo ministério que preparou novas ações a serem implementadas pelo governo.

³⁸ Apenas as principais constatações são listadas aqui.

(a) Acreditação dos comitês de ética, pesquisadores e dos locais para ensaios clínicos:

A fim de reforçar a avaliação clínica de novos medicamentos, os ensaios clínicos devem ser realizados em locais credenciados pelo pesquisador credenciado, com a supervisão dos comitês de ética credenciados. Entretanto, o Conselho de Qualidade da Índia deve ser ouvido para a criação de um sistema de acreditação dos pesquisadores, dos comitês de ética e dos locais para ensaios clínicos. Embora, o Regulamento para Drogas e Cosméticos de 1945 já tenha previsto o registro do comitê de ética, a acreditação de tais comissões deve ser feita seguindo um procedimento específico.

(b) Ensaios controlados com placebo: “Uma vez que outros medicamentos estejam disponíveis, o produto a ser testado é comparado com a terapia existente. Não há, portanto, nenhuma razão para privar o paciente de um medicamento em teste, controlado por placebo”.

(c) O acesso pós-teste ao produto experimental: “No caso de uma nova substância química ser considerada benéfica no ensaio clínico, os participantes devem ter acesso pós-teste a esta substância”.

(d) O consentimento esclarecido: “Qualquer violação do processo de consentimento esclarecido será tratada como uma falha séria por parte dos pesquisadores, que poderiam ser impedidos de realizar ensaios clínicos”.

(e) O número de ensaios clínicos que um pesquisador pode empreender: “este deve ser compatível com a natureza da pesquisa, recursos disponíveis etc. No entanto, em nenhuma circunstância o número de ensaios deve ser superior a três realizados simultaneamente”.

(f) O uso da tecnologia da informação para a transparência: “A tecnologia da informação pode ser usada em todas as etapas de um ensaio clínico para garantir transparência total no sistema”.

(g) A indenização no caso de evento adverso grave (na sigla em inglês: SAE):

Com relação à indenização em caso de qualquer SAE no grupo que recebeu o placebo em lugar do tratamento padrão, propõe-se a alteração do Regulamento de 1945 especificando que a compensação deve ser paga em caso de lesão ou morte causadas pelo uso de placebo, quando o tratamento convencional, embora estivesse

disponível, não tenha sido oferecido ao sujeito, de acordo com o protocolo”.

(h) A renúncia a ensaios clínicos na população da Índia para a aprovação de novos medicamentos que já foram aprovados no exterior: “pode ser considerada apenas em casos de emergência nacional, extrema urgência, epidemia e medicamentos órfãos para doenças raras e os medicamentos indicados para condições/doenças para as quais não há terapia – o Regulamento de 1945 deve ser alterado em conformidade”.

As alterações propostas para a lei sobre medicamentos e cosméticos de 1940³⁹ também foram elogiadas no 79º relatório do Comitê (Rajya Sabha. (2013):

[. . .] ao fazer referência ao relatório do Comitê Mashelkar, bem como ao 30º relatório parlamentar⁴⁰, [...] fez recomendações “para incluir a formação de uma Central de Administração de Medicamentos (em vez de uma autoridade, como proposto no projeto de lei), com três divisões diferentes para medicamentos, insumos médicos e ensaios clínicos [. . .] a CDSCO continuará a ser o órgão máximo nesse sentido a responder perante o Ministério da Saúde e Bem Estar Familiar”.

V. RECOMENDAÇÕES

- (1) Instituir um comitê legislativo independente para supervisionar periodicamente as funções dos órgãos criados no âmbito do marco regulatório de produtos farmacêuticos.
- (2) Elaborar um método objetivo para definir um pacote de compensações por danos ou mortes relacionados com os ensaios clínicos.
- (3) Foco nas necessidades prioritárias do país como o peso da doença, a vantagem da tecnologia, expertise local, o contexto local (produtos à base de plantas) para a realização de ensaios clínicos.
- (4) Foco nas inovações domésticas (já desenvolvidas) para a fase de comercialização e fortalecimento dos mecanismos para desenvolver capacidade interna de inovar para o futuro.

³⁹ The Drugs and Cosmetics (Third Amendment) Rules, 2013, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, New Delhi, India, 2013.

⁴⁰ Rajya Sabha, Parliament of India, Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 30th report, October 2008.

VI. CONCLUSÃO

O raciocínio ético mais formidável que favorece os ensaios clínicos é que se trata de um instrumento para alcançar o bem-estar coletivo da raça humana em busca de alívio do sofrimento humano causado por uma série de doenças, sem diferenciar casta, classe, credo, raça ou etnia. Os governos muitas vezes colocam-se em posições inexplicáveis: tentam manter os interesses da indústria farmacêutica e, ao mesmo tempo, proteger seus cidadãos contra a exploração indevida nas mãos desta mesma indústria.

Brasil e Índia têm muitas semelhanças, começando pelos princípios básicos estabelecidos nas respectivas legislações que determinam as diretrizes de boas práticas; a existência de um órgão máximo central para a coordenação dos demais, assegurando a implementação eficaz e tranquila dos dispositivos legais; emendas à legislação após o Acordo TRIPS; e a forma de implementação da patente do produto, que resultou em aumento de preços, diminuição do comércio de genéricos e em um impacto negativo sobre a cobertura universal de saúde. Ambos os países agora exploram as exceções permitidas pelo TRIPS caminhando em direção à cobertura universal de saúde.

Diante da importância das relações comerciais bilaterais e internacionais, países como a Índia estão sob pressão política e econômica para limitar o uso da licença compulsória fora de emergências nacionais (Jain, Darrow, 2013, p. 425-457). Os problemas tornam-se mais agudos no caso do Brasil, uma vez que a constituição brasileira garante saúde como um direito básico e confere o dever correspondente ao Estado. Isso levou a um processo de judicialização: a ação judicial para reivindicar medicamentos e o direito à saúde, no Brasil (Biehl, Amon, Socal, & Petryna, 2012, p. 36-52). O governo precisa agora resolver essa questão antes que se torne uma via alternativa para o acesso (especialmente a medicamentos) aos cuidados de saúde (Cohen, 2006, p. 1-15), ainda mais com os relatos de vultosos gastos feitos diretamente pelos cidadãos (Bertoldi, Barros, Wagner, Ross-Degnan & Hallal, 2009, p. 295-302) (de um total de 41,5% dos medicamentos que foram comprados, mais de 80% não foram incluídos na lista de medicamentos básicos do Sistema Único de Saúde).

Os governos devem tomar cuidado para que as *patent linkage* não prejudiquem a garantia de acesso a medicamentos (Medicines Sans Frontiers). Uma das principais realizações da Índia nesse sentido tem sido a redução de tentativa das empresas farmacêuticas em comercializar produtos antigos, *eternamente* novos. (Kondro, 2006, p. 1508)⁴¹. No entanto, o controle de preços continua sendo um desafio na Índia desde a primeira lista de preços, com

⁴¹ SCC, (2007), Novartis versus Union of India.

347 medicamentos, até a relação atual que cobre apenas 74 (Thatte, Hussain, Rosas-Valera, & Malik, 2009, p. 18-25).

As experiências na Índia se inspiraram na Lei Bayh-Dole, quando foi apresentado o projeto de lei sobre proteção e utilização de financiamento público para a propriedade intelectual ao Parlamento em 2008 (So, Sampat, Rai, Cook-Deegan, & Reichman, 2008, p. 2078-2084). Houve também um projeto de lei sobre pesquisa biomédica em participantes humanos (promoção e regulamento) de 2013, elaborado pelo Conselho Indiano de Pesquisa Médica (no original em inglês: Indian Council of Medical Research), cobrindo áreas específicas, como tecnologia de reprodução assistida (ART); órgãos, tecidos e terapia celular; estudos genéticos e genômicos, incluindo as técnicas de engenharia genética e terapia gênica; nanomedicamentos; biorepositório de amostras biológicas; neurociência, estudos de saúde mental e socioculturais e estudos econômicos e comportamentais relacionados com a saúde⁴².

Novos desafios como a regulação da venda *online* de medicamentos devem ser enfrentados de forma prioritária, uma vez que existem possibilidades de comercialização de medicamentos que ainda devem ser aprovados para a importação/venda/produção na Índia, mas que já foram aprovados em um país onde as empresas *online* têm sede.

É reconhecida a exigência de explorar novas opções de tratamento em um ambiente onde há emergência e reemergência de novas doenças, bem como a crescente resistência ao medicamento disponível. O único desafio é certificar-se de que, neste processo, os mais vulneráveis não sejam explorados e a indústria, com o estímulo adequado, seja incentivada pelos respectivos governos a favor da humanidade, independentemente do local de nascimento e *status* social.

Referências

- Abbott, Frederick M. (2004). *The Doha Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health and the Contradictory Trend in Bilateral and Regional Free Trade Agreements*. Quaker United Nations Office, Occasional Paper 14, April. Recuperado de <http://www.geneva.quino.info/pdf/OP14Abbottfinal.pdf>
- Annas, George J. (2009). Globalized Clinical Trials and Informed Consent. *The New England Journal of Medicine*, (360), 2050-2053.
- Bertoldi, A.D., Barros, A.J., Wagner, A., Ross-Degnan, D. & Hallal, P.C. (2009). Medicine access and utilization in a population covered by primary health care in Brazil. *Health Policy*, (89), 295-302.
- Bhatt, A. D. (2000). Clinical trial publications. *Indian Journal of Medical Ethics*, 8(4), 119–121.

⁴² Indian Council of Medical Research. Recuperado de www.icmr.nic.in

- Biehl, J., Amon, Joseph J., Socal, Mariana P., & Petryna, Adriana. (2012, June). Between the court and the clinic: law suits for Medicines and the right to Health in Brazil. *Health and Human Rights*, 14(1), 36-52. Recuperado de <http://www.hhrjournal.org/wp-content/uploads/sites/13/2013/06/Biehl-FINAL21.pdf>
- Central Drugs Standard Control Organization. Recuperado de www.cdsc0.nic.in
- Cohen, Jillian Clare. (2006). Expanding drug access in Brazil: Lessons from Latin America and Canada. *Canadian Journal of Public Health*, 97(6), 1-15.
- Dinesh, A., Prajapati, P., & Singh, N. (2011). Globalization of the Indian pharmaceutical industry: implications for innovation. *International Journal of Institutions and Economies*, 3(2), 327-365.
- Drabu, S., Gupta, A., & Bhadauria, A. (2010). Emerging trends in contract research industry in India. *Contemporary Clinical Trials*, 31(5), 419-422.
- FDA – Food and Drug Administration. (2007). Department of Health and Human Services Office of Inspector General. *The Food and Drug Administration's Oversight of Clinical Trials*. September. Recuperado de <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-06-00160.pdf>
- Gorecki, Paul K., Henderson, Ida. (1981). Compulsory Patent Licensing of Drugs in Canada: a comment on the debate. *Canadian Public Policy / Analyse de Politiques*, 7(4), 559-568.
- Government of India. Department of Pharmaceuticals. Ministry of Chemicals and Fertilizers. Recuperado de <http://pharmaceuticals.gov.in>
- Gupta, Y. K., Padhy, B. M. (2011). India's growing participation in global clinical trials. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(6), 327-329.
- HHS – U.S. Department of Health and Human Services. (2012). *What are clinical trials?* Recuperado de <http://www.nhlbi.nih.gov/health/healthtopics/topics/clinicaltrials>
- Indian Council of Medical Research. Recuperado de www.icmr.nic
- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Published in 1993, and since revised, by the Council for International Organizations of Medical Science. Recuperado de http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf
- Jain, Deepika, Darrow, Jonathan J. (2013). An exploration of compulsory licensing as a effective policy tool for antiretroviral drugs in India. *Health Matrix*, 23(2), 425-457.
- Jayaraman, K. S. (2005). Indian regulations fail to monitor growing stem-cell use in clinics. *Nature*, (434).
- Karan, R. S., Malhotra, S., & Pandhi, Promila. (2002, June). The Drug lag: New Drug introductions in India in comparison to United States. *JAPI*, (50), 782-787.
- Kondro, W. (2006). Supreme Court rules against drug patent's evergreening. *Canadian Medical Association Journal*, 175 (12), 1508-1509.
- Lexchin, J., Bero, L. A., Djulbegovic, B., & Clark, O. (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. *British Medical Journal*, 3268(4)1167-1170.

- Maiti, R., Raghavendra, M. (2007). Clinical trials in India. *Pharmacological Research*, 56(1),1-10.
- Medicines Sans Frontiers. Access to medicines at risk across the globe: what to watch out for in free trade agreements with the United States. Recuperado de http://www.twinside.org.sg/title2/FTAs/intellectual_property/IP_andAccess_to_Medicines/AccessstomedicinesatriskacrossglobewhattowatchoutforMSF.pdf
- Ministry of Social Justice & Empowerment. (1998). Notification. New Delhi, the 15th December. Recuperado de <http://envfor.nic.in/legis/awbi/awbi10.html>
- MoHFW, DGHS, CDSCO. (2010). *Guidance for Industry on Fixed Dose Combinations (FDCs)*. Recuperado de http://www.cdsc0.nic.in/writereaddata/FDC%20Guidelines%20_%20Revised1.pdf
- _____, _____, _____. (2011). Draft Guidance on Approval of Clinical Trials & New Drugs. *Guidance note on Approval of Clinical Trials and New Drugs*, July. Recuperado de http://www.cdsc0.nic.in/writereaddata/Guidance_for_New_Drug_Approval-23.07.2011.pdf
- _____, _____, _____. Central Drugs Standard Control Organization. *Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or NDs — General Considerations*. Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>
- Mudur, G. (2006). Indian study sparks debate on the use of placebo in psychiatry trials. *British Medical Journal*, (332).
- Nundy, S. Chir, Gulati, C.M. (2005). A new colonialism? – conducting clinical trials in India. *The New England Journal of Medicine*, 352 (16), 1633–1636.
- Office of the Registrar General, India. (2009). *Report on Causes of Death: 2001-2003*. March. Recuperado de http://www.cg0r.org/wordpress/wp-content/uploads/Causes_of_death_2001-03.pdf
- Pandya, S. K. (2008). Stem cell transplantation in India: tall claims, questionable ethics. *Indian journal of Medical Ethics*, 5(1), 15–17.
- Petryna, A. (2009). *When experiments travel: clinical trials and the global search for human subjects*. Princeton, NJ, USA: Princeton University Press. Recuperado de <http://press.princeton.edu/chapters/i8916.html>.
- Rajya Sabha. (2008). Parliament of India, Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 31th report, October 2008. Recuperado de <http://www.rgics.org/test/wp-content/uploads/2012/10/THE-PARAMEDICALAND-PHYSIOTHERAPY-CENTRAL-COUNCILS-BILL-2007.pdf>
- _____. (2012). Parliament of India. Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 59th report, May. Recuperado de <http://www.pharmamedtechbi.com/~media/Supporting%20Documents/Pharmasia%20News/2012/May/DCGI%20report.pdf>

- Rajya Sabha. (2013). Parliament of India. Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 66th report, April. Recuperado de <file:///C:/Users/D%C3%A9bora%20Martins/Downloads/66.pdf>
- _____. (2013). Parliament of India, Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 79th report, December. <http://www.prsindia.org/uploads/media/Drugs%20and%20Cosmetics/SCR-Drugs%20and%20cosmetics.pdf>
- Report of the High Level Group on Services Sector. (2008). Government of India. *Planning Commission*. New Delhi, March. Recuperado de http://planningcommission.nic.in/reports/genrep/rep_ser.pdf
- Report of the Prof. Ranjit Roy Chaudhury Committee to formulate policy and guidelines for approval of new drugs, clinical trials and banning of drugs, July 2013. Recuperado de http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/Report_of_Dr_Ranjit_Roy.pdf
- Rezaie, Rahim, McGahan, Anita M., & Daar, Abdallah S. (2012, October). Innovative drugs and vaccines in China, India and Brazil. *Nature Biotechnology*, 30 (10), 923-926.
- Sengupta, A. (2009). Fatal trials: clinical trials are killing people. *Indian Journal of Medical Ethics*, 6(3), 118-119.
- Sharma, D. C. (2008). Johns Hopkins and RCC face drug trial allegations. *The Lancet Oncology*, 2(9), 530
- Smith, R. (2005). Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Medicine*, 2(5). Recuperado de <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0020138>
- So, A.D., Sampat, B.N., Rai, A.K., Cook-Deegan, R, & Reichman, J.H. (2008). Is Bayh-Dole good for developing countries? Lessons from the us experience. *PLoS Biology*, 6(10), 2078-2084.
- Srinivasan, Sandhya. (2009). *Ethical concerns in clinical trials in India: an investigation*. Centre for Studies in Ethics and Rights, Mumbai.
- Thatte, U., Hussain, S., Rosas-Valera, M. & Malik, M.A. (2009). Evidence based decision on medical technologies in Asia pacific: experiences from India, Malaysia, Philippines and Pakistan. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 12(3), 18-25.
- Wardell, W. M. (1973). Introduction of new therapeutic drugs in the United states and Great Britian: an international comparison. *ClinPharmacolTher*, (14), 777-790.
- Weber, Ashley, Mills, Lisa. (2010, Jun.). A one-time-only combination: emergency medicine exports under Canada's access to medicines regime. *Health and Human rights in Prac*. 12(1), 109-122.
- WHO – World Health Organization. (2011). *National List of Essential Medicines of India*. June. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18693en/s18693en.pdf>
- WTO. (2013). *Least developed countries' priority needs in intellectual property*. Recuperado de http://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/ldc_e.htm



Regulatory policy on Indian pharmaceuticals: perspectives on legal, institutional frameworks, clinical trials and harmonization

K. S. Prasanth¹

¹ National Health Systems Resource Centre India.

I. INTRODUCTION

Indian pharmaceutical industry has a turnover of approximately 20 billion dollars of which the export turnover is approximately eight billion dollars. The country ranks 3rd by volume of production and 14th by value. Globally, it ranks 4th in terms of generics production and 17th in terms of export value of bulk actives and dosage forms. India is the only country with largest number of US-FDA compliant plants (more than 100) outside US (Government of India).

In the beginning of the 20th century, drug industry was non-existent in India and drugs were largely imported¹. Demand for drugs increased during and after the First World War and this led to import of cheaper drugs in large volume as well as production of cheaper and poor quality drugs by some Indian companies. There was a requirement to have a regulation in place to bring back things in control. As a first step, the government came up with two legislations; the Poisons Act 1919 and Dangerous Drugs Act 1930. The government further appointed a Drug Enquiry Committee² in 1931 to make recommendations on the ways and means to control the production and sale of drugs and pharmaceuticals in the interest of public health. The committee suggested the creation of Central Drugs Laboratory, Central Pharmacy Council and Drug control machinery at the Centre. These recommendations were implemented as part of various legislations subsequently.

Around pre-independence, India's regulatory framework on pharmaceuticals started taking shape, which largely remained unaltered, till 1991, when India was mandated to make the laws TRIPs compliant.

II. PHARMACEUTICAL REGULATORY FRAMEWORK

The pharmaceutical regulatory framework of India is defined through a set of laws, rules, and policies encompassing the medicines, medical devices, clinical trials and the profession of pharmacists. The first legislation to come up was the Drugs and Cosmetics Act³ 1940 which was passed with the object to regulate the import, manufacture, distribution and sale of drugs. It was applicable to allopathic, homeopathic, ayurvedic, unani and siddha drugs as well as on contraceptives, mosquito repellents, creams, lotions, cosmetics, and devices used for internal and external use for diagnosis. Under the act (and Drugs and Cosmetics Rules 1945), the central government constituted the Drugs

¹ The only legislation available at that point of time was Opium Act 1878.

² GOI, Drug Enquiry Committee, LN Chopra, 1931.

³ Amended in 2008. India. (2008, December 5). CDSCO. The Drugs and Cosmetics (Amendment) Act, 2008. Retrieved from http://www.cdsc0.nic.in/writereaddata/D&C_ACT_AMENDMENT_2008_file.pdf

Technical Advisory Board, the Central Drugs Laboratory, the Drugs Consultative Committee, and the central license approving authority⁴. The act defined misbranded⁵, adulterated⁶ and spurious⁷ drugs. The act also defined standards to be complied with by imported drugs and by drugs manufactured for sale, stock or exhibition for sale or distribution.

The act to regulate the profession of pharmacy in India (The Pharmacy Act, 1948)⁸ was passed in 1948 (and was amended five times in 1959, 1976, 1982, 1984 and 1986). The Drugs and Magic Remedies Act 1954 was enacted to prohibit the advertising, for certain purposes⁹, of remedies alleged to possess magic qualities. The Narcotic Drugs and Psychotropic Substances Act 1985¹⁰ was promulgated as an act to consolidate and amend the law relating to narcotic drugs and to make stringent provisions for the control and regulation of operations relating to narcotic drugs and psychotropic substances. The Medicinal and Toilet Preparations Act 1955 was enacted with the objective to provide for the levy and collection of duties of excise on medicinal and toilet preparations containing alcohol, opium, Indian hemp or other narcotic drug. In order to bring the escalating prices of essential medicines under control, the government of India, for the first time, promulgated two orders¹¹ in 1962¹² and

⁴ The Drug Controller General of India (DCGI).

⁵ If it is so coloured, coated, powdered or polished that damage is concealed or if it is made to appear of better or greater therapeutic value than it really is; or if it is not labelled in the prescribed manner; or if its label or container or anything accompanying the drug bears any statement, design or device which makes any false claim for the drug or which is false or misleading in any particular.

⁶ If it consists, in whole or in part, of any filthy, putrid or decomposed substance; or if it has been prepared, packed or stored under insanitary conditions whereby it may have been contaminated with filth or whereby it may have been rendered injurious to health; or if its container is composed in whole or in part, of any poisonous or deleterious substance which may render the contents injurious to health; or if it bears or contains, for purposes of colouring only, a colour other than one which is prescribed; or if it contains any harmful or toxic substance which may render it injurious to health; or if any substance has been mixed therewith so as to reduce its quality or strength.

⁷ if it is imported under a name which belongs to another drug; or if it is an imitation of, or a substitute for, another drug or resembles another drug in a manner likely to deceive or bears upon it or upon its label or container the name of another drug unless it is plainly and conspicuously marked so as to reveal its true character and its lack of identity with such other drug; or if the label or the container bears the name of an individual or company purporting to be the manufacturer of the drug, which individual or company is fictitious or does not exist; or if it has been substituted wholly or in part by another drug or substance; or if it purports to be the product of a manufacturer of whom it is not truly a product.

⁸ Central and State councils were established under the act.

⁹ Procurement of miscarriage or prevention of conception, maintenance or improvement in sexual pleasure, correction of menstrual disorders, and diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of venereal disease.

¹⁰ Narcotic Drugs and Psychotropic Substances Act in 1985 repealed the Dangerous Drugs Act 1930 and Opium Act 1878.

¹¹ Under the Defence of India Act 1915.

¹² The Drugs (Display of Prices) Order 1962.

1963¹³. The price control regimes continued in the Drugs (Price control) Order of 1966 and 1970^{14,15}. Then came India's drug policy in 1978¹⁶ largely influenced by the recommendations of the *Hathi Committee Report*, 1975¹⁷.

The government of India sought for a revision of drug policy to meet the challenges brought about by the competitive international pharmaceutical industry in a globalised economic environment, as much as meeting the country's requirements for safe and quality medicines at reasonable prices and enunciated the National Pharmaceuticals Pricing Policy (NPPP) in 2012. The policy sought to limit itself to the central objective of promulgating the principles for pricing of Essential Medicines as laid down in the *National List of Essential Medicines* (WHO, 2011). 2011. Implementation of this policy involved strengthening of Pharmaceutical Central Public Sector Enterprises which was again stressed by the *High Level Expert Group Report on Universal Health Coverage in India*, 2012¹⁸.

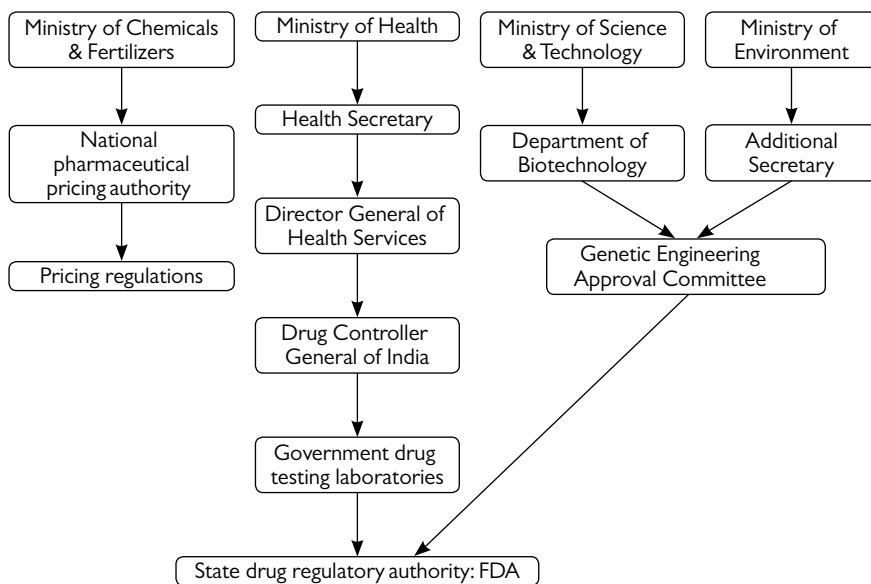


Figure. Regulatory bodies in India involved in pharmaceutical regulations

¹³ Drugs (Price Control) Order 1963.

¹⁴ Under the Essential Commodities Act 1955, declaring drugs to be an essential commodity.

¹⁵ Further orders in 1979, 1987 and 1995.

¹⁶ Modified in 1986 and then in 1994 (the 2002 policy was never implemented following a Supreme Court order).

¹⁷ The Committee on Drugs and Pharmaceutical Industry, 1975, Ministry of Petroleum and Chemicals, Government of India.

¹⁸ *High Level Expert Group Report on Universal Health Coverage in India*, Planning Commission, 2011.

The pharmaceutical regulatory framework of India operates (mainly)¹⁹ through the two ministries: the Ministry of Chemicals and Fertilizers and the Ministry of Health and Family Welfare (Figure). The Department of Pharmaceuticals was formed under the Ministry of Chemicals and Fertilizers in July 2008. The interrelationships between the ministries (Central government) and departments (State government) is defined by the constitution, and an understanding of the division of powers between the Centre and the State is required to understand the operation of the regulatory framework.

1. Centre-State regulatory relationships in constitutional design

The constitution of India (the lengthiest of all the written constitutions of the world) establishes a federal system of government having federal features (division of powers, independent Judiciary, bicameralism etc.) and non-federal features (appointment of governors for the State by the Central government, single citizenship, emergency provisions etc.). The Indian constitution is commonly referred to as one which is “federal in form and unitary in spirit”. The preamble declares India to be a sovereign, socialist, secular, democratic and republican polity. The constitution being federal in structure, divides legislative, executive and financial powers between Centre and the States. However, there is no division of judicial powers as the constitution has established an integrated judicial system to enforce both the central as well as State laws.

There are four major aspects in the Centre-State legislative relations: (a) territorial extent of Centre-State legislation; (b) distribution of legislative subjects; (c) parliamentary legislation in the States field; and (d) Centre’s control over State legislation.

(a) The **territorial extent of Centre-State legislation** operates through three mechanisms: the first one in which the parliament is empowered to make laws for the whole or any part of the territory of India; the second through which a State legislature can make laws for the whole or any part of the State; and third in which the parliament can also make extra territorial legislation, i.e., for Indian citizens and their property in any part of the world.

(b) The **distribution of legislative subjects** between Centre and the States is by way of three lists: Union List, State List and Concurrent List. The parliament has exclusive powers to make laws with respect to any of the matters enumerated in the **Union List**. This list has around 100 subjects (defense, atomic energy etc.). The State legislature has exclusive powers to make laws with re-

¹⁹ Other ministries/departments involved are Revenue, Finance, Agriculture, Industry & Commerce.

spect to any of the matters enumerated in the **State List**. This list has around 61 subjects (public health, police etc.). Both the parliament and State legislature can make laws with respect to any of the matters enumerated in the **Concurrent List**. This list has around 52 subjects (labour welfare, drugs etc.). In case of a conflict between the Central law and the State law on a subject enumerated in the Concurrent List, the Central law prevails over the State law.

(c) The **parliamentary legislation in the State field** is possible in instances of a national emergency; when State makes a request; for implementation of international agreements; during presidents rule; or when Rajya Sabha (upper house) passes a resolution that it is necessary in the national interest that parliament make law on a matter in the State list.

(d) The **Centre's control over State legislation** is possible when the governor²⁰, for instance, reserves certain types of bills passed by the State legislature for the consideration of the president.

The pharmaceutical regulation comes under the Concurrent list and both Centre and State has powers to make laws. The legislations existing in India on this subject/area is enacted by the parliament (Central act) which reserves certain powers to the State to make amendments based on local requirements (for instance, Uttar Pradesh²¹ State amendment²² to the Drugs and Cosmetics act of section 19(A) on burden of proof).

III. REGULATORY FRAMEWORK ON CLINICAL TRIALS

Clinical trials in India are regulated by Part X-A and Schedule Y of the Drugs and Cosmetics Rules 1945. The Rules are enforced by the Central Drugs Control Organisation (CDSCO, the licensing authority) headed by the Drugs Controller General of India (DCGI) who is responsible for monitoring all clinical trials submitted to that office for approval. The CDSCO works with the office of the Director General of Health Services in the Ministry of Health and Family Welfare. Apart from DCGI, different agencies such as Department of Biotechnology, Indian Council of Medical Research, Central Bureau of Narcotics, Review Committee on Genetic Manipulation and Genetic Engineering Approval Committee are also involved in clinical research regulation in India. CDSCO office along with Indian Council of Medical Research have adopted international regulatory guidelines and issued Indian versions of the same. The Indian Council of Medical Research issued the *Ethical Guidelines for Biomedical Research*

²⁰ Governor is the Chief Executive head of the State and also acts as an agent of the Central government.

²¹ One of the States in India.

²² U.P. Act 47 of 1975, Section 5.

on Human Subjects (India, 2006) in 2000 and *Indian Good Clinical Practices* (Indian GCP) (Central Drugs Standard Control Organization) guidelines were released by CDSCO in December 2001. Biological products guidance for industry issued by CDSCO office and guidance on common technical document for the new drug application were other initiatives for the streamlining the requirements for conducting clinical trial and new drug approval process in India. CDSCO office also issued guidance document on clinical trial inspection effective from November 1st, 2011 (MohFW, DGHS, CDSCO, 2010). The main objectives for this were to verify GCP and regulatory compliance. Presently Schedule Y1 is in the draft stage²³ which will cover the requirements and guidelines for registration of clinical research organization (CRO).

Part X A of the Drugs and Cosmetics Rules 1945 deals with “import or manufacture of new drugs for clinical trials or marketing”. The rules define a clinical trial as a systematic study of **new drug** on human subjects to generate data for discovering and/or verifying the clinical, pharmacological and/or adverse effects with the objective of determining safety and/or efficacy of the new drug.

A new drug is defined as:

A drug, [as defined in the Drugs and Cosmetics Act] as [. . .] including bulk drug substance which has not been used in the country to any significant extent under the conditions prescribed, recommended or suggested in the labelling thereof and has not been recognized as effective and safe by the licensing authority or a drug already approved by the Licensing Authority, which is now proposed to be marketed with modified or new claims, namely, indications, dosage, dosage form (including sustained release dosage form) and route of administration or a fixed dose combination of two or more drugs, individually approved earlier for certain claims, which are now proposed to be combined for the first time in a fixed ratio, or if the ratio of ingredients in an already marketed combination is proposed to be changed, with certain claims, viz. indications, dosage, dosage form (including sustained release dosage form) and route of administration²⁴.

Schedule Y of the Indian Drugs and Cosmetics Rules lays down the guidelines for conducting clinical trials, encompassing the responsibilities of sponsors, investi-

²³ The Drugs and Cosmetics (Amendment) Bill 2013.

²⁴ Drugs and Cosmetics Rules 1945.

gators, and ethics committees. These guidelines cover pre-clinical trials (animal pharmacology) (Ministry of Social Justice & Empowerment, 1998), Phase I (human pharmacology, estimating safety and tolerability by humans of the new drug), Phase II (therapeutic exploratory trials), Phase III (therapeutic confirmatory trials) and Phase IV (post marketing trials). The guidelines contain the requirement for obtaining prior informed consent of the trial subject and entrust the responsibility to the ethics committee to safeguard his rights, safety and well being. Detailed guidelines are also prescribed for the constitution of the ethics committee. There is a general mandate for the laboratories used for generating data for clinical trials to be compliant with Good Laboratory Practices (GLP) as well. The clinical trial sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance systems to ensure that the clinical trial is conducted and data generated, documented and reported in compliance with the GCP issued by the CDSCO. These Indian guidelines are very much in line with the one issued by the International Conference on Harmonization (ICH) and the World Health Organization (WHO).

Indian GCP (Central Drugs Standard Control Organization) states that if the sponsor is a foreign company, organization or person(s) – it shall appoint a local representative or CRO to fulfill the appropriate local responsibilities as governed by the Indian regulations. The sponsor may transfer any or all of the sponsor's study related duties and functions to a CRO but the ultimate responsibility for the quality and the integrity of the study data shall always reside with the sponsor. Any study related duty, function or responsibility transferred to and assumed by a local representative or a CRO should be specified in writing. Any study related duties, functions or responsibilities not specifically transferred to and assumed by a CRO or a local representative shall be deemed to have been retained by the sponsor. The sponsor should utilize the services of qualified individuals, e.g., bio-statisticians, clinical pharmacologists, and physicians, as appropriate, throughout all stages of the study process, from designing the protocol and the Case Report Forms and planning the analyses to analyzing and preparing interim and final clinical study reports. Several leading global pharmaceutical companies have set up offices in India and are routing their clinical research work through CROs based in the country.

1. Registration of clinical trials

To conduct the clinical trials in India, the trial must be registered at the Clinical Trials Registry of India (CTRI), the first clinical trial registry in Asia, hosted at the ICMR's National Institute of Medical Statistics²⁵ is a free and online public record system for registration of clinical trials being conducted in India, launched on

²⁵ National Institute of Medical Statistics. Indian Council of Medical Research. Retrieved from <http://nims-icmr.nic.in>

20th July 2007. Initiated as a voluntary measure, trial registration in the CTRI has been made mandatory by the DCGI since 15th June 2009. It is a Primary Register of the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)²⁶. There is no charge for registering a trial. The CTRI not only registers trials being conducted in India, but also accepts trials from countries that do not have a primary registry of their own.

Initially in the CTRI, in keeping with the mandate set by the WHO, only interventional trials where the first patient had yet to be enrolled were registered (prospective registration). Subsequently, registration of ongoing and completed trials (retrospective registration) was allowed as there was significant lack of awareness among trial lists regarding trial registration and to create a comprehensive database of clinical trials. Then terminated trials, post-marketing surveillance studies as well as observational and bioavailability and bioequivalence studies were also registered.

To encourage prospective trial registration and avoid delay in trial initiation for multi-centric trials, the submission to the ethic committees' approval of one site is considered adequate for trial registration. Subsequently, the approval of the ethic committees for the other participating sites are expected to be uploaded as and when available. Submission entails uploading of scanned copies of ethic committees approvals in the CTRI data set form. These files are not available in the public domain.

Third party validation is ensured by establishing contact with trial contact persons through email (preferable) or telephone (only in rare instances where there is no email facility). All contact persons (scientific and public queries) as well as the principal investigator or overall trial coordinator (optional field) must be from India. This is applicable even for global trials. The only exception is when the trial does not have any site in India, i.e., being conducted in a country that has no primary registry of its own. Trial registration is undertaken only after an email response has been received from the overall trial coordinator (if applicable) and contact person (scientific and public queries). Verification mails are also sent to site contact persons (site investigators), and again, to avoid delay in patient recruitment, trial registration is undertaken even if one investigator (at site) confirms participation.

Audit trail has been implemented to capture the changes made to the trial data set after a trial has been registered. It is also feasible to transfer a trial from one registrant to another, within a company or between companies, upon submission of appropriate authorization documents.

²⁶ ICTRP - International Clinical Trials Registry Platform. *Primary Registries*. Retrieved from <http://www.who.int/ictip/network/primary/en/>

Clinical trial registration encountered a couple of bottle necks initially. The first was when the account was opened in the name of an officer, usually a senior one, but it is operated by another junior officer. This hampered effective communication between the parties which resulted in avoidable delays. And this also happened when transfer of charge took place in the organisation and the contact details were not updated in the registry. Now provision is available in the registry to update these changes. The second set of issues resulted from the failure on the part of registrants who did not factor in the processing time, which again resulted in delays. The third set of delays occurred when the registrants failed to complete the registration process or when they resorted to manual submission of details, while the CTRI followed only online procedure.

It was observed that a single user could create multiple accounts for a variety of reasons (such as loss of a password), which in turn led to difficulties in both administering and managing trial data by the user. To deal with this issue, the e-mail address used for registering as a new applicant has been made unique, i.e., only one user account may be created for a particular e-mail address.

As recommended by the WHO, all clinical trials prior to registration should be **verified and validated**. In the initial stages of setting up of the registry, there were no clear-cut guidelines to achieve this, i.e., establish the authenticity of the individual submitting a trial and confirm that a trial was actually being conducted. Later/currently, submission of ethics committee report and DCGI approval (if applicable) is used for validating a trial.

The WHO originally identified 20 data set fields to be declared prior to trial registration, and additional fields have been added to this in view of certain requirements unique to the Indian scenario, to enable trial validation and streamline data collection, retrieval and analysis. The additional data fields are: (a) principal investigator or overall trial coordinator (multicenter study) details; (b) site(s) of study; (c) name of ethics committee and approval status; (d) regulatory clearance obtained from DCGI; (e) if the study is part of Post-graduate Medical college thesis; (f) type of trial; (g) method of generating randomization sequence; (h) method of allocation concealment; (i) blinding/masking; (j) phase of trial; (k) date of first enrollment in India; (l) recruitment status of trial (India); (m) publication details; and (n) brief summary.

2. Approval process

The applications seeking approval could be various types (MoHFW, DGHS, CDSCO, 2011), (MoHFW, DGHS, CDSCO, 2010): (1) new drugs developed in India as an Investigational New Drug (IND) and not marketed anywhere in the world; (2) new chemical entity approved and marketed in other countries not approved in India; (3) new chemical entity being developed in oth-

er countries and not marketed anywhere in world; (4) a drug already approved by the licensing authority for certain claims, which is proposed to be marketed with modified or new claims; and (5) fixed drug combinations (with sub-categories).

2.1. Approval of new drugs developed in India and not marketed anywhere in the world

For new drugs developed in India as an IND and not marketed anywhere in the world, clinical trials are required to be carried out in India right from Phase I.

2.2. Approval of new chemical entity approved and marketed in other countries not approved in India

For new chemical entity approved and marketed in other countries not approved in India, Phase I data will be required from the other country and should be submitted along with the application. After submission of Phase I data generated outside India to the licensing authority, permission may be granted to repeat Phase I trials and/or to conduct Phase II trials and subsequently Phase III trials concurrently with other global trials for that drug. Phase III trials are required to be conducted in India before permission to market the drug in India is granted.

Generally, the new drugs which are approved in one or more countries like United States, United Kingdom, Canada, European Union, Japan and Australia will be considered for approval of manufacture/import and marketing of the drug in the country unless there are specific reasons (Chart 1).

For such new drugs, Phase III studies need to be carried out locally primarily to generate evidence of efficacy and safety of the drug in Indian patients when used as recommended in the prescribing information. Prior to conduct of Phase III studies in Indian subjects, licensing authority may require pharmacokinetic studies to be undertaken to verify that the data generated in Indian population is in conformity with the data already generated abroad.

Chart 1. Criteria for relaxation of approval norms.

1. The drug is indicated for serious/life threatening conditions.
2. The drug is indicated for a disease of special relevance to the Indian health scenario.
3. The drug is indicated for a disease for which there is no or limited satisfactory therapeutic options.
4. The drug is indicated for a rare disease or a disease in which patient population is scanty and conducting clinical trial will take long time.
5. Existence of significant unmet medical needs or significant public health issue
6. The drug under evaluation is offering added significant advantage over the existing treatment modalities for a specific disease.

2.3. Approval of new chemical entity developed in other countries and not marketed anywhere in the world

To approval of new chemical entity developed in other countries and not marketed anywhere in the world, the clinical trial may be required to be carried out right from Phase I depending on the status of development of the molecule in other countries.

However, approval of such new drug for manufacture/import for marketing in the country will generally be considered after the drug is approved in one or more countries like United States, United Kingdom, Canada, European Union, Japan and Australia unless there are specific reasons (Chart 1).

2.4. Approval of drug already approved by the licensing authority which will be marketed with modified or new claims, namely, indications

In the case of a drug already approved by the licensing authority for certain claims which is proposed to be marketed with modified or new claims, namely, indications, dosage, dosage form (including sustained release dosage form) and route of administration, it is necessary additional nonclinical and/or clinical data to substantiate the new claims of the approved drug. The additional data needed for establishing the safety and efficacy of such new drugs will be determined on case-by-case basis depending on the type of new claims being made.

The requirements of animal pharmacological (AP), animal toxicological (AT) and clinical data may be abbreviated/relaxed/omitted if a set of conditions are satisfied (Chart 2).

Chart 2. Criteria for relaxation of approval norms – exemptions for AP/AT and clinical data.

1. If the drug is already approved by various agencies and is being marketed in major countries for the proposed new claim(s).
2. There are evidences of no difference in metabolism of drug due to ethnic differences.
3. Availability of adequate clinical data supporting the benefit-risk ratio in favour of the drug in the proposed claim(s).
4. The package insert from marketed countries shows that there is no added safety concern if the drug is allowed to be given to Indian patients for the new claim(s).

(a) A drug already approved by the licensing authority proposed to be marketed with new indication: submission of data requirements will depend upon whether the applicant has already obtained permission from CDSCO for the same dosage form of the new drug for approved indication.

(b) A drug already approved by the licensing authority proposed to be marketed as a **new dosage form/new route of administration**: data requirements will be for the already approved drug.

(c) A drug already approved by the licensing authority now proposed to be marketed as a **modified release dosage form**.

(i) When a modified release product is the first market entry of the modified release type both comparative clinical trials and bioequivalence study comparing the modified release formulation with the immediate release formulation is required to be conducted.

(ii) When the modified release product is approved and marketed in other major countries, comparative bioequivalence study of the test product *versus* the innovator's modified release is required to be conducted.

(iii) For modified release dosage forms *in vivo* bioequivalence/bioavailability studies are recommended which should be designed to ensure that:

- the product meets the modified release label claims;
- the product does not release the active drug substance at a rate and extent leading to dose dumping;
- there is no significant difference between the performance of the modified release product and the reference immediate release product administered by same route in multiple doses (of an equivalent daily amount) or to the reference modified release product;
- there must be a significant difference between the performance of modified release product and the conventional release product when used as reference product;
- for *in vivo* bioequivalence/bioavailability studies of modified release dosage forms study design will be single dose or single and multiple dose based on the modified release products that are likely to accumulate or unlikely to accumulate both in the fasted and non-fasting state. If the effect of food on the reference product is not known (or it is known that food affects its absorption), two separate two-way cross-over studies, one in the fasted state and the other in the fed state, needs to be carried out. If it is known with certainty (e.g., from published data) that the reference product is not affected by food, then a three-way cross-over study to be conducted with: (a) the reference product in the fasting state; (b) the test product in the fasting state; and (c) the test product in the fed state;
- modified release formulations which are unlikely to accumulate are used at dose intervals that are not likely to lead to accumulation.

(iv) When the modified release product is the first market entry of that type of dosage form, the reference product would be the innovator's immediate-release formulation. The comparison would be between a single dose of the modified release formulation and doses of the immediate-release formulation which it is intended to replace. The later is administered according to the established dosing regimen.

(v) When the modified release product is the second or subsequent entry on the market, comparison would be with the reference modified release product for which bioequivalence is claimed.

(vi) Modified release formulations which are likely to accumulate are used at dose intervals that are likely to lead to accumulation: for single dose studies comparison is with existing modified release product. When modified release product is second or subsequent release entry, comparison will be with reference modified release product for which bio-equivalence is claimed.

2.5. Fixed dose combinations (FDC)

In case of FDCs where all the active ingredients are approved individually, if a clinical trial is required, confirmatory studies to prove efficacy, preferably by parallel group comparisons in which the FDC is compared to its individual substances has to be considered. When feasible, a placebo arm needs to be incorporated. Comparative clinical trials of the FDC with reference treatment may be necessary, especially when the therapeutic justification talks more on the FDCs superiority over a reference treatment.

(a) FDC not marketed in India and one or more active ingredient(s): it is a new drug not approved in India. This could be of two categories:

(i) One of the ingredients of the combination is an IND: for such FDCs the clinical trials is required to be carried out right from Phase I.

(ii) One or more of the ingredients of the combination is a IND not approved individually in the country however the same is approved in another country: if such FDC is marketed abroad, Phase III clinical trials are required to be conducted in India. In case, such a combination is not marketed anywhere in the world, clinical trials right from Phase I as appropriate are required to be conducted in India.

(b) FDC not marketed in India but the active ingredients are approved / marketed individually and it is likely to have significant interactions of a pharmacokinetic or pharmacodynamic: this group includes those in which active ingredients already approved/marketed individually are combined for the first time (for marketing in India), for a particular claim and where the ingredients are likely to have significant interaction of a pharmacokinetic or pharmacodynamic nature.

(c) FDC marketed abroad: this group includes those in which active ingredients already approved/ marketed individually are combined for the first time, for a particular claim and where the ingredients are likely to have significant interactions of a pharmacokinetic or pharmacodynamic, but they are being marketed abroad with an established safety and efficacy in humans.

Summary of drug ingredient interactions' (known and/or expected) among the active ingredients present in the FDC, along with its implications have to be submitted. Clinical trials data showing safety and efficacy of the FDC in the same strength (that has been carried out in other countries) including published data should also be submitted.

(d) FDC not marketed anywhere but individual components used concomitantly: clinical data showing safety and efficacy of the FDC/concomitant use of the ingredients, in the same strength, including published data to be submitted.

(e) FDC not marketed and individual with components are not used concomitantly: in case the FDC is not marketed anywhere in the world and the individual components are not concomitantly used in routine clinical practice and the ingredients are likely to have significant interactions of a pharmacokinetic or pharmacodynamic; clinical trials may be required.

(f) FDC marketed in India, but some changes are sought: this group of FDCs includes those which are already marketed, but now it is proposed either to change the ratio of active ingredients or to make a new therapeutic claim or a new dosage form.

(g) FDC whose individual active ingredients have been widely used in a particular indication(s) for years, their concomitant use is often necessary. Summary of data showing no significant interactions of a pharmacokinetic or pharmacodynamic among the ingredients should be submitted.

(h) FDC with subsequent approvals after the approval of primary applicant's: FDC applicant is required to submit chemical, pharmaceutical and clinical data generated abroad with the FDC.

The number of study subjects and sites to be involved in the conduct of clinical trial will depend upon the nature and objective of the study.

CDSCO will examine applications and forward the same to the members of IND committee in case of these type of drugs or to the members of New Drug Advisory Committee (NDAC) in case of new chemical entities other than IND. However, in case of applications for grant of approval to conduct clinical trials with new dosage form, new indication, new route of administration etc. of approved drugs, the application will be examined by CDSCO. Wherever required, such applications may also be examined in consultation with expert and/or an expert committee.

For conduct of clinical trials with a new drug, indicated in life threatening/serious diseases or diseases of special relevance to the Indian health scenario, the toxicological and clinical data requirements may be abbreviated, deferred or omitted, as deemed appropriate by the licensing authority. There is as such neither any definition of “life threatening/serious diseases” nor any list of such disease/disorders prescribed under the Drugs and Cosmetics Act and Rules. **Life-threatening** diseases are generally considered as diseases or conditions where the likelihood of death is high unless the course of the disease is interrupted and diseases or conditions with potentially fatal outcomes.

For permission to import or manufacture of new drug substances and its formulations for marketing in the country, applicant is required to file application in the prescribed form and all relevant data as per Schedule Y to Drugs and Cosmetics Rules which include chemical and pharmaceutical information, animal pharmacological and toxicological data, clinical data of safety and efficacy regulatory status in other countries etc. and results of clinical trials on local population.

Further the submission of requirements relating to animal toxicology, reproduction studies, teratogenic studies, perinatal studies, mutagenicity and carcinogenicity data may be modified or relaxed in case of new drugs approved and marketed for several years in other countries and adequate published evidence regarding the safety of the drug is available. Although, Drugs and Cosmetics Rules of 1945 does not specifically mention about the period of marketing of a new drug in other countries which can be considered as “several years”, it is clarified in the CDSCO note that for relaxation or modification of the animal toxicology data requirements of a new drug as mentioned above, the drug should be marketed in other countries for a period of more than two years and adequate evidence regarding safety of the drug in published journals should be made available to CDSCO. Such relaxation or modification of requirement of toxicological data will be considered by CDSCO on case-by-case basis in consultation with experts and/or experts committee.

For permission to initiate specific phase of clinical trial, the sponsor is required to submit application along with the documents as per Schedule Y of the Drugs and Cosmetics Act 1940 (and Rules 1945). A clinical trial application utilizes Form 44 (of the Rules 1945), accompanied by documents pertaining to chemical and pharmaceutical information, animal pharmacology, toxicology data and clinical pharmacology data. Other trial-related documents that must be submitted for approval include the Investigator’s Brochure, trial protocol, case report form, informed consent form, and investigator’s undertaking. In addition, the trial’s regulatory status of the trial in other countries must also be reported. The clinical protocol must be reviewed and approved by an independent ethic committee of all participating sites as well.

For the bioavailability/bioequivalence study (MoHFW, DGHS, CDSCO), the regulatory requirement for the study depends upon the study drug molecule. If the study drug molecule is old drug, then approval from the DCGI would not be required and approval from the ethic committee will suffice. Import/test license is obtained from DCGI whenever the clinical study drugs, biological samples, diagnostics kits etc. are to be imported for the purpose of tests and analysis during the conduct of clinical trials bioavailability/bioequivalence study. Once the license is issued, it is valid for multiple shipments for one year or till the quantities approved are exhausted, whichever is earlier. After the expiry of import license, new application need to submitted for DCGI approval.

When biological samples (e.g., blood, serum, plasma, urine, etc.) are required to be collected during the clinical trial and exported out of the country for analysis, a *No Objection Certificate* (NOC) has to be obtained from DCGI. The application is to be submitted to the DCGI with details like type of sample, shipment details, address of the laboratory where analysis to be conducted and purpose of the export of biological sample. The export NOC could also be applied parallel with the clinical study approval.

Prior clearance from the ethics committee is also required for conducting clinical trials, which will proceed to give once the sponsor registers trial with the licensing authority. Annual status report on the trails, whether ongoing, completed or terminated, must be submitted to the licensing authority. Occurrence of any serious adverse event must be reported within ten days. The premises of the sponsor including their employees, subsidiaries and branches, their agents, contractors and sub-contractors and clinical trial sites shall be open to inspection by the officers authorized by the CDSCO to verify the application of the GCP and other applicable regulations. This is a challenge, even in developed countries, implemented with difficulty (FDA, 2007). With a view to systematize the functioning of ethics committees, recently the government came up with the Drugs and Cosmetics (Amendment) Bill 2013 to mandate for compulsory registration of independent ethics committees.

3. Compensation scheme in case of injury or death in clinical trials

The compensation scheme in case of injury or death, in clinical trials is based on three factors: age, risk and base amount. The formula is: compensation (C) = base amount (B) x age factor (F) x risk factor (R) / 99.37. The base amount is fixed at eight hundred thousand rupees (to ensure an interest rate of 7.722 rupees accruable per month if he/she deposits the amount in the bank for a fixed period, at a rate equivalent to minimum wages for unskilled workers); the age factor is a figure picked up from the Workman's Compensation Act (ranging from 228.54 rupees for a 16 year old to 99.37 rupees for a person aged

65 years or more); and risk factor is a value ranging from 0.5 to 4 depending upon the presence of co-morbidity, severity of illness, duration of illness etc.

4. Post TRIPS Scenario

India was party to the Uruguay round of General Agreement on Trade and Tariffs (GATT) negotiations which culminated in an agreement between 75 countries and the European Community leading to the formation of World Trade Organization (WTO) in 1995. WTO obliged the signatory countries to harmonize their intellectual property rights with the provisions of the Trade Related Intellectual Property Rights (TRIPS). With respect to pharmaceutical products this meant that the countries had to recognize product patents protection (WTO, 2013). Article 33 of the agreement on intellectual property rights provided for patent protection for a period of 20 years from the period of filing of the patent. With the professed objective of enabling them “to create a sound and viable technological base” the least developed countries were granted a period of ten years from 1995 to harmonize their patent regimens with TRIPS obligations. The 2001 Doha round of negotiations on TRIPS and Public Health further extended this period up to 2016 (Abbott, 2004). India became fully TRIPS compliant from January 2005 onwards, formally recognizing product patents.

Till January 2005, clinical trials of new drugs developed outside India were permitted only with a **phase lag**. This implied that a Phase II trial could be conducted in India only after Phase III trials were completed elsewhere. Phase I trials of foreign drugs were not permitted, except for drugs of special relevance to India. This was intended to help the licensing authority to have a better understanding of the safety aspects of the drugs from the originating countries helping them to protect the citizens from the ill effects of unproved drugs of foreign origin. However, in January 2005, an amendment of Schedule Y of the Drugs and Cosmetics Rules 1945 did away with the phase lag in international clinical trials. There are no longer any restrictions on **concurrent phase** clinical trials in India. Phases II and III trials of drugs discovered abroad may now be conducted in India in the same phase and at the same time as they are conducted in other parts of the world. This has affected the interests of the clinical trial subjects (Nundy, Gulati, 2005).

Even though TRIPS provides for compulsory licensing, in practice, the application of this clause has been a challenge. The three year lock-in period for compulsory licensing is a cause of concern, especially for HIV/AIDS drugs. Application for compulsory licenses can be significantly delayed during opposition proceedings as well (sections 25 and 84 of the Patents (Amendment) Act 2005)²⁷.

²⁷ India. (2005, April 4). The Patents (Amendment) Act. Retrieved from http://ipindia.nic.in/ipr/patent/patent_2005.pdf

To curtail delays, it is suggested that a specific protocol and a time period established for negotiations for voluntary licenses. Canada has been using norms like 30 days for time period (Webber, Mills, 2010, p. 109,155) and 4% for royalty (Gorecki, Henderson, 1981, p. 559-560).

Even though the royalty rates may be set at low levels, these rates may apply to vast quantities purchased by governments as part of public health programs, which will keep up the interests of the pharmaceutical industry as well.

IV. DISCUSSION

Since clinical trials are a method of answering unanswered questions regarding new treatments (drugs or devices) or treatment regimen, these are **research studies** that are meant to follow strict scientific standards to ensure patient safety and produce reliable study results (HHS, 2012). Reports from India have highlighted both the bright²⁸ and dark²⁹ side of clinical trials being conducted in India (Nundy, Gulati, 2005, p. 1633-1636), (Mudur, 2006, p. 7541), (Sengupta, 2009, p. 118-119), (Maiti, Raghavendra, 2007, p. 1-10), (Drabu, Gupta, & Bhadauria, 2010, p. 419-422), (Gupta, Padhy, 2011, p. 327-329).

Drug development process from pre-clinical testing through Phase III clinical trials, can take anywhere between nine to 12 years, with Phases II and III consuming half the time. Globally pharmaceutical companies are finding it increasingly difficult to recruit enough patients to test the drugs. On an average, more than four thousand patients are required for the FDA to approve an experimental drug for marketing. Fewer than 5% of the patients in the United States are willing to participate in clinical trials. Eighty six percent of all North-American clinical trials fail to recruit the required number of patients and are delayed on an average 366 days (Maiti, Raghavendra, 2007, p. 1-10). Shortage of investigators and investment on training are other deterrents. This provides an opportunity for countries with clinical trials capacity to engage.

The increased clinical trial flow to India has been attributed to factors such as a diverse genetic pool, large patient pool with diseases (communicable and non-communicable diseases), drug-naïve population, competent medical professionals, good hospitals where trials can be undertaken, potential cost and time savings. The cost of conducting research in India ranges between 20% and 60% of the cost in industrialized countries. Savings come from hiring clinical researchers, nurse and information technology staff at less than a third of wages in the industrialized countries, in addition to differences in the costs associated with patients. Some Indian research laboratories and CROs are able to

²⁸ Growth of clinical trials industry.

²⁹ Societal concerns over malpractices.

offer a wide-ranging test menu of over 1,500 highly sophisticated tests under one roof (High Level Group on Services Sector, 2008).

This brings a set of concerns that requires immediate attention: (1) focus of the country objective on clinical trials; (2) focus on marketing its innovations; (3) focus on the pre Phase III trials; (4) to prevent lag time.

The burden of disease in India, as per the *Registrar General Report* (RGI) (Office of the Registrar General, India, 2009), classifies the major killers by age groups. When we compare this with the areas where clinical trials have been registered, only 8% are for infectious diseases. A huge proportion of the trials are for **rare diseases** in India and this *90/10 phenomena* is reported elsewhere as well (Petryna, 2009). Attracting clinical trials to the country notwithstanding its priorities would not in any way benefit its public health.

A study comparing three countries (India, Brazil and China) on the innovative products developed by them identified a clear focus of the country among chemistry based pharmaceuticals, biotechnology based products, and plant based medicines, which is explained by the countries priorities including disease burdens. It is apparent that a growing number of health enterprises in these emerging economies are moving up the value chain by taking on the more challenging and costly innovations required creating new and improved medicines and vaccines (Rezaie, McGahan, Daar, 2012, p. 923-926). Care must be taken to focus on bringing these innovative products to market.

Despite its advantages, majority of trials being conducted in India by global companies are Phase III, forming 65% of the trials conducted in the country; Phase II trials constitute 16%; Phase IV, 15%; and Phase I a mere 4% (CTRI), which raises questions on what are requirements the clinical trials industry look for in India (Dinesh, Prajapati, Singh, 2011, p.327-365).

A study which compared the lag time of 84 drugs (common between comparing countries) during the period 1988 to 1999 showed a lag time of 4.02 ± 2.77 years (Wardell, W.M., 1973, p. 777-790). If access to important new therapeutic agents is the indicator, drug lag³⁰ is detrimental (Karan, Malhotra, Pandhi, 2002).

Prior to creation of Clinical Trials Registry in 2007, there were concerns raised on the functioning of the institutional ethical committees (Srinivasan, 2009). The human rights principles and covenants in the domain of clinical/drug trials were repeatedly debated. In general, four international covenants/codes were evoked (Annas, 2009, p. 2050-2053), viz, Nuremberg Code³¹; Internation-

³⁰ Disparity in drug introductions between two countries.

³¹ Nuremberg Code (articulated in 1947 by United States judges): "The voluntary consent of the human subject is absolutely essential [...] [and includes] legal capacity [...] free power of choice [...] sufficient knowledge and comprehension of the [nature, duration, and purpose of the experiment] [...] to make an understanding and enlightened decision".

al Covenant on Civil and Political Rights, 1976³²; Declaration of Helsinki of the World Medical Association, 1964³³; and International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 1993³⁴. A few studies conducted on ethical issues relating to clinical trials in India revealed issues on informed consent, poor insurance coverage, issues with compensation schemes, absence of post-trial benefits etc.³⁵.

1. How effective is the system functioning?

The 59th Report (Parliament of India Rajya Sabha, 2012) of the department related parliamentary standing committee (Chart 3) on the functioning of the CDSCO made a set of observations:

(a) Referring to the *Status Report on CDSCO*, the committee said that the mission of CDSCO was

to meet the aspirations [. . .] demands and requirements of the ‘pharmaceutical industry’ while the stated missions of drug regulatory authorities of developed countries like the United States³⁶ and United Kingdom³⁷ have given predominant consideration to the objective of public health [. . .]. The Committee is of the firm opinion that [. . .] most of the ills besetting the system of drugs regulation in India are mainly due to the skewed priorities and perceptions of CDSCO. For decades together it has been according primacy to the propagation

³² International Covenant on Civil and Political Rights, 1976: “No one shall be subjected to torture or to cruel, inhuman or degrading treatment or punishment. In particular, no one shall be subjected without his free consent to medical or scientific experimentation”.

³³ Declaration of Helsinki of the World Medical Association (promulgated in 1964 and revised eight times since): “The physician should obtain the subject’s freely-given informed consent, preferably in writing [. . .] [But in clinical research] if the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to [an] independent committee.”

³⁴ International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (published in 1993 and revised by the Council for International Organizations of Medical Science): “The investigator must obtain the voluntary, informed consent of the prospective subject [or legally authorized representative] [. . .] Waiver of informed consent is to be regarded as uncommon and exceptional, and must in all cases be approved by an ethical review committee”. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Published in 1993, and since revised, by the Council for International Organizations of Medical Science. Retrieved from http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf

³⁵ Jananeethi. Retrieved from <http://www.jananeethi.org/jananeethi/reports/drugtrialmarekha.pdf>

³⁶ United States: the Food and Drugs Administration (FDA) mission is “protecting the public health by assuring the safety, efficacy, and security of human and veterinary drugs”.

³⁷ United Kingdom: the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) mission is “to enhance and safeguard the health of the public by ensuring that medicines and medical devices work, and are acceptably safe”.

and facilitation of the drugs industry, due to which, unfortunately, the interest of the biggest stakeholder i.e. the consumer has never been ensured [. . .]. Taking strong exception to this continued neglect of the poor and hapless patient, the Committee recommends that the Mission Statement of CDSCO be re-formulated forthwith to convey in very unambiguous terms that the organization is solely meant for public health.

(b) Urgent requirement to redefine the eligibility criteria of the DCGI:

The stumbling block is the requirement that DCGI should have experience in the 'manufacture or testing of drugs or enforcement of the provisions of the Drugs and Cosmetic Act for a minimum period of five years'. This requirement virtually excludes even highly qualified medical doctors from occupying the post of DCGI [. . .]. It urged that there is urgent need to revise the qualifications and experience as minimum eligibility criteria for appointment as DCGI [. . .] an urgent need to review the qualifications, procedure of selection and appointment, tenure, emoluments, allowances and powers, both administrative and financial.

(c) Approving new drugs without clinical trials by the CDSCO: "According to information provided by the Ministry, a total of 31 new drugs were approved in the period January, 2008 to October, 2010 (which is equivalent to approving one drug every month) without conducting clinical trials on Indian patients in the name of 'Public Interest'. Expert opinion was sought in only 5 of 33 such out-of-the-way approvals". The Committee emphasized that this clause should be used very cautiously by the DCGI.

(d) Failure to ensure post-marketing surveillance data:

Once New Drugs are approved, rules require that manufacturers submit post-marketing *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) listing side effects, fatalities, injuries etc. in Indian patients once every six months in the first two years and then annually in the following two years. The Committee noted that that there is a poor follow-up of side effects in Indian patients both by doctors and manufacturers [. . .] the very purpose of Phase III trials is to determine any ethnic/racial differences in the safety, efficacy and metabolism of drugs.

(e) Method of constituting committees and selection of experts: “CDSCO does not have a data bank on experts, and there are no guidelines on how experts should be identified and approached for opinion [. . .] letters of recommendation to DCGI (by the experts) is word by word the same”. The involvement of pharmaceutical companies in medical writing is reported elsewhere as well (Smith, R., 2005, Article ID e 138), (Lexchin, Bero, Djulbegovic, & Clark, O., 2003, p. 1167–1170), (Bhatt, 2000, p. 1167–1170).

(f) Harmful drugs: “Continued availability of potentially harmful drugs in India years after such products were banned and/or withdrawn abroad, more particularly in countries like United States, Canada, Britain, European Union” is unacceptable.

(g) Better Centre/State coordination required especially for matters relating to issue of manufacturing licenses:

Due to lack of coordination between various State drug authorities, many identical brands are being used for different medicines by various manufacturers located in different States. [Committee found the same brand (AZ) is being used for azithromycin (antibiotic), albendazole (for worms) and alprazolam (for anxiety)].

(h) Safety of study subjects:

A very large number of clinical trials are being conducted in India after liberalization of relevant Rules (Schedule Y) in January, 2005. The Committee noted that a total of 2,282 trials have been approved from the year 2005 up to September, 2010 [. . .]. As per the Ministry’s status note, a total of 1,514 subjects have died in the years 2008 to August 2010 during clinical trials which is unacceptable. The failure of the monitoring system has been highlighted in several studies (Jayaraman, 2005, article 259), (Sharma, 2008, article 530), (Pandya, 2008, p. 15-17) as well.

(i) Human Resource shortage at CDSCO:

The Committee notes with serious concern that CDSCO is substantially understaffed. Of the 327 sanctioned posts, only 124 are occupied. The Committee also observed that the strengthening of drugs regulatory mechanisms cannot be achieved by manpower augmentation alone. A host of issues involving capacity building of CDSCO like upgradation of existing offices, setting up of new offices, creation of

new central drugs testing laboratories and equipping them with the state-of-the-art technology to enable them to carry out sophisticated analysis of drugs, upgradation of the existing six Central Drugs Testing Laboratories, skill development of the regulatory officials, implementation of an effective result-oriented pharmacovigilance programme drawing on global experience, increased transparency in decision-making of CDSCO etc. will have to be addressed before the desired objectives are realized.

Chart 3. Department related standing committees.

The system of departmentally related standing committees was instituted by Parliament in 1993. Currently, there are 24 such committees, organised on the lines of departments and ministries. These standing committees examine bills that are referred to them. They also examine the expenditure plans of ministries in the Union Budget. In addition, they may examine the working of the departments and various schemes of the government. Each committee has 31 members: 21 from Lok Sabha (Lower house) and 10 from Rajya Sabha (Upper house). A Minister is not eligible to be nominated to these committees. The term of members of these committees is one year. With reference to the Ministries/Departments under their purview, the functions of these committees are:

- Consideration of demands for grants.
- Examination of bills referred to by the Chairman, Rajya Sabha, or the Speaker, Lok Sabha as the case may be.
- Consideration of annual reports.
- Consideration of national basic long term policy documents presented to the House and referred to the committee by the Chairman, Rajya Sabha, or the Speaker, Lok Sabha, as the case may be.

Ad hoc committees, unlike standing committees, are appointed for a specific purpose and they cease to exist when they finish the task assigned to them and submit a report. The 59th report is submitted by a department related (i.e., Ministry of Health and Family Welfare) standing committee.

The Ministry of Health and Family Welfare filed an Action Taken Report (ATN) on the recommendations of the 59th Report of the Committee. The 66th Report of the Committee (Parliament of India Rajya Sabha, 2013) analysed the final action taken replies of the Government to the recommendations contained in the 59th Report and expressed its displeasure over a set of major concerns that remain unaddressed in the ATN, relating to creation of data bank on approved drug formulations, fixing qualification of the DCGI, approval process by CDSCO, formation of newer committees to make further recommendations (which delayed the action required), reluctance in taking action against the errant officials at the CDSCO, non-expedition on action warranted against misbranded, spurious and sub-standard drugs, among others.

The Ministry of Health and Family Welfare then constituted a committee to guide the Government in formulation of policy, approval procedure of new drugs, clinical trials and banning of drugs, called the *Ranjit Roy Chaudhury* committee (Report of the Prof. Ranjit Roy Chaudhury Committee to formulate policy and guidelines for approval of new drugs, clinical trials and banning of drugs, 2013), and the following recommendations³⁸ of this committee (July 2013) have been agreed upon by the Ministry for further action by the government.

(a) Accreditation of ethics committee, investigators and the clinical trial sites:

In order to strengthen the Clinical Evaluation of New Drugs, the Clinical trials should be conducted in accredited sites by accredited Investigator with the oversight of accredited Ethics Committees (ECs). In the meantime, Quality Council of India has to be considered for creating a system for accreditation of Investigators, Ethics Committee and Clinical trial Sites. Although, the Drugs & Cosmetics Rules, 1945 already provide for Registration of Ethics Committee, accreditation of such committees will be undertaken following a specific procedure.

(b) Placebo-controlled trials: “Since other remedies are usually available, the drug to be tested is compared to the existing therapy. There is thus no reason to deprive a patient of a drug in such placebo controlled trial”.

(c) Post trial access of investigational product: “In case a New Chemical Entity (NCE) is found to be beneficial in clinical trial, the trial participants should have post-trial access to such NCE”.

(d) Informed consent: “Any violation of the informed consent process will be dealt with as a serious lapse on the part of the Investigators, for which the Investigator could be debarred from clinical trials”.

(e) Number of clinical trials an Investigator can undertake: “this should be commensurate with the nature of the trial, facility available with the Investigator etc. However, under no circumstances the number of trials should be more than three at a time”.

(f) IT for transparency: “Information technology could be used at all steps of a clinical trial to ensure total transparency in the system”.

(g) Compensation in case of SAE:

³⁸ Only major findings listed here.

With respect to the compensation in case of any SAE arising in the group receiving the placebo in place of the standard treatment, it is proposed to amend the Rules specifying that compensation should be paid in case of injury or death caused due to use of Placebo where the standard care, though available was not to be provided to the subject as per the protocol.

(h) Waiver of clinical trial in Indian population for approval of new drugs which have already been approved outside India: “can be considered only in cases of national emergency, extreme urgency, epidemic and for orphan drugs for rare diseases and drugs indicated for conditions/diseases for which there is no therapy – rules to be amended accordingly”.

The amendments proposed to the Drugs and Cosmetics Act³⁹ have also been commended upon by 79th report of the Parliamentary Committee (Rajya Sabha. (2013):

[. . .] while making reference to the Mashelkar Committee report as well as the 30th parliamentary report⁴⁰, [. . .] [it] made recommendations “to include formation of a Central Drug Administration (instead of an Authority, as proposed in the bill) with 3 separate divisions each for Drugs, Medical devices and Clinical trials [. . .] The CDSCO will continue to be the apex body in this regard answerable to the MoHFW”.

V. RECOMMENDATIONS

- (1) Institute an independent legislative committee to oversee the functions of the bodies created under the pharmaceutical regulatory framework periodically.
- (2) Devise an objective method to arrive at the compensation package for clinical trial related injury or death.
- (3) Focus on the priority needs of the country like disease burden, technology advantage, local expertise, local context (plant based products), etc. for conduct of clinical trials.
- (4) Focus on bringing the in-house innovations (already developed) to marketing stage and strengthen mechanisms to develop in-house capacity to innovate for future.

³⁹ The Drugs and Cosmetics (Third Amendment) Rules, 2013, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, New Delhi, India, 2013.

⁴⁰ Rajya Sabha. (2008). Parliament of India, Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 30th report, October 2008.

VI. CONCLUSION

The most formidable ethical rationale favoring clinical trials is that it is an instrument of achieving collective wellbeing of human race in pursuit of alleviating human suffering caused by a number of diseases without by itself differentiating between divisions of caste, class, creed, race, or ethnicity. Governments often find themselves in inexplicable positions: trying to keep the interests of the pharmaceutical industry at the same time guarding its citizens from undue exploitation at the hands of the former.

Brazil and India have lot of similarities, starting from the basic principles laid down in the respective legislations mandating good practice guidelines; centralized single apex body working in coordination with others, ensuring smooth and effective implementation of the legal provisions; a post TRIPS mandated amendments to the law; and implementation of product patent which resulted in increased prices, decreased trade of generics and adverse impact on universal health coverage. Both the countries now explore exceptions allowed under TRIPS for ensuring its pace towards an universal health coverage.

Given the importance of bilateral and international trade relationships, countries like India are under pressure politically and economically to limit the use of compulsory licensing outside of national emergencies (Jain, Darrow, 2013, p. 425-457). The problems become more acute in case of Brazil than in India, since the Brazilian constitution guarantees health as a basic right and vests the corresponding duty on the State. This has led to judicialization: law suits for medicines and right to healthcare, in southern Brazil (Biehl, Amon, Socal, & Petryna, 2012, p. 36-52). Government must now address this before it becomes an alternative pathway for accessing (especially drugs) healthcare (Cohen, 2006, p. 1-15), especially with reports of high out-of-pocket payments by citizens (Bertoldi, Barros, Wagner, Ross-Degnan & Hallal, 2009, p. 295-302) (of the 41.5% of medicines that were purchased, over 80% were not included on the Brazilian Unified Public Health System [original in Portuguese: Sistema Único de Saúde] basic medicines list).

Governments must take care to ensure patent linkages are not coming in the way of ensuring access to medicines (Medicines Sans Frontiers). One of the major achievements in India in this regard, has been to curtail the attempt of pharmaceutical companies to ever-green old products (Kondro, 2006, p. 1508)⁴¹. However, price control remains a challenge in India right from the time of the 1st price control order which started by bringing 347 drugs but the latest order covering just 74 (Thatte, Hussain, Rosas-Valera, & Malik, 2009, p. 18-25).

⁴¹ SCC, (2007), Novartis *versus* Union of India.

Indian experiments included an inspiration from/by the Bayh-Dole Act, when it introduced *The Protection and the Utilization of the Public Funded Intellectual Property Bill* in the Parliament in 2008 (So, Sampat, Rai, Cook-Deegan, & Reichman, 2008, p. 2078-2084). There was also a draft bill on *Biomedical Research on Human Participants (Promotion and Regulation) Bill, 2013* prepared by the Indian Council of Medical Research (ICMR), covering specified areas like assisted reproductive technology; organ, tissue and cell therapy; genetic and genomic studies including techniques of genetic engineering and gene therapy; nanomedicines; biobanking; neurosciences, mental health studies and health related socio-cultural, economic and behavioural studies⁴².

Newer challenges like regulating online sale of a medicine needs to be tackled on a priority basis, since there are possibilities of sale of medicine which are yet to be cleared for import/sale/manufacture in India, but approved in a country where the online companies are based.

A requirement to explore newer options of treatment in an environment where there is emergence and reemergence of new diseases as well as growing resistance to the available medicine is well acknowledged. The only challenge is to make sure that in this process, the vulnerable should not get exploited, and the industry with the right attitude is encouraged by the respective governments so that humankind, irrespective of their birth place and social status benefit.

References

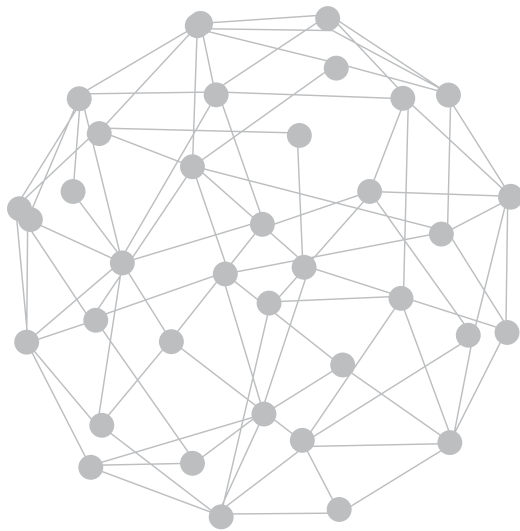
- Abbott, Frederick M. (2004). *The Doha Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health and the Contradictory Trend in Bilateral and Regional Free Trade Agreements*. Quaker United Nations Office, Occasional Paper 14, April. Retrieved from <http://www.geneva.quino.info/pdf/OP14Abbottfinal.pdf>
- Annas, George J. (2009). Globalized Clinical Trials and Informed Consent. *The New England Journal of Medicine*, (360), 2050-2053.
- Bertoldi, A.D., Barros, A.J., Wagner, A., Ross-Degnan, D. & Hallal, P.C. (2009). Medicine access and utilization in a population covered by primary health care in Brazil. *Health Policy*, (89), 295-302.
- Bhatt, A. D. (2000). Clinical trial publications. *Indian Journal of Medical Ethics*, 8(4),119-121.
- Biehl, J., Amon, Joseph J., Socal, Mariana P., & Petryna, Adriana. (2012, June). Between the court and the clinic: law suits for Medicines and the right to Health in Brazil. *Health and Human Rights*, 14(1), 36-52. Retrieved from <http://www.hhrjournal.org/wp-content/uploads/sites/13/2013/06/Biehl-FINAL21.pdf>

⁴² Indian Council of Medical Research. Retrieved from www.icmr.nic.in

- Central Drugs Standard Control Organization. Retrieved from www.cdsc.nic.in
- Cohen, Jillian Clare. (2006). Expanding drug access in Brazil: Lessons from Latin America and Canada. *Canadian Journal of Public Health*, 97(6), 1-15.
- Dinesh, A., Prajapati, P., & Singh, N. (2011). Globalization of the Indian pharmaceutical industry: implications for innovation. *International Journal of Institutions and Economies*, 3(2), 327-365.
- Drabu, S., Gupta, A., & Bhadauria, A. (2010). Emerging trends in contract research industry in India. *Contemporary Clinical Trials*, 31(5), 419-422.
- FDA – Food and Drug Administration. (2007). Department of Health and Human Services Office of Inspector General. *The Food and Drug Administration's Oversight of Clinical Trials*. September. Retrieved from <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-06-00160.pdf>
- Gorecki, Paul K., Henderson, Ida. (1981). Compulsory Patent Licensing of Drugs in Canada: a comment on the debate. *Canadian Public Policy / Analyse de Politiques*, 7(4), 559-568.
- Government of India. Department of Pharmaceuticals. Ministry of Chemicals and Fertilizers. Retrieved from <http://pharmaceuticals.gov.in>
- Gupta, Y. K., Padhy, B. M. (2011). India's growing participation in global clinical trials. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(6), 327-329.
- HHS – U.S. Department of Health and Human Services. (2012). *What are clinical trials?* Retrieved from <http://www.nhlbi.nih.gov/health/healthtopics/topics/clinicaltrials>
- Indian Council of Medical Research. Retrieved from www.icmr.nic.
- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Published in 1993, and since revised, by the Council for International Organizations of Medical Science. Retrieved from http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf
- Jain, Deepika, Darrow, Jonathan J. (2013). An exploration of compulsory licensing as a effective policy tool for antiretroviral drugs in India. *Health Matrix*, 23(2), 425-457.
- Jayaraman, K. S. (2005). Indian regulations fail to monitor growing stem-cell use in clinics. *Nature*, (434).
- Karan, R. S., Malhotra, S., & Pandhi, Promila. (2002, June). The Drug lag: New Drug introductions in India in comparison to United States. *JAPI*, (50), 782-787.
- Kondro, W. (2006). Supreme Court rules against drug patent's evergreening. *Canadian Medical Association Journal*, 175 (12), 1508-1509.
- Lexchin, J., Bero, L. A., Djulbegovic, B., & Clark, O. (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. *British Medical Journal*, 3268(4)1167-1170.

- Maiti, R., Raghavendra, M. (2007). Clinical trials in India. *Pharmacological Research*, 56(1),1-10.
- Medicines Sans Frontiers. Access to medicines at risk across the globe: what to watch out for in free trade agreements with the United States. Retrieved from http://www.twinside.org.sg/title2/FTAs/intellectual_property/IP_andAccess_to_Medicines/AccessmedicinesatriskacrossglobewhattowatchoutforMSF.pdf
- Ministry of Social Justice & Empowerment. (1998). Notification. New Delhi, the 15th December. Retrieved from <http://envfor.nic.in/legis/awbi/awbiio.html>
- MoHFW, DGHS, CDSCO. (2010). *Guidance for Industry on Fixed Dose Combinations (FDCs)*. Retrieved from http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/FDC%20Guidelines%20_%20Revised1.pdf
- _____, _____, _____. (2011). Draft Guidance on Approval of Clinical Trials & New Drugs. *Guidance note on Approval of Clinical Trials and New Drugs*, July. Retrieved from http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/Guidance_for_New_Drug_Approval-23.07.2011.pdf
- _____, _____, _____. Central Drugs Standard Control Organization. *Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or NDs — General Considerations*. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>
- Mudur, G. (2006). Indian study sparks debate on the use of placebo in psychiatry trials. *British Medical Journal*, (332).
- Nundy, S. Chir, Gulati, C.M. (2005). A new colonialism? – conducting clinical trials in India. *The New England Journal of Medicine*, 352 (16), 1633–1636.
- Office of the Registrar General, India. (2009). *Report on Causes of Death: 2001-2003*. March. Retrieved from http://www.cghr.org/wordpress/wp-content/uploads/Causes_of_death_2001-03.pdf
- Pandya, S. K. (2008). Stem cell transplantation in India: tall claims, questionable ethics. *Indian journal of Medical Ethics*, 5(1), 15–17.
- Petryna, A. (2009). *When experiments travel: clinical trials and the global search for human subjects*. Princeton, NJ, USA: Princeton University Press. Retrieved from <http://press.princeton.edu/chapters/i8916.html>.
- Rajya Sabha. (2008). Parliament of India, Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 31th report, October 2008. Retrieved from <http://www.rgics.org/test/wp-content/uploads/2012/10/THE-PARAMEDICALAND-PHYSIOTHERAPY-CENTRAL-COUNCILS-BILL-2007.pdf>
- _____. (2012). Parliament of India. Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 59th report, May. Retrieved from <http://www.pharmamedtechbi.com/~media/Supporting%20Documents/Pharmasia%20News/2012/May/DCGI%20report.pdf>
- _____. (2013). Parliament of India. Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 66th report, April. Retrieved from <file:///C:/Users/D%C3%A9borahora%20Martins/Downloads/66.pdf>

- Rajya Sabha. (2013). Parliament of India, Department related Parliamentary Standing Committee on Health and Family Welfare, 79th report, December. <http://www.prsindia.org/uploads/media/Drugs%20and%20Cosmetics/SCR-Drugs%20and%20cosmetics.pdf>
- Report of the High Level Group on Services Sector. (2008). Government of India. *Planning Commission*. New Delhi, March. Retrieved from http://planningcommission.nic.in/reports/genrep/rep_ser.pdf
- Report of the Prof. Ranjit Roy Chaudhury Committee to formulate policy and guidelines for approval of new drugs, clinical trials and banning of drugs, July 2013. Retrieved from http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/Report_of_Dr_Ranjit_Roy.pdf
- Rezaie, Rahim, McGahan, Anita M., & Daar, Abdallah S. (2012, October). Innovative drugs and vaccines in China, India and Brazil. *Nature Biotechnology*, 30 (10), 923-926.
- Sengupta, A. (2009). Fatal trials: clinical trials are killing people. *Indian Journal of Medical Ethics*, 6(3), 118-119.
- Sharma, D. C. (2008). Johns Hopkins and RCC face drug trial allegations. *The Lancet Oncology*, 2(9), 530
- Smith, R. (2005). Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Medicine*, 2(5). Retrieved from <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0020138>
- So, A.D., Sampat, B.N., Rai, A.K., Cook-Deegan, R., & Reichman, J.H. (2008). Is Bayh-Dole good for developing countries? Lessons from the us experience. *PLoS Biology*, 6(10), 2078-2084.
- Srinivasan, Sandhya. (2009). *Ethical concerns in clinical trials in India: an investigation*. Centre for Studies in Ethics and Rights, Mumbai.
- Thatte, U., Hussain, S., Rosas-Valera, M. & Malik, M.A. (2009). Evidence based decision on medical technologies in Asia pacific: experiences from India, Malaysia, Philippines and Pakistan. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 12(3), 18-25.
- Wardell, W. M. (1973). Introduction of new therapeutic drugs in the United states and Great Britain: an international comparison. *ClinPharmacolTher*, (14), 777-790.
- Weber, Ashley, Mills, Lisa. (2010, Jun.). A one-time-only combination: emergency medicine exports under Canada's access to medicines regime. *Health and Human rights in Prac*. 12(1), 109-122.
- WHO – World Health Organization. (2011). *National List of Essential Medicines of India*. June. Retrieved from <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18693en/s18693en.pdf>
- WTO. (2013). *Least developed countries' priority needs in intellectual property*. Retrieved from http://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/ldc_e.htm





Os conflitos de interesse no direito sanitário francês

Anne Laude¹

¹ Professora, Co-Diretora do Instituto Direito e Saúde UMR S INSERM 1145 da Université Paris Descartes.

I. INTRODUÇÃO

A questão dos conflitos de interesse está permanentemente em discussão na França há 20 anos. Em certa medida, ela ganhou proeminência nos anos 1990 durante o caso de sangue contaminado (Paigné, Paubel, 2012)¹. Recentemente, a questão ressurgiu com o caso Mediator. Esse medicamento foi lançado no mercado francês em 1976 para duas indicações: como terapia coadjuvante para regimes em casos de hipertrigliceridemia e para o tratamento da obesidade em pacientes diabéticos; e foi retirado do mercado em 2009 por provocar uma doença na válvula cardíaca potencialmente fatal. Nessa ocasião, diferentes deficiências do medicamento foram ressaltadas: a possibilidade de falsificação da verdadeira composição da molécula pelo fabricante; a prescrição imprópria do medicamento fora das autorizações de mercado; e os potenciais conflitos de interesse entre os laboratórios farmacêuticos e os especialistas que avaliaram esse medicamento. De maneira mais abrangente, os conflitos de interesse na saúde ressaltam as relações que podem existir entre os reguladores e a indústria de cuidados em saúde e, em certa medida, entre dinheiro, poder e saúde.

Compreender os conflitos de interesse requer uma definição prévia das relações de interesse. O conceito de relações de interesse foi recentemente definido pelo decreto de 21 de maio de 2013, como englobando “os interesses ou atividades, passados ou presentes, de ordem patrimonial, profissional ou pessoal do especialista em relação ao objeto da expertise que a ele é creditada”². Se, por um lado, a relação de interesse não cria dificuldades por si própria, a situação é diferente quando ela evolui para um conflito de interesse. Esse tipo de situação ocorre nas hipóteses em que “as relações de interesse de um especialista, por sua natureza ou intensidade, são capazes de desafiar sua imparcialidade ou independência no exercício de seu trabalho, no que concerne aos itens com os quais ele trabalha”³.

A fim de garantir a transparência das decisões tomadas no âmbito da saúde, é conveniente recorrer a alguns mecanismos para prevenir e gerenciar conflitos de interesse. Nesse sentido, na França, um considerável número de mecanismos legais com o objetivo de promover transparência na área da saúde

¹ A lei sobre produtos sanitários promulgada após a Lei 2011-2012. France. (2011, 29 décembre). *Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>

² Decreto n° 2013-413 de 21 de Maio, 2013 aprova o código de conhecimentos em saúde. France. (2013, 21 mai). *Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L 1452-2 du code de la santé publique*. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=?cidTexte=JORFTEXT000027434015&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id>

³ Id. Ibid.

de foi sendo gradualmente implantado. Esses mecanismos tiveram como alvo um grande número de atores do campo da saúde, a saber, formuladores de políticas, indústria farmacêutica, profissionais de saúde e associações de pacientes. Apresentaremos sucessivamente, e em ordem cronológica, os diferentes mecanismos implantados, na medida em que foram sendo integrados ao nosso ordenamento jurídico.

II.

O primeiro mecanismo implantado foi previsto pela lei de 27 de janeiro de 1993, no contexto da lei contra brindes⁴. O Artigo L.4113-6 do Código de Saúde Pública (original em Francês: Code de la santé publique – CSP) impõe um princípio de proibição de recebimento de benefícios *in natura* ou em espécie. Segundo essas disposições, é proibido para estudantes que pretendam trabalhar como profissionais de saúde e para membros da profissão médica, assim como para suas associações representativas, o recebimento de benefícios *in natura* ou em espécie de qualquer tipo, sejam eles direta ou indiretamente obtidos de empresas prestadoras de serviços, fabricantes ou comercializadoras de produtos que se encontrem cobertos pelos sistemas de segurança social obrigatória. É igualmente proibido a essas empresas oferecer ou obter tais vantagens.

Esse princípio admite, no entanto, duas exceções. A primeira permite que um profissional de saúde possa, enquanto pesquisador em um protocolo de pesquisa biomédica, receber remuneração por sua participação na pesquisa. De fato, as convenções de pesquisa biomédica fogem à proibição fixada. A segunda exceção consiste nos termos dos acordos de hospitalidade, nos quais, por exemplo, os custos de deslocamento de um profissional da saúde são cobertos para possibilitar sua participação em uma convenção, fugindo da mesma forma da proibição de recebimento de benefícios *in natura* ou em dinheiro, desde que atendidas às exigências relativas ao controle prévio realizado pelo conselho departamental do órgão competente. Para os profissionais médicos e para os estudantes que buscam trabalhar em profissões sujeitas a quarta parte do atual código sanitário, bem como para as associações representativas dessas categorias, o recebimento de benefícios de qualquer tipo, *in natura* ou em dinheiro, de forma direta ou indireta, de empresas prestadoras de serviços, fabricantes ou comercializadoras de produtos cobertos pelos sistemas de seguridade social, é punido com o encarceramento de dois anos e uma multa de 75 mil euros⁵. Em caso de condenação, as cortes e tribunais podem impor, junto à punição principal, a proibição temporária da prática profissional por

⁴ Lei nº 93-121 de 27 de janeiro de 1993 emendada pela Lei nº 2011-2012 de 29 de Dezembro de 2011.

⁵ Artigo L.4163-2 do CSP France. (2014). *Code de la santé publique*. Version consolidée au 21 juillet. Recuperado de <http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>

um período de dez anos. O CSP pune também as empresas. São aplicadas as mesmas sanções para as empresas prestadoras de serviço e as fabricantes e comercializadoras de produtos cobertos pelos sistemas de seguridade social que oferecerem ou proporcionarem tais benefícios para os membros das profissões mencionadas neste código. As pessoas com poder para proceder à detecção e apuração desses crimes são os médicos e farmacêuticos inspetores de saúde pública, da mesma forma que os inspetores dos órgãos regionais de saúde e os inspetores da Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde (no original em Francês: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM) e todas as pessoas habilitadas a constatar as ofensas contra a legislação de combate à fraude, notadamente os agentes de concorrência, consumo e de prevenção a fraudes da Direção-Geral das Alfândegas e da Direção Geral de Finanças Públicas⁶.

III.

Posteriormente, a legislação introduziu um mecanismo que foi mais longe na busca por transparência na saúde, com a implementação das declarações públicas de interesse (DPI), que colocam em funcionamento um instrumento que permite ao órgão de gestão prevenir situações de conflitos de interesse pontuais e impor a abstenção de um representante da empresa ou de um especialista em caso de risco de conflito direto ou indireto. As declarações públicas de interesse foram iniciadas em 1993 pela Diretoria-Geral da ANSM, que desempenhou um papel de liderança. Elas visavam especialistas externos que colaboravam com o trabalho consultivo da agência e que foram obrigados a declarar seus interesses diretos ou indiretos em relação às empresas sobre as quais deviam emitir opinião. Mais tarde, isso foi codificado e introduzido no CSP pela lei de 1º de Julho de 1998⁷. O alcance da declaração foi então estendido para outros agentes, contratados em regime de direito público ou direito privado, bem como para certos membros de equipes de estabelecimentos de saúde e, finalmente, para os servidores civis de três categorias: departamentos, hospitais e Estado, em trabalho ativo, destacado ou em missão, e empregado pela agência. Ao mesmo tempo, a obrigação de relatar foi estendida para um grande número de órgãos da saúde. Assim, a Lei nº 2011-2012, que foi aplicada retroativamente no caso Mediator (conhecida como a Lei Bertrand, em razão do ministro que apresentou seu texto), repeliu as fragmentadas previsões no CSP relativas à obrigação de fazer uma declaração pública de interesse e consagrou o Artigo L.1431-1 no CSP, que estabeleceu as regras comuns aplicáveis a todos os órgãos, instituições

⁶ Artigo L.4163-1 do Código de Saúde Pública.

⁷ Decreto nº 2013-413 de 21 de Maio de 2013.

e autoridades de saúde. Esse artigo visa também a alargar o objetivo do dispositivo. Desse momento em diante, passou-se a exigir, quando da assunção ao cargo, a apresentação de uma declaração pública de interesse, dirigida à autoridade competente, dos membros dos conselhos e comissões ligados aos ministros da saúde e seguridade social, bem como dos membros de gabinete de ministros, diretores, altos funcionários e gestores, e dos membros dos órgãos colegiados, grupos de trabalho e autoridades municipais, órgãos e agências de saúde. O conteúdo da DPI é relativamente amplo, uma vez que a obrigação de comunicação refere-se a relações de interesse de qualquer natureza, diretas ou travadas por um intermediário, que o declarante mantém ou manteve, nos últimos cinco anos antes de assumir seu posto, com empresas, estabelecimentos e órgãos cujas atividades, técnicas e produtos se encontrem no âmbito de competência da autoridade sanitária em que o declarante exerce as suas funções, ou no órgão consultivo ao qual pertence. Uma vez firmada, a declaração deve ser publicada. Como regra geral, ela é publicada no *website* do órgão de saúde onde a pessoa assume o posto. A DPI deve ser igualmente atualizada por iniciativa da própria pessoa. O objetivo é o de tornar mais fácil a gestão de conflitos com a proibição da pessoa sujeita a declaração de participar em trabalhos, deliberações e votações nos cargos ocupados, até que este documento seja formalizado ou atualizado. A fim de tornar o gerenciamento dos conflitos ainda mais eficaz, a Lei nº 2011-2012 atrelou a essa obrigação sanções penais. Assim, qualquer pessoa que, conscientemente, tenha se omitido de formalizar ou atualizar uma DPI ou tenha fornecido informações falsas que minem a sinceridade da declaração, pode ser multada em 30 mil euros.

A gestão dos conflitos envolvendo especialistas da área da saúde supõe uma análise caso a caso das situações, a fim de aferir quão intenso é este conflito. Três hipóteses principais requerem exame cuidadoso⁸. A primeira delas trata da relação de interesse cuja natureza ou intensidade não é suscetível de colocar em xeque a independência ou imparcialidade do especialista. Nesse caso, o órgão ou autoridade sanitária tem a possibilidade de convocar este especialista, estipulando certas condições, se necessário. Na segunda hipótese, o especialista assume que a situação na qual se encontra apresenta um risco de conflito de interesses ou considera conscienciosamente que deve se abster e alertar a autoridade competente acerca do fato. Nesse caso, incumbe à autoridade tomar as medidas adequadas para evitar que o profissional participe do processo decisório, se sua imparcialidade está sob questionamento. A última hipótese trata da possibilidade de uma organização identificar um caso de conflito de interesse, em relação a uma determinada avaliação (*laudo*), que a

⁸ Decreto nº 2013-413 de 21 de maio de 2013.

tenha levado a excluir a participação de um especialista. Entretanto, o profissional não é obrigado a ser excluído, se a avaliação for de interesse científico ou técnico essencial, ou se a organização responsável pela realização da avaliação for incapaz de encontrar um especialista com conhecimento equivalente na área de relevância, sem um conflito de interesse.

IV.

A Lei nº 2002-2003 de 04 de março de 2002⁹ também introduziu outro mecanismo para transparência dentro da previsão do Artigo L.4113-13 do CSP¹⁰. Sob a luz desse artigo, membros de profissões médicas que possuam ligação com empresas e estabelecimentos que produzam ou usem produtos de saúde, ou agências de consultoria que trabalhem com estes produtos, são obrigados a divulgar essa relação, sempre que fizerem declarações públicas sobre tais produtos, seja pessoalmente, por meio impresso ou audiovisual. O não seguimento dessas regras está sujeito a punições pelo órgão profissional competente. Contudo, mesmo sem poder precisar se há ou não certa relutância dos órgãos em punir os profissionais que não cumprem com as exigências, é forçoso reconhecer que este mecanismo não parece muito eficaz no momento.

V.

A fim de assegurar que as relações, especialmente as de natureza financeira, que possam existir entre indústrias de saúde e pacientes, sejam transparentes, na lei que trata da reforma hospitalar, pacientes e saúde, de 21 de Julho de 2009¹¹, o legislador estabeleceu que, de 2010 em diante, empresas fabricantes e comercializadoras de produtos de saúde precisariam declarar à principal autoridade sanitária (original em Francês: Haute Autorité de Santé), a cada ano e antes do dia 30 de junho, a lista de associações de pacientes que eles sustentam e a quantidade de ajuda de qualquer tipo oferecida durante o ano anterior. Como resultado, o órgão publicou as infomações para 2012, mostrando que 5,9 milhões de euros foram pagos para 301 associações. Note-se que a parte mais considerável dos fluxos financeiros – 5,5 milhões de euros ou 94% – foi paga a título de auxílio, não requerendo nenhuma contrapartida econômica (HAS, 2012).

⁹ France. (2002, 4 mars). *Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé*. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000227015>

¹⁰ Id. Ibid.

¹¹ France. (2009, 21 juillet). *Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires*. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>

VI.

O mecanismo de transparência implantado mais recentemente na França é o ***Sunshine Act à la Française*** (Laude, 2011, p. 253 s). Ele foi instituído pela Lei nº 2011-2012, que estabeleceu a obrigação da transparência por meio da exigência de declaração. Esse mecanismo foi inspirado na legislação americana. De fato, nos Estados Unidos, de 1970 para cá, uma variedade ***Sunshine laws*** surgiu com o objetivo de trazer mais transparência às decisões tomadas pelo governo e pela administração pública federal, bem como às decisões tomadas pelos próprios Estados, forçando as autoridades a elaborar e disponibilizar os relatórios e documentos que os levaram à tomada de sua decisão. Mais particularmente no campo da saúde, uma pesquisa nacional realizada nos Estados Unidos em 2007 mostrou que 94% dos médicos possuía uma relação financeira com a indústria (Burtka, 2007). Na mesma época, a pesquisa ressaltou que a indústria farmacêutica havia gasto mais de 20 bilhões de dólares por ano com publicidade direcionada a médicos. Tais custos de marketing podem tomar a forma de brindes, pagamento de refeições, amostras farmacêuticas ou vagas gratuitas em cursos de formação continuada. Atualmente, os gastos de marketing das empresas farmacêuticas direcionados a médicos podem ser ainda mais problemáticos, uma vez que há muitos efeitos negativos associados às relações financeiras da indústria farmacêutica com profissionais da área médica. Esses efeitos negativos contribuem para o aumento global do preço das receitas prescritas e, ao mesmo tempo, também levam a uma redução nas prescrições de genéricos e visam ainda a tornar os médicos mais favoráveis à prescrição de medicamentos. Enfim, eles podem levar a práticas de cuidado ou prescrição medicamentosa inapropriadas. Ao mesmo tempo, um estudo ressaltou a importância dos pacientes estarem atentos às relações financeiras entre indústrias farmacêuticas e profissionais da saúde, bem como ressaltou a importância da aprovação e apoio à legislação que insiste na publicidade dessas relações¹².

Com o intuito de garantir maior proteção ao paciente, controlar os gastos em saúde e reforçar o profissionalismo dos profissionais da saúde, foi proposta a adoção, por emenda, do Título XI da lei sobre seguridade social¹³ (original da autora: Social Security Act). Dessa forma nasceu a lei *Sunshine* para pagamento médico (original em inglês: Physician Payment Sunshine Act), como parte da lei de cuidados e proteção dos pacientes (original em inglês: The Patient Protection and Affordable Act) (Seção 6002), firmado em 23 de março de 2010 (PPACA, 2010).

¹² Consumer survey, June 16, 2008.

¹³ Social Security Act. R-1A (September 6, 2007). Emendas propostas ao Senado pelos senadores Herb Kohl (D-WI) e Charles Grassley.

Essa lei estabelece que todos os fabricantes de medicamentos, equipamentos médicos, materiais médicos ou biológicos e qualquer organização pertencente à indústria e envolvida na produção, desenvolvimento, venda e distribuição desses produtos são obrigados a comunicar todos os pagamentos ou benefícios de valor igual ou superior a dez euros concedido aos médicos prescritores, hospitais universitários ou parentes e amigos de profissionais da saúde. Essa comunicação deve ser realizada eletronicamente junto à Secretária de Saúde e de Serviços Humanos. As exceções a esta obrigação de comunicar existem para pagamentos de menos de dez euros, sujeitos a um limite de cem euros por ano para amostras e empréstimos de equipamentos. Há sanções por descumprimento ou violação das regras, que acarretam multas na faixa de mil a dez mil euros por infração, até o limite de 150 mil euros.

Essas regras inspiraram a legislação francesa, que introduziu em seu CSP o *Sunshine Act à francesa*, como parte da Lei nº 2011-2012. Através do Artigo L.1453-1 do código, todas as empresas produtoras e comercializadoras de produtos de saúde ou provedoras de serviços ligados a esses produtos estão sujeitas à obrigação de transparência. Isso significa que elas são obrigadas, de um lado, a declarar a existência de todos os acordos celebrados entre os empregados das indústrias de saúde e nove categorias legalmente determinadas de pessoas que trabalham na área da saúde¹⁴ e, de outro lado, declarar todos os benefícios *in natura* ou em espécie pagos direta ou indiretamente acima do nível especificado em lei.

Lidando primeiro com a obrigação de declarar acordos, o Decreto nº 2013-413 de 21 de maio de 2013 só foi adotado depois de sete sucessivas versões, deixando claro que a necessidade de tornar pública a existência de acordos não têm como foco os acordos firmados para a compra de bens ou serviços. Para os demais, deve ser declarados: (a) as identidades das partes nos acordos; (b) a data de sua assinatura; (c) o objetivo categórico do acordo, sem prejuízo do sigilo industrial; e (d) o programa de algum evento.

O Decreto nº 2013-413 estatui a obrigação de declarar benefícios pagos e define a necessidade de tornar públicos aqueles que ultrapassem dez euros, incluídos

¹⁴ As nove categorias abordadas pela publicação são: profissionais da saúde inseridos na quarta parte do CSP; associações representativas de profissionais da saúde; estudantes que buscam se tornar profissionais da saúde e suas associações representativas; as associações de usuários do sistema de saúde; os estabelecimentos de saúde; as fundações; as sociedades; as sociedades e organizações acadêmicas ou órgãos consultivos que interveem no setor de produtos de saúde; as empresas de mídia impressa, editores de serviços de rádio e televisão e editores de serviços de comunicação para o público *online*; criadores de *softwares* que ajudam com a prescrição e distribuição de medicamentos; as pessoas jurídicas que fornecem formação inicial aos profissionais de saúde.

os impostos, sejam eles *in natura* ou em espécie, pagos direta ou indiretamente, bem como a identidade do destinatário do pagamento desses benefícios.

A legislação criou as correspondentes sanções penais para garantir que sua previsão seja eficaz. Nesse sentido, o Artigo L.1454-3 do CSP determina que a omissão **consciente** em declarar acordos e/ou benefícios oferecidos às principais categorias profissionais da saúde, definidas no Artigo L.1453-1 do CSP, é criminalmente punível com uma multa 45 mil euros para indivíduos e de 225 mil euros para as pessoas jurídicas. Incidentalmente podem ser também aplicadas sanções acessórias. No caso de pessoas físicas, elas podem ainda ser condenadas à perda do mandato público ou ocupação comercial ou industrial, ou serem condenadas à proibição de fabricar, embalar, importar ou introduzir no mercado produtos de saúde por um período de cinco anos¹⁵. Elas podem igualmente ser impedidas de exercer seus direitos civis. Também pode se optar pela divulgação ou adiamento da decisão de condenação. Quanto às sanções acessórias, as pessoas jurídicas podem, por sua vez, ver determinado o encerramento permanente ou por um período de cinco anos ou mais de sua empresa ou de um ou mais estabelecimentos a ela pertencentes que tenham sido usados para cometer os fatos em questão, ou ainda, serem condenadas à dissolução¹⁶.

Depois de muito tempo de hesitação, definiu-se que a declaração de acordos ou benefícios deve ser formalizada em um único *website*, de forma centralizada. O decreto de 3 de dezembro de 2013, relativo às condições de funcionamento deste *website*, estabeleceu que a página eletrônica deve funcionar sob a autoridade do ministro da saúde. A informação fornecida pelas empresas deverá ser publicada neste *website* sem que seja modificada em qualquer aspecto e no formato apresentado no anexo do decreto. As empresas devem designar um contato operacional responsável por garantir que a obrigação de transparência seja implementada. Esse contato também deve fornecer dados sobre a coleta e divulgação de informações das pessoas envolvidas, as quais, por sua vez, têm o direito de acessar e retificar os dados a elas relacionados; este direito deve ser solicitado ao chefe do *website* público, encarregado de colocar em contato a pessoa solicitante e a empresa. Deve ficar claro e visível para o público quais informações foram sujeitas a um pedido de alteração. Após a demanda de retificação ter sido feita pela empresa, a autoridade responsável remove toda menção à mudança e publica a solicitação retificada. Embora as pessoas tenham o direito de corrigir os dados do *website*, elas não têm o direito de removê-los. O período em que a informação pode ser acessada é de cinco anos a contar da data em que ela foi disponibilizada *online*. Entretanto, se o acordo declarado

¹⁵ Artigo L.1454-4 do Código de Saúde Pública.

¹⁶ Id. *Ibid*.

continuar em vigor após esse período, a informação deve continuar pública. Para o responsável pela administração do *website*, a vida útil de todos os dados lá contidos é de dez anos a partir da data da última modificação solicitada. O responsável pelo *website* está vinculado a algumas obrigações. Ele deve tomar todas as medidas técnicas para proteção e segurança da página eletrônica. Ele também se compromete a assegurar a proteção dos dados que podem ser identificados diretamente por mecanismos digitais de pesquisa.

Embora a *Sunshine Law à francesa* tenha largamente se inspirado nas previsões introduzidas previamente nos Estados Unidos, há, contudo, certas diferenças. Na França, um número maior de pessoas está sujeito à obrigação de fazer uma declaração de acordos e benefícios do que nos Estados Unidos. Da mesma forma, as sanções penais aplicadas podem ser mais duras na França do que no outro país. Por outro lado, a quantia pela qual o dever de declaração deve ser respeitado é, em última instância, relativamente idêntica nos dois países, assim como o princípio de que haja um único local público na *internet* para a publicação da informação, sob a responsabilidade do Ministério da Saúde. Será que isso significa uma certa **universalidade** nos mecanismos implementados para gestão e prevenção dos conflitos de interesse?

De fato, a questão dos conflitos de interesse em saúde não é restrita a esses dois países. A pandemia da Gripe A (H1N1) em 2009 trouxe questionamentos para reguladores europeus e do mundo todo. Aqueles que criticavam a forma como a pandemia foi gerida ressaltaram amplamente que as declarações fornecidas por especialistas não haviam sido publicadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com a justificativa de que tais declarações continham informações privadas.

Um argumento muito fraco considerando que outras instituições internacionais têm escolhido a transparência nessa área, particularmente quando uma investigação conjunta do *British Medical Journal* e do *Bureau of Investigative Journalism*, em Londres, revelou que alguns dos especialistas que participaram da elaboração das diretrizes da OMS em resposta à pandemia de gripe haviam recebido remuneração de dois laboratórios farmacêuticos, a Roche e GlaxoSmithKline, ambos fabricantes de antivirais e de vacinas contra o vírus da influenza. (Benkimoun, 2013, p. 49 s, spéc. p. 51).

O Diretor Geral da OMS também já reconheceu a necessidade de melhorar as regras sobre conflitos de interesse: “A OMS deve estabelecer e aplicar regras mais rigorosas sobre as relações com a indústria” (Chan, 2010). Isso levou a OMS em 2010 a emendar suas diretrizes de 2004 para evitar conflitos de interesse.

Na Europa, a transparência e a confiabilidade das autoridades reguladoras de medicamentos, incluindo a Agência Europeia de Medicamentos (no original em Inglês: European Medicines Agency – EMA), responsável pela autorização de novos produtos no continente, são indispensáveis para a prevenção de catástrofes sanitárias. O Parlamento Europeu sabia disso quando recusou sua aprovação à EMA em 2010, principalmente ao considerar sua gestão desastrosa dos conflitos de interesse (European Parliament, 2012, p. 535).

Em conclusão, como Lionel Bénaïche e Maxime Lassalle ressaltaram, é possível constatar que: “De um lado, existem empresas farmacêuticas que buscam novos produtos, mas também o seu interesse financeiro; de outro, uma esfera pública e as organizações reguladoras que não sabem como prevenir decisões ‘influenciadas’” (Benaïche, Lassalle, 2013, spéc. p. 29 s).

No entanto, “o uso de especialistas em matéria de segurança sanitária não deve ser taxado como suspeito e, para este fim, a questão dos conflitos de interesse deve ser regulada com precisão” (Benaïche, Lassalle, 2013, spéc. p. 29 s). Assim, os esforços devem ser compartilhados entre as autoridades públicas, que ainda precisam fortalecer os mecanismos destinados a evitar todos os conflitos de interesse, e grupos de empresas farmacêuticas que, como ressaltamos, precisam ter explicitada “a vontade de participar do diálogo” (Flynn, 2010), a fim de demonstrar que as decisões no âmbito da saúde pública são tomadas apenas e tão-somente no interesse dos pacientes.

References

- Benaïche, Lionel, Lassalle, Maxime. (2013). Conflits d'intérêts et sphère sanitaire. *Les Tribunes de la Santé* 39 (2), 120.
- Benkimoun, P. (2013). L'organisation mondiale de la santé et les lobbies. In *Les Tribunes de la Santé* 39 (2), 49-55.
- Burtka, Allison T. (2007). Drug companies go too far to influence doctors, critics say. An article from: *TRIAL*, 14 Oct.
- Chan, Margaret (2010, Juin, 8). Lettre de l'Organisation Mondiale de la Santé au BMJ.
- European Parliament. (2012). EP approves account for lion's share of EU spending in 2010. *Revue Prescrire*, 32 (345), 535, Juil. Recuperado de <http://www.prescrire.org/Fr/SummaryDetail.aspx?IssueId=345>
- Flynn, P. (2010). La gestion de la pandémie H1N1 : nécessité de plus de transparence. Rapport commission des questions sociales, de la santé et de la famille. Doc 12283, du 7 juin 2010 de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe. Recuperado de http://assembly.coe.int/committeedocs/2010/20100604_h1n1pandemic_f.pdf
- HAS – Haute Autorité de Santé. (2012). Déclarations des aides versées aux associations par les industriels de santé: la HAS publie les chiffres. Recuperado de http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1702246/fr/declarations-des-aides-versees-aux-associations-par-les-industriels-de-sante-la-has-publie-les-chiffres-2012.

● Os conflitos de interesse no direito sanitário francês

Laude, A. (2011, Janvier 27). Dans la tourmente du médiateur: prescription hors AMM et responsabilités. *Recueil Dalloz*, (4), 253-258. Recuperado de http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dans_la_tourmente_du_Mediator_R_.pdf

Peigné, J., Laude, A., Paubel, P. (2012). (Dir.), *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*. Paris: Ed. de Santé.



Conflicts of interest in health law in France

Anne Laude¹

¹ Professor, Co-Director of the Law and Health Institute UMR S INSERM 1145 of Université Paris Descartes.

I. INTRODUCTION

The question of conflicts of interest has remained a topical issue in France for over 20 years. To a certain extent, this has gained prominence in the 1990s during the contaminated blood affair (Peigné, Paubel, 2012)¹. Recently the question has arisen again, in relation to the Mediator affair. This drug was launched on the French market in 1976 for two indications: as an adjunct therapy to dieting in cases of hypertriglyceridemia and for the treatment of obesity in diabetic patients, and was withdrawn from the market in 2009 because it was causing potentially deadly valvular heart disease. With this issue, several different deficiencies have been shown: the manufacturer's possible falsification of the true composition of the compound, improper prescription of this drug outside market approval, and the potential conflicts of interest between experts who had the occasion to evaluate this drug and pharmaceutical laboratories. More widely, the question of conflicts of interests in health highlights the relationships which may exist between regulators and the healthcare industry, and to a certain extent between money, power and health.

Gaining insight into conflicts of interest requires prior definition of the links of interest. The concept of links of interest has recently been defined by the ordinance of May 21, 2013, as encompassing "past or present interests or activities, be they related to heritage, professional life or family, of the expert in relation to the object of his knowledge which is entrusted to him"². Whereas such links of interest do not create difficulties in themselves, it is a different matter when they become conflicts of interest. This kind of situation originates from the hypothesis where "the experts links of interest are by their nature or strength likely to call into question his impartiality or independence in carrying out his evaluation, as regards the files he has to work on"³.

To ensure transparency of decisions taken in health, we must have recourse to certain mechanisms to prevent and manage conflicts of interest. To this end, in France a certain number of legal mechanisms, whose aim is to promote transparency in the area of health, have gradually been put in place. They tar-

¹ The law relating to health products following the law of December 29, 2011, Health Publishing. France. (2011, 29 décembre). *Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>

² Ordinance n. 2013-413 of May 21, 2013 approving the health appraisal code. France. (2013, 21 mai). *Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique*. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=?cidTexte=JORFTEXT000027434015&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id>

³ Id. *Ibid.*

get a large number of health professionals, including health decision-makers, health industries, health professionals as well as patients associations. We will present the different mechanisms implemented successively and in chronological order, as they were integrated into our legal system.

II.

The first mechanism to be implemented was established by the law of January 27, 1993, within the framework of the anti-gift law⁴. Article L.4113-6 of the Public Health Code (original in French: Code de la santé publique – CSP) lays down the principle of the prohibition of benefits in kind or in cash. Under these provisions there is a prohibition for students seeking to work in the healthcare profession and for members of the medical profession, as well as the associations representing them, to receive benefits in kind or in cash of any kind, either directly or indirectly obtained from companies providing services, producing or selling products covered by the mandatory systems of social security. It is equally prohibited for these companies to offer or obtain these advantages.

However there are two exceptions to this principle. One is that a health professional may receive remuneration in light of his involvement in research, if he is an investigator in a biomedical research protocol. In fact biomedical research conventions are not subject to the prohibition put in place. The second exception is hospitality agreements, where a health professional's travel costs are covered when attending a convention. This also avoids the principle of benefits in kind or in cash, on condition however that the requirements relating to prior checks carried out by the departmental council of the competent professional body are met. For members of the medical profession and for students seeking to work in professions subject to the fourth part of the current code, as well as the associations representing them, receiving benefits in kind or in cash of any kind, either directly or indirectly obtained from companies providing services, or producing or selling products covered by the mandatory systems of social security, is punished by two years imprisonment with a 75 thousand euros fine⁵. Should this lead to conviction, courts and tribunals may pronounce alongside the main punishment that the convicted person be temporarily forbidden to work in the profession for a period of ten years. The CSP can also sanction companies. The same punishments exist for companies providing services, and those producing or selling products covered by the

⁴ Law n. 93-121 of January 27, 1993 amended by Law n. 2011-2012 of December 29, 2011.

⁵ Article L.4163-2 of the CSP France. (2014). *Code de la santé publique*. Version consolidée au 21 juillet. Retrieved from <http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>

mandatory systems of social security, to provide or procure these benefits to members of the medical profession mentioned in the current book. The people empowered to proceed with detecting and ascertaining offenses are doctors and pharmacists who are also public health inspectors, as well as regional health agencies, inspectors from the National Agency for Drug and Health Product Safety (original in French: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) as well as all those people empowered to ascertain offenses against the legislation on prevention of fraud, particularly agents for competition, consumption and prevention of fraud, of the Customs Department and the Public Finance Department⁶.

III.

After the legislature introduced a mechanism which goes further in a demand for transparency in health by implementing public declarations of interest (PDI). These consist of putting in place an instrument enabling the management body to prevent occasional conflicts of interests and to impose abstention to a speaker or an expert in case of risk of conflict direct or indirect). Public declarations of interest were initiated in 1993 by the Director General of the Drug Agency, who played a leading role. They were targeting outside experts collaborating with the agency's consultation work, and who were required to declare their direct or indirect interests in companies on which they were required to provide an opinion. This was later codified and introduced into the CSP as a result of the law of July 1, 1998⁷. This then extended the scope of declaration to other agents, such as officers working under public law employment contracts and private workers, as well as to certain staff members in health establishments, and finally to civil servants of three civil service categories (departments, hospitals and State), either on active work, seconded or on assignment and employed by the agency. Simultaneously the obligation to make a declaration was broadened to a large number of health agencies. Hence the law of December 29, 2011, which was applied retroactively in the Mediator affair (known as the Bertrand Law after the minister who introduced it), repealed the fragmented provisions in the CSP relating to the obligation to make a public declaration of interest, and enshrined a new Article L.1431-1 into the this code, stating the shared regulations which are applied to the entirety of health agencies, organizations and authorities. This article also aims to broaden the scope of the provision. From now on members of boards and commissions attached to ministers, social security as well as members of ministers' cabinets, directors, senior staff and management and members of bodies, work groups and authorities' boards, and health bodies and authorities, were all required when

⁶ Article L.4163-1 of the Public Health Code.

⁷ Ordinance n. 2013-413 of May 21, 2013.

they took up their posts to make a public statement of interests. These are provided to the competent authorities. The content of the public declaration of interest is relatively broad, as the obligation to make a declaration relates to links of interest of all kinds, be they direct or via an intermediary, that the person making the declaration either has or has had in the previous five years prior to taking up the post, with companies, establishments and bodies, where their activities, techniques and products fall within the jurisdiction of the health authority within which he is a post holder or the consultative body of which he is a member. Having been established, the declaration must be made public. As a general rule, the declaration is published on the website of the health agency where the person is in post. The declaration of interests must also be done at the person's own initiative. The purpose of this declaration is to make it easier to manage conflicts by prohibiting anybody, subject to the requirement to make a declaration, to take part in work, deliberations and public voting where they work, until the declaration has been made or updated. In order to make the provision for managing conflicts of interest even more effective, the Law n. 2011-2012 has accompanied this obligation with criminal penalties. Hence anyone who knowingly has omitted to create or amend a public declaration of interests in order to update data as set out, or who has provided untruthful information which may be damaging to the sincerity of the declaration, risks being punished by a fine of 30 thousands euros.

Managing conflicts of health experts infers making a case by case analysis of individual situations in order to grasp exactly how deep-seated the conflict is. Hence there are three hypotheses which primarily need to be examined⁸. For the first hypothesis, we are looking at a link of interest where its character or strength is unlikely to call into question the expert's independence or impartiality. Here the health agency or authority has the possibility to call on such an expert, by putting in place certain conditions if needed. In the second hypothesis, the expert assumes that the situation in which he finds himself presents a risk of a conflict of interests, or considers that he should in good conscience step down, and alerts the relevant authority to this. In this case it is incumbent upon the authority to take all appropriate steps to avoid the expert taking part in decision-making such as might call into question the impartiality of his decisions. The final hypothesis could be one where a body has identified a conflict of interests for the purposes of appraisal such as would lead to this expert being excluded from taking part. However the expert would not be required to be excluded, if the appraisal were for the purposes of scientific or technical interest which is indispensable, or if the body responsible for having the appraisal carried out were unable to find an expert with an equivalent skill-base in the relevant area without a conflict of interests.

⁸ Décret n. 2013-413 du 21 mai 2013.

IV.

The Law n. 2002-003 of March 4, 2002⁹ also introduced another mechanism for transparency under the provisions of Article L.4113-13 of the CSP¹⁰. In light of this, members of medical professions having links with companies and bodies which produce or use healthcare products, and advisory bodies involved with such products, are subject to the requirement to make these links known to the public when they make public statements on these products in person or in the press in writing or audio-visually. Failure to follow these rules is subject to punishment by the competent professional body. All the same, without being able to say for sure whether or not there is certain reluctance by the bodies to punish those professionals who do not abide by these requirements, it has to be said that this mechanism does not seem to be very effective at the moment.

V.

In order to ensure that links, especially financial ones, which may exist between health industries and patients, are transparent, under the Hospital, Patient and Health Law of July 21, 2009¹¹ the legislature has set in place the law in which: from 2010 onwards, companies manufacturing and selling health products need to declare to the Senior Health Authority every year before June 30, the list of patients' associations and the financial level of the support of all kinds which they procured for them in the course of the previous year. As a result the Senior Health Authority published this information for 2012, showing that 5.9 million euros have been paid out to 301 associations. It should be noted that the majority of financial flows of 5.5 million euros or 94%, was paid out as aid without any economic exchange taking place (HAS, 2012).

VI.

The mechanism for transparency which has been implemented most recently in France is the **Sunshine Act à la Française** (Laude, 2011, p. 253 s). It came about under the Law of December 29, 2011 which introduced the obligation to be transparent via a requirement to make a declaration. This mechanism took its inspiration from American legislation. In fact in the United States from 1970 onwards, a variety of **Sunshine laws** have appeared, with the aim of bringing more transparency to decisions taken by the government and the American federal ad-

⁹ France. (2002, 4 mars). *Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé*. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000227015>

¹⁰ Id. Ibid.

¹¹ France. (2009, 21 juillet). *LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires*. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>

ministration, as well as decisions taken by the states themselves, by requiring authorities to make publicly available the minutes and documents which led them to take their decisions. More particularly in the health field, national research carried out in the United States in 2007 showed that 94% of doctors had a financial relationship with the pharmaceutical industry (Burtka, 2007). During the same period the research highlighted that the pharmaceutical industry spent over 20 billion dollars every year on advertising costs targeting doctors. Such marketing expenditure could take the form of gifts, payment for meals, pharmaceutical samples or free places at on-going training sessions. Now, such marketing expenses incurred by pharmaceutical companies regarding doctors could be even more problematic, since there are many negative effects associated with the pharmaceutical industry's financial relationships with medical professionals. Indeed they contribute to overall rises in the price of prescriptions. At the same time they are leading to a reduction in generic prescriptions, but also aim to make doctors more favorable to prescribing medicines. Lastly they may lead to inappropriate care provision and prescribing of medicines. At the same time, research has highlighted the importance for patients of being aware of pharmaceutical industries' financial relationships with health professionals, as well as the general public's approval and support for legislation whose aim is to insist on these financial relationships being declared¹².

In order to ensure better patient protection, control health expenditure and underpin the professionalism of health professionals, it was proposed to adopt by amendment the Title XI of the Social Security Act¹³. This is how the Physician Payment Sunshine Act originated, as part of The Patient Protection and Affordable Care Act (section 6002) signed in March 23, 2010.

This legislation provides for all manufacturers of drugs, medical devices, medical and biological materials, and any body belonging to the industry and involved in the production, development, sales and distribution of these products are obliged to declare all payments or benefits of ten euros or more provided to prescribing doctors in university hospitals or family and friends of health professionals. This declaration must be carried out electronically with the "Secretary of Health and Human Services". Exemptions to this requirement exist for payments of less than ten euros, limited to a total of one hundred euros per year for samples and loans of material. There are planned penalties in cases of breaches or non-observance of the rules, with fines ranging from one thousand dollars to ten thousand euros per infringement, up to a limit of 150 thousand euros.

¹² Consumer survey, June 16, 2008.

¹³ Social Security Act R-1A (September 6, 2007). Amendment proposed in the U.S. Senate by senators Herb Kohl (D-WI) and Charles Grassley.

This has inspired the French legislature which has introduced into the CSP a Sunshine Act *à la française*, as part of the Law n. 2011-2012. Under Article L.1453-1 of the code, all companies producing or selling healthcare products or providing services linked to these products are subject to an obligation to be transparent. This means that they are obliged to declare firstly the existence of all agreements made on one hand between health industry employees and nine legally-determined categories of people working in the healthcare sector¹⁴ and on the other hand, all benefits in kind or in cash paid directly or indirectly above a level specified by law.

Dealing firstly with the obligation to declare agreements, the Decret n. 2013-413 of May 21, 2013 was only adopted after there had been seven successive versions, making clear that the requirement to make public the existence of agreements does not target agreements whose object was the purchasing of goods and services. For the rest, the following must be declared: (a) the identities of the parties to the agreements; (b) date of the signing of the agreement; (c) the categorical aim of the agreement without prejudice to medical confidentiality; and (d) and the possible program of any organized event.

The Decret n. 2013-413 covers the obligation to declare benefits paid, and defines the obligation to make public all benefits of over ten euros inclusive of taxes, either in kind or in cash, whether they be paid directly or indirectly to the beneficiary to whom these benefits are paid.

Legislature has created corresponding criminal sanctions to guarantee that this provision is effective. Hence Article L.1454-3 of the CSP provides that the fact of omitting **to knowingly** declare agreements and/or benefits offered to the main categories of people working in the field of health defined under article L.1453-1 of the CSP is a criminal offense punishable by a fine of 45 thousand euros for physical persons, and a fine of 225 thousand euros for corporate bodies. Incidentally additional punishments can also be pronounced. So in the case of physical persons, they can also be punished by a ban on working in a public capacity or as an industrial or sales professional, or have pronounced against them a ban on manufacturing, packaging, importing or marketing healthcare products for a maximum period of five years¹⁵. They can also be pro-

¹⁴ The nine groups concerned by the publication are: health professionals who fall under the fourth part of the CSP; health professionals' associations; students seeking to become part of the health professions and the associations and groups representing them; health service system user associations; health establishments; foundations; scholarly societies and advisory societies or bodies which intervene in the healthcare product sectors; press agencies, editors of radio and television services, and editors of online public communication services; editors of software assisting with the prescription and delivery of drugs; and legal persons carrying out initial training of health professionals.

¹⁵ Article L.1454-4 of the Public Health Code.

hibited from exercising their civic rights. Also it may also be decided that the conviction decision be broadcast or delayed. Under the heading of additional punishment in the case of corporate bodies, they may see the permanent closure of their company or one or several establishments within the company having committed incriminating acts, or closure on a temporary basis for a period of five years, or see their company punished by being dissolved¹⁶.

A declaration relating to agreements or benefits must be made on a single centralized website after long hesitation. The decree of December 3, 2013 relating to the single public website operating conditions states that this website was to operate under the authority of the health minister. The information provided by companies will be published on this website without having been modified in any way and in the format provided in the annex to the decree. The company must designate an operational contact to be responsible for making sure that the requirement for transparency is implemented. It must also ensure the information on the gathering and disclosing of the details regarding the person. They have a right of access and rectification to the information about them, placed online on the website, and this right should be exercised with the person operating the public website responsible for putting the person making the request in touch with the company. The information to which the rectification pertains includes a clearly visible acknowledgment of this fact to the public. After the instruction has been given for the request for rectification by the company, the authority responsible will remove all mention of the rectification and will go forward with publishing the rectified request. Although people have the right to rectify the information found on the website, they do not however have the right to have it removed. The period in which the information can be accessed is five years from the date they were made available online. However, if the agreement remains in force at the end of this five year period, the information must continue to be published. For the person in charge of the website, the period that all the information to be found on the site must be preserved is ten years, starting from the date of the last modification having been made on information provided. The person in charge of the website is bound by a certain number of obligations. He must undertake all the technical protection and security measures for the website. He must also undertake to protect the data which alone could be direct identifiers against indexation by research engines.

Although the Sunshine Law *à la française* has largely taken its inspiration from the provisions previously introduced in the United States, there are nonetheless certain differences. In France there is a wider circle of people being subject to

¹⁶ Article L.1454-4 of the Public Health Code.

the obligation to make a declaration, compared to the United States. Similarly criminal penalties given out may be more stringent in France than in the U.S. On the other hand the total amount above which the requirement to make a declaration must be followed is ultimately more or less the same, as is the principle of a single public website where information must be published, under a ministry's responsibility. Does this mean that there is a certain **universality** in the mechanisms put in place for managing and preventing conflicts of interest?

Indeed the issue of conflicts of interest in health are not restricted to these two countries. The A (H1N1) swine flu pandemic in 2009 showed that it is also an issue for European and worldwide regulators. Those who criticized the way that the H1N1 flu was managed were largely highlighting that the declarations provided by experts were not made public by the World Health Organization (WHO), with the reason given that they contained private information.

An argument that was judged as being rather weak when other international institutions chose to be transparent in this area, particularly when a study carried out jointly between the *British Medical Journal* and the office of Investigative Journalism in London revealed that some of the experts taking part in drawing up the guidelines for the WHO responding to a flu pandemic had been in the pay of two pharmaceutical laboratories Roche et GlaxoSmithKline, both being manufacturers of anti-virals and vaccines to fight the flu viruses (Benkimoun, 2013, p. 49 s, spéc. p. 51).

The Director General of the WHO has also recognized that the rules relating to conflicts of interest need improving: "The WHO must lay down and apply the strictest rules possible relating to relationships with the industry" (Chan, 2010). This has led the WHO in 2010 to amend its guidelines laid down in 2004 to warn of conflicts of interest.

On a European level the transparency and reliability of the regulatory authorities for medication, and in particular the European Medicines Agency (EMA) which is responsible for authorizing new drug products in Europe, are crucial in preventing health disasters. The European Parliament was aware of this when it refused to give its discharge to the EMA for 2010, particularly in the light of its catastrophic management of conflicts of interest (European Parliament, 2012, p. 535).

In conclusion, as Lionel Bénaïche and Maxime Lassalle have highlighted, we note that:

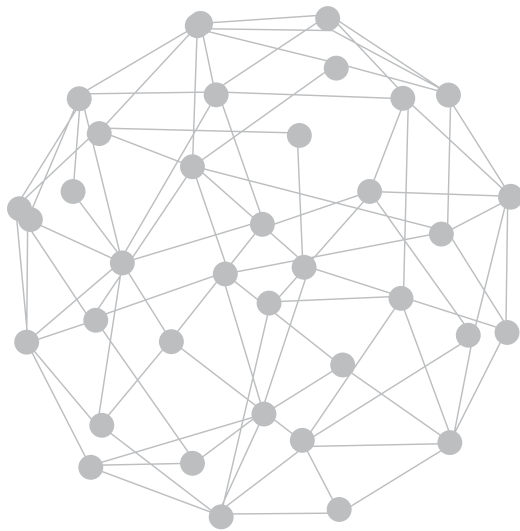
On one side there are the pharmaceutical companies looking for new products as well as the financial benefits, and on the other side there is a

public sphere and regulatory organizations who do not know how to warn about “leveraged” decisions being taken (Benaiche, Lassalle, 2013, spéc. p. 29 s).

However “the use of experts in the area of public health safety must not be tarnished by suspicions, so for this reason the issue of conflicts of interest must be closely regulated” (Benaiche, Lassalle, 2013, spéc. p. 29 s). Thus efforts should be shared between governments who need to strengthen further still the mechanisms intended to avoid all conflicts of interest, and pharmaceutical groups who as we have highlighted need to make clear “their willingness to take part in a dialogue” (Flynn, 2010) in order to show that decisions taken in public health are taken in the sole interest of patients.

References

- Benaiche, Lionel, Lassalle, Maxime. (2013). Conflits d'intérêts et sphère sanitaire. *Les Tribunes de la Santé* 39 (2), 120.
- Benkimoun, P. (2013). L'organisation mondiale de la santé et les lobbies. In *Les Tribunes de la Santé* 39 (2), 49-55.
- Burtka, Allison T. (2007). Drug companies go too far to influence doctors, critics say. An article from: TRIAL, 14 Oct.
- Chan, Margaret (2010, Juin, 8). Lettre de l'Organisation Mondiale de la Santé au BMJ.
- European Parliament. (2012). *EP approves account for lion's share of EU spending in 2010*. *Revue Prescrire*, 32 (345), 535, Juil. Retrieved from <http://www.prescrire.org/Fr/SummaryDetail.aspx?IssueId=345>
- Flynn, P. (2010). La gestion de la pandémie H1N1 : nécessité de plus de transparence. Rapport commission des questions sociales, de la santé et de la famille. Doc 12283, du 7 juin 2010 de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe. Retrieved from http://assembly.coe.int/committeedocs/2010/20100604_h1n1pandemic_f.pdf
- HAS - Haute Autorité de Santé. (2012). Déclarations des aides versées aux associations par les industriels de santé: la HAS publie les chiffres. Retrieved from http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1702246/fr/declarations-des-aides-versees-aux-associations-par-les-industriels-de-sante-la-has-publie-les-chiffres-2012.
- Laude, A. (2011, Janvier 27). Dans la tourmente du médiateur: prescription hors AMM et responsabilités. *Recueil Dalloz*, (4), 253-258. Retrieved from http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dans_la_tourmente_du_Mediator_R_.pdf
- Peigné, J., Laude, A., Paubel, P. (2012). (Dir.), *Le droit des produits de santé après la loi du 29 décembre 2011*. Paris: Ed. de Santé.





Marcas de produtos farmacêuticos: campo de batalha entre medicamentos de referência e genéricos

Caroline Le Goffic¹

¹ Professora assistente do Instituto Direito e Saúde UMR S INSERM 1145 da Université Paris Descartes.

I. INTRODUÇÃO

As marcas são de particular interesse para os laboratórios farmacêuticos. De fato, eles são grandes depositantes de marcas. Diversos laboratórios, como Sanofi, Servier ou Pierre Fabre, estão usualmente nas listas entre os dez maiores depositantes da França. Essa tendência pode ser vista em um nível europeu, uma vez que a classe 5, de produtos químicos, é a segunda em termos de demanda atrás apenas da de vestuário.

Concretamente, para os laboratórios farmacêuticos, as marcas são mais interessantes do que as patentes, que expiram após 20 anos (somada, se aplicável, a duração dos certificados complementares de proteção). Esse prazo relativamente curto de tempo tem por objetivo permitir a entrada de medicamentos genéricos no mercado. Ao contrário das patentes, as marcas podem ser protegidas indefinidamente, uma vez que elas possuem uma duração de 10 anos, indefinidamente renováveis.

O esquema é o seguinte. Durante a vigência da patente, os pacientes/consumidores se acostumam a encontrar os medicamentos patenteados sob a mesma marca e com a mesma embalagem. Situação idêntica a dos médicos que prescrevem esses medicamentos e aos demais profissionais da saúde. Quando a patente expira, os concorrentes podem oferecer o mesmo medicamento, sem poderem utilizar a mesma marca. Consequentemente, o titular da marca do medicamento de referência se encontra numa posição muito vantajosa, pois os pacientes/consumidores e os profissionais da saúde, provavelmente, continuarão a chamar o medicamento pelo nome da marca. Em suma, os reflexos e as associações criadas durante a vigência da patente oferecem ao laboratório do medicamento de referência uma vantagem competitiva significativa sobre os seus concorrentes que produzem medicamentos genéricos.

Esse reflexo é tal que juízes e legisladores têm previsto certas exceções ao monopólio da titulariedade da marca, a fim de favorecer a entrada no mercado e a comercialização de medicamentos genéricos, assim como sua distribuição em formas similares aquelas do medicamento de referência. Dessa maneira, encoraja-se a substituição do medicamento de referência pelo genérico (II), a imitação da aparência do produto de referência pelo genérico (III) e a menção ao medicamento de referência quando o genérico é comercializado (IV).

II. A SUBSTITUIÇÃO DO PRODUTO DE REFERÊNCIA PELO GENÉRICO

O legislador francês concluiu que a proteção dada aos titulares das marcas de medicamentos originais não deve obstruir a comercialização dos medicamentos genéricos. Os textos têm, assim, promulgado disposições que permitem uma substituição do medicamento de referência pelo produto genérico, que

é mais barato. Essas disposições derrogam o direito comum das marcas, que sanciona a contrafação por substituição.

O direito de substituição, assim autorizado, intervém em dois níveis: na prescrição (1) e na dispensação (2), beneficiando os médicos e os farmacêuticos.

1. Substituição na prescrição

Por razões relacionadas ao equilíbrio das contas da seguridade social, a lei de financiamento da seguridade social de 2002 veio a reconhecer que a prescrição poderia ser redigida por meio de uma denominação comum. Esse dispositivo foi complementado por um decreto de 30 de setembro de 2012 que permitiu aos profissionais usarem em suas prescrições os termos da denominação comum, desde que respeitadas determinadas condições de forma. Essas condições estão previstas no Artigo R.5125-23 do Código de Saúde Pública¹, que determina que uma prescrição redigida em denominação comum deve incluir:

(1°) o princípio ativo do medicamento designado pela denominação comum;

(2°) a dosagem do princípio ativo;

(3°) a via de administração e a forma farmacêutica.

Se o medicamento prescrito comporta diversos princípios ativos, a prescrição deve indicar a denominação comum e a dosagem de cada princípio ativo nas condições previstas nos itens 1° e 2° acima. A combinação destes diferentes princípios ativos é assinalada pela inclusão de “+” entre cada princípio ativo.

A fim de facilitar a prescrição em denominação comum internacional (DCI), conforme os objetivos fixados pelo governo, um *software* para ajudar na prescrição em DCI foi colocado em uso. O Artigo 17 da Lei n° 2007-248 de 26 de fevereiro de 2007², que inclui diversas disposições de adaptação para o direito comunitário em relação a medicamentos, prevê especificamente que a Autoridade Sanitária Nacional deve assegurar que essas regras de boas práticas esclareçam que esse *software* permite prescrever diretamente em DCI e inclui informações relativas ao seu inventor e à natureza de seu financiamento.

Assim, a introdução desse *software* que permite a prescrição diretamente em denominação comum necessitou de uma adaptação das disposições do Código de

¹ France. (2014). *Code de la santé publique*. Version consolidée au 21 juillet. Recuperado de <http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>

² France. (2007, 26 février). *Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (1)*. Recuperado de <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000613381>

Propriedade Intelectual³ sobre marcas. Em efeito, o Artigo L.716-10 (c) deste Código pune com “três anos de detenção e multa de 300 mil euros a ação de qualquer pessoa para: [...] c) a reprodução, imitação, utilização, afixação, supressão, modificação de uma marca, marca coletiva, ou marca coletiva de certificação em violação aos direitos conferidos pelo seu registro e das proibições que advém daí”.

A Lei n° 2007-1786 de 19 de dezembro de 2007⁴ sobre financiamento da seguridade social para 2008 introduziu, então, uma exceção ao disposto no Artigo L.716-10 do Código de Propriedade Intelectual de modo a permitir a utilização lícita do *software* de prescrição. Dessa maneira, o item (c) do Artigo L.716-10 do Código de Propriedade Intelectual foi então complementado por uma frase assim redigida:

A infração, incluída nas condições do presente item (c), não tem eficácia quando a utilização do *software* de prescrição permite, se o médico assim decidir, prescrever em denominação comum internacional, de acordo com as normas de boas práticas previstas no Artigo L. 161-38 do Código de Seguridade Social.

De acordo com o Artigo L. 161-38 do Código de Seguridade Social⁵, a Autoridade Sanitária Nacional dispõe sobre:

[...] o procedimento de certificação do *software* de prescrição médica, atendendo às regras de boas práticas. Isso garante que estas regras de boas práticas especifiquem que o *software* inclua as recomendações e opiniões médico-econômicas identificadas pela Autoridade Sanitária Nacional e permita a prescrição diretamente em denominação comum internacional, a fixação dos preços dos produtos no momento de sua prescrição e o montante total da prescrição, a indicação sobre se o produto pertence à lista de genéricos e a inclusão de informações sobre seu inventor e a natureza de seu financiamento. Esse procedimento de certificação faz parte de uma melhoria das práticas de prescrição medicamentosa. Ele garante a conformidade do *software* às exigências mínimas em termos de segurança, de conformidade e de eficiência da prescrição.

³ France. (2014). *Code de la propriété intellectuelle*. Version consolidée au 1 juillet. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414>

⁴ France. (2007, 19 décembre). *Loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008 (1)*. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000017726554>

⁵ France. (2014, 12 juillet). *Code de la sécurité sociale*. Version consolidée au 12 juillet 2014. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189>

Ademais, o legislador, em certos casos, coloca uma obrigação no lugar dessa faculdade de substituição. Assim, a Lei nº 2008-1330 de 17 de dezembro de 2008⁶ sobre financiamento da seguridade social para 2009 introduziu o parágrafo 5º no Artigo L.5125-23 do Código de Saúde Pública, relativo ao direito de substituição dos farmacêuticos. Esse dispositivo torna a prescrição redigida em denominação comum “obrigatória para as especialidades que figuram em um grupo de genéricos mencionado no parágrafo 5º do Artigo L. 5121-1”.

O objetivo fixado pelo governo e posto em prática pela lei é muito claro no sentido de favorecer a prescrição em DCI, com vistas a eliminar o hábito de referenciar as marcas dos medicamentos originais.

Esse direito de substituição dado aos prescritores é reforçado pela opção que os farmacêuticos têm para substituição na dispensação do medicamento.

2. Substituição na dispensação

A introdução de um direito de substituição para os farmacêuticos se mostrou crucial para o desenvolvimento e promoção dos medicamentos genéricos. Esse direito é importante, pois permite que farmacêuticos dispensem, aos pacientes, medicamentos genéricos em substituição ao medicamento de referência prescrito por um médico, quando for o caso.

Assim como para o direito de substituição na prescrição, a introdução do direito de substituição na dispensação, pela Lei nº 98-1194 de 23 de dezembro de 1998⁷ sobre o financiamento da seguridade social para 1999, também precisou de uma adaptação das disposições do Código de Propriedade Intelectual em matéria de marcas.

Dessa forma, o Artigo L.716-10 (d) do Código de Propriedade Intelectual pune em “três anos de detenção e multa de 300 mil euros qualquer pessoa que: [...] d) cientemente dispensar um produto ou fornecer um serviço de outra forma do que a registrada sob uma marca”. Em outras palavras, a contrafação pela substituição é sancionada pelo Código de Propriedade Intelectual.

A Lei nº 98-1194 introduziu, então, uma exceção aos dispositivos do Artigo L.716-10 do Código de Propriedade Intelectual, a fim de permitir aos farmacêuticos o exercício lícito de seu direito de substituição. O parágrafo 2º do Artigo L.716-10 do Código de Propriedade Intelectual agora dispõe que “a infração, nas

⁶ France. (2008, 17 décembre). *Loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la sécurité sociale pour 2009 (1)*. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019942966>

⁷ France. (1998, 23 décembre). *Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999 (1)*. Recuperado de http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?jsessionid=F3CE99BC508F0F4DF1AB7294DF1D9E47.tpdj013v_2?cidTexte=JORFTEXT000000392993&dateTexte=20140725

condições previstas em (d), não é aplicada em caso de exercício por um farmacêutico da opção de substituição prevista no Artigo L. 5125-23 do Código de Saúde Pública”.

É importante, então, definir as condições de exercício do direito de substituição. O Artigo L.5125-23 do Código de Saúde Pública dispõe que:

o farmacêutico pode dispensar um medicamento ou produto diferentes do que foi prescrito ou com uma denominação comum diferente da denominação comum prescrita, somente com o acordo expresso e anterior do prescritor, exceto em casos de urgência e no interesse do paciente.

Mas, nos parágrafos seguintes, preveem-se certas derrogações a esse dispositivo. Assim, o Parágrafo 2º dispõe que:

se a prescrição redigida em denominação comum pode ser respeitada pela dispensação de um medicamento que figura no grupo de genéricos mencionado no parágrafo 5º do Artigo L. 5121-1, o farmacêutico dispensa este medicamento de acordo com as disposições do Artigo L. 162-16 do Código de Seguridade Social.

Mais adiante, o Parágrafo 3 dispõe que:

[...] pela derrogação dos dispositivos do primeiro parágrafo, pode-se fornecer um medicamento genérico do mesmo grupo em substituição a um medicamento prescrito, desde que o médico não tenha excluído essa possibilidade por razões particulares relacionadas ao paciente, por meio de uma menção expressa feita no documento de prescrição, e sob a condição, no que concerne aos medicamentos incluídos na lista mencionada no Parágrafo 1º do Artigo 162-17 do Código de Seguridade Social, de que essa substituição aconteça dentro das condições do Artigo L. 162-16 deste código [...]

(A “menção expressa” em questão foi definida pelo Artigo R.5125-54 do Código de Saúde Pública como a expressão “não-substituível”, escrita à mão sobre o pedido médico antes da denominação do medicamento prescrito).

Quando o farmacêutico dispensa por substituição o medicamento prescrito por um do mesmo grupo genérico, ele deve escrever o nome do medicamento que foi dispensado. O mesmo se passa quando este profissional dispensa um medicamento para uma prescrição em denominação comum.

O Artigo L.162-16 do Código de Seguridade Social, referenciado pelo Código de Saúde Pública, indica, por sua vez, que

quando o farmacêutico dispensa um medicamento prescrito em denominação comum, pela aplicação do Parágrafo 2º do Artigo L. 5125-23 do Código de Saúde Pública, a dispensa desse medicamento não pode implicar um custo suplementar para o seguro saúde superior ao custo do medicamento genérico mais caro do mesmo grupo [...]

e que

[...] quando o farmacêutico, segundo o Parágrafo 3º do Artigo L. 5125-23 [...], dispensa um medicamento contido na lista mencionada no Parágrafo 1º do Artigo L. 162-17 diferente do que foi prescrito, essa substituição não deve implicar um custo suplementar para o plano de saúde superior ao custo que estaria envolvido na dispensação do medicamento genérico ou do medicamento biológico similar mais caro do mesmo grupo.

As modalidades de exercício desse direito de substituição foram especificadas por um decreto de 11 de junho de 1999, contra o qual o Conselho de Estado rejeitou um recurso⁸. Como resultado deste decreto, o Artigo R.5125-23 do Código de Saúde Pública dispõe que:

quando um medicamento ou produto diferente do prescrito é dispensado pela aplicação do Artigo L. 5125-23, o farmacêutico deve indicar na prescrição o nome do medicamento ou do produto dispensado, que, no caso de um medicamento farmacêutico, é nomeado de acordo com o Artigo R. 5121-1. Ele deve escrever na prescrição a forma farmacêutica do medicamento dispensado, se ela for diferente do medicamento prescrito; e deve fazer o mesmo para o número de unidades a serem utilizadas, de acordo com a posologia do tratamento prescrito, se este número diferir daquele do medicamento prescrito. Ele também deve incluir na prescrição o carimbo da farmácia e a data da dispensação.

⁸ France, Conseil d'État, 1 / 2 sss, 07 juillet 2000, 210943 et 211064. Recuperado de <http://www.juricaf.org/arret/FRANCE-CONSEILDETAT-20000707-210943-211064>

Finalmente, deve-se destacar que existe um *software* para ajudar na dispensação, para o qual, de acordo com o Artigo L.161-38 do Código de Seguridade Social, a Autoridade de Saúde Nacional definiu um procedimento de certificação, garantindo “que este *software* assegura a tradução dos princípios ativos de medicamentos de acordo com a DCI como recomendado pela Organização Mundial da Saúde ou, então, de acordo com a farmacopeia europeia ou francesa”. Esse mesmo dispositivo especifica que “este procedimento de certificação faz parte do desenvolvimento das práticas de dispensação farmacêuticas. Ele garante a conformidade do *software* de dispensação com as exigências mínimas em termos de segurança e de conformidade”.

Tanto em relação ao *software* de prescrição como ao de dispensação, essas certificações terão que ser implementadas, nas condições previstas no decreto do Conselho de Estado, até no máximo 1º de janeiro de 2015.

218

Assim se manifesta o forte engajamento do legislador em favor da substituição dos medicamentos originais pelos genéricos. O correspondente estreitamento das prerrogativas dos titulares de marcas originais foi reforçado recentemente pela introdução de uma nova exceção aos direitos de propriedade intelectual em favor da imitação dos aspectos dos medicamentos originais.

III. A IMITAÇÃO DA APARÊNCIA DOS MEDICAMENTOS ORIGINAIS PELOS GENÉRICOS

É perfeitamente lógico que após a expiração de sua patente, os produtores do medicamento de referência se apoiem em outros direitos de propriedade intelectual para protegerem seus produtos. Isso se aplica principalmente em relação às marcas, que apresentam a vantagem de serem indefinidamente renováveis, assim como os desenhos e modelos, que podem ser usados para proteger os elementos visuais dos produtos. De fato, as marcas podem ser constituídas por nomes de produtos mas igualmente por “sinais figurativos como: desenhos, etiquetas, selos, bordas, *reliefs*, hologramas, logos, imagens gráficas; por formas, especialmente aquelas de um produto ou de sua embalagem ou que caracterizam um serviço; o arranjo, combinações ou nuances de cores”⁹; quanto aos desenhos e modelos, eles protegem “a aparência de um produto, ou de uma parte do produto, caracterizada particularmente por suas linhas, seus contornos, suas cores, sua forma, sua textura ou seus materiais”¹⁰.

⁹ Artigo L.711-1 do Código de Saúde Pública. Por exemplo, pode-se citar o formato “alongado” do comprimido Lexomil®, protegido como uma marca tridimensional. Com. January 21 2004, D. 2004 p. 1015, comm. E. Schahl and J.-P. Bresson; and, upon return, BoD Paris, September 27. 2005, *Ind. Prop. Dec.* 2005, comm. 97, obs. P. Tréfigny.

¹⁰ Artigo L.511-1 do Código de Propriedade Intelectual.

Inversamente, o interesse dos fabricantes de genéricos é suscitar, na mente dos profissionais da saúde assim como na mente dos pacientes, uma similitude entre o medicamento e o produto de referência que está sendo substituído. Para tanto, esses fabricantes podem tentar apresentar seus produtos em formatos similares aos de referência, a fim de reforçar a identificação pelos consumidores. Até a adoção da Lei nº 2011-2012 de 29 de dezembro de 2011¹¹, a possibilidade dessas imitações era limitada, terminando com o início da contrafação de marcas e desenhos e modelos, protegendo a aparência do medicamento de referência. Mais especificamente, em relação às marcas, as imitações eram consideradas contrafação “assim que começassem a causar risco de confusão na mente do público”¹²; em relação aos desenhos e modelos, a proteção “se estende a todos os desenhos e modelos que não produzem no observador uma impressão visual do conjunto diferente”¹³.

Esse limite foi em grande parte suprimido pelo Artigo 42 da Lei 2011-2012 de 29 de dezembro de 2011. O artigo introduz uma exceção marcante, e contestável, às prerrogativas dos titulares dos direitos de propriedade intelectual e dispõe que

Após o Artigo L.5121-10-2 do Código de Saúde Pública, insere-se um artigo assim redigido:

Artigo L.5121-10-3: O titular de um direito de propriedade intelectual protetor da aparência e da textura das formas farmacêuticas orais de um medicamento de referência, nos termos do Artigo L.5121-1, não pode proibir que a forma farmacêutica oral de um medicamento genérico, suscetível de substituir o medicamento de referência pela aplicação do Artigo L.5125-23, apresente uma aparência ou textura idênticas ou similares.

Esse dispositivo levou a várias considerações e críticas.

Em primeiro lugar, a origem dessa exceção se deu pela preocupação em facilitar o desenvolvimento de medicamentos genéricos, favorecendo o cumprimento dos tratamentos: trata-se de permitir que os pacientes identifiquem o medicamento genérico em relação aos produtos de referência anteriormente consumidos. O projeto de lei do financiamento da seguridade social de 2010 já continha o Artigo 36, com termos exatamente idênticos aos do Artigo 42 da Lei 2011-2012. Porém, o Conselho Constitucional

¹¹ France. (2011, 29 décembre). *Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>

¹² Artigo L.713-3 do Código de Propriedade Intelectual.

¹³ Artigo L.513-5 do Código de Propriedade Intelectual.

censurou esse artigo, considerando que o dispositivo “não tinha o efeito, ou somente um efeito indireto, sobre os custos dos regimes obrigatórios de base ou das organizações que podem apoiá-los; que, além disso, ele não pertencia à lei de financiamento de seguridade social”¹⁴.

O dispositivo foi depois reintroduzido no artigo 24 da Lei 2011-940 de 10 de agosto de 2011¹⁵, modificando certos aspectos da lei sobre reforma hospitalar, pacientes e saúde de 21 de julho de 2009¹⁶, mas, de novo, o Conselho Constitucional censurou o artigo por ser uma legislação inconveniente¹⁷. Essa exceção aparenta pertencer, na verdade, ao Código de Propriedade Intelectual, na seção introduzida pelo Artigo 29 da Lei 2011-2012. Esse foi também o entendimento do Deputado Arnaud Robinet, autor de uma emenda apresentada em 24 de setembro de 2011, cujos termos são os seguintes:

Após o Artigo L.713-6 do Código de Propriedade Intelectual, insere-se o Artigo L.713-7 assim redigido:

Artigo L.713-7: O registro de uma marca que protege o aspecto tridimensional ou cor de uma forma farmacêutica de um medicamento de referência não permite ao seu titular proibir o uso por um terceiro do mesmo sinal ou sinal similar para um medicamento genérico, de acordo com Parágrafo 5° do Artigo L.5121-1 do Código de Saúde Pública, destinado a substituir o medicamento de referência nas condições incluídas no Artigo L.5125-23 do mencionado Código, prevendo que esse não dê a impressão de que haja alguma conexão comercial entre o terceiro e o titular da marca.

De acordo com a exposição do autor da emenda:

[...] este artigo pretende facilitar o desenvolvimento de medicamentos genéricos e favorecer o cumprimento dos tratamentos, criando uma derrogação à proteção dos direitos de propriedade intelectual em relação a certos elementos não-essenciais ao medicamento de

¹⁴ Decisão n° 2009-596 DC of December 22, 2010.

¹⁵ France. (2011, 10 août). *Loi n° 2011-940 du 10 août 2011 modifiant certaines dispositions de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1)*. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024457033&dateTexte&categorieLien=id>

¹⁶ France. (2009, 21 juillet). *Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires*. Recuperado de <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>

¹⁷ Decisão n° 2011-640 DC of August 4, 2011.

referência (cor, forma). Em efeito, certas pessoas, notadamente as idosas, às vezes têm dificuldade em observar os tratamentos, perturbadas pelas alterações na aparência do medicamento genérico em comparação com o de referência. Esta emenda visa, assim, a autorizar os medicamentos genéricos a utilizar as mesmas características de aparência do medicamento de referência aos quais eles substituem sem, entretanto, infringir as regras de proteção de marcas e desenhos.

Foi durante a discussão do projeto de lei no Senado que foi adotada uma emenda restabelecendo a redação anteriormente proposta (Cazeau, 2011), principalmente, porque a apresentação de medicamentos geralmente é protegida não somente em relação à marca, mas também em relação ao desenho ou modelo. Uma derrogação apenas ao direito de marca, como incluída na emenda proposta por Robinet, seria ineficaz. Desde então, no lugar de inserir duas exceções ao Código de Propriedade Intelectual, o legislador escolheu incluir um dispositivo proposto no Código de Saúde Pública, justificando essa decisão pela melhoria de acessibilidade de direitos, assim como pela ligação que apresenta a exceção em relação à saúde pública e à prevenção de acidentes iatrogênicos graves.

Em segundo lugar, independentemente da questão de localização, esse dispositivo apresentou dificuldades em sua redação definitiva. De um lado, o foco está apenas nas formas farmacêuticas orais. Consequentemente, ainda é possível a reserva de exclusividade de aparência (cor ou forma) de um medicamento administrado por outra via. É difícil de compreender essa diferença de tratamento. Por outro lado, eliminando a reserva pela qual a imitação da aparência de um medicamento de referência não pode dar a impressão de haver alguma conexão comercial entre o terceiro e o titular da marca, o legislador tem causado significativos danos aos direitos dos titulares de marcas, desenhos e modelos farmacêuticos. Ora, se a forma ou a cor de um medicamento de referência podem ser qualificadas como “elementos não-essenciais” (Emenda de Arnaud Robinet) do ponto de vista farmacêutico, tratam-se de elementos cruciais em relação aos direitos de propriedade intelectual, uma vez que constituem o sentido mesmo das marcas figurativas ou tridimensionais e dos desenhos e modelos. Assim, a exceção introduzida pelo Artigo 42 da Lei 2011-2012 tem o efeito de esvaziar os direitos nesse sentido; a conexão entre a aparência de um medicamento de referência e a empresa que o fabrica está agora rompida.

Mais criticável ainda é a conformidade dessa exceção às regras de direito europeu aplicáveis à matéria. Em efeito, nem a Diretiva de 22 de outubro de 2008

que trata da legislação dos Estados-membros sobre marcas¹⁸, nem a Diretiva de 13 de outubro de 1998 sobre proteção judicial de desenhos e modelos¹⁹ autorizam os Estados-membros a prever esse tipo de exceção. O novo Artigo L.5121-10-3 do Código de Saúde Pública expõe assim a França a um eventual recurso por parte da Comissão Europeia ao constatar a falha, ou ainda, se necessário, a uma decisão prejudicial da Corte de Justiça da União Europeia, ao verificar sua incompatibilidade com as diretivas anteriores.

Se o legislador afirma claramente sua preferência pelos medicamentos genéricos em detrimento das marcas dos medicamentos de referência, a jurisprudência confirma essa posição. De fato, os juízes comunitários e os franceses têm igualmente confirmado a possibilidade de que o fabricante do genérico referencie o medicamento de marca.

IV. A MENÇÃO À MARCA DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA NA COMERCIALIZAÇÃO DO GENÉRICO

É tentador para o fabricante do medicamento genérico se referir à marca do medicamento de referência com o qual ele pretende concorrer, a fim de fazer conhecido e promover o seu produto. Porém, literalmente, o uso de uma marca por um terceiro não autorizado, em relação aos produtos idênticos ou similares, constitui um ato de contrafação de acordo com os artigos L.716-9 e L.716-10 do Código de Propriedade Intelectual.

Entretanto, os laboratórios de medicamentos genéricos escaparam da condenação, devido a uma longa batalha judiciária, envolvendo duas exceções aos direitos de marcas: a exceção de referência necessária (1) e, particularmente, a publicidade comparativa (2).

1. A excessão de referência necessária

Prevista no Artigo L.713-6, (b), do Código de Propriedade Intelectual, a exceção da referência necessária é definida nos seguintes termos:

O registro de uma marca não obstrui a utilização de um mesmo sinal ou de um sinal similar como referência necessária para indicar o uso pretendido de

¹⁸ Diretiva n° 2008/95/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de outubro de 2008 sobre as legislações dos Estados-Membros que tratam de marcas (versão codificada). (Texto apresentado por interesse do EEE). *Journal Officiel de l'Union Européenne*, 8.11.2008, p. 25. Recuperado de <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:299:0025:0033:fr:PDF>

¹⁹ European Union (EU). Directive n° 98/71/EC of the European Parliament and of the Council of 13 October 1998 on the legal protection of designs. p. 28. Recuperado de http://www.wipo.int/wipolex/en/text.jsp?file_id=126961

um produto ou serviço, desde que não haja confusão com o medicamento de referência. Entretanto, se esse uso infringe esses direitos, o titular do registro pode demandar que ele seja limitado ou proibido.

Embora possa ser aplicada para produtos de saúde, essa exceção concerne essencialmente à venda de acessórios ou produtos de consumo, os quais seus fabricantes desejam indicar como sendo compatíveis com os dispositivos de um terceiro²⁰.

A questão é saber se os fabricantes de medicamentos genéricos podem se beneficiar dessa exceção. Em outras palavras, o uso da marca do medicamento de referência é uma indicação necessária da destinação do medicamento? Isso está longe de ser uma certeza, por duas razões. De um lado, o uso pretendido do genérico é mais o de ser um substituto, do que um produto comparável ao medicamento de referência. Por outro lado, pode-se duvidar da necessidade de menção à marca do medicamento de referência, na medida em que essa menção não é o único meio de oferecer informações relevantes para o público (critério imposto pela Corte de Justiça da União Europeia²¹). De fato, o uso da DCI também permite indicar a composição do medicamento genérico, assim considerou a Corte de Apelação de Paris em uma decisão de 3 de maio de 2006²², na qual ela recusou o benefício da exceção de referência necessária ao laboratório G GAM, que comercializava um medicamento genérico com o seguinte *slogan*: “Em primeira mão, G GAM Laboratórios tem o prazer de anunciar a venda de Paroxetina G GAM (Genérico de DEROXAT, veiculado no J.O. em 01/11/2002).” De acordo com a Corte:

[...] a tolerância definida no Artigo L713-6 (b) do Código de Propriedade Intelectual supõe que, para ser admitida, a menção à marca seja necessária para indicar o uso apropriado do produto para comercialização de um terceiro e constitui a única maneira de oferecer ao público uma informação compreensível e completa sobre seu uso apropriado [...]

Sendo assim, a publicidade litigiosa é destinada aos farmacêuticos e não aos pacientes preocupados com estas prescrições,

[...] a menção à DCI que designa o princípio ativo do medicamento e as indicações terapêuticas

²⁰ P. ex., Com. Cass., Feb. 8 2011, *Intell. Prop* 2011, No. 39, p. 225 (comment “Easyfix bottles for the Thinprep Cytic test”).

²¹ CJCE March 17, 2005 *Gillette Company*, aff. C-228/03, Rec., I, p. 2337.

²² BoD Paris, May 3, 2006, PIBD 2006, III, 377; cf. (Armengaud, Berthet-Maillois, 2006, p. 13), (Le Bihan, Julien-Raes, 2006, p. 396).

contidas na publicidade permitem informar de maneira compreensível e completa aos profissionais da saúde sobre a destinação da “Paroxetina G GAM”, de acordo com o Artigo L.713-6 (b) citado, sem que seja necessário fazer referência à marca “DEXORAT”.

Essa solução foi criticada por certos autores, que entendem que

[. . .] por todo o Código de Saúde Pública, o genérico é definido de acordo com um medicamento de referência que apresenta uma marca (Código de Saúde Pública, artigos L.5121-1, L.5121-0 e R.5121-5) e não segundo a DCI. E isso porque o medicamento genérico (neste caso, Paroxetina G. Gam) menciona na sua autorização de mercado que “este medicamento é uma versão genérica de Dexorat 20 mg, comprimido revestido por película”, informação publicada no *Diário Oficial*. O conceito de genérico não significa nada sem a referência ao medicamento do qual ele é justamente o genérico. Assim, a proibição de um genérico de utilizar a marca do medicamento de referência na sua publicidade na verdade o proíbe de se apresentar como um medicamento genérico (Armengaud, Berthet-Maillols, 2006, p. 13).

Apesar disso, mesmo que não tenham feito progressos em relação à exceção de referência necessária, os fabricantes de genéricos têm tido permissão para mencionar a marca do medicamento de referência no contexto da publicidade comparativa.

2. Publicidade comparativa

As regras relativas à publicidade comparativa constituem um direito especial que, em certas condições, cria uma exceção aos direitos exclusivos dos titulares de marcas. A matéria é regida pela Diretiva nº 2006/114/EC de 12 de dezembro de 2006, relativa à publicidade comparativa, cujos dispositivos foram transpostos ao direito francês pelos artigos L.121-8 e L.121-9 do Código do Consumidor.

De acordo com o Artigo L.121-8,

Toda publicidade que faz comparação de bens ou serviços, identificando, implícita ou explicitamente, um concorrente ou bens e serviços oferecidos por um concorrente só é lícita se:

(1º) não for enganosa ou suscetível de induzir a erro;

(2º) se relacionar a bens ou serviços que respondem às mesmas necessidades ou têm os mesmos objetivos;

(3º) comparar objetivamente uma ou mais características essenciais, pertinentes, verificáveis e representativas destes bens ou serviços em que o preço pode fazer parte.

Toda publicidade comparativa que faz uma referência a uma oferta especial deve mencionar claramente as datas de disponibilidade dos bens ou serviços ofertados e, quando for o caso, a limitação da oferta ao estoque disponível e às condições específicas aplicáveis.

Assim, quando essas condições são satisfeitas, é lícita a publicidade comparativa. Mas, a fim de identificar os produtos comparados, os terceiros muitas vezes não têm escolha a não ser mencionar a marca dos produtos de referência. Para proteger os titulares das marcas de eventuais abusos de seus concorrentes, no contexto da publicidade comparativa, o Artigo L.121-9 do Código do Consumidor estabelece limites, dispondo que

A publicidade comparativa não pode:

(1º) tomar vantagem indevida da reputação de uma marca de fábrica, comercial ou de serviços, de um nome comercial, de outros sinais distintivos de um concorrente ou do nome original, assim como da indicação geográfica protegida de um produto concorrente;

(2º) causar descrédito ou depreciação de marcas, nomes comerciais, outros sinais distintivos, bens, serviços, atividades ou situações de outros concorrentes;

(3º) causar confusão entre o anunciante e o concorrente ou entre as marcas, nomes comerciais, outros sinais distintivos, bens ou serviços do anunciante com os do concorrente;

(4º) apresentar bens ou serviços como uma imitação ou reprodução de bens ou serviços com a marca ou nome comercial protegido.

Resulta desses dispositivos que a referência à marca de outros no contexto da publicidade comparativa é lícita somente quando o anunciante seguir as regras do artigo L.121-9 do Código do Consumidor.

É precisamente com base nesse princípio que os fabricantes de medicamentos genéricos podiam, de maneira legal, fazer menção à marca do medicamento de referência a fim de promover os seus produtos. Em diversas decisões, a Corte de Cassação francesa considerou, na prática, que o fato de apresentar ao público um medicamento genérico como equivalente a um medicamento de referência tratava-se de uma comparação objetiva que justificava a exceção da publicida-

de comparativa em relação ao direito de marca. Para isso, a Corte de Cassação fundamentou-se na decisão “O2”²³ da Corte de Justiça da União Europeia sobre a articulação do direito de marca e as regras relativas à publicidade comparativa. Nessa decisão, a Corte de Justiça europeia indicou que o direito de marca não permite opor-se à utilização de um sinal idêntico ou similar a uma marca em uma publicidade comparativa, se não existe risco de confusão para o público entre o anunciante e o titular da marca, ou entre as marcas do anunciante e a do titular e, ainda, “o titular de uma marca registrada não pode proibir o uso, por um terceiro, em uma publicidade comparativa que satisfaça todas as condições de licitude (da publicidade comparativa), de um sinal idêntico ou similar a sua marca”. Assim, a Corte de Cassação francesa, doravante, logicamente considerou – em duas decisões²⁴ – que o laboratório G GAM podia anunciar “a comercialização do Paroxitene G GAM (Genérico de DEXORAT, publicado no Diário Oficial em 01/11/2002)”, pois essa referência era lícita de acordo com a publicidade comparativa:

[...] em atendimento aos termos do Artigo L.5121-1 5º do Código de Saúde Pública, um medicamento genérico de um medicamento de referência é aquele que tem a mesma composição qualitativa e quantitativa em termos de princípio ativo e a mesma forma farmacêutica, sendo a bioequivalência com o medicamento de referência demonstrada por meio de estudos de biodisponibilidade apropriados; tendo disposto que o genérico pode substituir o medicamento de referência e constitui o seu equivalente, e não imita o medicamento de referência, e que a disposição do Artigo L.121-9, Parágrafo 4º do Código do Consumidor considera que a reprodução deve ser diferenciada do conceito de bioequivalência que caracteriza o genérico, a Corte de Apelação, tendo refletido nas razões mais que suficientemente criticadas pela segunda parte, aplicou a lei exatamente, descartando qualificações de imitação ou reprodução [...]

E que

[...] a menção entre parênteses e em pequenos caracteres de “genérico de Dexorat, publicado no Diário Oficial em 1 de novembro de 2002” não pretende explorar a notoriedade da marca “Dexorat”,

²³ CJCE June 12, 2008, O2 Holdings, aff. C-533/06, Rec., I, p. 4231.

²⁴ Com. cass., March 26, 2008, Sté Sandoz c/ Sté Laboratoires Beecham, Bull. civ., IV, No. 71, D. 2008, jur., p. 1524, note J. Azéma; Com. Cass., May 24, 2011, *PIBD* 2011, No. 945, III, 529.

mas oferecer uma informação imediata ao público preocupado, assim como para farmacêuticos e profissionais da saúde, indicando que o produto é a versão genérica do medicamento de referência Dexorat. Que diante dessas considerações, destacando que esta referência condiciona a existência de uma competição efetiva no mercado em questão, a Corte de Apelação sustenta que a empresa Sandoz não teve vantagem indevida pela notoriedade da marca “Deroxat”.

Em situação oposta na qual o titular da marca “Mopral” processou a fabricante de um medicamento genérico para o tratamento da úlcera, a Corte de Cassação referiu-se novamente a uma motivação idêntica²⁵. O mesmo aconteceu na Corte de Cassação de Paris, sobre uma ação promovida pelo titular da marca “Diamicrom” contra o fabricante de um genérico deste medicamento para o tratamento da diabetes²⁶, e no tribunal de instância superior de Paris, em que o titular da marca “Botox” processou o autor de uma publicidade que mencionava uma “alternativa às injeções de Botox”²⁷.

Assim, de acordo com uma jurisprudência que já existe, desde que as condições de licitude de publicidade comparativa sejam atendidas, os juizes não têm que se perguntar sobre o caráter necessário da referência na aceção do direito de marca. Nesse sentido, as regras do Código de Consumo prevalecem sobre as do Código de Propriedade Intelectual, em benefício dos fabricantes de medicamentos genéricos.

Referências

Amendements d’Arnaud Robinet. Recuperado de <http://www.nosdeputes.fr/arnaud-robinet/amendements?page=9>

Armengaud, J., Berthet-Maillols, E. (2006, Septembre). Les génériques ne peuvent plus se nommer. *Propriété Industrielle*, (*Lexisnexis Jurisclasseur*), (9), 13-14.

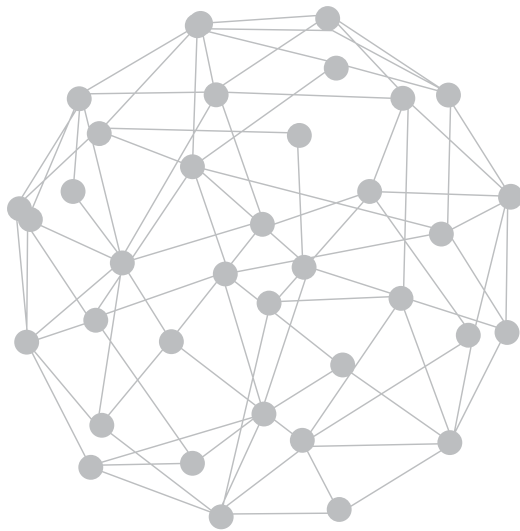
Le Bihan, E., Julien-Raes, L. (2006, Octobre). Médicaments génériques: marques et usages honnêtes. *Propriétés Intellectuelles*, (21), 396-406.

Cazeau, M. Bernard. (2011). Rapport fait au nom de la Commission des Affaires Sociales sur le Projet de Loi, adopté par L’Assemblée Nationale après Engagement de la Procédure Accélérée, relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. *Rapport*, (44), 2011-2012. Enregistré à la Présidence du Sénat le 19 Octobre. Recuperado de <http://www.senat.fr/rap/l11-044/l11-0441.pdf>

²⁵ Com. Cass., July 7, 2009, Sté Sandoz c/ Sté AstraZeneca, Bull. civ., IV, No. 104.

²⁶ CA Paris, Oct. 8, 2010, Intell. Prop. 2011, No. 38, p. 122, obs. M. Sabatier.

²⁷ TGI Paris, March 18, 2011, *PIBD* 2011, No. 468, III, 468.





Pharmaceutical trademarks, a battleground between proprietary and generic drugs

Caroline Le Goffic¹

¹ Assistant professor at the Health and Law Institute UMR S INSERM 1145 of Université Paris Descartes.

I. INTRODUCTION

Trademarks are of particular interest for pharmaceutical laboratories. In fact, laboratories are big applicants for trademarks. Several laboratories, like Sanofi, Servier or Pierre Fabre, are often on lists of the ten biggest applicants in France. This trend can be seen on a European level, as class 5, that of chemical products, which is the second most requested, behind that of clothes.

Concretely, for pharmaceutical laboratories, trademarks take over for patents, which expire after 20 years (plus, if applicable, the duration of complementary protection certificates). The objective of this relatively short time period is to allow generic drugs to enter the market. Contrary to patents, trademarks can be protected indefinitely, as they last 10 years and are indefinitely renewable.

The scheme is thus as follows. For the length of the patent, patients/consumers become used to finding patented drugs sold under the same brand and packaging. The same is true for prescribing physicians and other health professionals. When the patent expires, competitors can offer the same drug, without being able to use the same trademark. Consequently, the owner of the trademark of the proprietary drug formulation is in a very advantageous position, as patients/consumers and health professionals will in all likelihood continue to call the drug by its brand name. In summary, the habits and associations created during the length of the patent give the laboratories of the proprietary drugs a significant competitive advantage over their competitors who manufacture generic drugs.

This habit is so strong that judges and legislators have made provisions for a certain number of exceptions to the monopoly of the trademark owners in order to facilitate the placement on the market and sale of generic drugs, as well as their distribution under forms that are similar to that of the proprietary drugs. This encourages the substitution of the proprietary drug for the generic (II), the imitation of the proprietary drug by the generic (III) and the reference to the proprietary drug's name when the generic drug is sold (IV).

II. THE SUBSTITUTION OF THE PROPRIETARY DRUG FOR THE GENERIC

French legislators have deemed that the protection given to the owners of proprietary drug brands must not obstruct the sale of generic drugs. The texts have thus put into place provisions that permit the substitution of the brand-named product, for the generic drug, which is cheaper. These provisions derogate the common right of the brands, which oppose counterfeiting through substitution.

The right of substitution, thus authorized, acts on two levels: at prescription (1) and distribution (2), thus benefiting prescribing physicians and pharmacists.

1. Substitution at prescription

For reasons based on the balance of social security accounts, the laws of social security financing for 2002 now recognize that prescription can be established using nonproprietary names. This provision is complemented by a decree of September 30, 2012, which allows prescribing practitioners to label their prescriptions with nonproprietary names, provided that they respect certain conditions of form. These conditions are stated in Article R.5125-23 of the Public Health Code¹, which requires prescriptions labeled with nonproprietary names to include:

(1st) the active ingredient of the drug designated with its nonproprietary name;

(2nd) the dosage of the active ingredient;

(3rd) the method of administration and the pharmaceutical form.

If the prescribed drug has more than one active ingredient, the prescription indicates the nonproprietary name and the dosage of each active ingredient in the conditions included in the first and second points above. The combination of different active ingredients is noted by the inclusion of a “+” sign between each active ingredient.

In order to facilitate prescription with international nonproprietary names (INN), in accordance with the government objectives, software to assist in the prescription of INNs has been put into place. Article 17 of Law n. 2007-248 of February 26, 2007², including various provisions for the adaptation of community law regarding drugs, specifically indicates that the National Health Authority should ensure that these rules for good practices specify that the software allows the direct prescription of INNs and includes information regarding their inventor and the nature of their financing.

Thus, the introduction of this software allowing direct prescription using nonproprietary names has required an adaptation of the provisions of the Intellectual Property Code³ regarding trademarks. In effect, Article L.716-10 c) of this

¹ France. (2014). *Code de la santé publique*. Version consolidée au 21 juillet. Retrieved from <http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>

² France. (2007, 26 février). *Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (1)*. Retrieved from <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000613381>

³ France. (2014). *Code de la propriété intellectuelle*. Version consolidée au 1 juillet. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414>

code punishes with “three years of imprisonment and a 300,000 euro fine the act of any person: [. . .] c) reproducing, imitating, using, affixing, eliminating, modifying a trademark, a collective trademark, or a collective certified trademark in violation of the rights conferred by its registration and the prohibitions that result from it.”

Law n. 2007-1786 of December 19, 2007⁴ regarding social security financing for 2008 thus introduced an exception to the provisions of Article L.716-10 of the Intellectual Property Code in order to permit the legal use of prescribing software. As such, point (c) of this article is now completed by a sentence written as follows:

An infraction, included in the conditions of the current law (c) has not taken place when software to assist in prescribing allows, if the prescriber wishes it, prescription using the international nonproprietary name, according to the rules of good practice included in Article L.161-38 of the social security Code.

By virtue of Article L.161-38 of the Social Security Code⁵, the National Health Authority establishes

[. . .] the certification procedure for medical prescribing software having followed all of the rules of good practice. It ensures that these rules of good practice specify that the software includes the recommendations and medical-economical opinions identified by the National Health Authority and make it possible to prescribe directly using international nonproprietary names, to display the prices of products at the time of prescription and the total amount of the prescription, indicating whether the product belongs to the registry of generic drugs, and including information regarding their inventor and the nature of their financing. This certification procedure is part of an improvement in drug prescription practices. It guarantees the conformity of software to minimum requirements in terms of security, conformity and prescription efficiency.

⁴ France. (2007, 19 décembre). *Loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008 (1)*. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000017726554>

⁵ France. (2014, 12 juillet). *Code de la sécurité sociale*. Version consolidée au 12 juillet 2014. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189>

Furthermore, the legislature, in certain cases, has replaced this option of substitution with an obligation. Thus, Law n. 2008-1330 of December 17, 2008⁶ regarding social security financing for 2009 introduced a fifth paragraph for Article L.5125-23 of the Public Health Code regarding pharmacists' right to substitute. This provision renders prescriptions labeled with nonproprietary names "obligatory for specialties that are part of a generic group mentioned in the fifth paragraph of Article L.5121-1".

The objective set by the government and put into place by the law is thus very clear in favoring INN prescriptions with the view of eliminating all habits of referencing proprietary brand names.

This right to substitute for prescribers is added to a substitution option for the distribution assigned to pharmacists.

2. Substitution upon distribution

The introduction of a right to substitute for pharmacists was revealed to be crucial in the development and promotion of generic drugs. It is important to allow pharmacists to give patients a generic drug replacing the proprietary drug that has been prescribed by a physician, if applicable.

As for the right to substitute when prescribing, the introduction of the right to substitute when distributing by Law n. 98-1194 of December 23, 1998⁷ regarding social security financing for 1999 requires an adaptation of the provisions of the Intellectual Property Code regarding trademarks.

In effect, Article L.716-10 (d) of the Intellectual Property Code punishes by "three years of imprisonment and a fine of 300,000 euros the act of any persons: [...] d) Knowingly delivering a product or providing a service other than the one which was requested under a registered trademark." In other terms, counterfeiting through substitution is forbidden by the Intellectual Property Code.

Law n. 98-1194 thus introduced an exception to Article L.716-10 of the Intellectual Property Code in order to permit pharmacists to exercise their right to substitute legally. Paragraph 2 of Article L.716-10 of the Intellectual Property Code now states that "a pharmacist exercising their option to substitute as

⁶ France. (2008, 17 décembre). *Loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la sécurité sociale pour 2009 (1)*. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019942966>

⁷ France. (1998, 23 décembre). *Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999 (1)*. Retrieved from http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?jsessionid=F3CE99BC508FoF4DF1AB7294DF1D9E47.tpdj013v_2?cidTexte=JORFTEXT000000392993&dateTexte=20140725

provided for by Article L.5125-23 of the Public Health Code does not constitute an infraction under the conditions included in d.”

It is thus important to define the conditions under which the right to substitute may be exercised. Article L.5125-23 of the Public Health Code proposes that

the pharmacist may deliver a drug or other product different from the one that has been prescribed, or having a nonproprietary name different from the one that was prescribed, only with the express and prior agreement of the prescriber, except in cases of emergency and in the interest of the patient.

However, in the following paragraphs, it provides for a certain number of derogations from this principle. Thus, paragraph 2 states that

if the prescription labeled with a nonproprietary name can be met by the delivery of a generic drug mentioned in the Paragraph 5 of Article L.5121-1, the pharmacist delivers this drug in accordance with the provisions of Article L.162-16 of the social security code.

Furthermore, paragraph 3 indicates that

by derogation from the provisions of the first paragraph, a generic drug of the same group as the proprietary drug prescribed may be delivered, provided that the prescriber did not exclude this possibility for particular reasons related to the patient, via an express comment made on the written prescription, and for drugs on the list mentioned in the first paragraph of Article L.162-17 of the social security code, provided that this substitution takes place in the conditions included in Article L.162-16 of this code [...]

(The “express comment” in question being defined in Article R.5125-54 of the Public Health Code as “non-substitutable,” written on the prescription before the name of the prescribed drug).

When pharmacists substitute prescribed drugs with a generic drug of the same group, they must write the name of the drug they have delivered. The same is true when the pharmacist delivers a drug for a prescription labeled with a nonproprietary name.

Article L.162-16 of the Social Security Code referenced by the Public Health Code indicates that

when the pharmacist delivers a drug upon presentation of a prescription labeled with a nonproprietary name, through application of

the Paragraph 2 of Article of the Public Health Code, the delivery of this drug must not involve a supplementary distribution for the health insurance higher than the expense that would have been involved if the most expensive generic drug in the same group had been delivered, [...]

and

[...] when the pharmacist delivers, through application of the Paragraph 3 of Article L.5125-23 [...], a drug on the list mentioned in the Paragraph 1 of Article L.162-17 other than the one that was prescribed, this substitution must not involve an additional expense for the health insurance higher than if the most expensive generic drug or similar drug of the same group had been delivered instead.

235

The methods for exercising this right to substitute were specified by a decree of June 11, 1999, against which the State Council rejected a recourse⁸. As a result of this decree, Article R.5125-23 of the Public Health Code states that

when a drug or product other than the one prescribed is delivered through application of Article L.5125-23, the pharmacist indicates on the prescription the name of the drug or product that was delivered, which, in the case of a pharmaceutical drug, is its name per Article R. 5121-1. The pharmacist writes on the prescription the pharmaceutical form of the drug delivered if it is different from that of the prescribed drug; he/she does the same for the number of units taken corresponding to the posology of the prescribed treatment, if this number of units differs from those of the prescribed drug. He/she also places the pharmacy stamp and the delivery date on this prescription.

Finally, it may be noted that software to assist with distribution exists, for which, by virtue of Article L.161-38 of the Social Security Code, the National Health Authority established a certification procedure assuring “that this software ensures the translation of the active ingredients of drugs according to their international nonproprietary name as recommended by the World Health Organization or, if not, their name within the European or French pharmacopeia.” This same provision specifies that “this certification procedure is

⁸ France, Conseil d'État, 1 / 2 ssr, 07 juillet 2000, 210943 et 211064. Retrieved from <http://www.juricaf.org/arret/FRANCE-CONSEILDETAT-20000707-210943-211064>

part of the improvement of pharmacy distribution practices. It guarantees the conformity of software to assist with distribution to minimal requirements in terms of security and distribution conformity.”

Whether software to assist with prescription or to assist with distribution of drugs, these certifications will be made obligatory under the conditions included in the State Council decree and, at the latest, by January 1, 2015.

Thus, the strong involvement of the legislation is made evident in favor of the substitution of proprietary drugs for generic drugs. The corresponding narrowing of the prerogatives of proprietary brand owners has been reinforced recently through the introduction of a new exception to the intellectual property rights in favor of the imitation of the appearance of proprietary drugs.

III. THE IMITATION OF THE APPEARANCE OF PROPRIETARY DRUGS BY GENERIC ONES

It is perfectly logical that, after the expiration of their patent, manufacturers of proprietary drugs rely on other intellectual property rights to protect their drugs. This mainly applies to trademarks that present the advantage of being indefinitely renewable, as well as designs and models, which may be used to protect the visual elements of products. In effect, trademarks may include product names, but also “visual signs such as: designs, labels, stamps, edges, reliefs, holograms, logos, computer graphics; the forms, in particular those of the product or of its packaging or those that characterize a service; provisions, combinations or shades of colors”⁹; regarding the designs and models, they protect “the appearance of a product or a part of a product characterized in particular by its lines, contours, colors, shape, texture or materials”¹⁰.

Conversely, the interests of manufacturers of generic drugs are to elicit, for health professionals as well as patients, recognition between their drugs and the reference products they are substituting. In order to do this, they may be tempted to present their products under forms similar to those of the proprietary drugs, in order to reinforce identification by consumers. Until the adoption of the Law n. 2011-2012 of December 29, 2011¹¹, the possibility of these im-

⁹ Article L.711-1 of the Public Health Code. For example, we may cite the “rod” shape of Lexomil® tablets, protected as a three dimensional brand: Com. January 21 2004, D. 2004 p. 1015, comm. E. Schahl and J.-P. Bresson; and, upon return, BoD Paris, September 27. 2005, *Ind. Prop.* Dec. 2005, comm. 97, obs. P. Tréfigny.

¹⁰ Article L.511-1 of the Intellectual Property Code.

¹¹ France. (2011, 29 décembre). *Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>

itations was limited: it ended where the counterfeiting of brands and designs and models began, protecting the appearance of proprietary drugs. More specifically, regarding brands, imitations start to be counterfeit “as soon as they can result in a risk of confusion in the minds of the public”¹²; regarding designs and models, protection “extends to all designs and models that do not produce a visual impression that is overall different to the observer”¹³.

This limit was largely eliminated by Article 42 of the Law n. 2011-2012. This text introduces a significant and contestable exception to the prerogatives of owners of intellectual property rights.

Article 42 of the law states that

after Article L.5121-10-2 of the Public Health Code, Article L.5121-10-3 has been inserted as follows:

Article L.5121-10-3: The owner of an intellectual property right protecting the appearance and texture of oral pharmaceutical forms of a reference drug in terms of Article L.5121-1 may not prohibit the oral pharmaceutical forms of a generic drug from being substituted for the original drug through the application of Article L.5125-23 presenting an identical or similar appearance or texture.

This provision leads to several remarks and criticisms.

First of all, the origin of this exception was the concern of facilitating the development of generic drugs in order to promote compliance with treatments: by allowing patients to identify generic drugs with previously consumed proprietary ones. The planned social security financing law for 2010 already contained Article 36, whose terms were exactly identical to those of Article 42 of the Law 2011-2012. However, the Constitutional Council had censured this article, considering that the provision “did not have an effect, or had too indirect an effect on the distribution of obligatory base regimens or organizations that may support them; that, as such, it did not belong in the law for social security financing”¹⁴. The provision was then reintroduced in Article 24 of Law n. 2011-940 of August 10, 2011¹⁵ modifying certain aspects of the HPST Law of July 21,

¹² Article L.713-3 of the Intellectual Property Code.

¹³ Article L.513-5 of the Intellectual Property Code.

¹⁴ Decision n. 2009-596 DC of December 22, 2010.

¹⁵ France. (2011, 10 août). *Loi n° 2011-940 du 10 août 2011 modifiant certaines dispositions de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1)*. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024457033&dateTexte&categorieLien=id>

2009¹⁶, but the new Constitution Council had already censured it as a inconvenient¹⁷. This exception seems, in reality, to belong in the Intellectual Property Code, in the section introduced by Article 29 of the law of December 29, 2011. This was also the will of Deputy Arnaud Robinet, the author of an amendment presented September 24, 2011, in whose terms

After Article L.713-6 of the Intellectual Property code, Article L.713-7 is inserted as follows:

Article L.713-7: The registry of a trademark protecting the three-dimensional appearance or color or pharmaceutical form of a reference drug does not permit its owner to prohibit the use by a third party of the same sign or a similar sign for a generic drug, in accordance with the Paragraph 5 of Article L.5121-1 of the Public Health Code, meant to substitute this reference drug in the conditions included in Article L.5125-23 of said code, provided that this use not give an the impression that a commercial connection exists between the third party and the owner of the brand (Amendements d'Arnaud Robinet).

According to the presentation of the author of the amendment,

[. . .] this article is meant to facilitate the development of generic drugs and to promote compliance with treatments by creating a derogation from the protection of intellectual property rights regarding certain elements that are not essential to the reference drug (color, form). In effect, certain people, in particular the elderly, sometimes have difficulty complying with their treatments, perturbed by the change in appearance of the generic drug compared to the proprietary version. This amendment thus aims to authorize generic drugs to use the same characteristics of appearance as the reference drugs they are substituting without, however, infringing upon the rules that protect brands and designs.

It was during the discussion of the planned law in the Senate that an amendment was adopted to reestablish the previously written version (Cazeau, 2011). The main reason was the presentation of drugs is generally protected not only by virtue of

¹⁶ France. (2009, 21 juillet). *Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires*. Retrieved from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>

¹⁷ Decision n. 2011-640 DC of August 4, 2011.

brand but also through its design or model. A derogation only from the right of protection for brands, as included in the amendment proposed by Robinet, would thus have been ineffective. Since then, instead of inserting two exceptions to the Intellectual Property Code, the legislature has chosen to include the proposed provision in the Public Health Code, justifying this decision through better accessibility to rights as well as by the link that presents an exception with the issues regarding public health and the prevention of serious iatrogenic accidents.

Secondly, independently of the question of its place, this provision raised difficulties in writing its definitive version. On one hand, it only concerns oral pharmaceutical forms. Consequently, it is still possible to reserve the exclusivity of appearance (color or form) of a drug administered in another manner. This difference in treatment is difficult to understand. On the other, by eliminating the reservation according to which the imitation of the appearance of a proprietary drug must not give the impression that a commercial link exists between the third party and the owner of the brand, the legislature has caused significant damage to the rights of the owners of pharmaceutical brands, designs and models. Thus, if the form or color of a reference drug may be qualified as “non-essential elements” (Amendements d’Arnaud Robinet) from a pharmaceutical point of view, these elements are, however, crucial with regards to intellectual property rights as they constitute the same substance as figurative or three-dimensional brands, designs and models. In this sense, the exception introduced by Article 42 of the law of December 29, 2011 has the effect of removing the substance from these rights; the link between the appearance of a proprietary drug and the company that produces it is now broken.

Still more deserving of criticism is the conformity of this exception to the European regulations of rights applicable in this matter. In effect, neither the directive of October 22, 2008 regarding the legislature of member States on trademarks¹⁸, nor the directive of October 13, 1998 regarding judicial protection of designs or models¹⁹, authorizes member States to provide for this type of exception. The new Article L.5121-10-3 of the Public Health Code thus exposes France to potential litigation when considering the missing part of the European Commission, or rather, if necessary, a prejudicial decision of the Court of Justice of the European Union evaluating its incompatibility with the previously cited directives.

¹⁸ Directive n. 2008/95/CE du Parlement Européen et du Conseil du 22 octobre 2008 rapprochant les législations des États membres sur les marques (version codifiée) (Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE). *Journal Officiel de l’Union Européenne*, 8.11.2008, p. 25. Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:299:0025:0033:fr:PDF>

¹⁹ European Union (EU). Directive n. 98/71/EC of the European Parliament and of the Council of 13 October 1998 on the legal protection of designs. p. 28. Retrieved from http://www.wipo.int/wipolex/en/text.jsp?file_id=126961

If the legislature clearly states its preference for the generic drugs over proprietary drugs, the jurisprudence confirms this. In effect, the judges of the community and of France also confirmed the possibility of referencing propriety drugs by the manufacturers of generic drugs.

IV. THE REFERENCE OF THE PROPRIETARY BRAND DURING THE SALE OF THE GENERIC

It is tempting, for the manufacturer of a generic drug, to refer to the brand of the proprietary drug that it intends to compete with in order to publicize and promote its product. However, literally, the use of a brand by an unauthorized third party, in relation to identical or similar products, constitutes an act of counterfeiting according to Articles L.716-9 and L.716-10 of the Intellectual Property Code.

240

However, generic drug laboratories have escaped condemnation, due to a long legal record that involved two exceptions to the rights of brands: the necessary exception of reference (1) and comparative advertising (2).

1. The necessary exception of reference

Included in Article L.713-6 (b), of the Intellectual Property Code, the necessary exception of reference is labeled according to the following terms:

The registration of a trademark does not preclude the use of the same sign or a similar sign as a necessary reference to indicate the intended use of a product or a service, provided that there is no confusion regarding their origin. However, if this use infringes upon its rights, the owner of the registration could request for it to be limited or prohibited.

If this can apply to health products, this exception essentially concerns the sale of accessories or consumer products that the manufacturer wishes to indicate as compatible with the device of a third party²⁰.

The question is to know whether manufacturers of generic drugs may benefit from this exception. In other words, is the use of the proprietary drug brands a necessary indication to the intended consumer of drugs? This is far from certain, for two reasons. On one hand, the intended use of the generic drug is more to be a substitute, rather than being comparable to the proprietary drug. On the other hand, we may doubt the necessity of referencing the

²⁰ P. ex., Com. Cass., Feb. 8 2011, *Intell. Prop* 2011, N° 39, p. 225 (comment "Easyfix bottles for the Thinprep Cytic test").

proprietary brand where its use is not the only manner of providing the relevant information to the public (a criterion imposed by the Court of Justice of the European Union²¹). In effect, the use of the INN also makes it possible to indicate the composition of the generic drug. In fact, this is what the Court of Appeals of Paris considered in a notice of May 3, 2006²², in which it refused to award a necessary exception of reference to the G GAM laboratory, which was selling a generic drug with the following slogan: “As a preview, G GAM Laboratories are pleased to announce the sale of G GAM Paroxetine (Generic of DEROXAT, appeared in the J.O. on 11/01/2002).” According to the Court,

[. . .] the tolerance awarded by Article L.713-6 (b) of the Intellectual Property Code supposes that, in order to be admitted, the reference to the brand is necessary to indicate the intended use of the product for sale by a third party and constitutes the only manner in which to offer the public comprehensible and complete information on this intended use [. . .]

Thus, the litigious publicity being meant for pharmacists and not to patients concerned by these prescriptions,

[. . .] the inclusion of the INN that designates the active ingredient of the drug and the treatment indications included in the publicity that makes it possible to inform health professionals in a comprehensible and complete manner regarding the intended use of “G GAM Paroxetine,” according to Article L.713-6 (b) cited, without it being necessary to reference the “DEROXAT” brand.

This solution was criticized by certain authors, who maintain that

[. . .] throughout the Public Health Code, a generic is defined according to a reference drug presented under a brand name (Code of Public Health, Articles L.5121-1, L.5121-0 e R.5121-5) and not according to an INN. And this is why the generic drug (in this case, G. Gam Paroxetine) mentions in its marketing authorization that “this drug is a generic version of Deroxat 20 mg, film-coated tablet,” which was then published in the Official Journal. The concept

²¹ CJCE March 17, 2005 Gillette Company, aff. C-228/03, Rec., I, p. 2337.

²² BoD Paris, May 3, 2006, PIBD 2006, III, 377; cf. (Armengaud, Berthet-Maillols, 2006, p. 13), (Le Bihan, Julien-Raes, 2006, p. 396).

of a generic drug thus means nothing without a reference to the drug of which it is a generic version. Thus, the prohibition against a generic drug using the brand of the reference drug in its publicity in fact prohibits it from presenting itself as a generic (Armengaud, Berthet-Maillols, 2006, p. 13).

Despite that, even if they have not yet made any progress in the area of necessary exceptions of reference, the manufacturers of generic drugs have been permitted to reference the proprietary brand in the context of comparative advertising.

2. Comparative advertising

The rules regarding comparative advertising constitute a special right which, under certain conditions, creates an exception to the exclusive rights of trademark owners. The matter is upheld by Directive 2006/114/EC of December 12, 2006 regarding comparative advertising, whose provisions are transposed into French law in Articles L.121-8 and L.121-9 of the Consumer's Code.

According to Article L.121-8,

All publicity that makes a comparison between the goods or services by identifying, implicitly or explicitly, a competitor or goods or services offered by a competitor is only legal if:

(1st) it is not misleading;

(2nd) it concerns goods or services meeting the same needs or having the same objective;

(3rd) it objectively possesses one or more relevant essential characteristics, which are verifiable and representative of these goods or services, of which the price may be a part.

Any comparative advertising referring to a special offer must clearly mention the dates of availability of the goods or services offered and, if necessary, the limitation of the offer to the available stock and the specific applicable conditions.

Thus, as long as these conditions are met, comparative advertising is permitted. Therefore, in order to identify the products compared, third parties often have no other choice than to mention the brand of the reference products. In order to protect the owners of trademarks from potential abuse from their competitors in the context of comparative advertising, Article L.121-9 of the Consumer's Code imposes limits, including

Comparative advertising cannot:

(1st) take unfair advantage of the reputation of a manufacturing, commercial or service brand, a commercial name, other distinctive signs of a competitor or the original name, as well as the protected geographic area of a competing product;

(2nd) cause the discredit or depreciation of brands, commercial names, other distinctive signs, goods, services, activities, or the situation of a competitor;

(3rd) cause confusion between the announcer and a competitor or between the brands, commercial names, other distinctive signs, goods or services of the announcer and those of the competitor;

(4th) present goods or services as an imitation or reproduction of a good or service with a brand or a protected commercial name.

These provisions mean that referencing someone else's brand in the context of comparative advertising is legal only when the announcer follows the regulations of Article L.121-9 of the Consumer's Code.

It is precisely based on this principle that manufacturers of generic drugs were legally able to refer to the proprietary brand name that they mentioned in order to promote their products. In several rulings, the Court of Cassation considered, in fact, that the fact of presenting a generic drug as equivalent to a proprietary drug to the public constituted an objective comparison justifying the exception of comparative advertising to the rights of brands. In order to do this, they relied on the "O2" ruling²³ given by the Court of Justice of the European Union regarding the articulation of the rights of brands and the regulations regarding comparative advertising. In this decision, the Court of Justice indicated that the right of brands does not allow opposition to the use of a sign that is identical or similar to that of a brand in comparative advertising if there is no risk to the public of confusion between the advertiser and the brand owner, or between the brands of the advertiser and the owner, and, most of all "the owner of a registered brand is not permitted to prohibit the use by a third party of a sign that is identical or similar to their brand in comparative advertising that meets all of the conditions of legality [of comparative advertising]." Referencing this rule, the Court of Cassation therefore logically considered – in two rulings²⁴ – that the

²³ CJCE June 12, 2008, O2 Holdings, aff. C-533/06, Rec., I, p. 4231.

²⁴ Com. cass., March 26, 2008, Sté Sandoz c/ Sté Laboratoires Beecham, Bull. civ., IV, N° 71, D. 2008, jur., p. 1524, note J. Azéma; Com. Cass., May 24, 2011, PIBD 2011, N° 945, III, 529.

G GAM laboratory could announce “the sale of G GAM Paroxetine (Generic of DEROXAT, which appeared in the J.O. on 11/01/2002)”, because this reference was legal with regard to comparative advertising:

[. . .] given that according to the terms of the Article L.5121-1 Paragraph 5 of the Code of Public Health, a generic drug of a reference drug is one that has the same qualitative and quantitative composition in terms of active ingredient, the same pharmaceutical form and thus bioequivalence with the reference drug is demonstrated by appropriate bioavailability studies: having stated that the proprietary drug can be substituted for the generic that constitutes its equivalent, it does not imitate the proprietary drugs and the provisions of Article L.121-9, Paragraph 4 of the Consumer’s Code regarding reproduction must be differentiated from the concept of bioequivalence, which characterizes the generic, the Appeals Court, having reflected on the more than sufficient reasons criticized by the second branch, applied the law exactly, discarding qualifications of imitation or reproduction [. . .]

And that

[. . .] the parenthetical mention in small writing of “generic of Deroxat, published in the Official Journal on November 1, 2002” does not intend to exploit the “Deroxat” brand but provides immediate information to the public in question, as well as pharmacists and health professionals, by indicating to them that the product is the generic version of the reference drug Deroxat. That, given only these appreciations, referring to this reference regarding the existence of effective competition in the market in question, the Appeals Court has maintained that the company Sandoz had not derived undue profit from the reputation of the brand “Deroxat.”

In another situation in which the owner of the brand “Mopral” sued the manufacturer of a generic of this antiulcer drug, the Court of Cassation referred again to an identical motivation²⁵. The same is true again for the Court of Appeals of Paris, regarding a suit by the owner of the “Diamicron” brand against

²⁵ Com. Cass., July 7, 2009, Sté Sandoz c/ Sté AstraZeneca, Bull. civ., IV, N^o. 104.

the manufacturer of this anti-diabetes drug²⁶, or for a high court of Paris, in which the owner of the “Botox” brand sued the author of an item of publicity regarding an “alternative to Botox injections”²⁷.

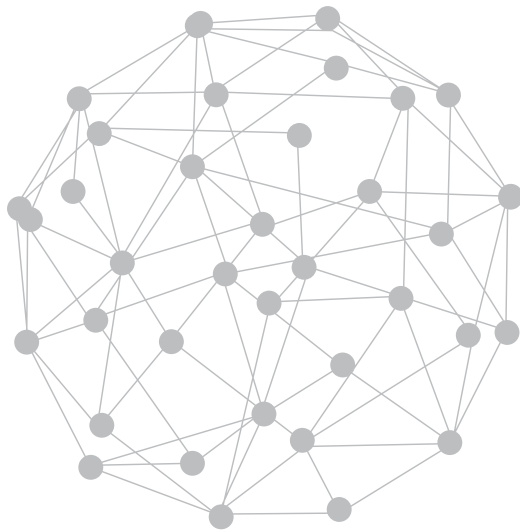
Thus, according to a near-consistent jurisprudence, as long as the conditions of legality of comparative advertising are met, judges need not question the character that is necessary for references with regard to trademark law. In this sense, the regulations of the Consumer’s Code take precedence over those of the Intellectual Property Code, to the benefit of the manufacturers of generic drugs.

References

- Amendements d’Arnaud Robinet. Retrieved from <http://www.nosdeputes.fr/arnaud-robinet/amendements?page=9>
- Armengaud, J., Berthet-Maillols, E. (2006, Septembre). Les génériques ne peuvent plus se nommer. *Propriété Industrielle*, (Lexisnexis Jurisclasseur), (9), 13-14.
- Le Bihan, E., Julien-Raes, L. (2006, Octobre). Médicaments génériques: marques et usages honnêtes. *Propriétés Intellectuelles*, (21), 396-406.
- Cazeau, M. Bernard. (2011). Rapport fait au nom de la Commission des Affaires Sociales sur le Projet de Loi, adopté par L’Assemblée Nationale après Engagement de la Procédure Accélérée, relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. *Rapport*, (44), 2011-2012. Enregistré à la Présidence du Sénat le 19 Octobre. Retrieved from <http://www.senat.fr/rap/l11-044/l11-0441.pdf>

²⁶ CA Paris, Oct. 8, 2010, *Intell. Prop.* 2011, N° 38, p. 122, obs. M. Sabatier.

²⁷ TGI Paris, March 18, 2011, *PtBD* 2011, N° 468, III, 468.





Uma perspectiva norte-americana sobre medicamentos falsificados e subpadronizados

Lawrence O. Gostin^I

Michele Forzley^{II}

Joseph A. Page^{III}

^I Fundador Presidente do Instituto O'Neill para o Direito Sanitário Nacional e Global. Presidente do comitê do Instituto de Medicina que produziu o relatório discutido neste artigo: "Countering the problem of falsified and substandard drugs (2013)". Docente de Direito Sanitário Global no Centro de Direito da Georgetown University.

^{II} Pesquisadora Sênior do Instituto O'Neill para o Direito Sanitário Nacional e Global.

^{III} Docente no Centro de Direito da Georgetown University. Diretor do Centro para o Avanço do Estado do Direito nas Américas (CAROLA).

I. INTRODUÇÃO

Medicamentos defeituosos extorquem uma quantia horrenda de consumidores em todo o globo, especialmente nos países menos desenvolvidos da África, Ásia e América Latina. É difícil encontrar estatísticas confiáveis, mas as evidências anedóticas são instigantes. Por exemplo, nos anos recentes, três mil que- nianos sofreram os efeitos adversos de um lote de Zidolam-N, medicamento antirretroviral usado no tratamento da AIDS (Medicines: spuriously/false-ly-labelled/falsified/counterfeit (SFFC) medicines, 2012); um lote produzido negligentemente de isossorbida, medicamento usado no tratamento de angina, matou 120 paquistaneses (Lawrence, Buckley, & Kelley, 2013); muitas crianças haitianas e panamenses morreram devido ao consumo de xarope para tosse e medicação para dentição contaminados com dietilenoglicol, substância tóxi- ca comumente utilizada em anticongelantes (O'Brien, 1998, p. 1175; Bogdanich, 2007; Hilts, 2003, p. 89-93). Nos Estados Unidos, país que alega ter o mais avan- çado sistema de regulação farmacêutica do mundo, 761 casos de doença e 64 mortes foram relacionados a um remédio injetável produzido em condições insalubres (CDC, 2013).

Os perigos impostos por medicamentos inseguros não foram reduzidos, devi- do aos lucros substanciosos que as vendas de tais produtos podem render para os transgressores; à pobreza extrema que gera graves ameaças de saúde públi- ca, resultando na demanda por medicamentos; e a regimes regulatórios fracos que são incapazes de tomar medidas preventivas adequadas. Em resposta a este problema incontrolável, o Institute of Medicine (IOM)¹ publicou um rela- tório que examina as consequências adversas da comercialização de remédios defeituosos e apresenta maneiras de reduzi-las (IOM Report, 2013).

O *Relatório de 2013* fornece como predicado factual uma análise abrangente dos tipos de danos físicos causados por medicamentos defeituosos – in- toxicação, agravamento de doenças tratadas com medicamentos ineficazes, desenvolvimento de resistência a antimicrobióticos e outras medicações an- tiparasitárias – e uma avaliação dos custos sociais gerados por eles. Com o propósito de estabelecer um referencial comum, ele defende fortemente a adoção de uma **terminologia comum** para a discussão das ameaças apresen- tadas por tais medicamentos. Então, sugere uma estratégia em múltiplas ver- tentes para reagir à disseminação de medicamentos falsificados e de baixa qualidade. O relatório clama para que os governos adotem e implementem

¹ Localizado em Washington, DC, o instituto é “uma organização independente e sem fins lucrativos com atuação externa ao governo, que tem como objetivo produzir opinião imparcial e competente para tomadores de decisões e para o público” (IOM - Institute of Medicine).

sistemas robustos de **rastreamento e monitoramento** para acompanhar os remédios ao longo da cadeia de suprimentos; sistemas de **qualidade na fabricação** que incorporem **boas práticas de fabricação** e fortes **controles de qualidade**, para assegurar que as instalações produzam remédios seguros e eficazes; um sistema de **farmacovigilância** que inclua a realização de testes de rotina em medicamentos e o alerta rápido às autoridades e ao público quando houver a detecção de remédios defeituosos; um sistema rígido de **licenciamento atacadista**; e, por fim, um processo de **monitoramento e treinamento de varejistas de medicamentos** sobre como manusear e comercializar apropriadamente os produtos.

Este artigo considerará uma série de questões importantes levantadas pelo *Relatório*. Examinará a nova terminologia proposta pelo IOM e explicará como ela diverge da terminologia utilizada pelo sistema federal dos Estados Unidos de regulamentação de fármacos. Então, apresentará outras recomendações do *Relatório* e analisará como a adoção de aspectos do sistema regulatório dos Estados Unidos poderia colaborar com a criação de um marco institucional capaz de dar suporte legal e administrativo eficaz às soluções oferecidas pelo IOM. Por fim, este artigo fará comentários sobre as opções que exigiriam cooperação com a comunidade internacional.

II. LINGUAGEM JURÍDICA COMUM

1. Rumo a uma terminologia padronizada

Um ponto central do *Relatório* do IOM é sua forte recomendação sobre a necessidade de um conjunto comum de termos que descrevam medicamentos defeituosos, cuja fabricação nacional ou importação do exterior trazem riscos aos consumidores. De acordo com o *Relatório*, a falta de consenso sobre a terminologia tem sido um grande obstáculo na luta contra um problema cujo escopo é global e cujos parâmetros são multifacetados.

O *Relatório* identifica como dificuldade fundamental a imprecisão da palavra **contrafação** como utilizada nesse contexto. A expressão refere-se adequadamente a violações de marca que infringem os direitos de propriedade intelectual dos fabricantes ou distribuidores. No entanto, tem havido uma tendência de estender essa definição para tratar de medicamentos cujos defeitos resultam de omissão dolosa ou culposa por parte dos fabricantes ou distribuidores. O termo é frequentemente utilizado no uso comum como um conceito genérico que cobre não só medicamentos falsificados, mas também defeituosos. Essa fusão inadequada tem feito certos atores enxergarem, em qualquer iniciativa contra remédios falsificados, um esforço *de facto* para se que façam cumprir os direitos de propriedade intelectual de uma maneira excessivamente ampla, em detrimento dos fabricantes nacionais de medicamentos genéricos, e, como

resultado, esses atores têm resistido às tentativas de fortalecer iniciativas antifalsificação que poderiam também ajudar a melhorar a qualidade dos medicamentos em países em desenvolvimento (IOM Report, 2013, p. 23). Portanto, a posição do IOM é a de que o termo **contrafação** deve se restringir a descrever produtos farmacêuticos que infringem as marcas registradas e que um conjunto diferente de expressões – os termos **subpadronizado** e **falsificado** – seja empregado no discurso da saúde, para lidar com medicamentos que ameacem a saúde pública.

De acordo com o *Relatório*, um medicamento subpadronizado é aquele que não atende às especificações nacionais de qualidade, mas que pode ser incluído na farmacopeia aceita e no dossiê aprovado do fabricante, por incorporar requisitos legais e regulatórios aplicáveis. Um medicamento falsificado, por outro lado, é aquele cuja identidade e/ou fonte é representada de forma mentirosa. Ademais, tanto a identidade quanto a falsidade são extensivamente delineadas, como aponta o relatório *Medicamentos falsificados podem conter os ingredientes errados em doses erradas* (original em inglês: *Falsified medicines may contain the wrong ingredients in the wrong doses Report*) (IOM Report, 2013, p. 25). Além disso, como o foco aqui deveria ser no produto em si e na ameaça que ele apresenta aos consumidores, falsidade denota uma ausência de veracidade e não necessariamente uma tentativa de enganar (esta última é uma questão a ser determinada em qualquer ação de execução legal e impactará em como o transgressor deve ser punido). Por fim, os termos **subpadronizado** e **falsificado** não são mutuamente exclusivos, pois medicamentos falsificados geralmente também são subpadronizados².

Medicamentos que infringem direitos de propriedade intelectual e que, consequentemente se enquadram apropriadamente na designação de **contrafeitos**, também podem ser subpadronizados e/ou falsificados. Como eles se enquadram em uma dessas categorias ou em ambas, a ação legal contra eles deve priorizar a ameaça que apresentam à saúde pública. Tais medidas preventivas, porém, também servirão secundariamente para proteger a integridade das marcas registradas.

A nova terminologia enquadra medicamentos falsificados e subpadronizados exclusivamente como sendo um perigo ao bem-estar dos consumidores, seja apresentando uma ameaça direta ao bem-estar, seja induzindo pessoas que precisam de ajuda médica a tomar medicação ineficaz. Assim, o foco primário

² O Relatório do IOM também reconhece o termo **medicamento não registrado**, que se aplica a medicamentos que entram no mercado sem autorização legal. Ver (IOM Report 2013, p. 17, 26-28). Tais produtos podem ser falsificados e/ou subpadronizados, mas eles também podem ser de boa qualidade.

dos termos está na saúde pública. A aplicação consistente desse uso proposto, na visão do IOM, facilitaria a comunicação clara entre reguladores, agentes aplicadores da lei e a indústria farmacêutica. Além disso, uma linguagem comum permitiria mensurações e comparações de tendências mais precisas nos níveis nacional e global.

2. Terminologia e regulação de acordo com a lei de alimentos, drogas e cosméticos

A lei federal de alimentos, drogas e cosméticos (em inglês: Federal Food, Drug and Cosmetics Act – FFDCA³) fornece a principal (mas não a única) instrumentalidade para a regulamentação de fármacos nos Estados Unidos. Por razões históricas, práticas e políticas, o estatuto concerne uma série de categorias de bens de consumo além dos medicamentos – a saber, alimentos, medicamentos, cosméticos, insumos médicos, suplementos alimentares e, mais recentemente, produtos de tabaco. Além disso, em muitos sentidos, essa lei trata de forma bem diferente itens que se enquadram separadamente nessas categorias. Assim, alimentos e suplementos alimentares com alegações de saúde estão sujeitos a um conjunto de requisitos⁴, enquanto medicamentos, que por definição têm alegações semelhantes, estão sujeitos a outro. Portanto, as definições legais aplicáveis a cada categoria têm grande importância⁵.

Algumas das disposições fundamentais dessa lei datam de 1906, quando ela foi originalmente decretada, e outras datam de 1938, quando foi ampliada de diversas formas importantes, mas manteve sua estrutura básica⁶. Os desafios da tecnologia moderna que tiveram início imediatamente após a Segunda Guerra Mundial, e continuam em um ritmo vertiginoso, ainda não inspiraram quaisquer esforços sérios para repensar, racionalizar e modernizar o estatuto, de forma sistemática, e ele se tornou altamente complicado e gigantesco. Embora muitas de suas disposições forneçam proteção eficaz à saúde pública, a FFDCA como um todo dificilmente é um modelo para exportação.

A terminologia sugerida pelo *Relatório do IOM* e discutida *supra* difere significativamente da encontrada na FFDCA. O estatuto conserva as diretivas básicas, encontradas na lei de 1906 e aplicáveis tanto aos alimentos quanto aos medicamentos, a fim de determinar o que constitui **medicamento ruim**, especificamente a adulteração do produto ou o uso indevido da marca. Para

³ Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Public Law. n.º. 75-717, 52 Stat. 1040 (1938).

⁴ FFDCA Parágrafo 403(r), 21 U.S. Code. Parágrafo 343(r).

⁵ Um produto classificado como cosmético, por exemplo, tem regulamentação muito mais leve do que um classificado como medicamento. Compare Capítulo 6 com Capítulo 5.

⁶ Para um artigo abrangente sobre a Lei de 1938, ver (Jackson, 1970).

medicamentos, isso significa a presença de uma substância suja, pútrida ou decomposta, fabricação em condições insalubres ou que não estejam de acordo com as boas práticas em voga. E, se o medicamento estiver incluído em um compêndio oficial, ele será considerado **ruim** se sua potência, qualidade ou pureza estiverem abaixo dos níveis reconhecidos pelo compêndio⁷. O uso indevido da marca inclui fatores tais como rotulagem falsa ou enganosa de qualquer modo, ou que não traga informação exigida pela lei, ou que não transmita instruções adequadas de uso⁸. A adulteração e o uso indevido de marca de medicamentos constituem violação do estatuto⁹, bem como uma série de outras ações e omissões que possam afetar a segurança ou a eficácia do produto. Estas incluem a venda de um medicamento contrafeito¹⁰, a comercialização de um novo medicamento que não foi pré-liberado por segurança ou eficácia¹¹, a recusa em permitir uma inspeção autorizada nas instalações¹² e a recusa em permitir acesso e cópia de certos documentos especificados¹³. Uma vez que a infração seja provada em um processo judicial, diversos mecanismos de execução podem ser invocados. Eles incluem a apreensão do produto, uma injunção contra futuras infrações da lei e penalidades criminais¹⁴. Além disso, o governo tem à disposição uma série de mecanismos informais, tais como recolhimento voluntário e publicidade adversa, que podem ser utilizados para induzir companhias reguladas a cumprir voluntariamente a lei (Bass, 2011, p. 769, 790-799).

Tanto importadores quanto fabricantes e distribuidores nacionais estão sujeitos a esses requisitos. Porém, em uma importante distinção, a lei trata importadores com mais rigidez do que fabricantes e distribuidores nacionais. Ela permite que o governo evite a distribuição comercial de bens importados, sob a suspeita de violação das leis do país onde foram produzidos ou de onde foram importados, ou de serem adulterados, de fazerem uso indevido de marca ou de transgredirem outras disposições da FFDCA, antes de fazer uma acusação formal ao importador perante um tribunal¹⁵. Medicamentos contrafeitos, em praticamente qualquer instância, também fariam uso indevido de marca, portanto esta disposição seria uma arma efetiva contra sua importação.

⁷ FFDCA Parágrafo 505(a)(1), 21 U.S. Code Parágrafo 351(a)(1).

⁸ FFDCA Parágrafo 502, 21 U.S. Code Parágrafo 352.

⁹ FFDCA Parágrafo 301(a), 21 U.S. Code Parágrafo 331(a).

¹⁰ FFDCA Parágrafo 301(i), 21 U.S. Code Parágrafo 331(i).

¹¹ FFDCA Parágrafo 301(d), 21 U.S. Code Parágrafo 331(d).

¹² FFDCA Parágrafo 301(e), 21 U.S. Code Parágrafo 331(e).

¹³ Id. Ibid.

¹⁴ FFDCA parágrafos 302-304, 21 U.S. Code parágrafos 332-334.

¹⁵ FFDCA Parágrafo 309, 21 U.S. Code Parágrafo 336.

A agência reguladora de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos (em inglês: Food and Drug Administration – FDA), alocada no Departamento de Saúde e Serviços Humanos (e, portanto, parte do Poder Executivo), tem autoridade para administrar a lei e o faz por meio da promulgação de regulações e da iniciação de ações informais desenhadas para assegurar a conformidade ao texto legal¹⁶. Todavia, a FDA não aplica diretamente a lei. A agência pode submeter os casos de violação ao Departamento de Justiça, que tem autoridade exclusiva para iniciar ações legais contra supostos infratores.

Como mencionado, a FFDCA trata a comercialização de um medicamento contrafeito como um ato proibido em si e por si, e não como um carregamento de medicação com uso indevido de marca ou adulterado. Medicamentos contrafeitos, suas embalagens e os itens ou substâncias empregados em sua produção estão, portanto, sujeitos a apreensão pela lei americana, e pessoas envolvidas em sua comercialização estão sujeitas a penalidades criminais¹⁷. Não utilizando somente conceitos de marca registrada, o estatuto define “medicamento contrafeito” como

[Um] medicamento com embalagem ou rotulagem que, sem autorização, porta a marca registrada, o nome comercial ou outra marca identificadora, carimbo ou insígnia, ou qualquer semelhança com estes, de um fabricante, processador, empacotador ou distribuidor que não seja de fato a instituição que fabricou, processou, empacotou ou distribuiu tal medicamento, e que, dessa forma, intenta falsamente ou representa ser o produto, ou ter sido embalado e distribuído por outro fabricante, processador, empacotador ou distribuidor.¹⁸

3. Regulação por outros estatutos

Como foi observado, a FFDCA não é o único estatuto que regula fármacos nos Estados Unidos. A FDA compartilha sua autoridade com a agência norte-americana para repressão e controle de narcóticos (no original em inglês: Drug Enforcement Administration), do Departamento de Justiça, para a aplicação da lei de substâncias controladas, que rege a fabricação e a comercialização de substâncias, incluindo fármacos legalmente comercializados, das quais os consumidores possam fazer mau uso. Uma série de leis afóra a FFDCA provê proteção geral dos direitos à propriedade intelectual e, assim, protege contra a contrafação de medicamentos. Leis contra extorsão e contrabando também

¹⁶ FFDCA Parágrafo 1003, 21 U.S. Code Parágrafo 393.

¹⁷ FFDCA parágrafos 304 (a)(2), 303 (a), 21 U.S. Code parágrafos 334 (a)(2), 333 (a).

¹⁸ FFDCA Parágrafo 201(g) (2), 21 U.S. Code Parágrafo 321.

podem ser aplicadas a contrafatos de medicamentos. Por fim, uma variedade de estatutos estaduais proíbe a comercialização de medicamentos falsificados, subpadronizados e contrafeitos.

3.1. A lei de substâncias controladas

A fabricação e a comercialização de substâncias, incluindo medicamentos, que tenham potencial para mau uso são reguladas rigidamente pela lei de substâncias controladas¹⁹ (em inglês: Controlled Substances Act). Sob este estatuto, “fazer, distribuir ou possuir” qualquer coisa utilizada para imprimir uma marca registrada ou outra marca identificadora em qualquer medicamento ou embalagem “a fim de conferir a tal medicamento uma substância contrafeita” é proibido²⁰. Essa disposição tem sido aplicada para punir a posse de uma matriz utilizada para imprimir uma marca de medicamento “quer o proprietário pretenda ou não utilizar matrizes para tal propósito”, desde que o acusado saiba que o que ele possui é capaz de criar um medicamento contrafeito²¹. A lei define o termo “substância contrafeita” em linguagem praticamente idêntica àquela usada na definição de “medicamento contrafeito” na FFDCa. Assim, ela abrange comportamentos ilícitos, tais como falsa rotulagem, que não envolvem um conceito de propriedade intelectual.

3.2. Marca registrada

Muitos medicamentos têm nomes de marca registrada e utilizam a marca ligada ao medicamento, a fim de que o público possa identificar o nome do produto em particular. Como um pesquisador apontou, “marcas registradas são a forma de propriedade intelectual mais frequentemente contrafeita” (Forzley, 2008). Conformemente, o direito dos Estados Unidos cria um amplo escopo de responsabilidade penal associado a marcas registradas contrafeitas, ao criminalizar tanto o tráfico de bens (incluindo medicamentos) e serviços que utilizam marca registrada contrafeita quanto o tráfico de rótulos contrafeitos ou outros materiais que tragam uma marca contrafeita (*e.g.*, um emblema). O Código dos Estados Unidos (em inglês: U.S. Code) sujeita as seguintes atividades a punição criminal:

Quem quer que intencionalmente trafique ou tente traficar bens ou serviços e conscientemente utilize uma marca contrafeita em ou em relação a tais bens ou serviços, ou que intencionalmente trafique ou tente traficar rótulos, fragmentos, adesivos,

¹⁹ 84 Stat. 1236, 21 U.S. Code 801 ff. (1970).

²⁰ CSA Parágrafo 403 (a)(5), 21 U.S. Code Parágrafo 843(a)(5).

²¹ *United States v. Gesualdi*, 660 F.2d 59 (2d Cir. 1981).

embrulhos, insígnias, emblemas, medalhões [. . .] caixas, recipientes, latas, estojos [. . .], documentação ou embalagens de qualquer tipo ou natureza, sabendo que uma marca contrafeita foi aplicada a eles, cujo uso tenha a probabilidade de causar confusão, causar erro ou enganar²².

Mais adiante, esta seção do Código contém uma disposição específica relacionada a medicamentos contrafeitos²³.

As penalidades para infração penal de uma marca registrada podem ser significativas. Indivíduos podem ser multados em até dois milhões de dólares e condenados a até dez anos de prisão se considerados culpados por um crime previsto no Código; réus condenados por um segundo crime podem enfrentar multas de até cinco milhões de dólares e até 20 anos de prisão. Réus corporativos podem ser multados em até cinco milhões de dólares por uma primeira infração e em até 15 milhões por uma segunda condenação.

3.3. Direitos autorais (Copyright)

Embora a violação de direitos autorais não esteja incorporada à fabricação e distribuição do medicamento contrafeito em si, outros direitos autorais associados a um produto medicamentoso em particular podem ser infringidos no processo. O estatuto de direitos autorais define o direito autoral como “obras pictóricas, gráficas ou esculturais”, para incluir “[. . .] obras de belas artes e artes gráficas e aplicadas”²⁴. Um medicamento pode ter um direito autoral associado ao seu rótulo, a sua embalagem ou aos materiais de comercialização, gerando violação de direitos autorais sempre que tais itens são contrafeitos. A infração penal pode ocorrer quando um indivíduo “infringir intencionalmente” um direito autoral para obter “vantagem comercial ou ganho financeiro privado”²⁵. Tais crimes são puníveis com multa e/ou até cinco anos de prisão para o primeiro crime e até dez anos para o segundo²⁶.

3.4. Segredos comerciais

A apropriação indevida de segredos comerciais é mais difícil de diligenciar, uma vez que, ao contrário de direitos autorais e marcas registradas, segredos comerciais não são registrados. No entanto, uma pessoa que

²² 18 U.S. Code Parágrafo 2320.

²³ 18 U.S. Code Parágrafo 2320(a)(4).

²⁴ 17 U.S. Code Parágrafo 101.

²⁵ 17 U.S. Code Parágrafo 506.

²⁶ 18 U.S. Code Parágrafo 2319.

tenha a intenção de tomar posse de um segredo comercial, que esteja relacionado a ou incluso em um produto que é produzido para ou colocado em comércio interestadual ou estrangeiro, para benefício econômico de qualquer um que não seja o proprietário dele, e pretendendo ou sabendo que o crime irá prejudicar qualquer proprietário de segredo comercial, e que conscientemente [...]:

(1) rouba ou, sem autorização, se apropria, toma, transporta ou oculta, ou por meio de fraude, artifício ou logro obtém tal informação;

(2) sem autorização copia, duplica, esboça, desenha, fotografa, baixa digitalmente, carrega digitalmente, altera, destrói, fotocopia, replica, transmite, entrega, envia, posta, comunica ou transfere tal informação;

(3) recebe, compra ou apodera-se de tal informação, sabendo que a mesma foi roubada ou apropriada, obtida ou tomada sem autorização;

(4) tenta cometer qualquer crime descrito nos parágrafos de (1) a (3); ou

(5) conspira com uma ou mais pessoas para cometer qualquer crime descrito nos parágrafos de (1) a (3), e uma ou mais dessas pessoas perpetrem qualquer ato para efetuar o objeto da conspiração, está sujeita a multa de até cinco milhões de dólares, embora réus acusados de múltiplas seções possam receber multas maiores e sentenças de prisão²⁷.

Além dos códigos penais, 45 estados e o Distrito de Columbia adotaram a lei uniforme de segredos comerciais (em inglês: Uniform Trade Secrets Act), que reforça alguns aspectos do direito de uma entidade a segredos comerciais²⁸.

3.5. RICO

A lei de organizações corruptas influenciadas por extorsão (em inglês: Racketeer Influenced and Corrupt Organizations Act – RICO) cria uma forma de

²⁷ 18 U.S. Code Parágrafo 1832.

²⁸ Uniform Trade Secrets Act With 1985 Amendments. (1985). National conference of commissioners on uniform state laws. In Annual Conference Meeting in its Ninety-Fourth Year in Minneapolis, Minnesota August 2-9. Recuperado de http://www.uniformlaws.org/shared/docs/trade%2osecrets/utsa_final_85.pdf

responsabilidade para uma pessoa ou grupo que comete dois de 35 diferentes crimes com propósitos ou resultados semelhantes²⁹. Pessoas consideradas culpadas de extorsão podem receber multas de até 25 mil dólares e/ou sentenças de até 20 anos de prisão por acusação de extorsão. Uma “atividade extorsiva” significa qualquer ato que seja passível de acusação por um ou mais crimes federais, incluindo tráfico ilegal de bens ou serviços com marcas contrafeitas e infração penal de um direito autoral³⁰.

3.6. Contrabando

Leis que proíbem o contrabando – a introdução consciente e intencional de mercadorias que deveriam ter sido faturadas ou que sejam contra a lei, ou ainda, tentativas de passar quaisquer documentos forjados por uma alfândega – podem prover outros meios de combate a medicamentos contrafeitos, que geralmente devem passar por canais ilegítimos em algum momento. A lei sobre a Pátria dos Estados Unidos (em inglês: USA Patriot Act) aumentou a sentença criminal potencial de cinco anos para 20 anos de prisão, além das penalidades originais, que incluem confisco das mercadorias contrabandeadas³¹.

3.7. Leis estaduais

Os estados norte-americanos têm autoridade paralela para aplicar padrões de saúde e segurança e geralmente atuam em conjunto com a FDA. Um contraventor pode enfrentar acusação ou outro procedimento legal sob a alegação de contravenções tanto da legislação estadual quanto da federal. Diversos estados têm definições próprias para medicamentos adulterados, que frequentemente replicam de maneira livre as regulações federais. Por exemplo, Nevada considera que um medicamento é adulterado com base em ingredientes tóxicos ou insalubres se ele:

(1) consiste, na totalidade ou em parte, de qualquer substância suja ou decomposta;

(2) foi produzido, preparado, embalado ou manuseado em condições insalubres pelas quais possa tornar-se prejudicial à saúde;

(3) for um medicamento e sua embalagem for composta, na totalidade ou em parte, de qualquer substância tóxica ou deletéria que possa produzir conteúdos prejudiciais à saúde; ou

²⁹ 18 U.S. Code Parágrafo 1961.

³⁰ 18 U.S. Code. Parágrafo 1961(1) (b).

³¹ 18 U.S. Code. Parágrafo 545.

(4) for um medicamento e carregar ou conter, para coloração apenas, um aditivo colorante que seja inseguro dentro dos parâmetros da lei federal³².

Além disso, Nevada considera que um medicamento **é adulterado** se “for apresentado como um medicamento cujo nome é reconhecido em compêndio oficial e seu poder difere, ou sua qualidade ou pureza estão abaixo, do padrão estabelecido no compêndio”³³. Nevada também considera adulterados medicamentos que foram misturados com ou substituídos por outra substância³⁴.

As leis estaduais de combate aos medicamentos contrafeitos têm duplo propósito: (1) regular negócios e (2) proteger a saúde e a segurança públicas. Para esses fins, os estados criam uma série de regulações em torno da fabricação, distribuição e também venda de medicamentos, algumas das quais podem implicar penalidades criminais se infringidas. Ademais, os estados têm seu próprio conjunto de leis penais e muitos crimes podem ser processados em nível estadual.

Na Califórnia, os códigos que regulam as atividades econômicas e de saúde contêm as leis que tratam da fabricação de medicamentos. De acordo com o código sobre as atividades econômicas, a venda, distribuição e fabricação de medicamentos perigosos no estado sem a obtenção prévia de licença estadual são proibidas³⁵. Além disso, aqueles que têm licença para fabricar e distribuir os medicamentos não podem fornecer estes produtos para quem não tenha permissão de recebê-los³⁶.

O Código de Saúde e Segurança da Califórnia (em inglês: California's Health and Safety Code) segue amplamente o código de atividades econômicas, tornando ilegal as seguintes ações:

- fabricar, vender, entregar, possuir ou ofertar para venda qualquer medicamento ou substâncias adulterados³⁷;
- “adulterar qualquer medicamento ou substância” ou “receber em comércio qualquer medicamento ou substância que sejam adulterados, ou entregar ou ofertar a entrega de qualquer medicamento ou substância”³⁸;

³² Nevada Revised Statutes Parágrafo 585.370.

³³ Nevada Revised Statutes Parágrafo 585.380.

³⁴ Nevada Revised Statutes Parágrafo 585.400.

³⁵ California Business and Professional Code Parágrafo 4160.

³⁶ California Business and Professional Code Parágrafo 4163.

³⁷ California Health and Safety Code Parágrafo 111295.

³⁸ California Health and Safety Code Parágrafo 111300-05.

- fabricar, vender, entregar, possuir ou ofertar para venda qualquer medicamento ou substância que façam uso indevido de marca (ou fazer uso indevido de marca em qualquer medicamento ou substância)³⁹;
- receber em comércio qualquer medicamento ou substância que façam uso indevido de marca ou entregar ou ofertar a entrega de qualquer medicamento ou substância, ou alterar, adulterar, destruir, obliterar ou remover o rótulo ou qualquer parte da rotulagem de qualquer medicamento ou substância se tal resultar no uso indevido da marca do medicamento ou substância⁴⁰; ou
- remover, vender ou disponibilizar um alimento, medicamento, substância ou cosmético retidos ou embargados, sem a permissão de um agente autorizado do departamento ou da justiça⁴¹.

Ademais, o Código de Saúde e Segurança da Califórnia contém sanções baseadas no tipo de atividade. Sanções iniciais por violação às normas acima se limitam a uma multa de mil dólares e/ou até um ano de prisão, a não ser que o produto tenha sido embargado ou que a violação ocorra após uma condenação sob esta mesma seção, caso em que a multa pode ser aumentada para dez mil dólares⁴².

Similarmente à Califórnia, a Flórida usa seus códigos de atividades econômicas e de saúde para abordar a contrafação de medicamentos. A fim de alcançar o máximo de violações de contrafação possível, a legislatura do estado redigiu um estatuto que pode ser interpretado muito amplamente; ele proíbe “perpetrar qualquer ato que ocasione um medicamento [...] se tornar um medicamento contrafeito [...] ou vender, distribuir ou possuir para venda um medicamento contrafeito”⁴³. O estado também regulamenta “[a] fabricação, reembalagem, venda, entrega ou posse ou oferta para venda de qualquer medicamento [...] que seja adulterado ou que faça uso indevido de marca ou que, de outro modo, tenha sido considerado impróprio para o uso humano ou animal”⁴⁴. A Flórida proíbe especificamente “[a] adulteração ou o uso indevido de marca de qualquer medicamento”⁴⁵ ou “o recebimento [...] entrega ou entrega ofertada, venda, distribuição, compra, comércio, posse ou oferta”⁴⁶ de qualquer medicamento adulterado ou que faça uso indevido de marca.

³⁹ California Health and Safety Code Parágrafo 111440-45.

⁴⁰ California Health and Safety Code Parágrafo 111450-55.

⁴¹ California Health and Safety Code Parágrafo 111865.

⁴² California Health and Safety Code Parágrafo 111825.

⁴³ Florida Statutes Parágrafo 495.001(8).

⁴⁴ Florida Statutes Parágrafo 495.001(1).

⁴⁵ Florida Statutes Parágrafo 495.001(2).

⁴⁶ Florida Statutes Parágrafos 495.001(3)-(4).

A seção penal da Flórida trata certas violações como contravenções (aplicando uma sentença potencial de até 60 dias de prisão e multa de até 500 dólares), exceto se forem cometidas conscientemente ou cometidas em conjunto com uma violação dos requisitos de origem de medicamentos, caso em que são tratadas como crime grave (com prisão máxima de cinco anos e multa de até cinco mil dólares)⁴⁷.

III. RASTREAMENTO E MONITORAMENTO

Desejando proteger seus produtos de impostores que praticam preço mais baixo, os fabricantes de medicamentos desenvolveram tecnologias sofisticadas para rastrear e monitorar os remédios no percurso do comércio. Agora, os governos começam a levar a sério a fundamental tarefa de assegurar a cadeia de produção e distribuição de medicamentos e componentes de medicamentos, como um método de prevenção de distribuição de fármacos defeituosos. Tais esforços tornaram-se ainda mais importantes na medida em que os mercados globalizados e um maior acesso a medicamentos e componentes medicamentosos – por meio de fontes inconventionais tais como farmácias estrangeiras e a *internet* – possibilitaram que produtos falsificados e subpadronizados entrassem no mercado mais livremente (Cappiello, 2006, p. 277, 279).

Hoje, uma série de mecanismos tecnológicos pode ser usada para rastrear e monitorar medicamentos. Eles incluem identificação por radiofrequência (RFID), item de segurança usado pelos reguladores e pela indústria – com um custo adicional relativamente baixo –, para monitorar carregamentos de medicamentos ao longo da cadeia de suprimentos, desde o fabricante até o consumidor (Cappiello, 2006, p. 283). A RFID e outros instrumentos monitoram a movimentação de mercadorias e identificam um produto com um fabricante ou carregamento específicos. A indústria usa os chamados programas de *pedigree* e alguns estados os exigem como itens essenciais para o licenciamento atacadista e nos sistemas de rastreamento e monitoramento. São soluções que se tornaram mais factíveis e úteis com os avanços da tecnologia, mas que muitas vezes não têm suporte legal.

A tecnologia de rastreamento e monitoramento envolve custos, mas os benefícios sociais a serem obtidos com eles em termos de prevenção de perdas parecem fazer tais gastos valerem a pena. A prudente imposição de taxas aos usuários do sistema regulatório (*i.e.* entidades reguladas) pode ser uma maneira de reduzir esses custos.

⁴⁷ Florida Statutes Parágrafos 495.0691(2)-(3); 775.082-.083.

1. Lei federal

Legislação federal recente codificou os esforços dos estados e da indústria para “minimizar o risco de que medicamentos sejam contaminados ou de que produtos falsos cheguem às prateleiras das farmácias” (MacDonald, 2013). A lei de segurança e qualidade de drogas (em inglês: Drug Quality and Security Act), regulamentada em novembro de 2013, encarrega a FDA de desenvolver um meio de monitorar produtos medicamentosos ao longo da cadeia de suprimentos. A FDA declarou que, nos próximos quatro anos, as companhias farmacêuticas terão de acrescentar números de série em todas as embalagens, que devem ser substituídos por códigos eletrônicos em um prazo de dez anos (MacDonald, 2013). O projeto de um sistema de codificação eletrônica e interoperável aumentará a capacidade da FDA de detectar e remover medicamentos falsificados da cadeia de suprimentos (FDA – Food and Drug Administration, 2014).

Enquanto isso, a agência publicou uma orientação sobre os passos intermediários para proteger os consumidores (FDA – Food and Drug Administration, 2012). A partir de 1º de janeiro de 2015, participantes do setor (fabricantes, indústrias de embalagem, distribuidores atacadistas ou distribuidores) deverão notificar sobre produtos que suspeitam serem ilegítimos.

Essa diretriz representa uma melhora marcante no antigo regulamento da FDA, relativamente frouxo, sobre cadeias de suprimento farmacêuticas. Antes da lei de 2013, a agência abordou a questão por meio da FFDCA, que estabelece padrões que devem ser obedecidos por todos os produtos farmacêuticos antes de entrarem nos Estados Unidos e que exige que todos eles utilizem código de barras para identificar sua origem e seu percurso de distribuição (Cappiello, 2006, p. 285). No entanto, funcionários do governo e consumidores rapidamente descobriram que fabricantes ilícitos sofisticados tinham a tecnologia para criar tais códigos de barras. Antes da aprovação da lei de qualidade e segurança de drogas, a FDA tinha recomendado que todos os fabricantes de medicamentos incorporassem a tecnologia RFID até 2007.

A agência considera o sistema de rastreamento e monitoramento uma abordagem melhor do que o sistema de *pedigree*, que apenas documenta cada venda ou transação do produto. Em contraste, a autenticação do rastreamento e monitoramento permite a uniformização destas atividades, ao exigir a participação de todas as entidades da cadeia de suprimentos e ao criar um número de série único para cada embalagem (FDA – Food and Drug Administration, 2012).

2. Leis estaduais

2.1. Leis de E-Pedigree da Califórnia

A Califórnia já havia sancionado um conjunto separado de disposições mirando medicamentos contrafeitos antes da aprovação da lei de qualidade e segu-

rança de drogas. De acordo com o direito da Califórnia: (1) todos os atacadistas devem fornecer um *pedigree* antes de vender, comercializar ou transferir um medicamento prescrito e (2) todos os atacadistas e farmácias devem receber um *pedigree* (registro eletrônico que rastreia cada mudança na propriedade de um medicamento em particular), antes de adquirir um medicamento prescrito (Department of Consumer Affairs Board of Pharmacy.(a)). Porém, a implementação de tais requisitos foi postergada e o total cumprimento, por parte tanto de atacadistas quanto de farmácias, não será exigido até julho de 2017 (Department of Consumer Affairs Board of Pharmacy.(b)). Além disso, a recente aprovação da legislação federal deve antecipar esses requisitos ou, pelo menos, tornar o estatuto redundante (MacDonald, 2013).

IV. QUALIDADE NA FABRICAÇÃO

A FDA empreendeu uma série de abordagens regulatórias para monitorar a qualidade e a segurança dos medicamentos antes que eles cheguem ao mercado. A mais importante delas é relativa a práticas de produção que ajudam a assegurar que o processo de fabricação esteja de acordo com os padrões atuais.

1. Qualidade na fabricação

Os requisitos de boas práticas atuais de fabricação (em inglês: *current good manufacturing practice* – CGMP) são a base desse panorama regulatório (Cra-cov, 2011, p. 329-333). Também existe um Código de CGMP da Organização Mundial da Saúde (OMS), que muitos países adotaram em seu direito nacional.

1.1. Regulamentações da FDA

A FDA utiliza-se da autoridade garantida pela FFDCA para sancionar regulamentações substanciais que criam requisitos de CGMP específicos com força de lei⁴⁸. Tais regulações “criam a espinha dorsal” das melhores práticas de produção de medicamentos e ajudam a garantir a qualidade dos produtos medicamentosos (Sanzo, 2013, p. 15). Os regulamentos de CGMP da agência definem padrões mínimos, incluindo requisitos para métodos, instalações e controles usados ao longo de todo o processo de fabricação (FDA – Food and Drug Administration, 2012). Além disso, a palavra **atual** sugere a “expectativa [da FDA] de que a indústria [irá] melhorar e modernizar as técnicas e os controles de fabricação se necessário” (Sanzo, 2013, p.15).

As regulamentações pertinentes às práticas de fabricação cobrem todos os aspectos da produção, embalagem e distribuição. Também incluem regula-

⁴⁸ A autoridade da FDA de promulgar regulações que tenham força de lei deriva da FFDCA, Parágrafo 701(a), 21 U. S. Code Parágrafo 371(a).

ções ligadas à organização e pessoal, prédios e instalações, equipamentos, controle de componentes medicamentosos, controles de produção e processos, controles de embalagem e rotulagem, estocagem e distribuição, conteúdos, registros e relatórios laboratoriais, bem como a devolução de produtos medicamentosos⁴⁹.

A FDA assegura o cumprimento das boas práticas de fabricação de diversas maneiras. Primeiro, a agência analisa a conformidade de um fabricante com a CGMP como parte de um processo de aprovação para aplicações mercadológicas de novos medicamentos e medicamentos genéricos (FDA – Food and Drug Administration, 2012). Os inspetores da FDA verificam a conformidade ao determinar se a empresa atende aos requisitos estabelecidos pelas regulamentações. Depois, a agência pode emitir uma carta de alerta ou iniciar outras ações regulatórias contra a companhia que não estiver de acordo com a CGMP⁵⁰.

1.2. Orientação da FDA

Além das regulamentações que desenvolve, publica e executa, a FDA tem criado diversos documentos de orientação que representam seu atual pensamento sobre assuntos específicos. Eles não são vinculantes para a agência ou para o público, e os fabricantes têm permissão para utilizar abordagens alternativas àquelas delineadas nesses documentos, desde que estejam em conformidade com a regulação aplicável.

A FDA publicou guias para orientação sobre uma série de tópicos relacionados à CGMP. Entre outros itens, esses documentos sugerem as melhores práticas e estratégias inovadoras relativas à fabricação de medicamentos. Por exemplo, uma dessas orientações está relacionada ao uso de Tecnologia Analítica de Processos, um “sistema para projetar, analisar e controlar a fabricação” que mensura “atributos críticos de qualidade e desempenho de matérias-primas e produtos intermediários durante o processo de fabricação” (FDA – Food and Drug Administration, 2004). Tal sistema é uma alternativa ao teste por lotes e, de acordo com a agência, fornece um meio de estabelecer a qualidade no processo de fabricação de medicamentos.

1.3. Desenvolvimentos legais

Com o avanço das tecnologias e o aumento da complexidade da cadeia produtiva, tanto a FDA quanto o Congresso exploraram métodos para melhorar a

⁴⁹ 21 Code of Federal Regulations Parágrafo 211.

⁵⁰ Id. A FFDCA afirma que um medicamento é adulterado se seu processo de fabricação não está em conformidade com as atuais boas práticas de produção. FFDCA Parágrafo 501(a)(1), 21 U.S. Code Parágrafo 351(a)(1).

qualidade da fabricação de medicamentos. Um resultado foi a recente extensão, por parte do Congresso, da autoridade da FDA sobre fornecedores de medicamentos – um reconhecimento de que a produção de medicamentos para o mercado americano expandiu-se, muito além dos Estados Unidos e da Europa, para locais onde diversas empresas americanas agora têm instalações fabris e, conseqüentemente, os produtos resultantes estão sujeitos à fiscalização e à autoridade dos Estados Unidos. Isso levou a agência a expressar preocupações significativas em relação à qualidade dos fornecedores (Sanzo, 2013, p. 15).

Após uma série de cartas de alerta sobre as deficiências de CGMP nos Estados Unidos e no exterior, emitidas pela agência ao longo de vários anos, o Congresso reagiu em 2012, ao expandir a autoridade da FDA para incluir “a implementação de supervisão e controles sobre a fabricação de medicamentos, a fim de assegurar a qualidade, incluindo gerenciamento de risco e definição de segurança para matérias-primas e materiais utilizados na produção de medicamentos e de produtos medicamentosos finais”⁵¹. Como resultado, a agência agora exige que os fabricantes tenham acordos de qualidade com seus fornecedores, o que assegura uma ampla designação de responsabilidades, controles laboratoriais e requisitos específicos para produtos.

V. FARMACOVIGILÂNCIA

Após a aprovação pela FDA e a introdução no mercado, fármacos fabricados nos Estados Unidos continuam sujeitos a um esquema regulatório de múltiplas camadas a fim de que sua qualidade e segurança sejam asseguradas. O termo que a FDA utiliza para “todas as atividades científicas e coleta de dados, relativas à detecção, avaliação e compreensão de eventos adversos” que tratem de medicamentos é **farmacovigilância** (FDA – Food and Drug Administration, 2005). O entendimento que a agência faz do conceito segue a definição utilizada pela OMS (Faden, Milne, 2008, p. 683).

1. Abordagens regulatórias

A estrutura estatutária e as atuais regulamentações da FDA relativas à farmacovigilância cobrem diversas e amplas áreas, tais como vigilância pós-mercado, gerenciamento de risco e obrigatoriedade de continuar testando os medicamentos depois de sua aprovação e entrada no mercado. Para os propósitos deste artigo, o primeiro item é o mais relevante, e os outros dois merecem breve menção. O programa regulatório cobre diferentes aspectos, tais como vigilância pós-mercado, gerenciamento de risco e pesquisa pós-aprovação (Faden, Milne, 2008, p. 686–689).

⁵¹ Id. Citando Public Law nº 112-144 (9 de julho, 2012).

1.1. Vigilância pós-mercado

A vigilância pós-mercado envolve a notificação de experiências adversas com medicamentos. A FDA tem interpretado de maneira bastante ampla uma disposição da FFDCA que confere à agência autoridade para exigir que fabricantes de novos medicamentos aprovados “façam tais notificações” conforme a agência julgar necessário⁵³, e que, por regra, eles notifiquem a agência de quaisquer “experiências adversas inesperadas com o medicamento” das quais tomem ciência⁵³. Isso se aplica indistintamente a todos os novos medicamentos no mercado.

1.2. Gerenciamento de risco

Emendas feitas à FFDCA em 2007 criaram um novo sistema de gerenciamento de risco para determinados novos medicamentos⁵⁴. Elas obrigam o promotor que busca aprovação de um novo produto com alto nível de risco a apresentar uma Estratégia de Avaliação e Mitigação do Risco (EAMR) com o objetivo de assegurar que os benefícios do medicamento se sobreporão aos seus riscos ao longo de sua permanência no mercado. A EAMR pode incluir monitorização de pacientes, certificação de farmácias que distribuem o medicamento e inclusão de pacientes nos registros⁵⁵.

1.3. Teste pós-mercado

Um componente adicional da autoridade da FDA em farmacovigilância é a capacidade de requisitar que fabricantes de medicamentos empreendam pesquisas pós-aprovação (em inglês: post-approval research – PAR) para melhorar “o conhecimento sobre a segurança, eficácia ou qualidade de um medicamento” (Faden, Milne, 2008, p. 686). Após a FFDCA, a FDA passou a poder requisitar esse tipo de pesquisa à empresa, sempre que julgue apropriado com o objetivo de (1) avaliar um risco conhecido, (2) avaliar indícios de um risco grave e (3) identificar risco grave inesperado com base nos dados disponíveis. Antes que a PAR possa ser requisitada, relatórios de vigilância de rotina devem justificar a avaliação adicional (Faden, Milne, 2008).

2. Abordagem global e bilateral da farmacovigilância

Devido à mundialização da indústria farmacêutica, é cada vez maior a necessidade de uma abordagem global à farmacovigilância. Um estudo apon-

⁵³ FDCA Parágrafo 505(k)(1), 21 U.S. Code Parágrafo 355(k)(1).

⁵³ 21 Code of Federal Regulation Parágrafo 314.80.

⁵⁴ FFDCA Parágrafo 505-1, 21 U.S. Code Parágrafo 355-1.

⁵⁵ Ver FFDCA Parágrafo 505-1(f)(3), 21 U.S. Code Parágrafo 355-1(f)(3).

ta que, ao longo dos últimos 20 anos, tem havido “uma pressão constante no sentido de uma harmonização global das definições e dos padrões nos relatórios de segurança” (Castle, Kelly, 2008, p. 601). O Uppsala Monitoring Center, centro colaborativo para monitoramento de medicamentos da OMS, é um ótimo exemplo dos esforços globais. Ele funciona em conjunto com a própria OMS e com 136 países que atualmente fazem parte do programa (WHO – World Health Organization, 2014). A FDA também participa de abordagens bilaterais. Recentemente, em fevereiro de 2014, a agência anunciou sua intenção de fortalecer a colaboração com a Agência Europeia de Medicamentos ao aumentar as discussões sobre farmacovigilância. A FDA vê essa parceria como uma parte importante de suas tentativas de “harmonizar os esforços para manter os medicamentos seguros, independentemente da localização” (FDA – Food and Drug Administration, 2012).

VI. LICENCIAMENTO ATACADISTA

1. Lei federal

A FFDCA estipula que (1) todas as entidades envolvidas na distribuição atacadista de medicamentos prescritos devem, primeiro, serem licenciadas em cada estado onde distribuem medicamentos e (2) a FDA deve estabelecer padrões mínimos para o licenciamento, os quais devem definir requisitos para estocagem e manuseamento de produtos, além de regras para o estabelecimento e a manutenção de registros da distribuição de medicamentos⁵⁶.

As regulações da FDA exigem requisitos mínimos de informação e qualificação para concessão de licença, tais como informações básicas relativas ao negócio e considerações sobre a experiência do requerente, condenações prévias, conformidade com a lei e escolaridade dos envolvidos na administração do negócio⁵⁷. As orientações da agência apontam especificamente que “[a] autoridade estatal de licenciamento deve ter o direito de negar uma licença ao requerente, se entender que a concessão de tal licença não tenha interesse público”⁵⁸.

Além disso, as regulamentações federais fornecem padrões detalhados para as leis estaduais de licenciamento, incluindo requisitos para instalações, segurança, estocagem, normas e procedimentos, registro e conformidade com todas as leis federais, estaduais e municipais⁵⁹.

⁵⁶ FFDCA Parágrafo 503(e)(2), 21 U.S. Code Parágrafo 353(e)(2).

⁵⁷ 21 Code of Federal Regulation Parágrafo 205.5-7.

⁵⁸ 21 Code of Federal Regulation Parágrafo 205.6.

⁵⁹ 21 Code of Federal Regulation Parágrafo 205.50.

2. Exemplos de leis estaduais e municipais

As leis estaduais de licenciamento são o ponto central da estrutura regulatória que governa a autorização para distribuidores atacadistas de medicamentos. Além das exigências federais, alguns estados impõem requisitos adicionais, enquanto outros acrescentam poucas regulamentações e orientações adicionais. Abaixo, exemplos de exigências estaduais.

2.1. Indiana

O estado de Indiana exige que distribuidores atacadistas de medicamentos obtenham o *status* de distribuidor atacadista acreditado verificado (em inglês: Verified Accredited Wholesale Distributors – VAWD) por meio da Associação Nacional de Conselhos de Farmácia, além de uma licença de distribuidor atacadista de medicamentos (Who needs a wholesale drug distributor license). Essa acreditação é exigida de qualquer atacadista que distribua, para ou dentro de Indiana, medicamentos que exijam prescrição e que apresentem potencial de gerar dependência.

2.2. Carolina do Norte

A Carolina do Norte exige que “cada distribuidor atacadista dedicado à distribuição atacadista de medicamentos prescritos [na Carolina do Norte] obtenha uma licença [...] para cada localidade de onde medicamentos prescritos são distribuídos e renove anualmente cada licença” (Drug Program. North Carolina Wholesale Prescription Drug Distributor Laws). Tais autorizações podem cobrir múltiplos prédios e múltiplas operações dentro de uma única localidade.

O estado também pode estender a autorização a um atacadista extraestadual, com base na reciprocidade em que (1) os requisitos da licença extraestadual são substancialmente similares e (2) o outro estado dá tratamento recíproco em suas próprias leis⁶⁰.

2.3. Texas

O Texas exige pouco além dos regulamentos federais. As regulamentações estaduais definidas no Código Administrativo do Texas parecem adotar as disposições federais sobre distribuição sem quaisquer exigências adicionais substanciais⁶¹.

⁶⁰ North Carolina Code, Artigo 12A, Sec. 106–145.3.

⁶¹ Texas Administrative Code. Recuperado de: [http://info.sos.state.tx.us/pls/pub/readtac\\$ext.TacPage?sl=T&app=9&p_dir=N&p_rloc=128947&p_tloc=&p_ploc=1&pg=33&p_tac=&ti=25&pt=1&ch=229&rl=251](http://info.sos.state.tx.us/pls/pub/readtac$ext.TacPage?sl=T&app=9&p_dir=N&p_rloc=128947&p_tloc=&p_ploc=1&pg=33&p_tac=&ti=25&pt=1&ch=229&rl=251)

VII. VENDA DE MEDICAMENTOS E A INTERNET

1. Leis federais

A FDA regulamenta as vendas de medicamentos por farmácias tradicionais. Antes de receber um medicamento prescrito, os pacientes consultam um profissional da saúde licenciado, que determina o tratamento apropriado a ser seguido e prescreve uma medicação aprovada pela agência. Assim que o paciente a recebe, a receita médica é preenchida por um farmacêutico que trabalha em uma farmácia autorizada, que por sua vez cumpre os padrões de práticas definidos pelo estado (Yoo, 2001, p. 57, 63). Além disso, de acordo com a FFDCA, a FDA tem autoridade para instaurar processo contra empresas, médicos ou farmacêuticos que importam, vendem ou distribuem medicamentos adulterados, novos medicamentos não aprovados ou medicamentos contrafeitos. (Alexander, 2006).

Com o avanço da *internet* e do comércio eletrônico nos últimos 20 anos, porém, as agências federal e estaduais enfrentaram questões regulatórias inquietantes relativas a farmácias *online*, um segmento de vendas de fármacos de rápido crescimento (Alexander, 2006). Tais farmácias virtuais apresentam especial perigo de fornecer medicamentos falsificados e subpadronizados, pois frequentemente enviam medicamentos pelas fronteiras nacionais e são mais difíceis de serem reguladas. Embora as regulamentações atuais pareçam exigir o mesmo estabelecimento de uma relação médico-paciente antes que qualquer medicamento prescrito seja entregue, “é quase impossível fazer valer essa exigência em relação às farmácias da *internet*” (Alexander, 2006). A tais dificuldades, soma-se o reconhecimento por parte da FDA de que *websites* enganosos são difíceis de monitorar e mais complexos de rastrear do que *websites* legítimos de farmácias (Alexander, 2006).

A lei de proteção ao consumidor de farmácias *online* (em inglês: Online Pharmacy Consumer Protection Act), de 2008, buscou reparar uma série de lacunas regulatórias em relação a farmácias *online*. Esse novo dispositivo prevê que as farmácias da *internet* devem demonstrar conformidade com a legislação federal, aderirem aos requisitos de aprovação de cada estado onde oferecem entrega, distribuição ou fornecimento de substâncias controladas, bem como proverem certas informações e notificações⁶². No entanto, a lei não aborda especificamente medicamentos falsificados ou subpadronizados.

A FDA implementou uma série de ações administrativas para regulamentar as vendas de medicamentos prescritos. Além de instar a implementação de pro-

⁶² Public Law n° 110-425.

gramas de rastreamento e monitoramento, a agência alertou os consumidores sobre os perigos de comprar medicamentos *online*, tanto em *websites* que se apresentam como varejistas legítimos dos Estados Unidos quanto em outros que alegam ser farmácias canadenses. A FDA aponta que “medicamentos ofertados nesses *sites* frequentemente são roubados ou contrafeitos” (FDA – Food and Drug Administration, 2014).

2. Leis estaduais

Além de definirem requisitos para a aprovação de estabelecimentos farmacêuticos, muitos estados aprovaram regulamentos que tratam de farmácias e, em específico, de medicamentos contrafeitos, particularmente no que se refere a notificar quaisquer casos de medicamentos contrafeitos.

2.1. Wyoming

As regulações no estado de Wyoming contêm uma disposição específica sobre medicamentos contrafeitos que exige:

um procedimento para identificar, investigar e reportar discrepâncias significativas no inventário de medicamentos prescritos, que envolvam contrafação, suspeita de contrafação, contrabando ou suspeita de contrabando no inventário, e a notificação de tais discrepâncias dentro de dez (10) dias úteis ao conselho e/ou à agência federal ou estadual competente a partir da descoberta de tais discrepâncias⁶³.

2.2. Maryland

Maryland também exige que as farmácias “mantenham um sistema de notificação de contrabando ou de suspeita de contrabando de medicamentos ou substâncias [...] ou atividades” ao Conselho de Farmácia e à FDA⁶⁴.

VIII. DESENVOLVENDO UM FORTE FUNDAMENTO JURÍDICO – OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Cada uma das soluções defendidas pelo IOM e discutidas no artigo são funções específicas que um órgão regulador deve integrar a sua operação de rotina. Individualmente, cada uma é um elemento importante do sistema ou da estrutura geral de regulação. O escopo e a efetividade de tais soluções são limitados em termos dos agentes ou transações ou outros pontos de vulne-

⁶³ Wyoming Rules and Regulations AP PHAR Ch. Parágrafo 15(f).

⁶⁴ Code of Maryland 10.34.22.07(A)(6).

rabilidade de cada alvo do sistema regulatório. Além do mais, o alcance de cada órgão de saúde e seu departamento farmacêutico pode não ser grande o suficiente para capturar agentes ou transações que estejam fora de sua autoridade legal. Portanto, além dos detalhes de como cada solução é técnica e praticamente conduzida, quando avaliadas em relação ao sistema existente, torna-se importante considerar tanto sua orquestração dentro do marco regulatório quanto a natureza dos atos regulatórios e sua implementação. Por exemplo, algumas ações podem ser prontamente conduzidas apenas pelo órgão regulador, ou pode ser necessário implementar soluções em conjunto com outra entidade do governo nacional ou com um agente privado, ou ainda, com uma instituição internacional. E, da perspectiva do direito, um forte fundamento jurídico que apoie todo o sistema regulatório, combinado a uma liderança política, é essencial. O resultado final é um conjunto de mecanismos jurídicos e técnicos que forma um marco regulatório, a fim de assegurar a qualidade, a segurança e a eficácia de produtos medicinais licenciados (autorizados) e de autorizar a retirada ou remoção de produtos medicamentosos inseguros e/ou ilícitos do mercado.

1. Critérios básicos

Como há poucas, senão nenhuma, diretrizes para a legislação farmacêutica nacional, esta curta exploração dos critérios para moldar a orquestração de tais soluções pode ser útil. Tais critérios derivam da ideia de que é melhor sustentar um sistema regulatório geral, e igualmente qualquer sistema, de prevenção de medicamentos falsificados e subpadronizados dentro de um *continuum* jurídico. A ideia de *continuum* jurídico é formada por disposições legais que permitem que o regulador aplique requisitos legais e de qualidade em produtos medicinais com consequências e procedimentos de não conformidade relevantes. Estes requisitos são apoiados por ações penais contra crimes, conforme definido pelo direito nacional, e sua execução é bem administrada pela polícia, pelas agências alfandegárias e pelos tribunais. Por fim, como o problema pode ser resultado de atividade criminal organizada com escopo nacional e internacional, há leis e agências executivas específicas, entre as quais deve haver coordenação prática e jurídica. Nenhuma opção é sugerida aqui; pelo contrário, esta seção apresenta outras considerações para que um sistema com funcionamento ideal possa ser criado no contexto de cada país. Em outras palavras, um passo importante do processo de decisão é determinar a natureza jurídica ideal para cada solução, que pode ser traçada de acordo com legislação substantiva ou subsidiária, com escopo internacional ou nacional, ou de maneira específica para cada setor, como parte do mandato legal do ministério da saúde ou outro, coordenada por uma organização internacional ou nacional, submetida ao **hard law** ou ao **soft law** e aplicada por leis civis, penais ou administrativas.

2. A necessidade do envolvimento de diferentes setores governamentais e de ferramentas jurídicas

A questão mais fácil é qual ramo do governo deve ter um papel principal. Na maioria dos casos, o regulador de produtos farmacêuticos é o principal responsável por assegurar a integridade do suprimento de medicamentos. Independentemente de que outras decisões sejam tomadas, essa entidade sempre estará envolvida. No entanto, seu papel em relação a outros braços do governo precisa ser esclarecido, para que se determine o que o regulador executa, em comparação com o papel de outros órgãos e agências de execução da lei. Cada um tem sua contrapartida no campo internacional, onde os ministérios de relações exteriores e, quicá a justiça, têm um papel auxiliar, quando não principal. Rastreamento e monitoramento e licenciamento de distribuição são duas soluções que não podem ser completamente executadas sem o envolvimento de outros setores, tais como comércio e alfândega. Até mesmo governos estaduais e municipais ou de províncias podem estar envolvidos – e estão em uma estrutura federativa, como nos Estados Unidos. Como apontado, cada estado tem um papel fundamental no registro dos participantes do comércio e no cumprimento de quaisquer requisitos para licenciamento do atacado. Uma visão clara de quais são os papéis e as responsabilidades de cada divisão governamental – qual é a principal autoridade legal, seu objetivo e competência – facilitará uma análise ampla sobre como implantar tais soluções com o necessário suporte jurídico ideal.

A rede de segurança de produtos resulta de uma combinação entre requisitos técnicos e um sistema legal e regulatório que os façam serem cumpridos. Eles estão entrelaçados: os objetivos dos padrões técnicos podem ser frustrados na ausência de um mecanismo jurídico que os aplique. Portanto, outra escolha importante é entre o *soft law* e o *hard law*; decisão que surge quando considerados os padrões técnicos e sua criação, aperfeiçoamento e cumprimento. Aqui, estão disponíveis regulamentações administrativas, também chamadas de legislação subnacional, códigos e diretrizes. A vantagem que esses dispositivos apresentam é a flexibilidade quando uma mudança se faz necessária, uma vez que são estabelecidos por corpos técnicos ou pelo ministério da saúde, em vez do parlamento. A farmacovigilância é uma área baseada em competências e requisitos técnicos, tais como a competência de bons laboratórios para atestar (ou confirmar) o respeito (ou a obediência) aos requisitos de uma farmacopeia específica. Embora tais requisitos técnicos sejam de competência do regulador, códigos, padrões e orientações precisam se enquadrar em disposições legais suficientes, que incluam os resultados da não conformidade.

Para definir requisitos técnicos, cada país deve levar em conta seu sistema jurídico. Mais de um padrão ou referência técnica pode fazer parte de um sistema completo e todos ou alguns itens podem precisar ser incorporados por

uma exigência do **hard law**, tais como a autorização comercial ou o padrão de operação de um fabricante autorizado de medicamentos. A boa vontade para cumpri-los deve estar presente entre a maior parte dos operadores e, certamente, entre fabricantes e fornecedores preocupados com sua reputação. Mas há momentos em que mesmo um fabricante correto pode falhar – e, claro, há os incorretos. Infelizmente, as regras não são para os que as cumprem, e sim para os que não as cumprem.

Uma vez que os padrões técnicos estejam definidos e que os requisitos estejam enquadrados em leis **positivas** suficientes que os façam cumprir, a próxima questão a ser explorada é em que momento procedimentos administrativos, civis e penais divergem em relação a ações de execução e sanções. Nesse ponto, novamente as leis fundamentais de cada país determinam o que pode ser aplicado; a retirada de uma autorização pode ser ato do regulador, assim como a imposição de uma penalidade financeira ou interdição. Essas penalidades e sanções também podem ser consideradas civis ou administrativas na tipologia jurídica. Quando a consequência é a prisão, a questão torna-se penal. Começa a surgir um consenso global sobre quais comportamentos seriam criminosos, por meio de definições encontradas no Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (sigla em inglês: TRIPS) e na Convenção Medicrime Europeia (WTO – Word Trade Organization). O TRIPS exige, por exemplo, que os membros da Organização Mundial do Comércio (OMS) tratem a venda comercial de bens contrafeitos como crime na legislação nacional (Forzley, 2012, p. 11-14). A lei dos Estados Unidos é consistente com essa exigência⁶⁵. A Convenção Medicrime Europeia define medicamentos subpadronizados, ilegais, contrafeitos e falsificados; delinea os crimes relacionados a tais produtos médicos; e vai além, expandindo seu escopo para medicamentos veterinários (Council of Europe, 2011).

Por fim, um país deve decidir se vai se associar a tentativas globais ou regionais de se chegar a uma solução. Atualmente, modelos de aplicação e de controle global são tema de muito debate, dada a dificuldade de se aplicar leis e padrões em um mundo globalizado (Krahmann, 2003, p. 323). O problema tem escopo transnacional, com muitos agentes operando no domínio mundial. Independentemente do modelo de controle global, até mesmo estes agentes requerem maneiras de **aplicar** a estrutura existente, ou pelo menos de incentivar que se atenda aos seus requisitos. A aplicação não precisa ser por parte de um agente governamental nem mesmo ter natureza jurídica tradicional, como um processo penal. O mercado pode fazer isso pela perspectiva de perda de reputação ou lucro. Para essa solução, é essencial considerar qual é o mecanismo jurídico e/ou regulatório ideal. É ideal uma convenção ou código internacional/regio-

⁶⁵ 18 U.S. Code Parágrafo 2320.

nal/bilateral, ou será suficiente uma legislação/regulamentação ou código nacional? Um código global tem a vantagem de que, a partir dele, qualquer país pode moldar disposições em nível nacional, sem precisar organizar uma expertise técnica que a formulação de um código envolveria. Existem opções no Artigo 21 (d) da Constituição da OMS para uma regulação ou um código de práticas, particularmente para produtos farmacêuticos movimentados no comércio internacional⁶⁶.

Enfim, um país escolherá quais soluções se enquadram em seu perfil e, então, determinará como aplicá-las, de acordo com as opções do **hard law** e do **soft law**, nos níveis nacional, regional ou internacional, de forma que o resultado seja um conjunto de ações e uma abordagem multissetoriais e funcionais que ajudem a proteger contra aqueles que envenenam o suprimento mundial de medicamentos.

Agradecimentos

Os autores agradecem Anna Stoto, Mark Iozzi e Daniel Hougenobler pelas valiosas contribuições à pesquisa e à redação deste artigo. Os autores também afirmam que, embora a Universidade de São Paulo e o Cepedisa tenham recebido financiamento da Pharmaceutical Research and Manufacturers of America para este projeto, os pontos de vista deste artigo são inteiramente independentes.

Referências

- Alexander, Ann M. (2006). Buying drugs over the internet: who is regulating pharmacies on the World Wide Web. *Syracuse Journal of Science and Technology Law*, (13), 1-26.
- Bass, Scott. (2011). FDA Enforcement powers. In Adams, David G. et al. (Eds.), *Food and drug law and regulation*. 2nd ed. Washington, DC: Food and Drug Law Institute.
- Bogdanich, Walt, Hooker, Jake. (2007). From China to Panama, a trail of poisoned medicines. *New York Times*, May 6. Recuperado de <http://www.nytimes.com/2007/05/06/world/06poison.html>
- Cappiello, Nicholas. (2006). Counterfeit-Resistant technology: an essential investment to protect consumers and avoid liability. *Journal of Health & Biomedical Law*, (2), 277-302.
- Castle, Grant H., Kelly, Brian. (2008). Global harmonization is not all that global: divergente approaches in drug safety. *Food Drug Law J*, 63(3):601-622.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. (2013). *Multistate outbreak of fungal meningitis and other infections*, Oct. 23. Recuperado de <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis.html>

⁶⁶ WHO Constitution, 07 de abril, 1948, 14 U.N.T.S. 185.

- Council of Europe. (2011). *Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health*. Moscow, 28.X.2011. Recuperado de <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/211.htm>
- Cracov, Daniel. (2011). Drugs: general requirements. In Adams, David G. et al. (Eds.), *Food and drug law and regulation*. 2nd ed. Washington, DC: Food and Drug Law Institute. p. 329-333.
- Department of Consumer Affairs Board of Pharmacy (b). *California E-Pedigree Law*. Recuperado de http://www.pharmacy.ca.gov/about/e_pedigree_laws.shtml
- Department of Consumer Affairs Board of Pharmacy (a). *Background and Summary of the California E-Pedigree Law*. Recuperado de http://www.pharmacy.ca.gov/laws_regs/e_pedigree_laws_summary.pdf
- Drug Program. *North Carolina Wholesale Prescription Drug Distributor Laws*. Recuperado de <http://www.ncagr.gov/fooddrug/drug/druglaw.htm>
- Faden, Laura B., Milne, Christopher. (2008). Pharmacovigilance activities in the United States, European Union and Japan: harmonic convergence or convergent evolution? *Food Drug Law J*, 63(3):683-700.
- FDA – Food and Drug Administration. (2004). *Guidance for Industry: PAT - a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance*. Sept. Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCMo70305.pdf>
- _____. (2005). *Guidance for Industry: good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment*. March 2005. Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834>
- _____. (2012). *Drug applications and Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations*. Sept. Recuperado de <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/ucm090016.htm>
- _____. (2012). *FDA efforts: counterfeit drugs* (March 10, 2012) (presentation by Ilisa B.G. Berstein). Recuperado de <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-afda-orgs/documents/document/ucm299777.pdf>
- _____. (2012). *FDA News Release. FDA and European Medicines Agency Strengthen Collaboration in Pharmacovigilance Area* (Feb. 19, 2014). Recuperado de <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm386372.htm>
- _____. (2014). *FDA News Release. FDA Unit Pursues Illegal Web Pharmacies* (Jan. 15). Recuperado de <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm381534.htm>
- _____. (2014). *Draft Guidance for Industry: Drug Supply Chain Security Act Implementation: Identification of Suspect Product and Notification* (June 2014). Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM400470.pdf>

- Forzley, Michele (2008). *Criminal law and the public's health: a study and guide to national criminal ip laws and their use to protect the public's health*. International Intellectual Property Institute. Recuperado de <http://iipi.org/wp-content/uploads/2011/02/Criminal-Laws-and-IP-Enforcement04.10.08.pdf>
- _____. (2012). *Int'l Intellectual Prop. Inst. Criminal law and the public's health: a study and Guide to National Criminal IP Laws and their use to protect the public's health*. May 31. Recuperado de http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2071317
- Hilts, Philip J. (2003). *Protecting America's health: the FDA, business, and one hundred years of regulation*. The University of North Carolina Press.
- IOM – Institute of Medicine. Recuperado de <http://www.iom.edu/About-IOM.aspx>
- _____. (2013). *Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs*. Washington, DC: The National Academies Press. Recuperado de <http://www.iom.edu/Reports/2013/Countering-the-Problem-of-Falsified-and-Substandard-Drugs.aspx>
- Jackson, Charles O. (1970). *Food and drug legislation in the New Deal*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Krahmann, Elke. (2003). National, regional, and global governance: one phenomenon or many? *Global Governance* (9), 323-346.
- Lawrence, O. Gostin, Buckley, Gillian J. & Kelley, Patrick W. (2013). Stemming the global trade in falsified and substandard medicines. *Journal of the American Medical Association*, 309(16), 1693-1694. Recuperado de <http://scholarship.law.georgetown.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2218&context=facpub>
- MacDonald, Gareth. (2013). *Happy Thanksgiving — US Track and Trace Plans Signed Into Law*. In-Pharma Technologist, Nov. 28. Recuperado de <http://www.in-pharmatechnologist.com/Regulatory-Safety/Happy-Thanksgiving-US-track-and-trace-plans-signed-into-law>
- Medicines: spuriously/falsely-labelled/falsified/counterfeit (SFFC) medicines. (2012). World Health Organization, *Fact Sheet No. 275, May*. Recuperado de, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/>
- O'Brien, Katherine et al. (1998). Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure cause by diethylene glycol poisoning. *Journal of the American Medical Association*, 279(15), 1175-1180.
- Sanzo, Kathleen (2013). Supplier quality: the new frontier in drug manufacture. *Life Sciences*, Aug. p. 15-17. Recuperado de http://www.morganlewis.com/pubs/LMG_SupplierQuality-Sanzo_Aug2013.pdf
- WHO – World Health Organization. (2014). *Regulatory System Strengthening Report by the Secretariat, EB 134/29, 17 January*. Recuperado de http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_32-en.pdf
- _____. *Medicines: pharmacovigilance*. Recuperado de http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

- Uma perspectiva norte-americana sobre medicamentos falsificados e subpadronizados

WTO – World Trade Organization. *Marrakesh Agreement Establishing the World Trade Organization*. Recuperado de http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/o4-wto_e.htm

Who needs a wholesale drug distributor license. Recuperado de <http://www.in.gov/pla/3096.htm>

Yoo, Kristin (2001). Self-prescribing medication: regulating prescription drug sales on the internet. *The John Marshall Journal of Information Technology & Privacy Law*, 20(1) 57-89.



A U. S. perspective on falsified and sub-standard medicines

Lawrence O. Gostin^I

Michele Forzley^{II}

Joseph A. Page^{III}

^I Founding Presidente of the O’Neill Institute for National and Global Health Law. Chair of the Institute of Medicine Committee that issued the report discussed in this paper: “Countering the problem of falsified and substandard drugs (2013)”. Professor of Global Health Law at Georgetown University Law Center.

^{II} Senior Scholar of the O’Neill Institute for National and Global Health Law.

^{III} Professor at Georgetown University Law Center. Director of the Center for the Advancement of the Rule of Law in the Americas (CAROLA).

I. INTRODUCTION

Defective medicines exact a horrendous toll upon consumers around the globe, especially in the less developed countries of Africa, Asia and Latin America. Reliable statistics are difficult to come by, mainly because of inadequacies in national reporting systems, yet the anecdotal evidence is compelling. For example, in recent years nearly 3,000 Kenyans have suffered adverse effects from a falsified batch of Zidolam-N, an antiretroviral drug therapy for AIDS (Medicines: spuriously/falsey-labelled/falsified/counterfeit (SFFC) medicines, 2012); a negligently made batch of isosorbide, a drug used to treat angina, has killed 120 Pakistanis (Lawrence, Buckley, & Kelley, 2013); many Haitian and Panamanian children have died from the consumption of cough syrup and teething medication contaminated with diethylene glycol, a poisonous substance commonly used in antifreeze (O'Brien, 1998, 1175; Bogdanich, 2007; Hiltz, 2003, p.89-93). In the United States, a nation that claims to have the most advanced system of pharmaceutical regulation in the world, 761 cases of illness and 64 deaths have been linked to an injectable drug compounded under insanitary conditions (CDC, 2013).

The dangers posed by unsafe medicines have not abated, due to the substantial profits the sales of such products can earn for wrong-doers, the extreme poverty that generates serious public-health threats, resulting in a need for medicines, and weak regulatory regimes that are incapable of taking adequate preventive measures. In response to this intractable problem, the Institute of Medicine (IOM)¹ has issued a report that examines the adverse consequences perpetrated by the marketing of defective drugs and offers ways to reduce them (IOM Report, 2013).

The *2013 Report* provides as a factual predicate a comprehensive analysis of the types of physical harm caused by defective medicines – poisoning, the aggravation of diseases treated with ineffective drugs, the development of resistance to antimicrobials and other anti-parasitic medications – and an assessment of the social costs they impose. For the purpose of establishing a common frame of reference, it strongly advocates the adoption of a **common terminology** for discussion of the threats posed by these drugs. It then suggests a multi-pronged strategy to counteract the dissemination of fake and poor-quality medicines. The *Report* urges that governments adopt and implement robust **track and trace** systems that follow drugs through the supply chain; **quality manufacturing** systems that incorporate **good manufactur-**

¹ Located in Washington, DC, the Institute is “an independent, nonprofit organization that works outside government to provide unbiased and authoritative advice to decision makers and the public” (IOM Medicine, 2013).

ing practices, and strong **quality controls** to ensure that facilities produce safe and effective drugs; a system of **pharmacovigilance** that includes the performance of routine tests on drugs and the rapid alerting of authorities and the public upon detection of defective drugs; a strict system of **wholesale licensing**; and finally, a process for the **monitoring and training of drug retailers** in the proper handling and marketing of the medicines they sell.

This paper will consider a number of important issues raised by the *Report*. It will examine the new terminology proposed by the IOM and explain how it diverges from the terminology used in the U. S. system of federal regulation of pharmaceuticals. It will then lay out some other recommendations in the *Report* and look at how the adoption of aspects of the U. S. regulatory system might help create an institutional framework that could provide effective legal and administrative support for the solutions offered by the IOM. Finally, this paper will comment on some options that would require cooperation with the international community.

II. COMMON LEGAL LANGUAGE

1. Toward a standardized terminology

A centerpiece of the *IOM Report* is its strong recommendation on the need for a common set of terms to describe the defective medicines whose domestic manufacture or import from abroad put consumers at grave risk. According to the *Report*, the lack of consensus on terminology has been a major obstacle in the struggle against a problem whose scope is global and whose parameters are multifaceted.

The *Report* identifies as a fundamental difficulty the imprecision of the word **counterfeit** as it is used in this regard. The expression properly refers to trademark violations that infringe on the intellectual-property rights of the holder. However, there has been a tendency to extend this definition to cover medication whose flaws result from intent or culpable omission on the part of manufacturers or marketers. The term is often used in common usage as a generic concept covering not only fake but also defective medicines. This unfortunate conflation has caused some stakeholders to view any initiatives against counterfeit drugs as *de facto* efforts at enforcing intellectual-property rights in an overly broad way, to the detriment of domestic generic-drug manufacturers, and as a result they have resisted attempts to strengthen anti-counterfeiting initiatives that might also help to improve the quality of medicines in developing countries (IOM Report, 2013, p. 23). Therefore, the IOM position is that the term **counterfeit** should be confined to describing pharmaceutical products that infringe on trademarks, and that a different set of expressions – the terms **substandard** and **falsified** – be employed in public-health discourse to deal with drugs that threaten the public health.

According to the *Report*, a substandard drug is one that fails to meet established national quality specifications, which may be found in accepted pharmacopeia and in the manufacturer's approved dossier, incorporating applicable legal and regulatory requirements. A falsified drug, on the other hand, is one whose identity and/or source are untruthfully represented. Both identity and falsity, moreover, are expansively delineated. As the report points out, *Falsified medicines may contain the wrong ingredients in the wrong doses* (IOM Report, 2013, p. 25). In addition, since the focus here should be on the product itself and the threat it poses to consumers, falsity denotes a lack of truthfulness, and not necessarily an intent to deceive. (The latter is a matter to be determined in any legal enforcement action, and will impact on how a violator should be punished.) Finally, the terms **substandard** and **falsified** are not mutually exclusive, in that falsified drugs are general substandard as well².

Drugs that infringe upon intellectual-property rights, and hence properly fall within the designation **counterfeit**, may also be substandard and/or falsified. To the extent that they also fall into one or both of the latter categories, legal action against them should prioritize the threat they pose to public health. Such preventive measures, however, will also serve secondarily to protect the integrity of trademarks.

The new terminology frames falsified and substandard medicines exclusively as a danger to the well-being of consumers, either by posing a direct threat to well-being or by inducing persons in need of medicinal help to take ineffective medication. Thus, the primary focus of the terms is on the public health. Consistent application of this proposed usage, in the view of the IOM, would facilitate clear communication among regulators, law-enforcement officials and the pharmaceutical industry. In addition, a common language would allow for more accurate measurements and comparisons of trends at the national and global levels.

2. Terminology and regulation under the Food, Drug, and Cosmetics Act

The Federal Food, Drug, and Cosmetics Act (FFDCA)³ provides the main (but not the exclusive) instrumentality for the regulation of pharmaceuticals in the United States. For historical, practical and political reasons, the statute applies to a number of categories of consumables in addition to drugs – namely,

² The IOM Report also recognizes the term **unregistered drug**, which applies to a medicine that enters the market without legal authorization. See (IOM Report 2013, p. 17, 26-28). Such products may be falsified and/or substandard, but they may also be of good quality.

³ Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Public Law n. 75-717, 52 Stat. 1040 (1938) (hereinafter cited as FFDCA).

food, drugs, cosmetics, medical devices, dietary supplements and, most recently, tobacco products. Moreover, in many respects the Act treats items falling within these separate categories quite differently. Thus, food and dietary supplements making health claims are subject to one set of requirements⁴, while drugs, which by definition make similar claims, are subject to another. Therefore, the legal definitions applicable to each category carry major significance⁵.

Some of the fundamental provisions of the Act date back to 1906, when the law was originally enacted, and to 1938, when it was expanded in a number of important ways but maintained its basic structure⁶. The challenges of modern technology that began immediately after World War II and continue at a dizzying pace have not yet inspired any serious efforts to re-think, rationalize and modernize the statute in any systematic way, and it has become highly complicated, cumbersome and gargantuan. Although many of its provisions provide effective public-health protection, the FFDCA as a whole is hardly a model for export.

The terminology suggested by the IOM Report and discussed *supra* differs significantly from that found in the FFDCA. The statute retains the basic directives, found in the 1906 law and applicable to food as well as drugs, for determining what constitutes a **bad medicine**, namely the adulteration or misbranding of the product. For drugs this means the presence of a filthy, putrid or decomposed substance, manufacture under insanitary conditions or not in accordance with current good practice, and, if the drug is represented as being recognized in an official compendium, strength, quality or purity that falls below the levels recognized by the compendium⁷. Misbranding implicates factors such as labeling that is false or misleading in any particular way, or that does not bear any information required under authority granted by the Act, or does not convey adequate directions for use⁸. The adulteration and misbranding of drugs constitute violation of the statute⁹, as do a number of other acts or omissions that might affect the safety or efficacy of the product. These include the selling of a counterfeit drug¹⁰, the marketing of a new drug that has not been pre-cleared for safety or efficacy¹¹, the refusal to allow an autho-

⁴ FFDCA Paragraph 403(r), 21 U. S. Code Paragraph 343(r).

⁵ A product classified as a cosmetic, for example, is much more lightly regulated than one classified as a drug. Compare Id. Ch. 6, with Ch. 5.

⁶ For a comprehensive history of the 1938 Act, see (Jackson, 1970).

⁷ FFDCA Paragraph 505(a)(1), 21 U. S. Code Paragraph 351(a)(1).

⁸ FFDCA Paragraph 502, 21 U. S. Code Paragraph 352.

⁹ FFDCA Paragraph 301(a), 21 U. S. Code Paragraph 331(a).

¹⁰ FFDCA Paragraph 301(i), 21 U. S. Code Paragraph 331(i).

¹¹ FFDCA Paragraph 301(d), 21 U. S. Code Paragraph 331(d).

rized inspection of facilities¹², and the refusal to permit access to and copying of certain specified documents¹³. Once a violation has been proven in a judicial proceeding, a number of enforcement mechanisms may be invoked. These include the seizure of the product, an injunction against future violations of the Act and criminal penalties¹⁴. Moreover, the government has at its disposal a number of informal mechanisms, such as voluntary recalls and adverse publicity, which it uses to induce regulated companies to comply voluntarily with the law (Bass, 2011, p. 769, 790-799).

Importers as well as domestic manufacturers and marketers are subject to these requirements. In one important respect, however, the law treats importers more strictly than domestic producers and marketers. It allows the government to prevent commercial distribution of imported goods suspected of being in violation of the laws of the country where it was produced or from which it was imported, or of being adulterated, misbranded or in violation of other provisions of the FFDCA before having to bring the importer to court for formal adjudication of charges¹⁵. Counterfeit drugs would in virtually every instance also be misbranded, so this provision would be an effective weapon against their importation.

The Food and Drug Administration (FDA), an agency located within the Department of Health and Human Services (and hence part of the Executive Branch), has authority to administer the Act, and does so by the promulgation of regulations and the initiation of informal actions designed to secure compliance with the law¹⁶. The FDA does not, however, directly enforce the law. The agency must defer to the Department of Justice, which has sole authority to initiate legal actions against alleged violators.

As mentioned above, the FFDCA treats the marketing of a counterfeit drug as a prohibited act in and of itself, rather than as the shipment of a misbranded or adulterated medication. Counterfeit drugs, their containers, and the items or substances employed in making them, are thus subject to seizure under American law, and persons involved in the marketing of them are subject to criminal penalties¹⁷. Using both trademark and non-trademark concepts, the statute defines “counterfeit drug” as

¹² FFDCA Paragraph 301(e), 21 U. S. Code Paragraph 331(e).

¹³ Id. Ibid.

¹⁴ FFDCA paragraphs 302-304, 21 U. S. Code paragraphs 332-334.

¹⁵ FFDCA Paragraph 309, 21 U. S. Code Paragraph 336.

¹⁶ FFDCA Paragraph 1003, 21 U. S. Code Paragraph 393.

¹⁷ FFDCA paragraphs 304 (a)(2), 303 (a), 21 U. S. Code paragraphs 334 (a)(2), 333 (a).

[A] drug which, or the container or labeling of which, without authorization, bears the trademark, trade name, or other identifying mark, imprint, or device, or any likeness thereof, of a drug manufacturer, processor, packer, or distributor other than the person or person who in fact manufactured, processed, packed, or distributed such drug and which thereby falsely purports or is represented to be the product of, or to have been packed and distributed by, such other drug manufacturer, processor, packer, or distributor¹⁸.

3. Regulation under other statutes

As has been noted the FFDCA is not the only statute that regulates pharmaceuticals in the United States. The FDA shares authority with the Drug Enforcement Administration within the Department of Justice in the administration of the Controlled Substances Act, which governs the manufacturing and marketing of substances, including legally marketed pharmaceuticals, that can be abused by consumers. A number of laws apart from the FFDCA provide general protection of intellectual-property rights, and hence protect against the counterfeiting of medicines. Laws against racketeering and smuggling also might apply to drug counterfeiters. Finally, a variety of state statutes prohibit the marketing of falsified, substandard and counterfeit drugs.

3.1. The Controlled Substances Act

The manufacture and marketing of substances, including medications, that possess a potential for abuse are stringently regulated under the Controlled Substances Act¹⁹. Under this statute, “mak[ing], distribut[ing], or possess[ing]” anything used to print a trademark or other identifying mark upon any drug or container “so as to render such drug a counterfeit substance” is prohibited²⁰. This provision has been applied to punish the possession of a die used for imprinting a drug “whether or not the possessor intends to use dies [sic] for that purpose”, so long as a defendant knows that what he possesses is capable of creating a counterfeit drug²¹. The law defines the term “counterfeit substance” in language virtually identical to those used in the definition of “counterfeit drug” in the FFDCA. Thus, the definition captures offending behaviors, such as false labeling, that do not involve an intellectual-property concept.

¹⁸ FFDCA Paragraph 201(g) (2), 21 U. S. Code Paragraph 321.

¹⁹ 84 Stat. 1236, 21 U. S. Code 801 ff. (1970).

²⁰ CSA Paragraph 403 (a)(5), 21 U. S. Code Paragraph 843(a)(5).

²¹ *United States v. Gesualdi*, 660 F.2d 59 (2d Cir. 1981).

3.2. Trademark

Many drugs have trademarked names, and use a mark in connection with the drug so that the public may identify the name with the particular drug. As one commentator has noted, “[T]rademarks are the form of intellectual property most often counterfeited” (Forzley, 2008). Accordingly, United States law creates a broad scope of criminal liability associated with counterfeit trademarks by criminalizing both trafficking in goods (including drugs) and services using a counterfeit trademark and the trafficking of counterfeit labels or other materials bearing a counterfeit mark (e.g., an emblem). The U. S. Code subjects the following activities to criminal punishment:

Whoever intentionally traffics or attempts to traffic in goods or services and knowingly uses a counterfeit mark on or in connection with such goods or services, or intentionally traffics or attempts to traffic in labels, patches, stickers, wrappers, badges, emblems, medallions, [. . .] boxes, containers, cans, cases, [. . .] documentation, or packaging of any type or nature, knowing that a counterfeit mark has been applied thereto, the use of which is likely to cause confusion, to cause mistake, or to deceive²².

Further, this section of the Code contains a specific provision relating to counterfeit drugs²³.

The penalties for criminal infringement of a trademark can be significant. Individuals can be fined up to two million dollars and imprisoned up to ten years if convicted of one offense under the section; defendants convicted of a second offense under the section can face increased fines of up to five million dollars and imprisonment of up to 20 years. Corporate defendants can be fined up to five million dollars for a first offense under the section and up to 15 million dollars for a second offense under the section.

3.3. Copyright

Although copyright infringement is not embodied in manufacturing or distributing the actual counterfeit drug, other copyrights associated with a particular drug product may be infringed in the process. The copyright statute defines copyright as “pictorial, graphic, and sculptural works” to include “[. . .] works of fine, graphic, and applied art”²⁴. A drug may have a copyright associated with its labeling, pack-

²² 18 U. S. Code Paragraph 2320.

²³ 18 U. S. Code Paragraph 2320(a)(4).

²⁴ 17 U. S. Code Paragraph 101.

aging, or marketing materials, giving rise to copyright infringement whenever such items are counterfeited. Criminal infringement of such a copyright can occur where an individual “willfully infringes” a copyright for “commercial advantage or private financial gain”²⁵. Such crimes are punishable by a fine and/or imprisonment for up to five years for a first offense, and up to 10 years for a second offense²⁶.

3.4. Trade secrets

The misappropriation of trade secrets is more difficult to pursue, since unlike copyrights or trademarks, trade secrets are not registered. However, a person who

with intent to convert a trade secret, that is related to or included in a product that is produced for or placed in interstate or foreign commerce, to the economic benefit of anyone other than the owner thereof, and intending or knowing that the offense will, injure any owner of that trade secret, knowingly [. . .]

(1) steals, or without authorization appropriates, takes, carries away, or conceals, or by fraud, artifice, or deception obtains such information;

(2) without authorization copies, duplicates, sketches, draws, photographs, downloads, uploads, alters, destroys, photocopies, replicates, transmits, delivers, sends, mails, communicates, or conveys such information;

(3) receives, buys, or possesses such information, knowing the same to have been stolen or appropriated, obtained, or converted without authorization;

(4) attempts to commit any offense described in paragraphs (1) through (3); or

(5) conspires with one or more other persons to commit any offense described in paragraphs (1) through (3), and one or more of such persons do any act to effect the object of the conspiracy, is subject to a fine of up to \$5,000,000, although defendants charged under multiple sections may face increased fines and prison sentences²⁷.

²⁵ 17 U. S. Code Paragraph 506.

²⁶ 18 U. S. Code Paragraph 2319.

²⁷ 18 U. S. Code Paragraph 1832.

In addition to the criminal code provisions, 45 states and the District of Columbia have adopted the Uniform Trade Secrets Act, which strengthens certain aspects of an entity's right to trade secrets²⁸.

3.5. RICO

The Racketeer Influenced and Corrupt Organizations Act (RICO) creates a specialized form of liability for a person or group who commits any two of 35 different offenses with similar purpose or results²⁹. Persons found guilty of racketeering can face fines up to 25 thousand dollars and/or prison sentences of up to 20 years per racketeering count. A pattern of **racketeering activity** means any act which is indictable under one or more federal crimes including illegal trafficking in goods or services bearing counterfeit marks, and criminal infringement of a copyright³⁰.

3.6. Smuggling

Laws prohibiting smuggling – the knowing and willful introduction of merchandise that should have been invoiced, or is contrary to law, or attempts to pass any forged documents through a customs house – can provide another means of combating counterfeit drugs, which generally must pass through illegitimate channels at some point. The USA Patriot Act increased the potential criminal sentence from five years to 20 years incarceration in addition to the original penalties, which include forfeiture of smuggled merchandise³¹.

3.7. State laws

US states have parallel authority to enforce health and safety standards and generally work in conjunction with the FDA. A wrongful actor may face an indictment or other legal proceeding alleging wrongful acts found in both state and federal law. A number of states have separate definitions of adulterated drugs, which often loosely mirror the federal regulations. For example, Nevada considers a drug to be adulterated based upon poisonous and unsanitary ingredients if it:

(1) consists in whole or in part of any filthy or decomposed substance;

²⁸ Uniform Trade Secrets Act With 1985 Amendments. (1985). National conference of commissioners on uniform state laws. In Annual Conference Meeting in its Ninety-Fourth Year in Minneapolis, Minnesota August 2-9. Retrieved from http://www.uniformlaws.org/shared/docs/trade%2osecrets/utsa_final_85.pdf

²⁹ 18 U. S. Code Paragraph 1961.

³⁰ 18 U. S. Code Paragraph 1961(1) (b).

³¹ 18 U. S. Code Paragraph 545.

(2) it has been produced, prepared, packed or held under insanitary conditions whereby they may have been rendered injurious to health;

(3) it is a drug and its container is composed, in whole or in part, of any poisonous or deleterious substance which may render the contents injurious to health; or

(4) it is a drug and it bears or contains, for coloring only, a color additive which is unsafe within the meaning of the Federal Act³².

Further, Nevada considers a drug to be adulterated where “it is represented as a drug, the name of which is recognized in an official compendium, and its strength differs from, or its quality or purity falls below, the standard set forth in the compendium”³³. Nevada also considers drugs that have been mixed with or substituted by another substance to be adulterated³⁴.

State laws combating counterfeit drugs have a dual purpose: (1) to regulate business and (2) to protect the public health and safety. To these ends, states create a number of regulations around the manufacture, distribution, and sale of drugs, some of which may carry criminal penalties if violated. Further, states have their own set of criminal laws, and many crimes may be prosecuted at the state level.

California’s business code and health code each contain laws related to the manufacture of drugs. Pursuant to the state’s business code, the sale, distribution, and manufacturing of dangerous drugs within the state without first getting the proper license issued by the state are all prohibited³⁵. Furthermore, those who are licensed to manufacture and distribute the drugs may not furnish these drugs to anyone who is not licensed to receive them³⁶.

California’s Health and Safety Code largely mirrors the business code, making it unlawful for an individual to do any of the following:

- to manufacture, sell, deliver, hold or offer for sale any drug or device that is adulterated³⁷;
- “to adulterate any drug or device” or “to receive in commerce any drug or device that is adulterated or to deliver or proffer for delivery any drug or device”³⁸;

³² Nevada Revised Statutes Paragraph 585.370.

³³ Nevada Revised Statutes Paragraph 585.380.

³⁴ Nevada Revised Statutes Paragraph 585.400.

³⁵ California Business and Professional Code Paragraph 4160.

³⁶ California Business and Professional Code Paragraph 4163.

³⁷ California Health and Safety Code Paragraph 111295.

³⁸ California Health and Safety Code paragraphs 111300-05.

- to manufacture, sell, deliver, hold, or offer for sale any drug or device that is misbranded (or to misbrand any drug or device)³⁹;
- to receive in commerce any drug or device that is misbranded or to deliver or proffer for delivery any drug or device or to alter, mutilate, destroy, obliterate, or remove the label or any part of the labeling of any drug or device if the act results in the drug or device being misbranded⁴⁰; or
- to remove, sell, or dispose of a detained or embargoed food, drug, device, or cosmetic without permission of an authorized agent of the department or the court⁴¹.

Further, California's Health and Safety Code contains sanctions based on the type of activity. Initial sanctions for violations of the above are capped at a one thousand dollar fine and/or up to one year in prison unless the product has been embargoed or the violation occurs after a previous conviction under this section, in which case the fine can be increased up to ten thousand dollars⁴².

Similar to California, Florida uses its business and health codes to address the counterfeiting of drugs. In order to catch as many counterfeit violations as possible, the state legislature drafted the statute to be interpreted very broadly; it prohibits "committing any act that causes a drug [...] to be a counterfeit drug [...]; or selling, dispensing, or holding for sale a counterfeit drug"⁴³. The state also regulates "[t]he manufacture, repackaging, sale, delivery, or holding or offering for sale of any drug [...] that is adulterated or misbranded or has otherwise been rendered unfit for human or animal use"⁴⁴. Florida specifically prohibits "[t]he adulteration or misbranding of any drug"⁴⁵ or "the receipt, [...] delivery or proffered delivery, sale, distribution, purchase, trade, holding, or offering"⁴⁶ of any adulterated or misbranded drug.

Florida's penalty section treats certain offenses as misdemeanors (carrying a potential prison sentence of up to 60 days and a fine of up to 500 dollars), unless they are knowingly committed or committed in conjunction of a violation of drug pedigree requirements, in which case they are treated as felonies (carrying a maximum five-year prison term or fine up to five thousand dollars)⁴⁷.

³⁹ California Health and Safety Code paragraphs 111440-45.

⁴⁰ California Health and Safety Code paragraphs 111450-55.

⁴¹ California Health and Safety Code Paragraph 111865.

⁴² California Health and Safety Code Paragraph 111825.

⁴³ Florida Statutes Paragraph 495.001(8).

⁴⁴ Florida Statutes Paragraph 495.001(1).

⁴⁵ Florida Statutes Paragraph 495.001(2).

⁴⁶ Florida Statutes paragraphs 495.001(3)-(4).

⁴⁷ Florida Statutes paragraphs 495.0691(2)-(3); 775.082-.083.

III. TRACK & TRACE

Wishing to protect their products against low-priced imposters, drug manufacturers developed sophisticated technologies to track and trace their products in the stream of commerce. Now, governments have begun to take seriously the important task of ensuring the chain of custody of drugs and drug components, as a method of preventing the distribution of defective pharmaceuticals. These efforts have become even more important, as globalized markets and the expanded access to drugs and drug components through unconventional sources – such as foreign pharmacies and the Internet—have enabled falsified and substandard drugs to enter the market more freely (Cappiello, 2006, p. 277, 279).

Today a number of technological mechanisms can be used to track and trace drugs. They include radio-frequency identification (RFID), a security feature that regulators and industry use – at a relatively low marginal cost – to monitor drug shipments along the supply chain from the manufacturers to the consumer (Cappiello, 2006, p. 283). RFID and other instruments monitor the movement of goods and identify a product with a particular manufacturer or shipment. Industry uses so-called pedigree programs, and some states require them, as an essential feature of wholesale licensing and track-and-trace systems, solutions that have become more enforceable and useful with advances in technology but they often lack legal support.

Track and trace technology involves costs, but the societal benefits to be gained from them in terms of loss prevention would seem to make such expenditures worthwhile. The prudent imposition of fees upon users of the regulatory system (i.e., regulated entities) might be one way to shift these costs.

1. Federal law

Recent federal legislation has codified the efforts of states and industry to “minimize the risk that drugs are contaminated or that fake products make it to pharmacy shelves” (MacDonald, 2013). The Drug Quality and Security Act, signed into law in November 2013, charges the FDA with developing a means of tracing drug products throughout the supply chain. The FDA has stated that within the next four years, pharmaceutical companies will be required to add serial numbers to all packages, which must be upgraded to electronic codes within ten years (MacDonald, 2013). The plan for an electronic, interoperable coding system will enhance the FDA’s ability to detect and remove falsified drugs from the supply chain (FDA – Food and Drug Administration, 2014).

In the meantime, the FDA has issued a draft guidance on intermediate steps to protect consumers (FDA – Food and Drug Administration, 2012). Beginning on January 1, 2015, trading partners (manufacturers, repackagers, wholesale distributors or dispensers) must report products they suspect of being illegitimate.

This law represents a marked increase over the FDA's past, relatively loose regulation of pharmaceutical supply chains. Before the 2013 law, the FDA had addressed this issue through the FFDCA, which sets standards that all imported drugs must meet before entering the United States and mandates that all pharmaceutical products use a bar code to identify the product's origin and distribution path (Cappiello, 2006, p. 285). However, government officials and consumers quickly found that sophisticated illicit manufacturers had the technology to create such bar codes. Prior to the passage of the Drug Quality and Security Act, the FDA had recommended that all drug manufacturers incorporate RFID technology by 2007.

The FDA sees the track and trace system as a better approach than the pedigree system, which simply documents each sale or transaction of the product. In contrast, track and trace authentication would enable uniform tracking and tracing by requiring all entities in the supply chain to participate and by creating a unique serial number on each package (FDA – Food and Drug Administration, 2012).

2. Selected state & local laws

2.1. California E-Pedigree Laws

California had already enacted a separate set of provisions targeting counterfeit drugs prior to the passage of the Drug Quality and Security Act. Pursuant to the California law: (1) all wholesalers must provide a pedigree before selling, trading, or transferring a prescription drug; and (2) all wholesalers and pharmacies must receive a pedigree (an electronic record tracking each change in ownership of a particular drug) before acquiring a prescription drug (Department of Consumer Affairs Board of Pharmacy. (a)). However, implementation of these requirements has been delayed, with full compliance by both wholesalers and pharmacies not required until July 2017 (Department of Consumer Affairs Board of Pharmacy (b)). Further, the recent passage of federal legislation is likely to preempt these requirements, or at the least renders the statute redundant (MacDonald, 2013).

IV. QUALITY MANUFACTURING

The FDA has undertaken a number of regulatory approaches to monitor the quality and safety of drugs before they reach the market. The most important of these relates to manufacturing practices that help ensure that manufacturing processes comply with current standards.

1. Quality manufacturing

Current good manufacturing practice (CGMP) requirements form the foundation of this regulatory landscape (Cracov, 2011, p. 329-333). There is also a World Health Organization (WHO) Code of CGMP, which many countries have made a part of their national law.

1.1 FDA regulations

The FDA uses its authority under the FFDCAs to enact substantive regulations that create specific CGMP requirements that have the force of law⁴⁸. These regulations “provide the backbone” of drug manufacturing best practices, and help to ensure the quality of drug products (Sanzo, 2013, p. 15). The agency’s CGMP regulations provide minimum standards, including requirements for the methods, facilities, and controls used throughout the manufacturing process (FDA – Food and Drug Administration, 2012). Further, the word **current** suggests the FDA’s “expectation that industry [will] upgrade and modernize manufacturing techniques and controls as necessary” (Sanzo, 2013, p. 15).

Regulations pertaining to manufacturing practices cover all aspects of the manufacturing, packaging, and distribution processes. They also include regulations regarding organization and personnel, buildings and facilities, equipment, control of drug components, production and process controls, packaging and labeling controls, holding and distribution, laboratory contents, records and reports, and the return of drug products⁴⁹.

The FDA enforces compliance with CGMP in several ways. First, the agency reviews a manufacturer’s compliance with CGMP as part of the approval process for new drug and generic drug marketing applications (FDA – Food and Drug Administration, 2012). FDA inspectors verify compliance by determining whether the firm meets the requirements set forth in the regulations. Further, the agency can issue a warning letter or initiate other regulatory action against a company that fails to comply with CGMP⁵⁰.

1.2. FDA guidance

In addition to the regulations it develops, publishes, and enforces, the FDA has developed numerous guidance documents that represent the FDA’s current thinking on a particular topic. They are nonbinding on both the FDA and the public, and manufacturers are permitted to use alternative approaches to those outlined in the guidance documents, so long as they conform to the applicable regulations.

The FDA has issued guidance documents on a number of topics related to CGMP. Among other things, these documents suggest best practices and inno-

⁴⁸ FDA’s authority to promulgate regulations that have the force of law derives from FFDCAs Paragraph 701(a), 21 U. S. Code Paragraph 371(a).

⁴⁹ 21 Code of Federal Regulations Paragraph 211.

⁵⁰ *Id.* The FFDCAs provides that a drug is adulterated if its manufacturing processes do not conform to current good manufacturing process. FFDCAs Paragraph 501(a)(1), 21 U. S. Code Paragraph 351(a)(1).

vative strategies related to drug manufacturing. For instance, one such guidance relates to the use of Process Analytical Technology, a “system for designing, analyzing, and controlling manufacturing” that measures “critical quality and performance attributes of raw and in-process materials during the manufacturing process” (FDA – Food and Drug Administration, 2004). This system presents an alternative to batch testing and, according to FDA, provides a means of building quality into the process of drug manufacturing.

1.3. Statutory developments

As technologies advance and the manufacturing chain grows more complex, both the FDA and Congress have explored methods of improving the quality of drug manufacturing. One result is Congress’ recent expansion of FDA’s authority over drug suppliers – a recognition that drug manufacturing for the U. S. market has expanded far beyond the United States and Europe where a number of US companies now have manufacturing facilities and thus the resulting product is subject to US inspection and authority. This has led FDA to express significant concerns about the quality of suppliers (Sanzo, 2013, p. 15).

Following a series of FDA warning letters over the past several years relating to CGMP deficiencies in the U. S. and abroad, Congress responded in 2012 by expanding FDA’s authority to include “the implementation of oversight and controls over the manufacture of drugs to ensure quality, including managing the risk of and establishing the safety of raw materials, materials used in the manufacture of drugs, and finished drug products”⁵¹. As a result, FDA now requires that manufacturers maintain quality agreements with their suppliers, which ensure a comprehensive allocation of responsibility, laboratory controls, and product-specific requirements, among other things.

V. PHARMACOVIGILANCE

Following FDA approval and introduction into the market, pharmaceuticals manufactured in the United States continue to be subject to a multi-layered regulatory scheme to ensure their quality and safety. The term FDA uses for “all scientific and data gathering activities relating to the detection, assessment, and understanding of adverse events” related to drugs is **pharmacovigilance** (FDA – Food and Drug Administration, 2005). FDA’s understanding of the concept closely tracks the definition used by WHO (Faden, Milne, 2008, p. 683).

⁵¹ Id. (quoting Public Law n. 112-144 (July 9, 2012)).

1. Regulatory approaches

The statutory scheme and FDA's current regulations relating to pharmacovigilance cover several broad areas, such as post-market surveillance, risk management and obligations to continue testing after the drug has been approved and enters the marketplace. For purposes of this paper, the first of these is most relevant, and the other two merit brief mention. The regulatory program covers several broad areas, such as post-marketing surveillance, risk management, and post-approval research (Faden, Milne, 2008, p. 686–689).

1.1. Post-marketing surveillance

Post-marketing surveillance involves the reporting of adverse drug experiences. The FDA has expansively interpreted a provision of the FFDCA giving the agency authority to require manufacturers of approved new drugs to “make such reports” as the agency might deem necessary⁵², and by regulation requires they notify the agency of any “unexpected adverse drug experiences” of which they become aware⁵³. This applies across-the-board to all new drugs on the market.

1.2. Risk management

Amendments to the FFDCA in 2007 created a new system of risk management for certain designated new drugs⁵⁴. They oblige a sponsor seeking approval of a new drug with a high level of risk to submit a proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) in order to ensure that the benefits of the drug will continue to outweigh its risks throughout its marketing life. REMS might include the monitoring of patients, the certification of pharmacies dispensing the drug, and the enrollment of patients in registries⁵⁵.

1.3. Post-market testing

An additional component of FDA's pharmacovigilance authority is the ability to require drug manufacturers to undertake post-approval research (PAR) studies to improve “knowledge of the safety, efficacy or quality of a drug” (Faden, Milne, 2008, p. 686). Pursuant to the FFDCA, the FDA may require PAR for a company where it deems it appropriate to (1) assess a known risk, (2) assess signals of serious risk, and (3) identify unexpected serious risk based upon available data. Before PAR can be required, reports from routine surveillance must warrant additional assessment (Faden, Milne, 2008).

⁵² FDCA Paragraph 505(k)(1), 21 U. S. Code Paragraph 355(k)(1).

⁵³ 21 Code of Federal Regulations Paragraph 314.80.

⁵⁴ FFDCA Paragraph 505-1, 21 U. S. Code Paragraph 355-1.

⁵⁵ FFDCA Paragraph 505-1(f)(3), 21 U. S. Code Paragraph 355-1(f)(3).

2. Global and bilateral approaches to pharmacovigilance

Due to the globalization of the drug industry, there have been increasing calls for a global approach to pharmacovigilance. One article notes that over the past twenty years, there has been “a steady drive towards global harmonization of safety reporting definitions and standards” (Castle, Kelly, 2008, p. 601). The Uppsala Monitoring Center, WHO’s Collaborating Center for Drug Monitoring, is a prime example of the global efforts. It operates along with the WHO itself and 135 countries currently a part of the global program (WHO – World Health Organization, 2014). The FDA participates in bilateral approaches as well. As recently as February 2014, the FDA announced its intention to strengthen collaboration with the European Medicines Agency by increasing discussions on pharmacovigilance. The FDA views this partnership as an important part of its attempts to “harmonize efforts to keep medicines safe, regardless of location” (FDA – Food and Drug Administration, 2012).

VI. WHOLESALE LICENSING

1. Federal law

The FDCA stipulates that (1) all entities engaged in the wholesale distribution of prescription drugs must first be licensed by each state where they distribute drugs and (2) that the FDA shall set certain minimum standards for licensing. These standards must prescribe requirements for storing and handling drugs along with rules for establishing and maintaining records of drug distributions⁵⁶.

FDA regulations call for minimum information and qualifications requirements for licensure, such as basic information related to the business and considerations related to the experience of the applicant, past convictions, compliance with law, and the education of those involved with running the business⁵⁷. The FDA guidelines note specifically that “[t]he State licensing authority shall have the right to deny a license to an applicant if it determines that the granting of such a license would not be in the public interest”⁵⁸.

Further, the federal regulations give detailed standards for state licensing laws, including requirements for facilities, security, storage, policies and procedures, recordkeeping, and compliance with all federal, state, and local laws⁵⁹.

⁵⁶ FDCA Paragraph 503(e)(2), 21 U. S. Code Paragraph 353(e)(2).

⁵⁷ 21 Code of Federal Regulations Paragraph 205.5-7.

⁵⁸ 21 Code of Federal Regulations Paragraph 205.6.

⁵⁹ 21 Code of Federal Regulations Paragraph 205.50.

2. State & local law examples

State licensing laws form the crux of the regulatory scheme governing the licensing of wholesale drug distributors. In addition to the federal requirements, some states impose additional requirements, while others add little additional regulation or guidance. Outlined below is a sample of state requirements.

2.1. Indiana

Indiana requires that wholesale drug distributors obtain Verified Accredited Wholesale Distributors (VAWD) status through the National Association of Boards of Pharmacy (NABP), in addition to a wholesale drug distributor license (Who needs a wholesale drug distributor license). This accreditation is required of any wholesale distributor that distributes legend (those that require a prescription and may have potential to become addictive) drugs into or within Indiana.

2.2. North Carolina

North Carolina requires “[e]very wholesale distributor engaged in the whole-sale distribution of prescription drugs [in North Carolina to] obtain a license [. . .] for each location from which prescription drugs are distributed and [to] renew each license annually” (Drug Program. North Carolina Wholesale Prescription Drug Distributor Laws). Such licenses may cover multiple buildings and multiple operations within a single location.

The state may also extend licensure to an out-of-state wholesale dealer based on reciprocity where (1) the requirements of the out-of-state license are substantially similar and (2) the other state extends reciprocal treatment under its own laws⁶⁰.

2.3. Texas

Texas requires little beyond the federal regulations. The state regulations outlined in the Texas Administrative Code appear to adopt the federal provisions wholesale without any substantial further requirements⁶¹.

VII. DRUG SALES AND THE INTERNET

1. Federal laws

FDA regulates drug sales through traditional pharmacies. Before receiving a prescription drug, patients consult a licensed health care provider, who deter-

⁶⁰ North Carolina Code, Article 12A, Sec. 106–145.3.

⁶¹ Texas Administrative Code. Retrieved from [http://info.sos.state.tx.us/pls/pub/readtac\\$ext.TacPage?sl=T&app=9&p_dir=N&p_rloc=128947&p_tloc=&p_ploc=1&pg=33&p_tac=&ti=25&pt=1&ch=229&rl=251](http://info.sos.state.tx.us/pls/pub/readtac$ext.TacPage?sl=T&app=9&p_dir=N&p_rloc=128947&p_tloc=&p_ploc=1&pg=33&p_tac=&ti=25&pt=1&ch=229&rl=251)

mines the appropriate course of treatment and prescribes a medication approved by the FDA. Once the patient receives a prescription, he or she has it filled by a registered pharmacist working in a licensed pharmacy that meets practice standards set by the state (Yoo, 2001, p. 57, 63). Further, under the FDCA, the FDA has the authority to take action against companies, physicians, or pharmacists who import, sell, or distribute adulterated drugs, unapproved new drugs, or counterfeit drugs (Alexander, 2006).

With the rise of the Internet and e-commerce over the past twenty years, however, federal and state agencies have faced vexing regulatory issues regarding online pharmacies, a rapidly growing area of pharmaceutical sales (Alexander, 2006). Such cyber pharmacies pose a particular danger of providing falsified or substandard drugs, as they often ship drugs across national borders and are more difficult to regulate. Although current regulations would seem to require the same establishment of a patient-physician relationship, before any prescription drugs are dispensed, “this requirement is almost impossible to enforce in relation to Internet pharmacies” (Alexander, 2006). These difficulties are compounded by the FDA’s acknowledgment that rogue Internet sites are difficult to monitor and more complex to track than legitimate pharmaceutical websites (Alexander, 2006).

The Online Pharmacy Consumer Protection Act of 2008 sought to remedy a number of regulatory gaps with respect to online pharmacies, specifically that Internet pharmacies must demonstrate compliance with federal law, adhere to the licensure requirements of each state in which it offers to deliver, distribute, or dispense controlled substances, and provide certain disclosures and notifications⁶². However, the law does not specifically address falsified or substandard drugs.

The FDA has taken a number of administrative actions to regulate prescription drug sales. In addition to urging the implementation of track and trace programs, the agency has warned consumers about the dangers of purchasing drugs online, both from websites that pose as legitimate United States retailers and others that claim to be Canadian pharmacies. The FDA frequently notes, “[M]edicines offered by these sites are often stolen or counterfeit” (FDA – Food and Drug Administration, 2014).

2. State laws

In addition to setting licensure requirements for pharmacies, a number of states have enacted regulations for pharmacies that relate specifically to counterfeit drugs, particularly regarding the reporting of any instances of counterfeit drugs.

⁶² Public Law n. 110-425.

2.1. Wyoming

Wyoming pharmacy regulations contain a provision specifically addressing counterfeit drugs, requiring:

a procedure for identifying, investigating and reporting significant prescription drug inventory discrepancies involving counterfeit, suspect of being counterfeit, contraband, or suspect of contraband, in the inventory and reporting of such discrepancies within ten (10) business days to the board and/or appropriate federal or state agency upon discovery of such discrepancies⁶³.

2.2. Maryland

Maryland also requires pharmacies to “maintain a system for reporting counterfeit and contraband or suspected counterfeit and contraband of drugs or devices [...] or activities” to the Board of Pharmacy and FDA⁶⁴.

VIII. DEVELOPING A STRONG LEGAL FOUNDATION – OTHER CONSIDERATIONS

Each of the solutions advocated by the IOM and discussed in a paper are specific functions a regulator may integrate into day-to-day operation. Individually, each one is an important element of the overall regulatory scheme or system. The scope and effectiveness of these solutions is limited in terms of the actors or transactions or other points of vulnerability of the regulatory system each targets. Moreover, the reach of the health ministry and its pharmaceutical department may not be long enough to capture actors or transactions outside its legal authority. Thus, in addition to the details of how each solution is technically and mechanically conducted, when one evaluates them in relation to the existing system, their orchestration within a legal framework becomes as important to consider as the nature of the regulatory action and its implementation. For example, some might be readily conducted by the regulator alone, or it may be necessary to implement solutions in conjunction with another national government entity or private actor, or with an international institution. And from a legal perspective, a strong legal foundation to underpin the entire regulatory system, coupled with political leadership, is essential. The final product is a combination of legal and technical mechanisms forming a regulatory framework to ensure the quality, safety and efficacy of

⁶³ Wyoming Rules and Regulations AP PHAR Ch. Paragraph 15(f).

⁶⁴ Code of Maryland 10.34.22.07(A)(6).

licensed (authorized) medicinal products and to authorize the withdrawal or removal of unsafe and/or illicit medicinal products from the market.

1. Basic criteria

As there are few if any guides to national pharmaceutical legislation, this short exploration of criteria to shape the orchestration of these solutions may be helpful. These criteria derive from the notion that it is a best practice to underpin the regulatory system in general and equally so any system to prevent falsified and substandard medicines within a legal continuum. The legal continuum idea is built with provisions that allow the regulator to enforce quality and legality requirements for medical products with relevant consequences and procedures for non-compliance. These are buttressed by prosecutions for substantive crimes for overtly criminal behavior, as defined under national law, and enforcement is well managed by the police, customs agencies, and the courts. Finally, as the problem can result from organized criminal activity with domestic and international scope, there are specialized laws and law enforcement agencies with whom both practical and legal considerations require coordination. No one choice is suggested here; rather this section describes other considerations so that an optimally functioning system can be designed for each country context. Put another way, an important step of the decision process is to determine the optimum legal nature of each solution. Each solution may be appropriately designed within a substantive or subsidiary law, international or national in scope or sector specific, as part of the legal mandate of the ministry health or another, coordinated by an international organization or domestic, the subject of hard law or soft law and enforced through civil, criminal or administrative law.

2. The need for a diverse array of government sectors and legal tools

The easiest question is which branch of government should have a primary role. In most cases the regulator of pharmaceutical products has the primary responsibility to ensure the integrity of the medicine supply. No matter what other decisions are made, this entity will always be involved. However, its role in relation to other arms of government needs to be clarified in order to determine what the regulator enforces, as compared to the roles of other ministries and law enforcement agencies. Each has its counterpart in the international realm where the ministries of foreign affairs and perhaps justice will have a supporting role if not the lead. Track and trace and wholesale licensing are two solutions which cannot be completely executed without other sectors, such as commerce and customs. Even state or provincial governments may be involved – and they are in a federative structure, as in the United States. As noted above, each state has a primary role in registering

commercial actors and in enforcing any wholesale licensing requirements. A clear picture of what are the roles and responsibilities of each government division – which takes the lead, to what end, and under what legal authority – will aid a comprehensive analysis of how to bring about these solutions with optimum and necessary legal support.

The product safety net emerges from a combination of technical requirements and a legal and regulatory system to enforce them. These are intertwined; absent a legal mechanism to enforce technical standards their purpose can be thwarted. Therefore another important choice is between **soft** and **hard** law. This choice arises when considering technical standards and their creation, amendment and enforcement. Here administrative regulations, also called sub-national legislation, codes and guides are available. Their advantage is their flexibility when change is needed, as these are established through technical bodies, or the ministry of health instead of parliament. Pharmacovigilance is a solution that is based on technical requirements and capacities such as the capacity of good laboratories to confirm compliance with a selected pharmacopeia. Although such technical requirements are within the expertise of the regulator, codes, standards and guides need framing within a sufficient legal framework that includes consequences for non-compliance.

To frame technical requirements, each country must take into account its legal system. More than one standard or technical reference may be part of the overall system, and all or some of them may need to be incorporated by reference to some hard law requirement such as marketing authorization or the standard of operation of a licensed medicines manufacturer. A good will to comply might be present among most operators, and certainly among manufacturers and suppliers concerned with their reputation. But there are times when even a reputable manufacturer will err – and of course there are disreputable actors. Unhappily, the rules are not for those that comply but for those that do not.

Once technical standards are set and the requirements are framed within a sufficient amount of **hard** law to enforce them, the next area of exploration is where the roles of administrative, civil and criminal proceedings diverge with regards to enforcement actions and sanctions. Here again the fundamental law of each country determines which applies; the removal of a license may be an act of the regulator, as might be the imposition of a financial penalty or a cease and desist order. These can also be considered civil and administrative in legal typology. When prison is a consequence the matter becomes criminal. Recently definitions of what behaviors are criminal are gaining global consensus through definitions found in the Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) and the European Medicrime Convention (WTO – World Trade Organization). TRIPS requires, for example, that a mem-

ber of the World Trade Organization treats the commercial sale of counterfeit goods as a crime under national law (Forzley, 2012, p. 11-14). US law is consistent with this requirement⁶⁵. The European Medicrime Convention defines substandard, illegal, counterfeit and fake medicines, outlines the crimes related to such medical products and goes even further by expanding its scope to veterinary medicines (Council of Europe, 2011).

Finally, a country must decide whether to join in global or regional attempts to achieve a solution. Enforcement and global governance models are currently the subject of much discussion, given the difficulty of enforcing laws and standards in this globalized world (Krahmann, 2003, p. 323). The problem is transnational in scope, with many actors operating in the global field. No matter the type of global governance model, even these require ways to **enforce**, or at least to encourage compliance with, the existing structure. Enforcement need not be by any government actor, nor even of a traditional legal nature such as a criminal proceeding. The marketplace can do this by the prospect of reputational or profit opportunity loss. For each solution, it is essential to consider what is the optimal legal and/or regulatory mechanism? Is an international/regional/bilateral convention or code optimal or is national legislation/regulation or a code sufficient? A global code has the value that any country can model its provisions at national level without having to organize the technical expertise that an international code formulation would involve. Options exist under the WHO Constitution Article 21(d) for a regulation or a code of practice, particularly for pharmaceutical products moving in international commerce⁶⁶.

Ultimately a country will select which of the solutions fit its national profile and then determine how to enforce these within the choices of **hard** and **soft** law at the domestic, regional or international levels so that the result is a functioning multi-sector approach and set of actions that help protect against those who would poison the world's medicine supply.

Acknowledgements

The authors wish to thank Anna Stoto, Mark Iozzi and Daniel Hougen-dobler for valuable contribution to the research and drafting of this paper. The authors also wish to state that although the *Universidade de São Paulo* and Cepedisa received funding for this project from the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, the views expressed in this paper are entirely their own.

⁶⁵ 18 U. S. Code Paragraph 2320.

⁶⁶ WHO Constitution, Apr. 7, 1948, 14 U.N.T.S. 185.

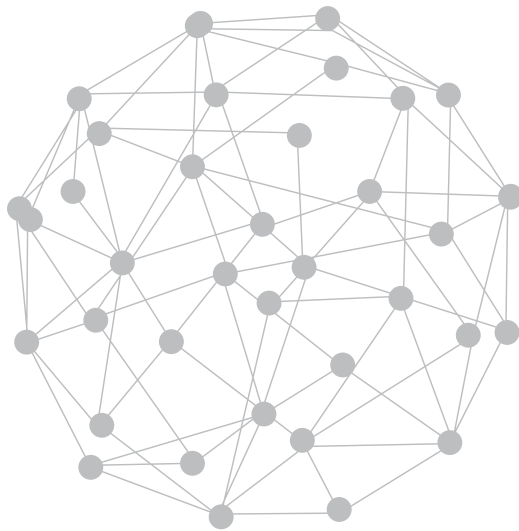
References

- Alexander, Ann M. (2006). Buying drugs over the internet: who is regulating pharmacies on the World Wide Web. *Syracuse Journal of Science and Technology Law*, (13), 1-26.
- Bass, Scott. (2011). FDA Enforcement powers. In Adams, David G. et al. (Eds.), *Food and drug law and regulation*. 2nd ed. Washington, DC: Food and Drug Law Institute.
- Bogdanich, Walt, Hooker, Jake. (2007). From China to Panama, a trail of poisoned medicines. *New York Times*, May 6. Retrieved from <http://www.nytimes.com/2007/05/06/world/06poison.html>
- Cappiello, Nicholas. (2006). Counterfeit-Resistant technology: an essential investment to protect consumers and avoid liability. *Journal of Health & Biomedical Law*, (2), 277-302.
- Castle, Grant H., Kelly, Brian. (2008). Global harmonization is not all that global: divergent approaches in drug safety. *Food Drug Law J*, 63(3):601-622.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. (2013). *Multistate outbreak of fungal meningitis and other infections*, Oct. 23. Retrieved from <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis.html>
- Council of Europe. (2011). *Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health*. Moscow, 28.X.2011. Retrieved from <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/211.htm>
- Cracov, Daniel. (2011) Drugs: general requirements. In Adams, David G. et al. (Eds.), *Food and drug law and regulation*. 2nd ed. Washington, DC: Food and Drug Law Institute. p. 329-333.
- Department of Consumer Affairs Board of Pharmacy (a). *Background and Summary of the California E-Pedigree Law*. Retrieved from http://www.pharmacy.ca.gov/laws_regs/e_pedigree_laws_summary.pdf
- _____. (b). *California E-Pedigree Law*. Retrieved from http://www.pharmacy.ca.gov/about/e_pedigree_laws.shtml
- Drug Program. *North Carolina Wholesale Prescription Drug Distributor Laws*. Retrieved from <http://www.ncagr.gov/fooddrug/drug/druglaw.htm>
- Faden, Laura B., Milne, Christopher. (2008). Pharmacovigilance activities in the United States, European Union and Japan: harmonic convergence or convergent evolution? *Food Drug Law J*, 63(3):683-700.
- FDA – Food and Drug Administration. (2004). *Guidance for Industry: PAT – a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance*. Sept. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf>
- _____. (2005). *Guidance for Industry: good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment*. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf>

- FDA – Food and Drug Administration. (2012). *Drug applications and Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations*. Sept. Retrieved from <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/ucm090016.htm>
- _____. (2012). *FDA efforts: counterfeit drugs* (March 10) (presentation by Ilisa B.G. Bernstein). Retrieved from <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-afda-orgs/documents/document/ucm299777.pdf>
- _____. (2012). *FDA News Release. FDA and European Medicines Agency Strengthen Collaboration in Pharmacovigilance Area* (Feb. 19). Retrieved from <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm386372.htm>
- _____. (2014). *FDA News Release. FDA Unit Pursues Illegal Web Pharmacies* (Jan. 15). Retrieved from <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm381534.htm>
- _____. (2014). *Draft Guidance for Industry: Drug Supply Chain Security Act Implementation: Identification of Suspect Product and Notification* (June). Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM400470.pdf>
- Forzley, Michele (2008). *Criminal law and the public's health: a study and guide to national criminal IP laws and their use to protect the public's health*. International Intellectual Property Institute. Retrieved from <http://iipi.org/wp-content/uploads/2011/02/Criminal-Laws-and-IP-Enforcement04.10.08.pdf>
- _____. (2012). *Int'l Intellectual Prop. Inst. Criminal law and the public's health: a study and Guide to National Criminal IP Laws and their use to protect the public's health*. May 31. Retrieved from http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2071317.
- Hilts, Philip J. (2003). *Protecting America's health: the FDA, business, and one hundred years of regulation*. The University of North Carolina Press.
- IOM – Institute of Medicine. Retrieved from <http://www.iom.edu/About-IOM.aspx>
- _____. (2013). *Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs*. Washington, DC: The National Academies Press. Retrieved from <http://www.iom.edu/Reports/2013/Countering-the-Problem-of-Falsified-and-Substandard-Drugs.aspx>
- Jackson, Charles O. (1970). *Food and drug legislation in the New Deal*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Krahmann, Elke. (2003). National, regional, and global governance: one phenomenon or many? *Global Governance* (9), 323-346.
- Lawrence, O. Gostin, Buckley, Gillian J. & Kelley, Patrick W. (2013). Stemming the global trade in falsified and substandard medicines. *Journal of the American Medical Association*, 309(16), 1693-1694. Retrieved from <http://scholarship.law.georgetown.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2218&context=facpub>
- MacDonald, Gareth. (2013). *Happy Thanksgiving—US Track and Trace Plans Signed Into Law*. In-Pharma Technologist, Nov. 28. Retrieved from [302](http://www.in-</p></div><div data-bbox=)

pharmatechnologist.com/Regulatory-Safety/Happy-Thanksgiving-US-track-and-trace-plans-signed-into-law

- Medicines: spuriously/false-labelled/falsified/counterfeit (SFFC) medicines. (2012). World Health Organization, *Fact Sheet No. 275, May*. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/>
- O'Brien, Katherine et al. (1998). Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure cause by diethylene glycol poisoning. *Journal of the American Medical Association*, 279(15), 1175-1180.
- Sanzo, Kathleen (2013). Supplier quality: the new frontier in drug manufacture. *Life Sciences*, Aug. p. 15-17. Retrieved from http://www.morganlewis.com/pubs/LMG_SupplierQuality-Sanzo_Aug2013.pdf
- WHO – World Health Organization. (2014). *Regulatory System Strengthening Report by the Secretariat, EB 134/29*, 17 January. Retrieved from http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_32-en.pdf
- _____. *Medicines: pharmacovigilance*. Retrieved from http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
- WTO – World Trade Organization. *Marrakesh Agreement Establishing the World Trade Organization*. Retrieved from: http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/o4-wto_e.htm
- Who needs a wholesale drug distributor license. Retrieved from <http://www.in.gov/pla/3096.htm>
- Yoo, Kristin (2001). Self-prescribing medication: regulating prescription drug sales on the internet. *The John Marshall Journal of Information Technology & Privacy Law*, 20(1) 57-89.





Participação social, transparência e *accountability* na regulação sanitária da Anvisa

Diogo R. Coutinho^I
Nathália Miziara^{II}

^I Professor Associado da Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo.

^{II} Mestre em Direito Econômico pela Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo.

I. INTRODUÇÃO

No contexto da reforma administrativa – a chamada **Reforma do Estado** – realizada durante a década de 1990 e fundada no objetivo de tornar a máquina pública mais ágil e eficiente, foi criada, em 1999, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹. Nesse cenário, assim como vários países da América Latina, o Brasil adotou o modelo norte-americano de delegação da regulação de serviços públicos a agências administrativas independentes, as agências reguladoras.

A Anvisa realiza a regulação **sanitária** e tem papel central na regulação **econômica** do mercado de medicamentos. Também é responsável pela coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e compões o Sistema Único de Saúde (SUS).

A regulação sanitária pode ser entendida como uma ação governamental cuja função é, segundo a Agência, “impedir possíveis danos ou riscos à saúde da população” (ANVISA). A Anvisa persegue tal objetivo por meio da regulamentação, controle e fiscalização das relações de produção e consumo de bens e serviços relacionados à saúde. A função da regulação sanitária “é propiciar um ambiente seguro à população e favorável ao desenvolvimento econômico e social do país” (ANVISA).

É, portanto, no âmbito da Anvisa que relevantes políticas públicas sanitárias são concebidas, implementadas e revistas. A Anvisa regula setores como os mercados de medicamentos, de produtos de saúde, de saneantes, de hemoderivados, de alimentos, dentre outros. Suas atribuições são abrangentes, o que faz com que a regulação produza efeitos sobre os mais variados segmentos da economia que, de um modo ou de outro, se relacionam com a saúde da população.

Distintos atores sociais estão envolvidos direta ou indiretamente nas ações regulatórias formuladas e postas em marcha pela Anvisa. Dentre eles, a indústria regulada e os consumidores².

Em uma democracia, é de se esperar – ainda que isso, em termos concretos de gestão pública, não seja em absoluto algo trivial – que as políticas públicas concebidas no âmbito do órgão regulador possam ser consideradas legítimas. Isto é, além de eficazes ou efetivas no sentido de cumprirem de forma adequada as funções técnicas para as quais foram criadas, espera-se, entre outras

¹ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (1999, 26 de janeiro). Lei nº 9.782. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm

² O setor regulado inclui produtores de medicamentos, insumos farmacêuticos, fornecedores e distribuidores desses produtos, bem como profissionais da saúde. Por sua vez, dentro da categoria de consumidores, destacam-se os pacientes que dependem dos medicamentos cuja produção e comércio são regulados pela Anvisa.

coisas, que nelas haja também abertura à participação dos grupos ou setores direta ou indiretamente implicados, ainda que pouco articulados em sua capacidade de vocalizar demandas e utilizar os canais para tanto existentes. Como afirma Mattos, tratando do surgimento das agências reguladoras no Brasil, “a deliberação pública é, acima de tudo, o principal meio para garantir a legitimidade democrática de políticas públicas” (Mattos, 2006).

Assim, o diálogo e a discussão acerca dos meios e objetivos perseguidos pelas políticas públicas, mediante a possibilidade de apresentação de argumentos, pleitos e justificativas por todos os cidadãos afetados por elas, são objetivos a serem perseguidos, tanto quanto aqueles ligados à efetividade do programa. Para que tais capacidades políticas possam ser exercidas, entretanto, deve haver **espaços** regulatórios públicos em que os atores sociais implicados possam expor suas demandas e participar do processo deliberativo. Espera-se que a participação desses atores sociais não seja meramente formal, de modo que esforços adicionais para garantir que haja procedimentos capazes de **validar** politicamente a regulação tornam-se medidas regulatórias necessárias. Isso demanda, ainda, que sejam enfrentadas as tarefas de construir arranjos institucionais que assegurem, além da participação, transparência e *accountability*³.

A *accountability*, a participação social e a transparência são conceitos interligados e complementares. Além de um sistema de *accountability* eficaz é necessária a previsão de mecanismos de participação para os atores impactados pelo processo regulatório e de ferramentas jurídicas que garantam a transparência. Decisões, ações e o próprio processo decisório devem ser abertos ao escrutínio do governo, da sociedade civil e da comunidade internacional, dos governos e instituições estrangeiros.

Em termos jurídico-institucionais, a Anvisa foi pioneira dentre as agências reguladoras brasileiras na criação e implementação de mecanismos de participação social, transparência e *accountability*, na elaboração das normas regulatórias. A agência instituiu o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação (PMR), mediante a Portaria nº 422/2008⁴, que tem como uma das principais diretrizes o fortalecimento da transparência e do controle social no processo de regulamentação. Consta como objetivo específico deste programa

³ Conforme explica Paulo Todescan Lessa Mattos, “O termo *accountability*, em inglês, tem sido traduzido para o português como responsabilização, prestação de contas ou, ainda, responsabilização com prestação de contas. Contudo, o uso desse termo na literatura de língua inglesa no campo das ciências sociais me parece mais amplo. Não é incomum nessa literatura o uso do termo *accountability* para qualificar formas de controle democrático de instituições políticas” (Mattos, 2006).

⁴ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2008, 16 de abril). Portaria nº 422. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/542304804745896a937fd73fbc4c6735/PORTARIA+422.pdf?MOD=AJPERES>

o aprimoramento dos mecanismos e canais de participação da sociedade no processo de regulamentação, sobretudo consultas e audiências públicas.

O esforço da Anvisa está alinhado ao Programa Mais Saúde do Ministério da Saúde, que, por sua vez, possui como um dos eixos de atuação a participação e o controle social (Brasil. Ministério da Saúde. Programa Mais Saúde). A diretriz mais ampla consiste em fortalecer a participação e o controle social sobre todas as instâncias e os agentes que fazem parte do SUS, robustecendo os laços políticos que garantem a sustentabilidade das ações em saúde. Além disso, o PMR também se conecta ao Programa de Fortalecimento da Capacidade Institucional para Gestão em Regulação (PRO-REG), criado pelo Decreto nº 6.062/2007, do governo federal. O PRO-REG estabelece que devem ser contempladas medidas que objetivem o desenvolvimento e aperfeiçoamento de mecanismos para o exercício do controle social e transparência no âmbito do processo regulatório.

A opção por mecanismos de participação social, transparência e *accountability*, em relação às decisões e políticas concebidas no âmbito das agências reguladoras, tem sido, há alguns anos, considerada uma **política de governo**. Como argumentam Pires e Vaz, está em construção um sistema de participação social, dentro da qual se insere a utilização de mecanismos de participação social por parte da Anvisa e, por conseguinte, de instrumentos de transparência e *accountability*, dada a complementaridade desses institutos (Pires, Vaz, 2012).

Trata-se, sem dúvida, de uma empreitada institucional de longo prazo e de paulatina maturação, pois demanda mudanças nas formas arraigadas de gestão pública brasileira.

Na prática, como observa Cruz, a introdução de mecanismos de participação e controle não é nada simples, tampouco automática, e é quase sempre acompanhada de fortes resistências (Cruz, 2009). O controle social da regulação no Brasil, por isso, constitui-se como um objetivo complexo de política pública a ser perseguido em diversas áreas, entre as quais – e com grande importância, como defendemos aqui – o campo da regulação sanitária.

Como mencionado, participação, controle e *accountability* podem ser considerados decisivos para a qualidade regulatória (efetividade da regulação), bem como para sua legitimidade (Ramos, 2009, p. 197-207). Não por outra razão, foram previstos, nas recomendações do Conselho sobre Política Regulatória e Governança da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) como elementos a serem levados em consideração nas reformas administrativas desse gênero. A premissa da OCDE é a de que “em meio à incerteza econômica, a criação de um marco regulatório nacional funcional para mercados transparentes e eficientes é primordial para a recuperação da confiança e do crescimento” (OCDE, 2012).

No que diz respeito à *accountability*, ainda segundo a OCDE, um sistema adequado de prestação de contas deve possuir duas funções principais: facilitar o acesso à informação detalhada sobre os efeitos potenciais da regulação pelas partes envolvidas e definir de maneira clara como a agência reguladora pretende cumprir seus objetivos. As agências reguladoras devem apresentar relatórios regularmente, seja para o Legislativo, seja para o órgão do Executivo responsável (no caso brasileiro, o Ministério da Saúde), acerca do cumprimento de suas metas e funções, incluindo indicadores de desempenho. As políticas concebidas no âmbito da agência reguladora, análises do seu cumprimento e execução, bem como o processo decisório e seu conteúdo devem estar disponíveis publicamente, recomenda a OCDE.

Dada a ampla atuação da Anvisa, que inclui a interferência em questões de vigilância sanitária e de regulação econômica do mercado de fármacos, realizamos, neste estudo, um recorte temático de modo que seu objeto é a regulação sanitária realizada por essa agência. Isso significa que não trataremos, aqui, da regulação econômica realizada pela Anvisa⁵. Além disso, por meio de outro recorte temático, optamos por dedicar este estudo ao tema da participação, transparência e *accountability* no âmbito da regulação sanitária realizada pela Anvisa. O objetivo é identificar e analisar quais os mecanismos adotados, no âmbito da regulação sanitária, para alcançar esses propósitos. Também buscamos critérios para apurar indícios de efetividade destes mecanismos. Desse modo, pretendemos contribuir para o debate acerca da regulação praticada pela Anvisa, identificando e avaliando criticamente os instrumentos utilizados por ela na gestão democrática do setor de saúde. Em suma, o problema de pesquisa do qual nos ocupamos se resume às seguintes perguntas: quais são os instrumentos e arranjos institucionais de participação, transparência e *accountability* adotados pela Anvisa na realização da regulação sanitária? Como esses mecanismos funcionam na prática? Vale sublinhar que, para os fins deste trabalho, entende-se por efetividade a capacidade desses mecanismos de atingirem os propósitos para os quais foram criados, isso é, o potencial de promover a participação social, a transparência e o *accountability*.

II. METODOLOGIA

O presente estudo se baseia na realização de pesquisa documental e bibliográfica.

As principais fontes de dados e informações usadas na tentativa de responder aos problemas da pesquisa foram documentos públicos disponibilizados pela Anvisa, no portal da agência na *internet*. Esses documentos foram selecionados

⁵ Sobre o papel da ANVISA na regulação econômica do mercado de medicamentos vide (Miziara, 2013). Disponível na Biblioteca Virtual da FAPESP (Número 104649).

de acordo com o conteúdo e a cronologia. Tiveram preferência os documentos mais recentes (relativos aos anos de 2012, 2013 e 2014). Foram analisadas atas de reuniões do Conselho Consultivo, pautas, relatórios de consultas públicas e boletins da Ouvidoria constantes do *site* da Anvisa.

Registre-se que alguns dos documentos de maior relevância para este estudo não constam do *site* dessa agência reguladora, tais como a grande maioria dos *Relatórios de Contribuições* referentes às consultas públicas. Esses documentos não foram disponibilizados pela agência, mesmo tendo sido realizada, em fevereiro de 2014, solicitação nesse sentido, com a explicitação dos objetivos acadêmico e científico de sua análise⁶.

Também foi realizada pesquisa bibliográfica, tendo sido examinados textos e estudos científicos elaborados por outros pesquisadores acerca da participação social, transparência e *accountability* na regulação realizada pela Anvisa. Esses textos foram obtidos mediante consulta das principais bases de dados de saúde pública nacionais⁷.

III. INSTRUMENTOS DE PARTICIPAÇÃO, TRANSPARÊNCIA E ACCOUNTABILITY NO ÂMBITO DA ANVISA

São os seguintes os instrumentos de participação, transparência e *accountability* na regulação sanitária realizada pela Anvisa: consultas públicas, audiências públicas, Agenda Regulatória, Conselho Consultivo, câmaras setoriais, Ouvidoria, central de atendimento (0800), formulário eletrônico, audiências presenciais, cartas de serviço ao cidadão e reuniões públicas da Diretoria Colegiada.

1. Consultas públicas

As consultas públicas⁸ consistem em uma das principais fases do processo de regulamentação e, segundo a Anvisa, seu objetivo é “obter subsídios e informações da sociedade para o processo de tomada de decisões por parte da agência” (ANVISA). A importância das consultas públicas também reside na suposição de que, em muitos casos, as partes afetadas pela regulação têm melhor acesso à informação relevante do que a agência reguladora (OCDE, 1997a).

⁶ Protocolos nºs 2014065908, 2014066738 e 2014066771.

⁷ Foram consultadas as seguintes bases de dados: Scielo, Dedalus, Repositório UNB, Biblioteca Virtual Fiocruz e Bireme.

⁸ Sobre as consultas públicas, vale registrar que, em 2012, com a aprovação do “Redesenho, aperfeiçoamento e simplificação do processo de regulamentação da ANVISA”, a elaboração de atos normativos passou a contar com novas etapas, fluxos e ferramentas. Um exemplo disso foi a adoção do formulário eletrônico para a realização de consultas públicas (Formsus). Outro exemplo foi a obrigatoriedade de publicação prévia de iniciativas de atuação regulatória, conferindo maior publicidade aos temas discutidos na Agência (ANVISA).

Desse modo, as consultas podem auxiliar no processo de tomada de decisão, na medida em que fornecem informações adicionais úteis aos gestores.

Conforme consta do *Guia de Boas Práticas Regulatórias* da Anvisa, o processo comum de regulamentação no âmbito dessa agência compreende a seguinte sequência de fases: (a) iniciativa; (b) instrução e elaboração das propostas; (c) proposição; (d) análise de impacto regulatório (AIR); (e) análise jurídica; (f) deliberação; (g) consulta pública; (h) audiência pública; (i) deliberação final; (j) publicação; (k) implementação, divulgação e acompanhamento; e (l) compilação, consolidação e revisão (ANVISA, 2008). No entanto, fases desse procedimento podem ser suprimidas quando o trâmite do processo de regulamentação se der pelo rito do regime de urgência. Segundo a Anvisa, situações de urgência e regulamentos com conteúdo considerados de baixo impacto e de menor complexidade, além de casos específicos, podem dispensar a realização de consulta pública. Entretanto, a agência não especifica quais seriam tais casos.

O ato da consulta pública é formalizado mediante publicação no *Diário Oficial da União*. Nessa publicação, indicam-se o texto da proposta de regulamento, o período de admissão de contribuições, o endereço e a forma de envio das contribuições, além de outras informações relevantes para a participação dos interessados. Qualquer interessado, pessoa física ou jurídica, pode participar das consultas públicas realizadas pela Anvisa.

As formas de participação são, em geral, bastante simples, podendo ser por meio de sistema eletrônico específico, o *FormSus*, disponível no portal da agência, via postal ou pessoalmente, mediante protocolo na Unidade de Atendimento ao Público (UNIAP). Contribuições por *e-mail* não são aceitas.

Em regra, o prazo para recebimento de contribuições da sociedade é de 30 dias, podendo ser prorrogados. Para temas de maior complexidade, as consultas têm um prazo mínimo de 60 dias. Esses prazos têm a contagem iniciada sete dias após a publicação da consulta no *Diário Oficial da União* (ANVISA).

O Sistema *FormSus* permite a visualização de todas as contribuições recebidas durante e após o prazo para a consulta. As contribuições recebidas são analisadas e compiladas em um *Relatório de Contribuições*, elaborado pela área técnica responsável, que consolida a minuta do ato normativo proposto com as alterações resultantes das consultas públicas. Posteriormente, esses relatórios são apresentados para a Diretoria Colegiada, que tomará a decisão final.

Os *Relatórios de Contribuições*, segundo consta do portal da Anvisa na *internet*, permitiriam a identificação dos participantes das consultas públicas, bem como do conteúdo das demandas e do resultado final (se foram acolhidas ou rejeitadas, nos termos do Apêndice J, do *Guia de Boas Práticas Regulatórias* da agência). Contudo, esses documentos **não são** disponibilizados ao público pela agência, pelo menos no que diz respeito à maioria das consultas públicas rea-

lizadas. Poucos *Relatórios de Contribuições* foram divulgados pelas áreas técnicas, o que impede que os participantes das consultas fiquem sabendo sobre o encaminhamento dado as suas contribuições. A Anvisa afirma que pretende disponibilizar, no futuro, todos esses relatórios, mas não estabelece prazo para tanto, sob os argumentos de que a compilação das contribuições é prática recentemente adotada pela agência e de que esse procedimento ainda não está sistematizado (ANVISA. Unidade de atendimento ao público).

Em 2012, foram realizadas 77 consultas públicas pela Anvisa e apenas 11 *Relatórios de Contribuições* relativos a esse período estão disponíveis no *site* da agência⁹. Em 2013, por sua vez, foram realizadas 58 consultas públicas e apenas dois *Relatórios de Contribuições* foram expostos ao público no portal da Anvisa na *internet* (ANVISA)¹⁰.

Desde a sua criação, a Anvisa realizou mais de 1.200 consultas públicas (incluindo a regulamentação sanitária e econômica). Com a implantação do Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação – PMR, houve a padronização dos procedimentos de consultas, além do estabelecimento de rotinas e mecanismos para fomentar a participação e o fornecimento de respostas à sociedade, ampliando o acesso à informação e o efetivo acompanhamento e participação da sociedade (ANVISA, 2008).

Analisando as estatísticas disponíveis no portal da Anvisa na *internet* (referentes aos anos de 2011, 2012 e 2013) é possível verificar que, nesse intervalo, foram realizadas 193 consultas públicas. O assunto que liderou a convocação de consultas foi o referente a “agrotóxicos, domissanitários e preservantes de madeira”. Em 2013, 44,23% do total de consultas públicas versaram sobre esse tema, enquanto, em 2012, foram 65,33%, e, em 2011, a porcentagem foi de 45%. Ressalta-se que não foi possível identificar os participantes, nem o conteúdo das contribuições em relação à maioria dessas consultas públicas, pois essas informações constam do *Relatório de Contribuições*, que não é hoje disponibilizado pela Anvisa. Em segundo lugar, o tema mais abordado em consultas públicas foi o de “medicamentos”. Em 2013, 5,76% das consultas públicas foram

⁹ Apenas os *Relatórios de Contribuições* das seguintes Consultas Públicas estão disponíveis no site da Anvisa: 66, 65, 52, 51, 49, 48, 27, 20, 7, 2 e 1. Sem o detalhamento dos relatórios quanto à justificativa de acolhimento ou rejeição da demanda, foram disponibilizadas planilhas de consolidação das contribuições das seguintes Consultas Públicas: 50 e 11 (ANVISA).

¹⁰ Ocasionalmente, as propostas realizadas nas consultas públicas são compiladas em planilhas chamadas *Planilhas de Consolidação*. Esses documentos explicitam quais foram as contribuições de cada participante. No entanto, as *Planilhas de Consolidação* são ainda mais escassas que os *Relatórios de Contribuições*. Em 2012, foram elaboradas apenas dez *Planilhas de Consolidação*. Somente quatro delas apresentaram o tópico “situação da análise” referente ao acolhimento ou rejeição das propostas dos participantes das consultas públicas pela Anvisa e sua justificativa. Foram disponibilizadas as planilhas referentes às consultas públicas nºs 66, 65, 52, 51, 50, 48, 20, 11, 7, 2 (ANVISA).

sobre medicamentos; e, em 2012, 6,66% das consultas trataram desse tema. Apenas em 2011 esse tópico ficou em terceiro lugar, correspondendo a 6% do total de consultas públicas, enquanto, em segundo lugar, a regulação de alimentos disse respeito a 13,6% das consultas públicas realizadas.

Muitos atos normativos, por sua vez, são editados sem consultas públicas, mesmo no período recente. Segundo o Sistema de Legislação da Saúde (Saúde Legis¹¹), no ano de 2013, foram emitidos 75 atos normativos pela Anvisa e, segundo o sítio eletrônico dessa agência, nesse mesmo ano foram realizadas 52 consultas públicas. A Anvisa, por seu turno, não publica em seu portal na *internet* qualquer justificativa para a ausência de consultas públicas.

Em 2010, em relação à transparência, as consultas públicas apresentavam problemas como: ausência de registro do número de contribuições; ausência de registro do que foi modificado em função da realização das consultas, ou seja, não há indicação de quais consultas geraram Resoluções de Diretoria Colegiada (RDCs) e seus respectivos números; ausência de respostas aos participantes que contribuíram; uso exacerbado de linguagem técnica; falta de estímulo à participação da sociedade civil (Miranda, 2010).

Enquanto alguns desses problemas persistem nos dias atuais, outros foram superados. É o caso da ausência de respostas aos participantes. Embora as respostas não sejam publicadas, a Anvisa alega enviar documento em resposta aos participantes das consultas públicas. Tendo em vista que essas respostas não são divulgadas pela agência, não é possível analisar o seu conteúdo. Atualmente, a participação em consultas públicas não é mais procedimento complexo. É possível acessar facilmente o formulário eletrônico – *FormSus* – no site da Anvisa para participar. Esse formulário também é didático no que tange a sua forma de preenchimento.

Dentre os problemas que ainda persistem, destaca-se, sobretudo, a questão da escassez de publicações sobre o conteúdo normativo modificado em função das consultas públicas e a ausência de registro da quantidade e conteúdo da grande maioria das contribuições. Essas informações deveriam constar dos *Relatórios de Contribuições*.

Segundo o modelo de *Relatório de Contribuições* que deve ser seguido, constante do *Guia de Boas Práticas Regulatórias* da Anvisa (ANVISA, 2008), esses relatórios deveriam expor, de forma sistematizada, as demandas e sugestões de alteração da norma regulatória. Deveriam fazer parte dos relatórios a justificativa da agência para o acolhimento ou rejeição das propostas, bem como

¹¹ O Saúde Legis é o sistema de pesquisa de legislação que reúne os atos normativos do SUS, na esfera federal, incluindo normas publicadas pela Anvisa.

o texto final da norma. Todavia, esse modelo de relatório não é seguido pelas áreas técnicas da agência, como se observa do exame dos poucos *Relatórios de Contribuições* disponíveis no *site* da Anvisa.

Da análise dos *Relatórios de Contribuições* disponíveis no *site* da Anvisa, é possível apreender que esses documentos padecem de falta de informações relevantes. Além de não informarem o conteúdo das contribuições e seus resultados, conforme dito, muitos deles deixam de identificar, no caso de participantes pessoas físicas, quais setores representam. Desse modo, não é possível saber quais participantes pessoas físicas representam os interesses dos consumidores, do setor regulado, do governo, dos profissionais da saúde etc.

Outro problema observado, dessa vez, quanto à participação nas consultas públicas, consiste no fato de que, em nenhum relatório divulgado, conste o registro de participação de órgãos representativos dos consumidores. Constata-se, assim, que não há participação organizada dos consumidores nas consultas públicas em questão. Em contrapartida, em todos os relatórios examinados, há a indicação da participação de entidades do setor produtivo. Diante desse quadro, seria importante que a Anvisa revisitasse a forma de divulgação dessas consultas. A agência deveria considerar a possibilidade de divulgar as consultas públicas mais relevantes ao segmento dos consumidores, nos meios de comunicação de massa, tais como jornais, televisão, rádio etc.

No mais, outras dificuldades também foram identificadas em relação às consultas públicas. É o caso do uso exacerbado de linguagem técnica¹², da falta de estrutura consolidada que contemple o estímulo à participação ampla da sociedade e da ausência de acompanhamento adequado (Miranda, 2010).

2. Audiências públicas

O Artigo 51 do Regimento Interno da ANVISA estabelece que as iniciativas de projetos de leis ou de normas administrativas que impliquem “afetação de direitos sociais atinentes ao setor de saúde ou aos consumidores poderão ser precedidas de audiências públicas”. Essas audiências são obrigatórias em caso de anteprojeto de lei elaborado pela Anvisa.

Os objetivos básicos das audiências públicas são: identificar e debater os aspectos relevantes da matéria em discussão; recolher subsídios, informações e dados para a decisão ou encaminhamento final do assunto; propiciar aos agentes econômicos, usuários e consumidores a possibilidade de oferecerem

¹² O excessivo uso de linguagem técnica diz respeito às sugestões de propostas de normas regulamentadoras, em relação às quais as consultas públicas são realizadas. Na convocação das consultas públicas, não são feitos esclarecimentos adicionais em relação aos pontos regulamentados mais importantes, capazes de tornar seu conteúdo acessível aos participantes.

comentários e sugestões sobre a matéria em discussão e; dar publicidade e transparência às ações da Anvisa.

A audiência pública é uma espécie de consulta pública, com a particularidade de ocorrer por meio de debates orais em sessão previamente designada para esse fim (ANVISA). É também uma das fases do processo comum de regulamentação, tal qual disposto no *Guia de Boas Práticas Regulatórias* (ANVISA). De acordo com este guia, as audiências públicas diferem das consultas públicas em razão da oralidade, uma vez que, nas primeiras, há a participação oral e efetiva do público, que não se comporta meramente como espectador (ANVISA).

Na prática, porém, as audiências públicas também se diferenciam das consultas públicas por serem, em sua maior parte, reativas às demandas externas, enquanto que as consultas públicas buscam esclarecer questões postas pela própria Anvisa (Miranda, 2010)¹³.

A Diretoria Colegiada da Anvisa é competente para determinar a realização de audiências públicas, mediante publicação de ato próprio, definindo os procedimentos relacionados com a convocação. O aviso da audiência pública, incluindo data, local, período, horários de recebimento de contribuições, programação, bem como o tema, a forma de cadastramento e participação, deve ser publicado, com antecedência mínima de sete dias da data da realização da audiência, no *Diário Oficial da União*, e disponibilizado no *site* da ANVISA.

Consta no *Guia de Boas Práticas Regulatórias* que o processo de elaboração de novas normas regulatórias pode ser precedido de audiências públicas, a critério da Diretoria Colegiada, conforme as características e a relevância da matéria. Todavia, registra-se que a Anvisa não especifica quais são essas características e nem os critérios para se aferir a relevância, o que dificulta a definição de quais normas regulatórias deveriam ser precedidas da realização de audiências públicas.

Na prática, a quantidade de audiências públicas realizada é significativamente pequena. No ano de 2013, segundo o *Saúde Legis*, foram publicadas 60 RDCs e realizadas apenas quatro audiências públicas. É possível dizer que as RDCs são as normas de mais alta hierarquia emanadas da Anvisa e possuem notável impacto regulatório e relevância, de modo que não seria justificável prescindir da realização de audiências públicas na elaboração desses atos normativos.

Em 2013, dentre as quatro audiências públicas realizadas, três versaram sobre medicamentos e produtos farmacêuticos. Em 2012, foram realizadas apenas

¹³ Vale registrar que algumas audiências públicas foram gravadas e possuem o áudio disponível no portal da Anvisa na *internet*.

três audiências públicas, todas sobre medicamentos. Em 2011, ocorreram apenas duas audiências.

Considerando que, para o ano 2013, o Saúde Legis apresentou 75 registros de atos normativos editados pela Anvisa, o número de audiências públicas chega a ser praticamente insignificante. Além disso, diante desse quadro, é possível questionar em que medida o procedimento de elaboração de normas regulamentadoras constante do *Guia de Boas Práticas Regulatórias* da agência é de fato observado, admitindo-se, em regra, a supressão da fase de audiências públicas.

Também são poucas as atas das audiências públicas divulgadas. Dentre todas as audiências públicas realizadas nos anos de 2013, 2012 e 2011, apenas duas atas foram disponibilizadas ao público no *site* da Anvisa. Essa é uma questão que compromete a transparência das atividades dessa agência reguladora. Além disso, a divulgação da realização das audiências é pequena e a centralização do local em que ocorrem compromete a participação. As audiências públicas também não demonstraram ser úteis na diminuição da assimetria de informação entre o governo, o setor regulado e a sociedade civil (Miranda, 2010).

Em resumo, as audiências públicas não têm constituído um espaço capaz de proporcionar a ampla participação da sociedade. Sendo pouco utilizadas, identifica-se a baixa efetividade desse instrumento.

3. Agenda Regulatória (AR)

Assim como a Análise de Impacto Regulatório, a Agenda Regulatória (AR) é fruto do Programa de Melhoria Regulatória do Governo Federal. A Anvisa foi pioneira na sua utilização, no âmbito da Administração Pública Federal. Inspirada na prática das agências reguladoras de países europeus e da América do Norte, a AR foi criada, no âmbito da Anvisa, em 2009, com o propósito de conferir maior previsibilidade, transparência e eficiência à regulação empreendida por essa agência reguladora, bem como ampliar a participação da sociedade civil em questões relacionadas à vigilância sanitária (ANVISA).

A AR é formada por temas considerados estratégicos e prioritários, que precisam ser regulados, em determinado período. Esses temas são discutidos previamente com representantes da sociedade civil, do setor regulado e do SNVS, permitindo maior participação social no campo da regulação e conferindo maior legitimidade ao processo regulatório.

Cada AR possui um ciclo quadrienal, dentro do qual são publicadas duas Agendas Regulatórias com vigência bienal, cada uma. A título de ilustração, a Agenda Regulatória da Anvisa para o Biênio 2013-2014, que corresponde à quinta edição da agenda, define e divulga assuntos prioritários para a regulação da agência nesse período, sendo composta por 148 temas, divididos em 14 macrotemas, tais como controle e fiscalização da cadeia de distribuidores de

medicamentos, classificação de medicamentos isentos de prescrição, critérios para a prescrição e dispensação de medicamentos genéricos e similares, dentre outros (ANVISA).

Na elaboração da AR, diversos segmentos da sociedade são convidados a participar e opinar sobre os temas escolhidos na fase de consulta dirigida e diálogos setoriais, normalmente, realizados por formulários eletrônicos, porém encerrados por uma reunião presencial (ANVISA).

Segundo a Anvisa, para a definição dos temas que compõem a AR, a agência leva em consideração a indicação das áreas técnicas que desejam normatizá-los. Posteriormente, é realizada discussão com o Grupo de Acompanhamento da Agenda Regulatória (GARE) e, por fim, é tomada a decisão final pela Diretoria Colegiada. A AR é um instrumento que confere visibilidade, transparência, previsibilidade e credibilidade à Anvisa. Ela permite a sinalização dos próximos passos a serem dados pela instituição, a preparação dos setores da sociedade impactados por regulamentações futuras, além de possibilitar a contribuição dos envolvidos. Esse instrumento de participação social costuma se pautar na não exaustão e grande quantidade de temas.

Conforme mencionado anteriormente, a AR tem vigência de quatro anos e é composta por duas agendas bienais. O processo de construção do documento de ciclo quadrienal compreende as seguintes etapas: (a) alinhamento estratégico; (b) diálogos internos; (c) diálogos setoriais; (d) publicação da agenda bienal; (e) monitoramento da agenda; e (f) atualização anual da agenda.

É na primeira etapa, de alinhamento estratégico, em que são definidos os eixos e diretrizes que nortearão a atuação regulatória da Anvisa dentro do ciclo quadrienal. Nessa etapa, são realizados levantamentos e análises de políticas, planos, programas e diretrizes de governo, no campo da saúde e da vigilância sanitária, identificando-se as interfaces com as competências da agência.

A segunda etapa é a de diálogos internos. Tendo em vista as diretrizes definidas na etapa de alinhamento estratégico, realiza-se consulta interna com os gestores das áreas técnicas da Anvisa para a identificação de temas prioritários, em cada setor, que demandem medidas regulatórias mais urgentes que devem ser implementadas no próximo biênio.

Na terceira etapa ocorrem os diálogos setoriais. Essa etapa divide-se em dois momentos: a realização de uma consulta dirigida virtual e a realização de reuniões presenciais para a discussão das contribuições encaminhadas na etapa da consulta dirigida. A consulta dirigida parece ser uma espécie de consulta pública, realizada após a definição da proposta preliminar dos temas pela Diretoria Colegiada da Anvisa. Participam dela diferentes atores representativos dos diversos setores da sociedade. O processo de consulta é realizado eletronicamente, por meio do *FormSus* (mesmo instrumento usado

na realização de consultas públicas), que fica disponível no portal da agência na *internet*, para contribuição, durante 60 dias. As reuniões presenciais, por sua vez, ocorrem depois da consulta dirigida e são realizadas com os atores participantes dessa consulta. Nas reuniões presenciais, acontecem discussões referentes a questões levantadas durante a consulta.

A Anvisa afirma que os fóruns de discussão buscam garantir a efetiva participação dos setores interessados, com representação paritária do mercado, sociedade e governo. Das reuniões presenciais participam também os diretores e gestores das áreas técnicas da agência envolvidas com o tema, que organizam e conduzem os debates, além de mediar as discussões. No entanto, observa-se que, em relação à Agenda Regulatória de 2013-2014, não foram realizadas reuniões presenciais antes de sua publicação. A Anvisa alega que o motivo da supressão dessa fase no processo de elaboração da agenda consistiu no fato de 2013 ter sido um ano de transição, em que ocorreu a construção da primeira agenda bienal. Por essa razão, a Diretoria Colegiada preferiu realizar as mencionadas reuniões ao longo do primeiro ano de vigência da agenda como forma de validação dos temas selecionados. Após esse primeiro ano de trabalho, a Diretoria Colegiada está analisando as contribuições e, caso necessário, atualizará a agenda.

A quarta etapa do processo de elaboração da agenda regulatória de ciclo quadrienal diz respeito à elaboração e posterior publicação da agenda bienal. Uma vez realizados os diálogos setoriais, a Diretoria Colegiada se reúne para deliberar acerca da agenda bienal. Atualmente, está em vigor a Agenda Regulatória bienal de 2013-2014. Essa agenda foi publicada no *Diário Oficial da União*, passando a valer, apenas no final do primeiro quadrimestre de 2013.

A quinta etapa consiste no processo de monitoramento da agenda. Nessa fase, a cada quatro meses realiza-se o acompanhamento dos temas, com o objetivo de diagnosticar possíveis atrasos no processo de regulamentação, possibilitando a adequação dos procedimentos.

Por fim, a atualização anual da agenda é a sexta etapa do processo de elaboração de ciclo quadrienal. A Diretoria Colegiada, ao final do primeiro ano de vigência de cada uma das agendas bienais, pode realizar atualizações do documento, mediante a inclusão, exclusão ou alteração de temas. Para a atualização da agenda não há a previsão de qualquer instrumento de participação social. Ademais, não há previsão de publicação dos motivos que ensejaram a alteração da agenda.

Deve-se registrar que a Anvisa não divulga o conteúdo das contribuições que recebeu a título de realização da consulta dirigida ou das reuniões presenciais. No *site* da agência, apenas foi possível obter uma relação dos participantes da consulta dirigida e das reuniões presenciais, sem discriminação ou resultado de suas contribuições.

Outro problema atinente às ARs da ANVISA diz respeito ao atraso com que costumam ser publicadas no ano em que devem vigor, embora discutidas no ano anterior, o que compromete o seu cumprimento integral. A Agenda Regulatória de 2009, por exemplo, só foi publicada em maio de 2009, o que prejudicou a concretização das regulamentações previstas nesse documento no tempo estabelecido. Importa registrar que até 2013, a agenda regulatória era anual, passando a ser bienal apenas neste ano.

Em relação à Agenda Regulatória 2013-2016, participaram da consulta dirigida e das reuniões presenciais para a elaboração do documento 206 instituições. O setor regulado foi o que apresentou maior número de representantes, com 84 instituições. Em segundo lugar, ficou a comunidade científica, com 49 representantes. Em terceiro lugar, as instituições públicas marcaram presença com 44 representantes. Apenas em quarto lugar, posicionaram-se os consumidores, que foram representados por 15 entidades. Finalmente, seis entidades de classe e oito entidades privadas que não se enquadram em nenhuma das categorias anteriores também foram representadas (ANVISA). Tais números revelam um quadro de **sub-representação** dos consumidores e de preponderância da participação dos membros do setor regulado nas discussões e exposição de demandas para a elaboração da Agenda Regulatória 2013-2016. É possível verificar, também, que o setor regulado predomina em relação a todos os demais setores representados, como a comunidade científica, as entidades governamentais e as entidades de classe. Dessa situação, é possível inferir que as demandas do setor regulado tendem a adquirir maior espaço no processo regulatório do que, principalmente, aquelas provenientes dos consumidores.

Assim, a AR possui as vantagens de racionalizar e sistematizar a atuação da Anvisa em determinado período de tempo. Apesar das vantagens, esse mecanismo institucional precisa ser aperfeiçoado. Para a fase de atualização da agenda, por exemplo, é preciso que haja a previsão de instrumentos de participação social. Além disso, em relação à fase em que a participação é permitida, a Anvisa deveria divulgar o conteúdo das contribuições que recebeu a título de realização da consulta dirigida ou das reuniões presenciais, garantindo a transparência. Problemas com relação ao atraso das publicações da agenda, que dificultam sua implementação no tempo previsto, precisam ser solucionados para que esse instrumento seja mais efetivo.

Por fim, a sub-representação dos consumidores em relação ao setor produtivo permite deduzir que as metas estipuladas pela agenda decorrem da internalização, na maior parte, de demandas dos entes regulados, em detrimento das necessidades dos consumidores. A desproporção de representação diminui a legitimidade desse instrumento, no que diz respeito à participação social. Cumpre à ANVISA, a fim de evitar a disparidade representativa, estabelecer a paridade de representantes dos segmentos sociais participantes na formulação da agenda.

4. Análise de impacto regulatório

A análise de impacto regulatório (AIR) pode ser definida como:

[a] avaliação sistemática dos custos e dos benefícios referentes às regulações, novas ou existentes, tendo por fim aperfeiçoar a política regulatória. Em outras palavras, o processo regulatório é então reforçado na medida em que a utilização desta ferramenta avalia sistematicamente todos os possíveis impactos oriundos de uma ação governamental, permitindo que o regulador considere em sua análise todos os efeitos, positivos ou negativos, associados à criação de uma nova regra ou revisão de uma norma já existente (Kirkpatrick, Parker, 2004).

320

A AIR, no âmbito da Anvisa, é compreendida como um conjunto de procedimentos prévios e que servem de base para o processo de tomada de decisão, disponibilizando dados recolhidos empiricamente, a partir dos quais os gestores podem avaliar as opções disponíveis e as possíveis consequências (ANVISA). A AIR foi incorporada à Anvisa, em 2007, e vem sendo gradualmente realizada na agência. A Anvisa foi escolhida pela Casa Civil como agência-piloto para a implantação da AIR na esfera administrativa federal. A agência prevê três fases para a análise de impacto regulatório, cada uma delas com uma função diferente: análise de impacto regulatório nível 1; análise de impacto regulatório nível 2; e a análise de impacto regulatório nível 3¹⁴.

¹⁴ A AIR nível 1 destina-se à reflexão e análise do problema objeto de regulamentação, bem como visa a coletar informações iniciais para subsidiar o processo de tomada de decisão. Isso ocorre mediante o preenchimento de um formulário pela área técnica responsável, descrevendo o problema e outros tópicos, tais como: medidas regulatórias alternativas, objetivo da regulação, formas de alcançar os objetivos, recursos necessários, identificação dos atores sociais interessados, dificuldades com a nova regulamentação ou com a revisão da norma regulatória já existente etc. Já a AIR nível 2, segundo consta do *site* da Anvisa, é realizada com o apoio de atores internos e externos. O segundo nível da análise de impacto regulatório aborda situações de conflitos que possam comprometer ou afetar a atuação regulatória e, após diagnosticá-los, busca apontar as alternativas para assegurar os objetivos pretendidos pela regulação. Ao analisar a AIR nível 2 relativa à norma regulamentadora dos bancos de células e tecidos germinativos, foi possível identificar que a Anvisa trabalha com dados eminentemente coletados por seus próprios órgãos, usando, eventualmente, informações colhidas por outras entidades privadas. Finalmente, a AIR de nível 3 é realizada para propostas de regulamentação de maior impacto potencial como as que afetam em grande medida o orçamento e a economia, as que tenham grandes implicações sobre as ações descentralizadas ou executadas pelos demais atores do SNVS e do SUS, as que afetam parcela significativa da população ou imponham maiores custos para determinado setor ou região, as que caracterizam evidente afastamento de padrões internacionais e as que tenham efeito adverso significativo sobre a concorrência, emprego, investimento, produtividade ou inovação. Consiste em estudo completo por especialistas em técnicas avançadas de AIR.

A AIR é usada para definir problemas e garantir que a ação governamental seja justificada e apropriada no que concerne à satisfação das necessidades públicas. No desenvolvimento da AIR, todos os envolvidos participam. A equipe que coordena a análise, em conjunto com os demais envolvidos, verifica se a regulamentação é a melhor opção.

A AIR está incorporada ao programa de melhoria da regulação – PMR – e constitui etapa do processo de regulamentação (OCDE, 1997b). Sobre a AIR realizada no âmbito da Anvisa, Miranda atenta que

Os procedimentos de AIR parecem se constituir em caminho significativo na ampliação da informação à sociedade, efetividade dos regulamentos, redução de encargos regulatórios, integração institucional, como subsídio à tomada de decisão pelos gestores, além de poder atuar como facilitador do acompanhamento e avaliação da qualidade regulatória (Miranda, 2010).

A análise de impacto regulatório pode ser realizada *ex ante* ou *ex post*. A AIR é realizada *ex ante*, quando produzida na fase de elaboração do projeto de regulação. Por sua vez, pode ocorrer *ex post*, a partir de propostas para a melhora de regulamentações já existentes (IPEA, 2010).

No âmbito da Anvisa, a AIR é prevista apenas no processo de elaboração do projeto de regulamentação, possuindo, portanto, à primeira vista, caráter *ex ante*. Contudo, ao analisar as considerações institucionais acerca da análise de impacto regulatório nível 1, a Anvisa não descarta a possibilidade da AIR *ex post* (ANVISA).

A realização da AIR na fase de elaboração do projeto de regulamentação possui importante papel nas consultas públicas. Esse documento fornece informações relevantes aos participantes das consultas públicas que, muitas vezes, desconhecem os fundamentos e possíveis efeitos do novo projeto de regulamentação. Desse modo, os resultados da análise de impacto regulatório, se disponibilizados ao público antes das consultas públicas, tendem a contribuir para a qualidade da participação social na fase de elaboração das normas regulatórias. No entanto, as AIRs não são disponibilizadas ao público pela Anvisa antes da realização das consultas públicas, evitando que os participantes obtenham mais informações sobre os efeitos do projeto de regulamentação a ser discutido.

Já a AIR após a implantação da norma regulatória possui importante função no aprimoramento da política regulatória, e seus resultados devem ser disponibilizados ao público, assegurando a transparência da atuação da agência reguladora (Melhoria da regulação no Brasil: o papel da participação e do controle social, 2011). Tendo em vista que a Anvisa não parece prever instrumentos

de controle das políticas e normas regulatórias após a sua implementação, a possibilidade de realização de AIR *ex post* adquire relevância. Não foi possível verificar a existência de qualquer estudo acerca da efetividade das políticas e normas implementadas por essa agência. A Anvisa também não parece realizar pesquisas, de iniciativa própria, junto aos usuários, acerca da qualidade das políticas implementadas. O único instrumento identificado com essa função foi a AIR *ex post*. No entanto, diferentemente da AIR *ex ante*, a AIR realizada após a implementação da política regulatória não é obrigatória e a Anvisa não divulga nada sobre a sua existência e resultados. Essa situação evidencia que a agência confere pouca importância ao controle de efetividade da regulação posta em prática.

5. Conselho Consultivo

O Conselho Consultivo é mais um dos instrumentos de participação social no âmbito da Anvisa. É composto por representantes da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, do setor produtivo, dos comerciantes, da comunidade científica e da sociedade civil organizada. Por meio da participação no Conselho Consultivo é possível propor à Diretoria Colegiada da Anvisa diretrizes e recomendações técnicas de assuntos de competência da agência; opinar sobre as propostas de políticas governamentais; apreciar e emitir parecer sobre os relatórios anuais de atividade¹⁵; e requerer informações e elaborar proposições a respeito das ações da ANVISA.

O Conselho Consultivo foi instituído pela Medida Provisória nº 1.791/1998, posteriormente, convertida na Lei nº 9.782/1999, que trata da criação da Anvisa¹⁶. O Decreto nº 3.029/1999¹⁷, que aprova o regulamento da Anvisa, estabelece que o Conselho Consultivo é órgão da estrutura organizacional básica da agência, ao

¹⁵ Cumpre ao Conselho Consultivo apreciar e emitir parecer sobre o *Relatório de Gestão* da Anvisa. Esse relatório tem por objetivo apresentar o desempenho institucional e operacional da agência, bem como divulgar a atuação dessa instituição junto aos órgãos de controle interno e externo, mediante a prestação de contas ordinária anual ao Congresso Nacional e à sociedade em geral. Além disso, o *Relatório de Gestão* é um instrumento de avaliação, por parte do Ministério da Saúde, do cumprimento do Contrato de Gestão e Desempenho, firmado por meio da pactuação de resultados voltados para a promoção e proteção da saúde da população (ANVISA).

¹⁶ Artigo 9º da Lei nº 9.782: “[a] Agência será dirigida por uma Diretoria Colegiada, devendo contar, também, com um Procurador, um Corregedor e um Ouvidor, além de unidades especializadas incumbidas de diferentes funções. Parágrafo único. A Agência contará, ainda, com um Conselho Consultivo, que deverá ter, no mínimo, representantes da União, dos Estados, do Distrito Federal, dos Municípios, dos produtores, dos comerciantes, da comunidade científica e dos usuários, na forma do regulamento”. BRASIL. (1999, 26 de janeiro). Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm

¹⁷ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (1999). Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/D3029.htm

lado da Diretoria Colegiada, Procuradoria, Corregedoria e Ouvidoria¹⁸. Segundo dispositivo desse decreto, são membros permanentes do Conselho Consultivo: o Ministro da Saúde ou seu representante legal, que o presidirá; o Ministro da Agricultura e do Abastecimento ou seu representante legal; o Ministro da Ciência e Tecnologia ou seu representante legal; um representante do Conselho Nacional de Saúde; um representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde; um representante do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde; um representante da Confederação Nacional das Indústrias; um representante da Confederação Nacional do Comércio; dois representantes da comunidade científica, convidados pelo Ministro da Saúde; dois representantes de órgãos legalmente constituídos de defesa do consumidor; um representante da Confederação Nacional de Saúde¹⁹. Importa salientar que, em relação aos representantes da comunidade científica e dos consumidores, o decreto não menciona os critérios de escolha, o que poderia levar a uma indagação acerca da legitimidade das instituições designadas para a representação destes grupos no Conselho Consultivo.

O Diretor-Presidente da Anvisa participa das reuniões do Conselho Consultivo, embora sem direito a voto. Por sua vez, o Ministro da Saúde ou seu representante, presidente do Conselho, tem direito ao voto normal e ao de qualidade²⁰. Os membros do Conselho não são remunerados e podem permanecer como tais pelo prazo máximo de três anos, vedada a recondução²¹.

O Conselho Consultivo dispõe de duas comissões responsáveis pela apreciação do cumprimento do contrato de gestão pela Anvisa: a Comissão de Acompanhamento, coordenada pela Assessoria de Planejamento da agência e a Comissão de Avaliação, coordenada pela Secretaria Executiva do Ministério da Saúde. A primeira comissão tem a atribuição de monitorar os indicadores e as metas para verificar possíveis problemas ou desvios de programação e propor medidas preventivas. A segunda comissão, por sua vez, é responsável pela aprovação final dos resultados apresentados anualmente pela agência.

Por meio da *40ª Ata da Reunião do Conselho Consultivo* foi possível examinar a dinâmica dessas espécies de reuniões. Nesse fórum de discussão, os participantes podem suscitar demandas e realizar críticas à atuação da Anvisa. Logo em seguida, os diretores da agência fornecem respostas às reivindicações dos participantes.

¹⁸ Artigo 5º da Lei nº 9.782/1999.

¹⁹ Artigo 17 da Lei nº 9.782/1999.

²⁰ Id. *Ibid.*

²¹ Artigo 18 da Lei nº 9.782/1999.

A título de ilustração, na 40ª reunião do Conselho Consultivo, representante do Instituto de Defesa do Consumidor (IDEC) observou a existência de um problema de articulação entre a Anvisa e o SNVS, no que diz respeito às atuações nas esferas estadual e municipal. Segundo o IDEC, falta apoio da Anvisa na vigilância sanitária realizada nesses âmbitos federativos. Além disso, o IDEC apontou a existência de conflito de competências entre a Anvisa e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, no que se refere à fiscalização do leite. Em resposta às considerações do IDEC, os diretores da Anvisa mencionaram a criação da Diretoria de Coordenação e Articulação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (DSNVS), cuja responsabilidade é articular e fortalecer as políticas e ações referentes ao SNVS. Além disso, citaram a existência de ações concretas, como, por exemplo, a criação de um sistema de informação. Mencionaram ainda a realização de pesquisa a respeito do perfil do SNVS, para a identificação das dificuldades e para fomentar mudança e fortalecimento do sistema.

Desse modo, é possível observar que as reuniões do Conselho Consultivo, além de apresentarem importante papel no diagnóstico das demandas e necessidades dos mais diversos setores da sociedade, consistem em instrumento de prestação de contas acerca do desempenho da Anvisa.

Ainda, é interessante registrar que na ata da 40ª reunião do Conselho Consultivo, um dos diretores da agência reconheceu a participação deficitária das entidades representativas dos consumidores nas consultas públicas:

Por fim, Agenor registrou a importância da participação e da contribuição dos integrantes do Sistema Nacional de Defesa do Consumidor nas Consultas Públicas da ANVISA, para aperfeiçoamento desses processos. O diretor da Dimon, no entanto, lamentou a ínfima contribuição dos representantes dos órgãos de defesa do consumidor nesses fóruns de participação social da ANVISA (ANVISA).

Ao fim das reuniões do Conselho Consultivo são enumerados os encaminhamentos que devem ser realizados pela Diretoria Colegiada da Anvisa e que foram frutos das discussões que ocorreram na reunião. Os encaminhamentos são respeitados nos encontros seguintes. As pautas das reuniões dos Conselhos Consultivos são previamente publicadas no *site* da ANVISA e permitem que os participantes tenham conhecimento antecipado dos temas a serem tratados na próxima reunião.

Ao contrário das câmaras setoriais, as reuniões do Conselho Consultivo apresentam periodicidade definida. A alta cúpula de gestores da Anvisa está presente nesses encontros, o que demonstra ser este um espaço de discussão de grande relevância. Além disso, parecem ter as reuniões do Conselho Consul-

tivo considerável poder de intervenção nos processos de tomada de decisão pela instituição, já que as considerações e recomendações dos membros do Conselho são bem apreciadas pelos gestores responsáveis pela elaboração das normas regulatórias.

As reuniões do Conselho Consultivo discutem os temas de maior relevância selecionados por seus participantes e, principalmente, pelos membros da Diretoria Colegiada da Anvisa. Na análise da ata da 40ª reunião do Conselho Consultivo, observou-se grande preocupação dos participantes do Conselho e, eminentemente, da Diretoria Colegiada sobre a necessidade de fortalecimento da participação social nas decisões tomadas pela agência. Foi iniciada pela Diretoria Colegiada discussão sobre projeto de norma, submetido à Consulta Pública nº 13/2013, que trata da normatização de procedimentos de participação social e transparência no processo de regulação. Verificou-se, portanto, que a própria Anvisa reconhece a existência de gargalo relativo ao assunto mencionado e pretende tomar medidas para resolver o problema. Para solucionar a questão, a atuação da agência tem se pautado no Projeto Fortalecimento da Capacidade Técnica para Participação Social na Regulação, elaborado em parceria com o IDEC, a partir de 2008.

A preocupação com a transparência também foi identificada na 40ª reunião do Conselho Consultivo. Nessa reunião, foi discutido o Projeto de Implementação das Listas de Petições que aguardam análise das áreas técnicas da Anvisa. Esse tema foi sugerido pelo Ministério da Saúde, que tem monitorado a concretização do projeto. A ideia é aprimorar o controle social sobre as atividades da agência. Esse projeto, contudo, é bastante incipiente, visto que apenas três relações estão publicadas no *site* da agência: medicamentos, alimentos e agrotóxicos. A Diretoria Colegiada reconhece, porém, que essas listas precisam de aprimoramento.

6. Câmaras setoriais

As câmaras setoriais têm caráter consultivo e reúnem órgãos públicos, sociedade civil e setor produtivo para debater assuntos estratégicos e subsidiar as decisões da Diretoria Colegiada da Anvisa. As câmaras setoriais são competentes para, observando sua área temática, identificar assuntos prioritários para discussão e propor diretrizes estratégicas para a atuação da Anvisa (ANVISA). Essas câmaras foram criadas, em 2005, para as áreas de cosméticos, medicamentos, produtos para saúde, propaganda e publicidade de produtos sujeitos à vigilância sanitária, serviços de saúde e toxicologia.

Em 2012, a Anvisa passou por uma reforma estrutural e os documentos que apontam a nova configuração organizacional da agência não incluem as câmaras setoriais. Além disso, há poucas informações em documentos oficiais sobre esses órgãos.

Entretanto, a Portaria nº 404/2005²², responsável pela criação dessas câmaras permanece vigente, conforme indicado pelo Saude Legis. Por essa razão, importa tecer algumas considerações sobre esses órgãos que podem ser vistos como mais um espaço de participação social dentro da Anvisa.

A composição das câmaras setoriais ocorre mediante a nomeação dos representantes pela Diretoria Colegiada, com a observância de uma série de critérios vagos e abrangentes, tais como: perfil da entidade que pleiteia a vaga, parecer da área técnica e possibilidades de contribuições diante dos objetivos da câmara. O mandato de cada membro é de dois anos e é permitido o rodízio das entidades de cada setor representado. As reuniões das câmaras setoriais ocorrem conforme o disposto em calendário anual. Reuniões extraordinárias podem ser realizadas.

Miranda observou uma redução progressiva do número de reuniões realizadas desde a criação das câmaras setoriais até o ano de 2008. Essa autora verificou que as três maiores câmaras setoriais são a da área de propaganda; a de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados (criada em 2006); e a de medicamentos (Miranda, 2010). Diante dos dados analisados (atas e pautas de reuniões), foi possível concluir que as câmaras setoriais não são um relevante espaço de participação social no âmbito da Anvisa (Miranda, 2010). Um dos problemas diagnosticados pela autora foi a maior representatividade do setor regulado e, por consequência, um maior número de intervenções e exposição de demandas por parte desse setor.

O que pode contribuir para essa situação é o fato de que as pautas das reuniões trazem questões que exigem elevado conhecimento técnico. Ademais, as câmaras setoriais enfrentam problemas que dizem respeito às remarcações de datas das reuniões, falta de quórum, pautas que não contemplam sugestões de seus membros, assimetria de informação, carência de representação da sociedade civil etc.

Os gargalos a serem tratados para que as câmaras setoriais sejam identificadas como arena importante e consistente à ampla participação da sociedade não desabilitam esse canal, mas não permitem, tendo por base os dados levantados, que seja considerado um espaço no qual o conjunto da sociedade está adequadamente representado ou onde as prioridades definidas pela população possam ser discutidas. Mostra-se seletivo e de difícil acesso, além de exigir um conhecimento mais apurado para habilitar o participante a se inserir nas discussões.

²² ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2005, 13 de outubro). Portaria nº 404. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Cosmeticos/Assuntos+de+Interesse/Camara+Setorial/Documentos+Especificos/9ef01c004ff63b19a234b333c3398e7d>

7. Ouvidoria

Segundo a Anvisa, a Ouvidoria:

[é] um espaço de fortalecimento da democracia participativa e de mediação de conflitos. Contribui para o pleno exercício da consciência crítica do órgão. É uma ferramenta disponibilizada a todos no intuito da permanente busca da eficiência, eficácia e efetividade, objetivos da ANVISA, que tem como missão institucional proteger a saúde da população (ANVISA).

O ouvidor é nomeado pelo Presidente da República, após indicação do Ministro da Saúde. Seu mandato é de dois anos, admitida uma única recondução, sendo vedado a ele possuir, direta ou indiretamente, interesse em quaisquer empresas ou pessoas sujeitas à regulação da Anvisa. Ressalta-se que a Ouvidoria é um órgão independente, não estando subordinada a qualquer outro órgão da agência, nem mesmo à Diretoria Colegiada.

Até o ano de 2010, os boletins mensais acerca das atividades da Ouvidoria eram compilados em relatórios anuais, o que facilitava a análise do desempenho desse órgão. A partir de 2011, as publicações sobre a atuação da Ouvidoria reduziram-se apenas aos boletins mensais. As considerações feitas neste tópico são baseadas nas análises dos boletins mensais referentes ao ano de 2013.

Os canais para envio de reclamações à Ouvidoria são: formulário eletrônico, Sistema da Ouvidoria Geral do SUS, *e-mail*, central telefônica da Anvisa, carta, fax e ofício.

Com base na análise dos boletins mensais da Ouvidoria referentes aos anos de 2013 (ANVISA), foi possível verificar que a maior quantidade de reclamações versou sobre a qualidade dos serviços prestados pela Anvisa (média de 66% das reclamações realizadas em 2013) e sobre a irregularidade de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária (média de 34% das reclamações realizadas em 2013). Dentro do tema da qualidade dos serviços prestados pela agência, as reclamações se concentraram, eminentemente, em dois tópicos: morosidade (56%) e dificuldade de acesso ao *site* (28%).

No que concerne à morosidade, o serviço mais criticado foi o de autorização de funcionamento de empresas (AFE): 72% das reclamações atinentes à morosidade disseram respeito a esse serviço. Em alguns relatórios mensais, a Anvisa divulgou trechos das reclamações. A maioria delas provinha de drogarias e farmácias que precisavam da autorização com urgência, vez que este é um dos requisitos para a realização de compras de medicamentos junto aos distribuidores. Esses estabelecimentos alegaram ameaça de desabastecimento, em razão da demora para renovação da autorização.

No que diz respeito à dificuldade de acesso ao *site* da agência, 36% das reclamações recaíram sobre a impossibilidade de acesso da página da AFE. O acesso a esta página é essencial para obter informações relativas ao pedido de autorização e funcionamento de empresas sujeitas à fiscalização da Anvisa. O *site* também é usado como forma de transparência, participação social e *accountability*. Além disso, é mediante o preenchimento de formulário disponível na *internet* que esses pedidos de informações podem ser formalizados.

Conforme mencionado anteriormente, 34% do total de reclamações feitas à Ouvidoria disseram respeito a irregularidades de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária. Por sua vez, 32% dessas reclamações versaram sobre a qualidade insatisfatória de produtos submetidos à aprovação da Anvisa. Em segundo lugar, 30% das queixas foram relativas à qualidade insatisfatória de ambientes.

Os boletins mensais, além de mostrarem as estatísticas das reclamações recebidas por esse órgão, apresentaram trechos das reclamações, elogios e respostas a algumas reclamações. As respostas, entretanto, foram incapazes de solucionar os problemas enfrentados por aqueles que buscaram auxílio junto à Ouvidoria. A título de ilustração, no boletim do mês de dezembro de 2013, em resposta ao crescente número de reclamações acerca das dificuldades de acesso ao *site* da agência, a Ouvidoria justificou a situação afirmando que o ano de 2013 foi um ano de desafios e reformulação do sistema, razão pela qual problemas dessa ordem ocorreram. Contudo, analisando os boletins mensais do ano de 2012 e o boletim do mês de janeiro de 2014, é possível perceber que a dificuldade de acesso ao *site* sempre foi objeto de reclamações recebidas pela Ouvidoria e que este problema é mais antigo do que a agência alega.

Por fim, cumpre mencionar que o contrato de gestão da Anvisa com o Ministério da Saúde determina que a Ouvidoria da agência responda, no mínimo, a 80% das mensagens recebidas no prazo de 15 dias. Em 2013, a ANVISA conseguiu responder, em média, 88% das reclamações recebidas, no prazo de 15 dias.

8. Central de Atendimento, formulário eletrônico e audiências presenciais

A Central de Atendimento foi criada em 2009 e, atualmente, é o canal de acesso mais utilizado por aqueles que desejam informações sobre a Anvisa. O acesso a esse canal se dá mediante o número telefônico 0800 e através dele é possível, além de solicitar informações, realizar reclamações à Ouvidoria. Em 2012, foram realizados 382.868 atendimentos. De acordo com o *Relatório Final da Ouvidoria*, relativo ao ano de 2012, 75% das ligações foram resolvidas no momento do atendimento e 98% das chamadas foram atendidas em até 30 segundos (ANVISA). A vantagem da Central de Atendimento é permitir a utilização por pessoas que não possuem acesso à *internet*.

O formulário eletrônico está disponível no ícone “fale conosco”, na página inicial do portal da Anvisa na *internet*. Na verdade, trata-se de um canal direto de envio de dúvidas e pedido de informações à agência, por *e-mail*, criado com base na Lei de Acesso à Informação. Uma vez enviada a mensagem eletrônica com o pedido de informações, haverá o encaminhamento ao setor técnico capaz de respondê-lo. A Anvisa se propõe a responder aos *e-mails* enviados no prazo de 15 dias. Entretanto, a eficiência desse instrumento é comprometida pelas frequentes quedas do sistema que impossibilitam o acesso ao *site* da Anvisa pelos usuários.

As audiências presenciais são agendadas com representantes da Anvisa, via *internet*, por meio do Sistema de Agendamento Eletrônico de Audiências do Parlatório (ANVISA). Essas audiências são regulamentadas pela RDC nº 260/2004, que não consta do Saúde Legis, o que impossibilita aferir se esta norma ainda está em vigor ou se foi revogada.

Não há muitas informações sobre essa espécie de audiência no *site* da Anvisa. Não estão disponíveis dados sobre a quantidade de audiências já realizadas, seus participantes e os representantes da agência responsáveis por comparecer a esses encontros. Também não há informações acerca das demandas elaboradas nessas audiências e nem sobre eventual acolhimento ou rejeição. Além disso, a possibilidade de realização de audiências presenciais não consta do *Guia de Boas Práticas Regulatórias* da Anvisa.

Para o agendamento das audiências presenciais, é necessário o preenchimento de um formulário, indicando as datas preferíveis. As reuniões são gravadas para garantir a transparência dos serviços prestados. Contudo, essas gravações não são disponibilizadas ao público.

Registre-se que a possibilidade de realização de audiências presenciais não consta do *Guia de Boas Práticas Regulatórias*. Por esse motivo e pelo fato de não haver qualquer informação sobre eventual revogação da RDC nº 260/2004 que regulamenta esse espaço de participação social no Saúde Legis, não é possível saber se, atualmente, ainda há a possibilidade de realização dessas audiências.

Por essas razões, as audiências presenciais parecem consistir em uma forma um tanto obscura de participação.

9. Reuniões públicas da Diretoria Colegiada

As reuniões públicas da Diretoria Colegiada ocorrem, pelo menos, uma vez ao mês e sua pauta é divulgada com cinco dias de antecedência. Essas reuniões são transmitidas pela *internet* e também admitem a participação presencial do público. Não se trata de um espaço onde a sociedade pode expor suas demandas, mas consiste em importante recurso para assegurar a transparência do processo regulatório.

A primeira reunião pública foi realizada em fevereiro de 2011 e agregou cerca de 250 pessoas no auditório da agência.

Nesse ano, observou-se um crescente interesse da sociedade em assistir e acompanhar as reuniões abertas ao público. Representantes de empresas, entidades de classe, organizações não governamentais, representantes de instituições públicas e estudantes totalizaram 361 pessoas que assistiram presencialmente às reuniões. Quanto à transmissão ao vivo pela *internet*, nesse mesmo ano, observou-se o acompanhamento de 2.439 pessoas.

Nas 12 reuniões públicas da Diretoria Colegiada foram deliberadas 367 matérias, o que incluiu a aprovação de novas RDCs. Entretanto, essas reuniões são mais utilizadas para a apreciação de recursos administrativos, que representaram, em 2013, 56,31% dos temas deliberados. A Diretoria Colegiada também aprova ou rejeita projetos de consultas públicas e normas regulamentadoras como as RDCs nas reuniões públicas, embora em menor quantidade (ANVISA). Em 2013, as deliberações acerca de normas regulamentadoras corresponderam a 33,57% dos temas em pauta.

Desse modo, é possível verificar que nas reuniões públicas da Diretoria Colegiada não predomina a deliberação de novas normas regulatórias. Por isso, não é possível acompanhar por meio desses encontros as discussões e fundamentações que embasam a maior parte das decisões dos diretores da Anvisa acerca da formulação de novas regras regulatórias (ANVISA).

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ANVISA se preocupa crescentemente com o incremento da participação social, transparência e *accountability* na sua gestão sanitária. Em consonância com o sistema, ou política nacional de participação social, concebido (e em fase de implementação) pelo governo federal, cujo propósito é a ampliação de interfaces entre a sociedade e o Estado, essa agência foi pioneira na instituição de instrumentos jurídicos que buscassem garantir esse objetivo e se destaca, nesse aspecto, em relação às demais agências reguladoras. Os instrumentos previstos pela Anvisa para assegurar a participação social, transparência e *accountability* são as consultas públicas, as audiências públicas, a Agenda Regulatória, o Conselho Consultivo, as câmaras setoriais, a Ouvidoria, a central de atendimento (0800), o formulário eletrônico, as audiências presenciais, as cartas de serviço ao cidadão e as reuniões públicas da Diretoria Colegiada.

A agência reconhece que existem muitos problemas a serem solucionados em relação à efetividade desses instrumentos. A Anvisa possui diagnósticos nesse sentido e se propõe a tomar medidas que assegurem maior efetividade a esses mecanismos. No entanto, a agência tem demonstrado dificuldade em solucionar os problemas relativos a essas ferramentas em um prazo razoável. A

morosidade tem sido uma das dificuldades de atuação da Anvisa na resolução dos problemas de efetividade desses mecanismos, o que faz com que haja um agravamento da situação.

Em relação à efetividade dos meios de participação, transparência e *accountability*, ao que tudo indica, o único mecanismo institucional que se pode considerar em alguma medida efetivo é, no âmbito da Anvisa, o Conselho Consultivo. Todos os demais padecem de graves problemas, principalmente, no que se refere à transparência e à paridade da participação social. Informações relevantes sobre as demandas realizadas, as respostas da agência a essas demandas, a identificação dos participantes, divulgação de documentos importantes, tais como análises de impacto regulatório, *Relatórios de Contribuições*, atas de audiências e áudio de audiências presenciais, são apenas alguns dos problemas a serem enfrentados pela agência.

Na maioria dos fóruns de participação não se garante a paridade de representação. Frequentemente, os consumidores são sub-representados e o setor produtivo predomina. Esse quadro leva a crer que as demandas desse setor são mais frequentemente atendidas do que as necessidades dos consumidores. Tudo isso poderia, em princípio, ser evitado com medidas simples como maior divulgação da realização de consultas e audiências públicas, que poderia ser feita, nos casos mais relevantes, mediante meios de comunicação de massa, tais como revistas, jornais, televisão, rádio etc. Além disso, regras que garantissem a paridade nos fóruns de participação também poderiam ser criadas. No mais, parece faltar estímulo por parte da Anvisa à participação de entidades organizadas de representação dos consumidores.

A qualidade da participação também deve ser avaliada. A análise de impacto regulatório, se submetida ao público antes da realização de consultas públicas, poderia contribuir para um incremento das propostas dos participantes. Muitas vezes, os participantes não possuem informações suficientes para subsidiar sua colaboração nos debates acerca de um projeto de regulamentação. A exposição da AIR, antecipadamente, e, em linguagem mais acessível, seria capaz de alterar essa situação.

A Ouvidoria demonstrou-se um importante canal de coleta de reclamações e identificação de problemas quanto à atuação da Anvisa. No entanto, esses problemas, aparentemente, não receberam a devida atenção da Diretoria Colegiada, não tendo sido de regulamentação prioritária. A repetição das mesmas reclamações de um ano para o outro demonstrou duas situações: a falta de articulação institucional necessária entre a Ouvidoria e a Diretoria Colegiada, uma vez que as reclamações dirigidas à Ouvidoria ensejam poucas medidas por parte da Diretoria Colegiada; e a morosidade da Anvisa em resolver problemas de gestão de longa data.

A morosidade da Anvisa não só em resolver os problemas apresentados pela Ouvidoria, mas em disponibilizar documentos importantes, tais como *Relatórios de Contribuições*, conforme mencionado, compromete a transparência dos processos internos dessa agência. Essa morosidade possivelmente se explica pela grande quantidade de atribuições dispensadas à Anvisa, e a um quadro de pessoal insuficiente e falta de estrutura necessários à realização das atividades previstas no Contrato de Gestão. É importante mencionar que, sem maiores investimentos do Governo Federal na Anvisa, a participação social, a transparência e o *accountability* não poderão ser assegurados. Não basta a previsão normativa de instrumentos capazes de garantir esses objetivos, é necessário que haja recursos financeiros, técnicos e quadro de pessoal suficientes para realizar essas novas atribuições. Essa situação deixa evidente que a Anvisa apresenta problemas não apenas para garantir o bom funcionamento dos instrumentos jurídicos de participação social, transparência e o *accountability*, mas também para atender às demandas trazidas por meio desses canais. Ao prever a utilização de mecanismos de participação social, o órgão regulador deve estar preparado para apresentar soluções às demandas sociais a ele apresentadas.

Por fim, a Anvisa demonstrou grande deficiência na sua capacidade de controlar a qualidade e efetividade das políticas e normas regulatórias, depois de implementadas. Não há previsão de instrumentos institucionais com essa função, salvo a análise de impacto regulatório *ex post*, que não é obrigatória e que, se realizada, não tem seus resultados publicados.

Em resumo, a análise documental realizada neste trabalho permitiu que fossem identificados os instrumentos institucionais de participação social, transparência e *accountability* no âmbito da ANVISA e a predominância da falta de efetividade desses instrumentos. Todos esses instrumentos previstos utilizados por essa agência reguladora, apesar de potencialmente poderosos, apresentaram indícios de incapacidade de assegurar os objetivos para os quais foram criados, exceto o Conselho Consultivo, que foi o único que apresentou indícios de efetividade. A principal razão para os problemas de efetividade dos instrumentos previstos pela Anvisa residiu na falta de informações sobre seus usuários e sobre o conteúdo e efeitos de sua participação, o que, no mais das vezes, provoca um déficit de transparência na atuação dessa agência reguladora.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Sueli Dallari, Fernando Aith, Jytte Lyngvig e Joe Page pelas sugestões e críticas recebidas.

Referências

Alves, Sandra. (2008). *Processo de participação da sociedade civil nas consultas públicas realizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2000 -2006)*.

- Dissertação de Mestrado em Política Social, Universidade de Brasília, Brasília.
Disponível no Repositório UnB, (Número10482/6312).
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br>
- _____. (2008). *Guia de boas práticas regulatórias*. Brasília: ANVISA.
- _____. *Unidade de atendimento ao público*. Resposta ao protocolo n. 2014066738 referente ao envio de formulário eletrônico com pedido de informações pelo site www.anvisa.gov.br [mensagem pessoal].
- _____. Ministério da Saúde. *Programa Mais Saúde*. Recuperado de http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/mais_saude_direito_todos_4ed
- Cruz, Vera. (2009). Transparência e *accountability* na regulação da vigilância sanitária no Brasil. *Revista de Direito Sanitário*, 10 (3), 90-114.
- IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. (2010). *Brasil em desenvolvimento*. Brasília: IPEA.
- Kirkpatrick, Colin, Parker, David. (2004). Regulatory impact assessment and regulatory governance in developing countries. *Public Administration and Development*, (24), 333-344.
- Mattos, Paulo. (2006). *O novo Estado Regulador no Brasil: eficiência e legitimidade*. São Paulo: Singular. 331p.
- Melhoria da regulação no Brasil: o papel da participação e do controle social. (2011). Brasília: Presidência da República.
- Miranda, Albanita. (2010). *Transparência na gestão da ANVISA: uma análise dos espaços de participação social*. Dissertação de Mestrado em Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Miziara, Nathália. (2013). *Regulação do mercado de medicamentos: a CMED e a política de controle de preços*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Direito, Universidade de São Paulo. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/2/2133/tde-12022014-103446/pt-br.php>
- OCDE – Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico. (1997a). *Análise do impacto regulatório: melhores práticas nos Países da OCDE*. Paris: OCDE.
- _____. (1997b). *Relatório sobre a reforma regulatória*. Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico – OCDE. Paris: OCDE.
- _____. (2012). *Recomendação do Conselho sobre a política regulatória e governança*. Recuperado de <http://www.oecd.org/gov/regulatory-policy/Recommendation%20PR%20with%20cover.pdf>
- Pires, Roberto, Vaz, Alexandre. (2012). *Participação social como método de governo? um mapeamento das “interfaces socioestatais” nos programas federais*. Rio de Janeiro: IPEA.

Pó, Marcos, Abrucio, Fernando Luiz. (2006). Desenho e funcionamento dos mecanismos de controle e *accountability* das agências reguladoras brasileiras: semelhanças e diferenças. *RAP*, 40(4) 679-698.

Ramos, Marcelo. (2009). Governança regulatória: experiências e contribuições para uma melhor qualidade regulatória In Ramalho, Pedro Ivo Sebba (Org.), *Regulação e agências reguladoras: governança e análise de impacto regulatório*. Brasília: ANVISA, Casa Civil. p. 197-207.

Schedler, Andreas. (1999). Conceptualizing accountability. In Schedler, Andreas, Diamond, Larry, & Plattner, Marc (Eds.), *The self-restraining state: power and accountability in new democracies*. Boulder: Lynne Rienner Publishers.



Social participation, transparency and accountability in the healthcare regulations of Anvisa

Diogo R. Coutinho^I
Nathália Miziara^{II}

^I Associate Professor of the College of Law of Universidade de São Paulo.

^{II} Master of Business Law through the College of Law of Universidade de São Paulo.

I. INTRODUCTION

Within the context of administrative reform – the so-called **State Reform** – undertaken during the 1990s and based on the objective of making the machinery of government speedier and more efficient, the Brazilian National Health Surveillance Agency (Anvisa) was created in Brazil¹. Within this context, as well as in various countries in Latin America, Brazil adopted the United States model of delegating the regulation of public services to independent administrative agencies, the regulatory agencies.

Anvisa engages in the regulation of **healthcare** and has a central role in the **economic** regulation of the market for medication. The agency is also responsible for the coordination of the National Health Surveillance Services (original in Portuguese: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS) and is part of the Brazilian Unified Public Health System (original in Portuguese: Sistema Único de Saúde – SUS).

Healthcare regulatory can be understood as a government action whose function is, according to the agency, to “prevent possible damage or risks to the health of the population” (ANVISA). Anvisa seeks this objective through regulation, monitoring and inspection of production and goods and services consumption relations concerning healthcare. The function of healthcare regulation “is to provide a safe environment for the population favoring the economic and social development of the country” (ANVISA).

As such, within the scope of Anvisa, relevant public health care policies are conceived, implemented and reviewed. Anvisa regulates sectors such as the market for medication, healthcare products, sanitizing products, blood products and foodstuffs, among others. Its powers are comprehensive, resulting in regulation producing effects on various sectors of the economy, which, in one way or another, have a connection with the health of the population.

Different social actors are involved, direct or indirectly, in the regulation actions formulated and put into effect by Anvisa. Among such actors, the regulated industry and consumers stand out².

In a democracy, there is the expectation – even if this, in terms of actual government administration, is no trivial thing – that public policies conceived

¹ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (1999). Lei n° 9.782. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm

² The regulated sector includes producers of medication, pharmaceutical ingredients, suppliers and distributors of these products, as well as healthcare professionals. In turn, within the category of consumers, patients who depend on medication whose production and sale are regulated by ANVISA stand out.

within the scope of the regulatory body can be considered legitimate. That is, besides being effective or efficacious insomuch as adequately fulfilling the technical functions for which they were created, it is expected, among other things, that also they feature openness for the participation of directly or indirectly involved groups or sectors, even if not very organized as to their ability to voice demands and to utilize the existing channels. According to Mattos, approaching the emergence of the regulatory agencies in Brazil, “public deliberation is, above all, the main means for guaranteeing the democratic legitimacy of public policies” (Mattos, 2006).

Thus, dialogue and discussion regarding the means and objectives pursued by public policies with the possibility of all citizens affected by the policy presenting arguments, pleas and justifications are objectives to be persecuted, as well as those related to the effectiveness of the program. In order to accomplish such political capacities, however, there must be public regulatory **spaces** in which involved social actors may express their demands and participate in the deliberative process. It is expected that the participation of these social actors is not merely formal, such that additional efforts for guaranteeing that procedures are able to politically **validate** the regulation become necessary regulatory measures. This requires yet the tackling of tasks to develop institutional arrangements also ensuring, beyond participation, transparency and accountability³.

Accountability, social participation and transparency are interlinked and complementary concepts. Besides a system of efficacious accountability, there is a need for the establishment of participation mechanisms for actors affected by the regulatory process and legal tools guaranteeing transparency. Decisions, actions and the specific decision-making process must be open to the scrutiny of the government, civil society and, in certain cases, the international community and foreign governments and institutions.

In legal and institutional terms, has been pioneering among Brazilian regulatory agencies in the creation and implementation of mechanisms for social participation, transparency and accountability in the development of regulatory provisions. The agency established the Program for the Improvement of the Regulation Progress (original in Portuguese: Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação – PMR), through Directive 422/2008, one of whose main guidelines is the strengthening of transparency and social control in the

³ As explained by Paulo Todescan Lessa Mattos, “The term, *accountability*, in English, has been translated as accountability, reporting or, furthermore, accountability with reporting. Nevertheless, the use of this term in English-language literature in the field of social sciences seems to me to be broader. The use of the term, *accountability* in this literature for characterizing forms of democratic control for political institutions is not uncommon” (Mattos, 2006).

regulation process. An objective of this program is to improve the mechanisms and channels for participation by society in the regulation process, above all consultations and public hearings⁴.

Anvisa's effort is in line with the More Health Program (no original in Portuguese: Programa Mais Saúde) of the Ministry of Health, one of whose main operational aims, in turn, is social participation and control (Brasil. Ministério da Saúde. Programa Mais Saúde). The guideline consists of strengthening social participation and control over all instances and agents which are part of SUS, thereby consolidating the political ties guaranteeing the sustainability of healthcare activities. Furthermore, the PRM is also related to the Program for the Strengthening of Institutional Capabilities for Management concerning Regulation (original in Portuguese: Programa de Fortalecimento da Capacidade Institucional para Gestão em Regulação – PRO-REG), created by Decree n. 6.062/2007, of the federal government. PRO-REG establishes that measures must be contemplated which have as their objective the development and bettering of mechanisms for the exercise of social control and transparency within the scope of the regulatory process.

The selection of mechanisms for social participation, transparency and accountability regarding the decisions and policies conceived within the scope of regulatory agencies, has been considered a **government policy** for a long time. According to Pires e Vaz, in Brazil, a national system or policy for social participation is under development, including the use of social participation mechanisms by the National Health Surveillance Agency and, as a consequence, transparency and accountability instruments, given the complementary nature of these institutions (Pires, Vaz, 2012).

Without doubt, it is a long-term and slow-developing institutional endeavor, since it involves a cultural change in Brazilian public administration.

In practice, as Cruz observes, the introduction of participation and monitoring mechanisms is not so simple or automatic and it is almost always accompanied by significant resistance (Cruz, 2009). For this reason, the social control of regulation in Brazil is a complex public policy objective to be pursued in various areas, including – and of significant importance, as we defend here – the field of healthcare regulation.

As mentioned, participation, monitoring and accountability may be considered decisive for regulatory quality (effectiveness of regulation), as well as

⁴ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2008). Portaria nº 422. Retrieved from <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/542304804745896a937fd73fbc4c6735/PORTARIA+422.pdf?MOD=AJPERES>

for respective legitimacy (Ramos, 2009, p. 197-207). For no other reasons, the recommendations of the Council on Regulatory Policy and Governance of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) featured them as elements to be into consideration in the administrative reforms of this type. The OECD's premise is that "faced with economic uncertainty, the creation of a functional national regulatory framework for transparent and efficient markets is essential for recovering trust and growth" (OCDE, 2012).

As concerns accountability, also according to the OECD, an adequate system of reporting must possess two main functions: facilitating access to detailed information about the potential effects of regulation by the parties involved and clearly establishing how the regulatory agency intends to fulfill its objectives. The regulatory agencies regularly should reports, whether for the Legislature or for the responsible Executive branch body (in the case of Brazil, the Ministry of Health), regarding the fulfillment of respective targets and functions, including performance indicators. Policies conceived within the scope of the regulatory agency, analysis on respective fulfillment and performance, as well as the decision-making process and respective content must be available publicly (OCDE, 2012).

Given the wide-ranging operations of Anvisa, which include interference in matters concerning health surveillance and economic regulation for the market for drugs, in this study, we have chosen the subject of **healthcare regulation** undertaken by this agency as its purpose. This means that herein we will not consider the economic regulation undertaken by Anvisa⁵. In addition, under other subject, we have decided to dedicate this study to the topic of participation, transparency and accountability within the scope of the healthcare regulation undertaken by Anvisa. The objective is to identify and analyze the mechanisms adopted, within the scope of healthcare regulation, to achieve these purposes. Besides that, we defined requirements to investigated indicators of the effectiveness of these mechanisms. Summarily, we intend to contribute to the debate regarding the regulation undertaken by Anvisa, thereby critically identifying and evaluating the instruments used by the same in the democratic management of the health sector. As such, the research problem which we have dealt with can be condensed into the following questions: what are the institutional instruments and solutions for participation, transparency and accountability adopted by Anvisa in the implementation of healthcare regulation? How do these mechanisms work in practice? It is importante to note that for the purposes of this study, effectiveness is understood as the abil-

⁵ Regarding ANVISA's role in the economic regulation of the market for medication, see (Miziara, 2013). Available at the Virtual Library of FAPESP. (Number 104649).

ity of these mechanisms to achieve the purposes for which they were created, that is, the potential for encouraging social participation, transparency and accountability.

II. METHODOLOGY

This study is based on the completion of the research of documents and bibliographies.

The main sources of data and information used in the attempt to answer the research problems were public documents made available by Anvisa, on the agency's internet portal. These documents were selected in accordance with the content and chronology. More recent documents were preferred (relating to the years 2012, 2013 and 2014). The minutes of meetings of the Advisory Council, items on the agenda, reports of public consultations and Ombudsman statements contained on Anvisa's website were analyzed.

It is noted that some of documents of greater relevance for the analysis of this study are not featured on Anvisa's website, such as the vast majority of *Contributions Reports* relating to public consultations. These documents were not made available by the agency, even though in February 2014 a request was made in this regard, with an explanation of the academic and scientific objectives of its analysis⁶.

In addition, the research of bibliographies was carried out. Scientific texts and studies drafted by other researchers regarding social participation, transparency and accountability in the regulation undertaken by Anvisa were examined. These texts were obtained through the consultation of the main national public healthcare databases⁷.

III. INSTRUMENTS OF PARTICIPATION, TRANSPARENCY AND ACCOUNTABILITY IN ANVISA

The following are the participation, transparency and accountability instruments in the healthcare regulation undertaken by the National Health Surveillance Agency: public consultations, public hearings, Regulatory Agenda, Advisory Council, sectoral chambers, Ombudsman, help desk (0800), electronic form, attendance-based hearings, citizen service letters and public meetings of the Collegiate Board of Directors.

⁶ Records ns. 2014065908, 2014066738 and 2014066771.

⁷ The following databases were consulted: Scielo, Dedalus, UNB Repository, Fiocruz Virtual Library and Bireme.

1. Public consultations

Public consultations⁸ consist of one of the main phases of the regulation process and, according to Anvisa, their objectives are “obtaining assistance and information from society for the agency’s decision-making process” (ANVISA). The importance of public consultations also lies in the supposition that, in many cases, the parties affected by regulation have better access to relevant information than the regulatory agency (OCDE, 1997a). In this way, consultations can help in the decision-making process, to the extent that they provide additional useful information to operators.

As stated in the *Anvisa Guide on Good Regulatory Practices* (no original in Portuguese: *Guia de Boas Práticas Regulatórias*), the ordinary regulation process within the scope of this agency includes the following sequence of phases: (a) introductory step; (b) finding of facts and preparation of proposals; (c) proposition; (d) regulatory impact analysis (RIA); (e) legal analysis; (f) resolution; (g) public consultation; (h) public hearing; (i) final resolution; (j) publication; (k) implementation, disclosure and monitoring; and (l) compilation, consolidation and review (ANVISA, 2008a). Nevertheless, phases of this procedure may be omitted when the regulation process is handled based on urgent practice. According to Anvisa, urgent situations and regulations with content considered to be of low impact or lesser complexity, besides specific cases, may dispense with the performance of public consultation. Nevertheless, the agency does not specify which cases these are.

A record of public consultation is formalized through publication in the *Diário Oficial da União* (*Official Gazette of the Union*). This publication indicates the text of the regulation proposal, the period for the admission of contributions, the address and method of sending contributions, as well as other relevant information for the participation of interested parties. Any interested party, whether a natural person or legal entity, may participate in the public consultations undertaken by Anvisa.

In general, the participation methods are very simple. One may participate through the specific electronic system, *FormSus*, available agency portal; by mail; or in person, by registering with the Public Help Desk Unit (original in Portuguese: Unidade de Atendimento ao Público – UNIAP). Contributions by e-mail are not accepted.

⁸ Regarding public consultations, it is worth noting that, in 2012, through the approval of the “Reformulation, improvement and simplification of the Anvisa regulation process”, the preparation of statutory instruments began to include new stages, flows and tools. One example of this was the adoption of the electronic form for the performance of public consultations (*Formsus*). Another example was the obligation to publish in advance on initiatives for regulatory actions, thereby publicizing better issues discussed at the Agency (ANVISA).

As a rule, the deadline for the receipt of contributions from society is 30 days. It may be extended. For matters of greater complexity, consultations shall have a minimum deadline of 60 days. These time limits shall start to run seven days following the publication of the consultation on the *Official Gazette of the Union* (ANVISA).

The *FormSus* System enables the viewing of all contributions received during and after the consultation deadline. The received contributions are analyzed and put together in a *Contributions Report*, prepared by the responsible technical area, which consolidates the draft of the statutory instrument proposed with the alterations resulting from public consultations. Subsequently, these reports are presented to the Collegiate Board of Directors, which shall make the final decision.

The *Contributions Reports*, as stated in the Anvisa portal on the internet, supposedly enable the identification of the participants of public consultations, as well as the contents of the demands and the final result (whether they were accepted or rejected, as per Appendix J, of the *Anvisa Guide on Good Regulatory Practices*). Nevertheless, these documents **are not** made available to the public by the agency, at least as concerns the majority of the public consultations undertaken. Very few *Contributions Reports* were disclosed by the technical areas, which prevents the participants of consultations from finding out about the outcome of their contributions. Anvisa affirms that, in the future, it intends to provide all of these reports, but it has not established a deadline for this, based on the argument that the compilation of contributions is a practice recently adopted by the agency and that this procedure is not yet systematized (ANVISA. Unidade de atendimento ao público).

In 2012, 77 public consultations were undertaken by Anvisa and only 11 *Contributions Reports* relating to this period are available on this agency's website⁹. In turn, in 2013, 58 public consultations were undertaken and only 2 Contributions Reports have been displayed to the public on Anvisa's internet portal (ANVISA)¹⁰.

⁹ Only the Contributions Reports for the following public consultations are available on the Anvisa website: 66, 65, 52, 51, 49, 48, 27, 20, 7, 2 and 1. Without the details of the reports as to the justification for acceptance or rejection of the demand, consolidation spreadsheets for the contributions of the following Public Consultations were made available: 50 and 11 (ANVISA).

¹⁰ Occasionally, proposals made at public consultations are collected in spreadsheets called *Consolidation Spreadsheets*. These spreadsheets explain the contributions of each participant. Nevertheless, *Consolidation Spreadsheets* are even more rare than *Contributions Reports*. In 2012, only ten *Consolidation Spreadsheets* were drafted. Only four spreadsheets presented the topic, "analysis situation" relating to the acceptance or rejection of the proposals of participants to Anvisa's public consultations and the justification thereof. (Spreadsheets were provided relating to the following public consultations: 66, 65, 52, 51, 50, 48, 20, 11, 7 and 2 (ANVISA).

Since its creation, Anvisa has undertaken more than 1,200 public consultations (including healthcare and economic regulations). With the implementation of the PMR, there was the standardization of the consultation procedures, as well as the establishment of routines and mechanisms for encouraging participation and the provision of answers to society, thereby expanding access to information and the effective monitoring and participation of society (ANVISA, 2008a).

Analyzing the statistics available on the Anvisa internet portal (relating to the years 2011, 2012 and 2013) it is possible to verify that, in this time period, 193 public consultations were undertaken. The subject which led the summoning of consultations related to “pesticides, household cleaning products and wood preservatives”. In 2013, 44.23% of the total of public consultations regarded this matter, while, in 2012, there were 65.33% and, in 2011, the percentage was 45%. It is highlighted that it was not possible to identify the participants or the content of the contributions in relation to the majority of these public consultations, since this information is stated in the Contributions Report, which is not made available by Anvisa. In second place, the subject most tackled in public consultations was “medication”. In 2013, 5.76% of the public consultations were on medication; and, in 2012, 6.66% of the consultations dealt with this subject. Only in 2011 did this topic reach third place, corresponding to 6% of the total of public consultations, while, in second place, the regulation of foodstuffs related to 13.6% of the completed public consultations.

Many statutory instruments, in turn, are published without public consultations, even recently. According to the Healthcare Legislation System (Saúde Legis¹¹), in the year 2013, 75 statutory instruments were issued by Anvisa and, according to this agency’s website, in this same year, 52 public consultations were undertaken. In turn, Anvisa has not published on its internet portal any justification for the absence of public consultations.

In 2010, concerning transparency, public consultations featured problems such as: the absence of the recording of the number of contributions; the absence of a record on what was changed as a result of the completion of the consultations, that is, there is no information on which consultations generated resolutions from the Collegiate Board of Directors (original in Portuguese: Resoluções da Diretoria Colegiada – RDCs) and respective numbers; the absence of answers for participants who contributed; the exacerbated use of technical language; and the lack of incentive for participation by civil society (Miranda, 2010).

¹¹ Saúde Legis is the legislation research system which brings together the statutory instruments of the SUS, within the federal sphere, including statutes published by ANVISA.

While some of these problems currently remain, some have been overcome. The absence of answers for participants is an example. Although answers are not published, Anvisa alleges that it sends a document in response to the participants of public consultations. Taking into account that these answers are not published by Anvisa, it is not possible to analyze their content. Currently, participation in public consultations is no longer a complex procedure. It is possible to access the electronic form – *FormSus* – easily on Anvisa's website to participate. This form is also self-explanatory with regards to how to fill it out.

Among the problems which still remain, above all, the issue of the lack of publications on the statutory content modified as a result of public consultations and the absence of a record on the quantity and content of the large majority of publications stands out. This information should be stated in the *Contributions Reports*.

According to the *Contributions Report* model which must be followed, as stated in the *Guide on Good Regulatory Practices* prepared by (ANVISA, 2008a), these reports must set forth, in a systematized manner, the demands and suggestions for alteration of the regulatory provision. The justification from the agency for the acceptance or rejection of the proposals, as well as the final text of the provision should be part of the reports. In any case, this report model is not followed by the technical areas of the agency, as one observes from the examination of the few *Contributions Reports* available on the Anvisa site.

Based on an analysis of the *Contributions Reports* available on the Anvisa website, it is possible to perceive that these reports suffer from a lack of relevant information. Besides not informing the content of contributions and respective results, as said above, many of them fail to identify, in the case of participants who are natural persons, which sectors they represent. In this way, it is impossible to know which participants who are natural persons represents the interests of consumers, the regulated sector, the government and healthcare professionals, etc.

Another observed problem, this time as to participation in public consultations, consists of the fact that not one disclosed report features a record on the participation of bodies representing consumers. As such, it is evidenced that there is no organized participation of consumers in the public consultations in question. In contrast, in all the examined reports, there is the indication of the participation by entities from the production sector. In light of this situation, it would be important for Anvisa to review the form of disclosing these consultations. The agency should consider the possibility of disclosing public consultations more relevant to the segment of consumers, on mass media, such as newspapers, television, radio, etc.

Furthermore, other difficulties were also identified as to public consultations. They were the exacerbated use of technical language¹², the lack of a consolidated structure featuring the encouragement of broad participation by society and the absence of adequate following up (Miranda, 2010).

2. Public hearings

Article 51 of the Anvisa Internal Rules establishes that initiatives for bills or administrative provisions involving an “affect on social rights concerning the health sector or consumers may be preceded by public hearings”. These hearings are obligatory in the case of a preliminary study for a bill prepared by Anvisa.

The basic objective of public hearings is: identifying and debating relevant aspects of the matter under discussion; obtaining help, information and data for the decision or final recommendation on the matter; providing economic agents, users and consumers with the possibility of offering comments and suggests on the matter under discussion; and providing publicity and transparency for Anvisa actions. A public hearing is a type of public consultation, with the characteristic of occurring by way of oral debates in a session designated for this purpose in advance (ANVISA). In addition, it is one of the phases of the ordinary regulation process, as set forth in the Guide on Good Regulatory Practices (ANVISA). In accordance with the Anvisa *Guide on Good Regulatory Practices*, public hearings are also different from public consultations due to their oral nature, since, in the former there is the actual oral participation of the public, which does not act as a mere spectator (ANVISA).

In addition, it is one of the phases of the ordinary regulation process, as set forth in the *Guide on Good Regulatory Practices* (ANVISA). However, in practice, public hearings are also different from public consultations because they mostly relate to external demands; while public consultations seek to clarify issues raised by Anvisa itself (Miranda, 2010)¹³.

The Anvisa Collegiate Board of Directors has the authority to order the holding of public hearings, through the publication of a specific document, establishing the procedures relating to the convocation. The public hearing notice, including the date, location, time period, times for the receipt of contributions, schedule, as well as subject, registration and participation method must be

¹² The excessive use of technical language concerns the proposals included in the regulatory provision proposals, in relation to which the public consultations are held. In the convocation of public consultations, additional clarifications are not made, in relation to more important regulated points, capable of making their content more accessible to participants.

¹³ It is worth noting that some public hearings have been recorded and have an audio recording on ANVISA's Internet portal.

published, at least seven days before the date of respective holding, in the *Official Gazette of the Union* and provided on Anvisa's Internet portal.

It is stated in the *Anvisa Guide on Good Regulatory Practices* the process of drafting new regulatory provisions can be preceded by public hearings, at the discretion of the Collegiate Board of Directors, as per the characteristics and relevance of the subject. Nevertheless, it is noted that Anvisa does not specify which these characteristics are, nor the criteria for gauging the relevance, which makes difficult the establishment of which regulatory provisions should be preceded by the holding of public hearings.

In practice, the quantity of public hearings held is significantly small. In the year 2013, according to Saúde Legis, 60 RDCs were published and only public hearings were held. It is possible to say that the RDCs are the provisions of the highest hierarchy issued by Anvisa and have a notable regulatory impact and significance, such that it would not be justifiable to dispense with the holding of public hearings in the drafting of these statutory instruments.

In 2013, among the four public hearings held, three were about medication and pharmaceutical products. In 2012, only three public hearings were held, all on medication. In 2011, there were only two hearings.

Considering that, for the year 2013, Saúde Legis reported 75 records of statutory instruments issued by Anvisa, the number of public hearings is actually practically insignificant. In addition, in light of this situation, it is possible to question to what extent the procedure for preparing regulatory provisions as set forth in the *Anvisa Guide on Good Regulatory Practices* is actually observed, given, as a rule, the omission of the phase of public hearings.

Furthermore, very few minutes for public hearings are disclosed. Among all public hearings held in the years of 2013, 2012 and 2011, only two minutes were provided to the public on Anvisa's website. This is an issue which compromises the transparency of this regulatory agency's activities. In addition, the disclosure of the holding of hearings is small and the centralization of the location where they occur compromises participation. Public hearings also do not show themselves to be useful in reducing the asymmetry of information between the government, regulated sector and civil society (Miranda, 2010).

In summary, public hearings have not been a space capable of giving rise to broad participation by society. As they are not used much, this instrument is identified as not very effective.

3. Regulatory Agenda (RA)

Just like the RIA, the Regulatory Agenda (RA) is the result of the Program on the Regulatory Improvement of the Federal Government (original in Portu-

guese: Programa de Melhoria Regulatória do Governo Federal). Anvisa was pioneering in its use, within the scope of the Federal Government. Inspired in the practice of regulatory agencies from European countries and North America, the RA was created, within the scope of Anvisa, in 2009, with the purpose of providing greater predictability, transparency and efficiency for the regulation undertaken by this regulatory agency, as well as expanding participation by civil society in matters related to healthcare surveillance (ANVISA).

The RA is made up of issued considered strategic or a priority, which need to be regulated, in a specific period. These issues are discussed in advance with representatives of civil society, of the regulated sector and of the SNVS, enabling greater social participation in the field of regulation and legitimizing the regulatory process to a greater extent.

Each RA possesses a four-year cycle, within which two Regulatory Agendas are published which are each effective for two years. To explain, Anvisa's Regulatory Agenda for the 2013-2014 two-year period, corresponding to the 5th edition of the agenda, establishes and discloses the priority matters for the regulation of the agency in this period, being comprised of 148 subjects, split into 14 macro-subjects, such as monitoring and inspection of the chain of medication distributors, the classification of medication exempt from prescription, the criteria for prescription and exemption of general and similar medication, among others (ANVISA).

In the preparation of the RA, various segments of society are invited to participate and give opinions of various subjects chosen in the directed consultation phase and sectoral dialogues, normally carried out through electronic forms, but concluded by way of an attendance-based meeting (ANVISA).

According to Anvisa, for the establishment of the subjects comprising the Regulatory Agenda, the agency takes into consideration the advice of technical areas wishing to regulate it. Subsequently, a discussion is held with the Regulatory Agenda Monitoring Group (original in Portuguese: Grupo de Acompanhamento da Agenda Regulatória – GARE) and lastly a final decision is made by the Collegiate Board of Directors. The RA is an instrument which provides visibility, transparency, predictability and credibility to Anvisa. It allows the indication of the next steps to be taken by the institution, the preparation of the sectors of society affected by future regulations, as well as making contribution by those involved possible. This social participation instrument is usually guided by the non-exhaustion and large quantity of subjects.

As mentioned above, a RA is effective for four years and is made up of two two-year agendas. The process for putting together a four-year-cycle regulatory agenda is made up of the following stages: (a) strategic alignment; (b)

internal dialogue; (c) sectoral dialogue; (d) publication of the two-year agenda; (e) monitoring of the agenda; and (f) annual updating of the agenda.

In the first stage, regarding strategic alignment, there is the establishment of the main points and guidelines that will orientate Anvisa's regulatory operations within the four-year cycle. At this stage, there is the completion of surveys and analyses on policies, plans, schedules and government guidelines, in the field of healthcare and health surveillance, thereby identifying liaising with the Anvisa responsibilities.

The second stage is internal dialogue. Taking account of the guidelines established in the strategic alignment stage, an internal consultation is carried out with the managers of the technical areas of Anvisa for the identification of priority subjects in each sector, demanding more urgent regulatory measures which must be implemented in the next two years.

Sectoral dialogue is undertaken in the third stage. This stage is split into two steps: the holding of a directed virtual consultation and attendance-based meetings for the discussion of the contributions sent in the directed consultation stage. Direct consultation seems to be a sort of public consultation, held after the establishment of the preliminary proposal for the issues by the Anvisa Collegiate Board of Directors. Various representative actors of the various sectors of society participate therein. The consultation process is carried out electronically, through *FormSus* (the same instrument used in the holding of public consultation), which is available for contribution on the agency's internet portal for 60 days. The attendance-based meetings, in turn, occur after the directed consultation and are held with the actors participating in this consultation. Discussions relating to the matters raised during the consultation are held during the same.

Anvisa affirms that discussion forums seek to guarantee the actual participation of interested sectors, with the equal representation of the market, society and government. Directors and managers of the involved Anvisa technical areas also participate in the attendance-based meetings. They organize and lead the debates, as well as mediate the discussions. Nevertheless, it is observed that, in relation to the 2013-2014 Regulatory Agenda, no attendance-based meetings were held before respective publication. Anvisa alleges that the reason of omission of this phase in the process for preparing the agenda was due to the fact that 2013 was a year of transition, in which the first two-year agenda was put together. For this reason, the Collegiate Board of Directors preferred to hold the mentioned meetings throughout the first year of effectiveness of the agenda as a form of validating the selected subjects. Following the first year of work, the Collegiate Board of Directors analyzes the contributions and, if necessary, updates the agenda.

The fourth stage of the process to prepare the regulatory agenda for the four-year cycle concerns the preparation and subsequent publication of the two-year agenda. Once the sectoral dialogue has been undertaken, the Collegiate Board of Directors meets to resolve upon the two-year agenda. Currently, the two-year regulatory agenda for 2013-2014 is in effect. This agenda was published in the *Official Gazette of the Union*. Only the end of the first quarter of 2013 is now valid.

The fifth stage consists of the process for monitoring the agenda. In this phase, every four years, the monitoring of subjects is undertaken, with the objective of diagnosing possible delays in the regulation process, enabling the adjustment of the procedures.

Lastly, the annual updating of the agenda is the sixth stage of the preparation process for the four-year cycle. At the end of the first year of effectiveness of each one of the two-year agendas, the Collegiate Board of Directors can carry out updates to the two-year agendas, through the inclusion, exclusion or alteration of subjects. For the updating of the agenda, no social participation instrument is provided for. Furthermore, there is no provision for the publication of the reasons giving rise to the alteration of the agenda.

One must note that Anvisa does not disclose the content of the contributions which it received for the purpose of holding the directed consultation or attendance-based meetings. On the agency's website, it was possible to obtain just one list of the participants of the directed consultation and of the attendance-based meetings, without the itemization or result of their contributions.

Another problem concerning the Anvisa RAs regards the customary delay in being published during the year in which they should be in force, although discussed during the previous year, which ends up compromising the complete fulfillment thereof. The 2009 Regulatory Agenda, for example, was only published in May 2009, which harms the implementation of the regulations set forth in this document within the established time. It is worth noting that until 2013, the regulatory agenda was annual, thereby only become two-yearly this year.

In relation to the 2013-2016 Regulatory Agenda, 206 institutions participated in the directed consultation and attendance-based meetings for preparation of the agenda. The regulated sector featured the largest number of representatives, with 84 institutions. The scientific community was in second place, with 49 representatives. In third place, public institutions had 44 representatives present. Consumers were just placed in fourth place. They were represented by 15 entities. Finally, six trade associations and eight private entities which do not fall under any of the prior categories were also represented (ANVISA). Said numbers reveal a situation of **under-representation** of consumers and a preponderance

of participation by members of the regulated sector in discussions and the submission of demands for the preparation of the 2013-2016 Regulatory Agenda. In addition, one can also verify that the regulated sector also predominates in relation to all other represented sectors, such as the scientific community, governmental entities and trade associations. It is possible to infer from this situation that the demands of the regulated sector tend to gain more space in the regulatory process than mainly those originating from consumers.

As such, the RA has the advantage of rationalizing and systematizing Anvisa's operations during a specific period of time. Despite the advantages, this institutional mechanism needs to be improved. As to the agenda updating phase, for example, there needs to be provision for social participation instruments. In addition, in relation to the phase in which participation is permitted, Anvisa should disclose the content of the contributions which it received for the holding of the directed consultation or the attendance-based meetings, thereby guaranteeing transparency. Problems with respect to the delay in the publication of the agenda, which make the implementation thereof within the scheduled timeframe difficult, need to be resolved for this instrument to be more effective.

Lastly, the under-representation of consumers with respect to the production sector make it possible to deduce that the targets stipulated by the agenda result from the internalization of most demands from regulated entities, to the detriment of the needs of consumers. Disproportion in representation reduces the legitimacy of this instrument, as concerns social participation. In order to avoid disparity in representation, Anvisa must establish the equal representation of social segments participating in the formulation of the agenda.

4. Analysis of the regulatory impact

The analysis of the regulatory impact (RIA) may be defined as:

[the] systematic evaluation of the costs and benefits relating to regulations, whether new or existing, in order to improve regulatory policy. In other words, the regulatory process is then reinforced to the extent that the use of this tool systematically evaluates all possible impacts resulting from a governmental action, allowing the regulating party to consider in its analysis all the effects, whether positive or negative, associated with the creation of a new rule or the review of an already existing rule (Kirkpatrick, Parker, 2004).

Within the scope of Anvisa, the RIA is understood as a set of prior procedures serving as a basis for the decision-making process, providing empirically col-

lected data, based on which the manages may evaluate the available options and possible consequences (ANVISA). The regulatory impact analysis was incorporated into Anvisa in 2007 and has been gradually carried out at the agency. This regulatory was chosen by the Civil Cabinet as a pilot agency for the implementation of the RIA in the federal administrative sphere. Anvisa provides for three phases for the regulatory impact analysis, each one of which with a different function: level 1 – regulatory impact analysis; level 2 – regulatory impact analysis; and level 3 – regulatory impact analysis¹⁴.

The RIA is used to establish the problems and guarantee that governmental action is justified and appropriate as concerns the satisfaction of public needs. In the development of RIA, all involved parties participate. The team coordinating the analysis, in conjunction with other involved parties, verifies whether regulation is the better option.

The RIA is incorporated in the PMR and is a stage of the regulation process (OCDE, 1997b). Regarding an RIA undertaken within the scope of Anvisa, Miranda observes that:

RIA procedures seem to constitute a significant way to broaden the informing of society, the effectiveness of regulations, a reduction in regulatory charges, institutional integration, as assistance for decision-making by managers, as well as being able to operate as the facilitator of following up and the evaluation of regulatory quality (Miranda, 2010).

¹⁴ The level 1 RIA is intended for reflection and the analysis of the problem targeted by regulation and is aimed at collecting initial information for aiding the decision-making process. This occurs through the completion of a form by the responsible technical area, describing the problem and other topics, such as: alternative regulatory measures, objective of the regulation, forms of achieving the objectives, necessary resources, identification of interested social actors, difficulties with new regulation or with the revision of the already existing regulatory provision, etc. On the other hand, the level 2 RIA, as stated on Anvisa's internet portal, is undertaken with the support of internal and external actors. The second level of the regulatory impact analysis tackles situations of conflicts which may compromise or affect regulatory activities and, after diagnosing them, seeks to indicate alternatives for assuring the objectives sought by the regulation. Upon analyzing the level 2 RIA relating to the regulatory provision on cell banks and germination tissue, it was possible to identify that Anvisa words with data especially collected by its own bodies, potentially using information gathered by other private entities. Finally, the level 3 RIA is carried out for proposals for regulation with a greater potential impact such as those which affect to a great extent the budget and the economy, those with considerable implications for decentralized activities or performed by other actors of SNVS and SUS, those which affect a significant portion of the population or impose greater costs for a specific sector or regulation, those which characterize the evident distancing from international standards and those which have a significant adverse effect on competition, employment, investment, productivity and innovation. It consists of a complete study by specialists in advanced RIA techniques.

The analysis of regulatory impact can be carried out *ex ante* or *ex post*. An RIA is carried out *ex ante* when produced in the phase of preparation of the draft regulation. In turn, *ex post* may occur, based on proposals for the improvement of already existing regulation (IPEA, 2010).

Within the scope of Anvisa, an RIA is only provided for in the process of preparation of the draft regulation. At first sight, therefore, it is of an *ex ante* nature. Nevertheless, upon analyzing the institutional considerations regarding a level 1 regulatory impact analysis, Anvisa does not discard the possibility of an *ex post* RIA (ANVISA).

The completion of an RIA in the phase of preparation of the draft regulation has an important role in the holding of public consultations. This document provides relevant information for the participants of public consultations which often ignore the grounds and possible effects of the new draft regulation. As such, the results of a regulatory impact analysis, if provided to the public before public consultations, tends to contribute to the quality of social participation in the phase of preparation of regulatory provisions. Nevertheless, regulatory impact analyses are not provided to the public by Anvisa before the holding of public consultations, preventing participants from obtaining more information on the effects of the draft regulation to be discussed.

On the other hand, an RIA, following the implementation of the regulatory provision has an important function in the improvement of regulatory police and the results thereof should be provided to the public, thereby assuring the transparency of the regulatory agency's actions (Melhoria da regulação no Brasil: o papel da participação e do controle social, 2011). Taking account that Anvisa does not seem to provide for instruments for controlling policies and regulatory provisions following respective implementation, the possibility of a carrying out an RIA *ex post* takes on relevance. It was not possible to verify the existence of any study regarding the effectiveness of the policies and provisions implemented by this agency. In addition, Anvisa does not seem to undertake research, out of its own initiative, with users, regarding the quality of the implemented policies. The only instrument identified with this function was the *ex post* RIA. Nevertheless, differently from the *ex ante* RIA, an RIA completed after the implementation of the regulatory policy is not obligatory and Anvisa does not disclose anything about its existence and results. This situation demonstrates that the agency assigns very little importance to monitoring the effectiveness of regulation put into practice.

5. Advisory Council

The Advisory Council is another one of the social participation instruments within the scope of the Anvisa. It is made up of representatives of the Federal Government, States, Federal District and Municipalities, of the production

sector, merchants, scientific community and organized civil society. Through participation in the Advisory Council it is possible to propose to the Anvisa Collegiate Board of Directors technical guidelines and recommendations for issues under the authority of the agency; give opinions on the proposals of governmental policies; examine and issue an opinion on annual activity reports¹⁵, request information and draft propositions concerning Anvisa actions.

The Advisory Council was instituted by Provisional Decision n. 1.791/1998, subsequently converted into Law n. 9.782/1999, responsible for the creation of the Anvisa¹⁶. Decree n. 3.029/1999¹⁷ which approves the Anvisa regulation, establishes that the Advisory Council is the body for the basic organizational structure of this agency, alongside the Collegiate Board of Directors, Prosecutor's Office, Judicial Administrative Department and Ombudsman¹⁸. According to the provisions of this decree, the following are permanent members of the Advisory Council: The Minister of State for Health and his legal representative, who shall act as chairman; the Minister of State for Agriculture and Supplies or his legal representative; the Minister of State for Science and Technology or his representative; one representative of the National Health Council; one representative of the National Council of State Secretaries of Health; one representative of the National Council of Municipal Health Secretaries; one representative of the National Confederation of Industry; one representative of the National Confederation of Commerce; two representatives of the scientific community, invited by the Minister of Health for Health; two representatives of the consumer protection legally established bodies; one representative of

¹⁵ The Advisory Council is required to examine and issue an opinion on the *Management Report* of the Anvisa. This report has the objective of presenting the agency's institutional and operational performance, as well as disclosing the operations of this institution to the internal and external control bodies, through annual ordinary reporting to the National Congress and to society in general. In addition, the *Management Report* is an instrument for evaluation by the Ministry of Health of the fulfillment of the Management and Performance Contract, executed by way of an agreement on results meant for the promotion and protection of the population's health (ANVISA).

¹⁶ Article. 9 of Law n. 9.782 establishes that: [the] Agency shall be directed by a Collegiate Board of Directors, also featuring a Prosecutor, a Corrective Magistrate and an Ombudsman, as well as the specialized units in charge of different functions. Sole paragraph. In addition, the Agency shall possess an Advisory Council, which shall have, at the least, representatives of the Federal Government, States, Federal District, Municipalities, producers, merchants, scientific community and users, as per the regulation". BRASIL. (1999, 26 de janeiro). 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. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm

¹⁷ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (1999). Decreto n° 3.029, de 16 de abril de 1999. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/D3029.htm

¹⁸ Article 5 of Law n. 9.782/1999.

the National Health Confederation¹⁹. It is important to highlight that, in relation to the representatives of the scientific community and consumers, the decree does not mention the criteria for the choice, which could lead to an investigation regarding the legitimacy of the institutions designated for the representation of these groups in the Advisory Council.

The Director-Chairman of Anvisa participates in the meetings of the Advisory Council, although without voting rights. In turn, the Minister of State for Health or his representative, chairman of the Council, has normal voting rights and the right to quality²⁰. The Council members are not remunerated and can remain as such for the maximum period of three years, with renomination prohibited²¹.

The Advisory Council possesses two commissions responsible for the examination of fulfillment of the Management Contract by Anvisa: the Monitoring Commission, coordinated by Anvisa's Planning Advice Office and Evaluation Commission, coordinated by the Executive Secretariat of the Ministry of Health. The first commission has the task of monitoring the indicators and targets for verifying possible problems or errors regarding scheduling and proposing preventive measures. The second commission, in turn, is responsible for the final approval of the presented results annually by the agency.

By way of the 40th *Minutes of the Meeting of the Advisory Council* it was possible to examine the dynamics of these types of meeting. In this discussion forum, participants may raise demands and criticize Anvisa's operations. Shortly afterward, the Anvisa provide answers to the participants' claims.

As an explanation, in the 40th meeting of the Advisory Council, a representative of the Consumer Protection Institution (original in Portuguese: Instituto de Defesa do Consumidor – IDEC) observed the existence of an organization problem between Anvisa and the SNVS, as concerns operations in the state and municipal spheres. According to IDEC, there is a lack of support from Anvisa in the health surveillance undertaken in these federative realms. Furthermore, the IDEC indicated the existence of a conflict of responsibility between Anvisa and the Ministry of Agriculture, Cattle Farming and Food Supplies, as concerns milk inspection. In response to the considerations of the IDEC, the Anvisa directors mentioned the creation of the Coordination and Organization Directorate of the National Health Surveillance System (original in Portuguese: Diretoria de Coordenação e Articulação do Sistema Nacional de Vig-

¹⁹ Article 17 of Law n. 9.782/1999.

²⁰ Id. Ibid.

²¹ Article 18 of Law n. 9.782/1999.

ilância Sanitária – DSNVS), whose responsibility is to organize and strengthen policies and actions relating to SNVS. In addition, they cited the existence of actual actions, such as for example the creation of the information system. Furthermore, they provided information about the performance of research regarding the profile of SNVS, for the identification of difficulties and encourage the changing and strengthening of SNVS.

In this manner, it is possible to observe that, besides possessing an important role in the diagnosis of demands and needs of differing sectors of society, meetings of the Advisory Council consist of a tool for reporting on Anvisa's performance.

Moreover, it is interesting to note that in the minutes of the 40th meeting of the Advisory Council, one of the Anvisa directors acknowledge the deficit in participation by entities representing consumers in public consultations:

Lastly, Agenor noted the importance of participation and the contribution of members of the National Consumer Protection System in Anvisa Public Consultations, for the improvement of these processes. Nevertheless, the director of Dimon complained about the inferior contribution of the representatives of consumer protection bodies in the social participation forums of Anvisa (ANVISA).

At the end of the Advisory Council meetings, that to be forwarded by the Anvisa Collegiate Board of Directors is enumerated, as well as the results of the discussions undertaken in the meeting. That forwarded is abided by in the subsequent meetings. The items of the meetings of Advisory Councils are published in advance on the Anvisa website and allow participants to gain advance knowledge of the issues to be dealt with at the next meeting.

Contrary to sectoral chambers, Advisory Council meetings occur according to an established frequency. The high command of Anvisa managers attends these meetings, which demonstrate that it is a space for discussion of great importance. In addition, it seems that Advisory Council meetings have considerable power to intervene in the decision-making process of the institution, since the considerations and recommendations of the Council members are examined well by the managers responsible for the preparation of the regulatory provisions.

The Advisory Council meetings discuss the subjects of greatest importance selected by their participants and, mainly, by the members of the Anvisa Collegiate Board of Directors. In the analysis of the minutes of the 40th meeting of the Advisory Council, significant concern was observed among the Council participants and, especially, the Anvisa Collegiate Board of Directors regarding the need to strengthen social participation in the decisions taken by the agency. The Anvisa Collegiate Board of Directors started a discussion on the

draft provision submitted to Public Consultation n. 13/2013, about the regulation of social participation and transparency procedures in the regulation process. Therefore, it has been found that Anvisa itself recognizes the existence of bottleneck relating to the mentioned issue and intends to take measures to resolve the problem. To resolve this issue, the agency's operations have been guided by the Project for the Strengthening of Technical Capabilities for Social Participation in Regulation (original in Portuguese: Projeto Fortalecimento da Capacidade Técnica para Participação Social na Regulação), developed in partnership with the IDEC, starting from 2008.

Concern about transparency was also expressed at the 40th meeting of the Consultative Council. Among other things, this meeting discussed implementation of the Project to Implement the Lists of Petitions (original in Portuguese: Projeto de Implementação das Listas de Petições) – the petitions that are awaiting analysis in the technical areas of Anvisa. This subject was suggested by the Health Ministry, which has monitored the implementation of the project. The idea is to improve the control exercised by society as a whole over the activities of the agency. This project, however, is still very much incipient, since only three lists are published on the agency's website: the list for drugs, the list for foods and the list for pesticides. The Collegiate Board of Anvisa, however, recognizes that these lists need improving.

6. Sector chambers

The sector chambers have a consultative character and bring together public bodies, civil society and the productive sector to debate strategic subjects and provide support for the decisions of Anvisa's Collegiate Board. The sector chambers have competency, within their subject areas, to identify priority subjects for discussion, and propose strategic guidelines for Anvisa's activity (ANVISA). These chambers were created, in 2005, for the areas of: cosmetics, drugs, health products, advertising of products subject to health Surveillance, health services and toxicology.

In 2012 Anvisa underwent a structural reform, and the documents that set out the new organizational structure of the agency do not include the sector chambers. Also, there is little information in official documents about these bodies.

However, Ministerial Order n. 404/2005²² which was responsible for the creation of the chambers is still in effect, as indicated by the Saúde Legis. For

²² ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2005, 13 de outubro). Portaria nº 404. Retrieved from <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Cosmeticos/Assuntos+de+Interesse/Camara+Setorial/Documentos+Especificos/9ef01c004ff63b19a234b333c3398e7d>

this reason, it is important to set out some considerations about these bodies which can be seen as one more space for social participation within Anvisa.

Member-representatives on the sector chambers are appointed by the Collegiate Board, in obedience to a series of vague and wide-ranging criteria, such as: the profile of the entity that requests a seat, an opinion by the technical area, and the possibility of contributions in view of the chamber's objectives. The period of office of each member is two years; turnover of entities within each sector represented is permitted. The meetings of the sector chambers take place in accordance with an annual calendar. Extraordinary meetings can be held.

Miranda observed the progressive reduction in the number of meetings held since the creation of the sector chambers, up to the year 2008. The present author verified that the three largest sector chambers are those of the areas of advertising; ports, airports, frontiers and customs premises (created in 2006); and drugs (Miranda, 2010). In the light of the data analyzed (minutes and agendas of meetings), it was possible to conclude that the sector chambers are not an important space of social participation within the ambit of Anvisa (Miranda, 2010). One of the problems she diagnosed was the greater preponderance of the regulated sector and, consequently, a larger number of interventions by, and greater exposure of the demands of, that sector.

What may contribute to this situation is the fact that the agendas of the meetings raise questions that require a high level of technical knowledge. Further, the sector chambers face problems that relate to rescheduling of dates of meetings, absence of quorums, agendas that do not include the suggestions of their members, asymmetry of information, lack of representation of civil society, etc.

The bottlenecks to be dealt with for the sector chambers to be identified as an important and consistent arena for wide-ranging participation of society do not make this channel automatically ineffective, but, based on the data found, they do not enable them to be considered to be a space in which society as a whole is adequately represented or where the priorities set by the population can be discussed. They show themselves to be selective and hard to access, as well as requiring a more developed knowledge to enable the participant to be included in the discussions.

7. The Ombudsman service

According to Anvisa, the function of the Ombudsman:

[is] a space for strengthening participative democracy and mediating conflicts. It contributes to the full exercise of the organization's critical conscience. It is a tool made available to all with the

intention of permanent quest for efficiency, efficacy and effectiveness, which are the objectives of Anvisa – which has the institutional mission of protecting the population’s health” (ANVISA).

The Ombudsman is appointed by the President of the Republic, after nomination by the Minister of Health. The Ombudsman is appointed for two years; may be reappointed once; and is not allowed to have, directly or indirectly, any interest in any companies or parties that are subject to Anvisa regulation. It is emphasized that the Ombudsman’s Office is an independent body: it is not subordinated to any other Anvisa body, nor to the Collegiate Board.

Until the year 2010, the monthly bulletins about the activities of the Ombudsman’s office were compiled in annual reports, which facilitated analysis of its performance. Starting in 2011, the publications on the activities of the Ombudsman’s operation were reduced to monthly bulletins, only. The considerations made on this topic are based on analyses of the monthly bulletins referring to the year 2013.

The channels for sending complaints to the Ombudsman’s office are: a web form; the General Ombudsman System of the SUS; e-mail; the Anvisa phone call center; or by letter, fax, or official letter.

According to the monthly bulletins of the Ombudsman operation for 2013 (ANVISA), the largest quantity of complaints dealt with the quality of the services provided by Anvisa (average of 66% of the complaints made in 2013) and irregularities in products and services subject to health surveillance (average of 34% of the complaints made in 2013). Within the subject of quality of services provided by Anvisa, the complaints are eminently concentrated in two topics: delay (56%), and difficulty of access to the agency’s website (28%).

In relation to delay, the most criticized service was the service of authorization for companies to function (original in Portuguese: *autorização de funcionamento de empresas – AFE*): 72% of the complaints relating to delay related to this service. In some monthly reports, Anvisa published excerpts from the complaints. The majority of them came from pharmacies which needed authorization urgently, since this is one of the requirements for making purchases of medication from the distributors. These establishments alleged a threat of shortages, due to the delay for renewal of the authorization.

In relation to the difficulty of access to the agency’s website, 36% of the complaints were about the impossibility of access to the page for the unit for AFE. The access to this page is essential for obtaining information relating to the request for authorization and functioning of companies subject to inspection by Anvisa. The site is also used as a means to transparency and social participation and accountability. Further, it is through filling in of a form available on the internet that these requests for information can be formalized.

As mentioned above, 34% of the total of the complaints made to the Ombudsman's department related to irregularities in products and services subject to health authority inspection. In turn, 32% of those complaints related to the unsatisfactory quality of products submitted to approval of Anvisa. In second place, 30% of complaints related to the unsatisfactory quality of environments.

The monthly bulletins, as well as showing the statistics for complaints received by this body, presented excerpts from complaints, praise, and responses to some complaints. The responses, however, were unable to resolve the problems faced by those who sought help from the Ombudsman's department. As an example, in the bulletin for the month of December 2013, in response to the growing number of complaints about the difficulties of access to the agency's site, the Ombudsman's department justified the situation by stating that the year of 2013 was a year of challenges and reformulation of the system, which was the reason why problems of this type occurred. However, analyzing the monthly bulletins for the year of 2012 and the bulletin for the month of January 2014, it is possible to see that the difficulty of access to the agency's website has always been the subject of complaints received by the Ombudsman's department and that this problem is older than the agency alleges.

Finally, it should be mentioned that Anvisa's management contract with the Ministry of Health lays down that the agency's Ombudsman Office must respond to at least 80% of messages received within a period of 15 days. In 2013, Anvisa succeeded in responding to an average of 88% of the complaints received within a period of 15 days.

8. Call Center, electronic form and in-person hearings

The Call Center was created in 2009, and is at present the access channel most used by those who want information about Anvisa. The access to this channel is through the 0800 number and using this number it is possible, as well as asking for information, to make complaints to the Ombudsman's department. In 2012, a total of 382,868 contacts were made and attended to. According to the *Final Report* of the Ombudsman's department for the year 2012, 75% of the calls are resolved at the moment of attendance, and 98% of the calls are answered within 30 seconds (ANVISA). The advantage of the call center is to make possible use by people who do not have access to the internet.

The electronic form is available on the "speak to us" icon on the initial page of the Anvisa portal on the internet. In reality, this is a direct channel for sending questions and requests for information to the agency, by e-mail, created based on the information access law. After an e-mail has been sent with the request for information, it will be sent to the technical sector capable of responding to it. Anvisa aims to respond to the e-mails sent within 15 days. However, the

efficiency of this instrument is compromised by the frequent outages of the system, which prevent users from accessing the Anvisa internet portal.

The in-person hearings are scheduled with representatives of Anvisa, via internet, through the Electronic Hearings Scheduling System for the special hearings location (original in Portuguese: Sistema de Agendamento Eletrônico de Audiências do Parlatório) (ANVISA). These hearings are regulated by the RDC n. 260/2004. This RDC is not included in Saúde Legis, which makes it impossible to ascertain whether this rule is in force or whether it has been repealed.

There is not much information on this type of hearing on the Anvisa website. Data are not available on the number of hearings that have been held, their participants, nor the representatives of Anvisa responsible for attending these meetings. Also there is no information about the demands prepared at these hearings nor on any acceptance or rejection. Further, the possibility of holding these in-person hearings is not in the *Guide for Good Regulatory Practices*, prepared by Anvisa in 2008.

To schedule the in-person hearings, it is necessary to fill in a form, indicating the preferred dates. The meetings are recorded, to ensure transparency of the services provided. However, these recordings are not made available to the public.

Since the possibility of the in-person hearings being held is not contained in the *Guide for Good Regulatory Practices* prepared by Anvisa, in 2008, and due to the fact that there is no information about any repeal of RDC n. 260/2004 – the resolution that regulates this social participation space on the health legislation portal, Saúde Legis – it is not possible to know whether at the present time there is still the possibility of these audiences being held.

For these reasons, the in-person hearings appear to be an obscure form of participation.

9. Public meetings of the Collegiate Board

The public meetings of the Collegiate Board take place at least once a month and their agenda is published five days in advance. These meetings are transmitted by the internet, and the public are allowed to be present. This is not a space in which society can express its demands, but it is an important resource for ensuring transparency of the regulatory process.

The first public meeting was held in February 2011, and brought together 250 people in the agency's auditorium.

In 2011, it was observed that there was a growing interest on the part of the public at large in attending and accompanying the meetings that were open to the public. Representatives of companies, professional associations, non-governmental organizations, representatives of public institutions and students

comprised a total of 361 people who were present in person at the meetings. The live transmission via internet in that year was viewed by 2,439 people.

In the 12 public meetings of the Collegiate Board, 367 subjects were discussed, including approval of new RDCs. However, these meetings are most used for consideration of administrative appeals, which in 2013 comprised 56.31% of the subjects on which decisions were taken. The Collegiate Board also approves or rejects plans for Public Consultations and regulatory rules such as RDCs in the public meetings, though in a lesser quantity (ANVISA). In 2013 the decisions about regulatory rules were 33.57% of the number of subjects on the agenda.

Thus it is possible to conclude that, in the public meetings of the Governing Board, decision on new regulatory rules does not predominate. For this reason, it is not possible to accompany, through these meetings, the discussions and grounds that become the basis of the greater part of the decisions of the directors of Anvisa on formulation of new regulatory rules (ANVISA).

IV. FINAL CONSIDERATIONS

Anvisa is increasingly concerned about the increase in social participation, transparency and accountability in its management of health subjects. In harmony with the national system or policy of social participation conceived by the federal government (which is at implementation phase), the purpose of which is to expand the interfaces between society and the State, this agency has been a pioneer in the institution of legal instruments that seek to ensure this objective and has stood out, in this aspect, in relation to the other regulatory agencies; The instruments intended by Anvisa for ensuring social participation, transparency and accountability are public consultations, public hearings, the Regulatory Agenda, the Consultative Council, the sector bodies, the Ombudsman's department, the 0800 call center channel, web forms, in-person hearings, letters of service to the citizen, and the public meetings of the Collegiate Board.

The agency recognizes that there are many problems to be resolved in relation to the effectiveness of these instruments. Anvisa has made diagnoses to this effect and intends to take measures that will ensure greater effectiveness for these mechanisms. However, the agency has shown difficulty in solving the problems relating to these tools in a reasonable period. Simple delay has been one of the difficulties of operation of the agency in the resolution of the problems of effectiveness of these mechanisms, and this aggravates the situation.

As to the effectiveness of the means of participation, transparency and accountability all the indications point that the only institutional mechanism that could be considered effectiveness, in the ambit of Anvisa, is the Consultative Council. All the others suffer from serious problems, principally, in relation to transparency, and parity in terms of social participation. The following are only some of the ar-

as that Anvisa needs to deal with: significant information on the demands made; the agency's responses in relation to those demands; identification of participants; disclosure of important documents such as analyses of regulatory impact; *Reports of Contributions*; meetings of hearings; and audio of in-person hearings.

In the majority of the forums of participation, there is no guarantee of parity of representation. Frequently, consumers are under-represented and the productive sector predominates. This situation leads one to believe that the demands of that sector are more frequently met than the needs of consumers. All this could, in principle, be avoided by simple measures such as greater disclosure of the realization of public consultations and public audiences, which could be carried out, in the more significant cases, through mass communications media, such as magazines, newspapers, television, radio, etc. Further, rules that could guarantee parity in the forums of participation could also be created. As for the rest, there appears to be a lack of stimulus to participation by organized consumer representation entities on the part of Anvisa.

The quality of the participation should also be evaluated. If the RIA were submitted to the public before public consultations are carried out, this could help increase the number of proposals from participants. On many occasions, the participants do not have sufficient information to support their collaboration in debates about a proposed plan for regulation. Exposure of the RIA in advance, and in more accessible language, would be able to change this situation.

The Ombudsman's department has shown itself to be an important channel of collection of complaints and identification of problems in relation to the operation of Anvisa. However, these problems, apparently, have not received the due attention from the Collegiate Board – priority has not been given to regulating them. The repetition of the same complaints one year after another shows two situations: the absence of the necessary institutional coordination between the Ombudsman's department and the Governing Board, once complaints to the Ombudsman's office have led to few measures on the part of the Governing Board; and the sloth of Anvisa in solving problems of management that have been going on for a long time.

The slowness of Anvisa not only in solving the problems represented by the Ombudsman's operations, but in making available important documents, such as *Reports of Contributions*, as mentioned above, compromises the transparency of the processes that are internal to this agency. This slowness is possibly explained by the large quantity of attributions which have been dispensed to Anvisa, and to an insufficient staff and lack of the necessary structure for carrying out the activities specified in the Management Contract. It is important to state that social participation, transparency and accountability cannot be guaranteed without greater investment in Anvisa by the Federal Government. It is not enough to make rules that there should be instruments capable of guaranteeing

these objectives: it is necessary to have financial and technical resources, and staff, sufficient to carry out these new attributions. This situation makes it evident that Anvisa has problems not only in ensuring the good functioning of the legal instruments for social participation, transparency and accountability, but also in meeting the demands that are brought to it through these channels. By specifying the use of social participation mechanisms, the regulatory agency should be prepared to present solutions to the social demands presented to it.

Finally, Anvisa has shown great deficiency in its capacity to control quality and effectiveness of the regulatory policies and rules, once implemented. There is no provision for institutional instruments with this function, other than the analysis of the *ex post*, regulatory impact, which is not obligatory and which, when carried out, does not have its results published.

Summing up, the documentary analysis carried out in this work has made it possible to identify the institutional instruments of social participation, transparency and accountability in the ambit of Anvisa and the predominance of a lack of effectiveness of those instruments. All these instruments of participation, transparency and accountability specified and used by this regulatory body, although they are potentially powerful, have shown indices of incapacity to deliver the objectives for which they were created, except for the Consultative Council, which has been the only one that has presented indications of effectiveness. The main reason for the problems of effectiveness of the instruments specified by Anvisa resided in the lack of information on their users and on the content and effects of their participation, which, in the majority of cases, provokes a deficit of transparency in the operation of this regulatory body.

Acknowledgements

Authors wish to thank Sueli Dallari, Fernando Aith, Jytte Lyngvig and Joe Page for their suggestions.

References

- Alves, Sandra. (2008). *Processo de participação da sociedade civil nas consultas públicas realizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2000 -2006)*. Dissertação de Mestrado em Política Social, Universidade de Brasília, Brasília. Disponível no Repositório UnB, (Número10482/6312).
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Retrieved from <http://portal.anvisa.gov.br>
- _____. (2008). *Guia de boas práticas regulatórias*. Brasília: ANVISA.
- _____. *Unidade de atendimento ao público*. Answer to protocol n. 2014066738 regarding the sending of electronic form with a request for information through Anvisa's website [personal message].

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. *Programa Mais Saúde*. Retrieved from http://bvsmis.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/mais_saude_direito_todos_4ed
- Cruz, Vera. (2009). Transparência e *accountability* na regulação da vigilância sanitária no Brasil. *Revista de Direito Sanitário*, 10 (3), 90-114.
- IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. (2010). *Brasil em desenvolvimento*. Brasília: IPEA.
- Kirkpatrick, Colin, Parker, David. (2004). Regulatory impact assessment and regulatory governance in developing countries. *Public Administration and Development*, (24), 333-344.
- Mattos, Paulo. (2006). *O novo Estado Regulador no Brasil: eficiência e legitimidade*. São Paulo: Singular. 331p.
- Melhoria da regulação no Brasil: o papel da participação e do controle social. (2011). Brasília: Presidência da República.
- Miranda, Albanita. (2010). *Transparência na gestão da ANVISA: uma análise dos espaços de participação social*. Dissertação de Mestrado em Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Miziara, Nathália. (2013). *Regulação do mercado de medicamentos: a CMED e a política de controle de preços*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Direito, Universidade de São Paulo. Retrieved from <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/2/2133/td-12022014-103446/pt-br.php>
- OCDE – Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico. (1997a). *Análise do impacto regulatório: melhores práticas nos Países da OCDE*. Paris: OCDE.
- _____. (1997b). *Relatório sobre a reforma regulatória*. Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico – OCDE. Paris: OCDE.
- _____. (2012). *Recomendação do Conselho sobre a política regulatória e governança*. Retrieved from <http://www.oecd.org/gov/regulatory-policy/Recommendation%20PR%20with%20cover.pdf>
- Pires, Roberto, Vaz, Alexandre. (2012). *Participação social como método de governo? um mapeamento das “interfaces socioestatais” nos programas federais*. Rio de Janeiro: IPEA.
- Pó, Marcos, Abrucio, Fernando Luiz. (2006). Desenho e funcionamento dos mecanismos de controle e *accountability* das agências reguladoras brasileiras: semelhanças e diferenças. *RAP*, 40(4) 679-698.
- Ramos, Marcelo. (2009). Governança regulatória: experiências e contribuições para uma melhor qualidade regulatória In Ramalho, Pedro Ivo Sebba (Org.), *Regulação e agências reguladoras: governança e análise de impacto regulatório*. Brasília: ANVISA, Casa Civil. p. 197-207.
- Schedler, Andreas. (1999). Conceptualizing accountability. In Schedler, Andreas, Diamond, Larry, & Plattner, Marc (Eds.), *The self-restraining state: power and accountability in new democracies*. Boulder: Lynne Rienner Publishers.



O marco regulatório de ensaios clínicos na França e na União Europeia

Florian Kastler¹

¹ Estudante de PhD sobre o tema “O papel normativo da Organização Mundial da Saúde”, no Instituto Direito e Saúde UMR S INSERM 1145 da Université Paris Descartes. Professor assistente de Direito Constitucional.

I. INTRODUÇÃO

Os ensaios clínicos na França e na Europa têm um papel econômico crucial, uma vez que representam o primeiro passo da indústria farmacêutica para entrar no mercado europeu. Certamente os ensaios clínicos são essenciais à atratividade do território europeu. Entretanto, o impacto histórico da proteção dos direitos humanos influenciou profundamente a evolução do marco regulatório, com a insistência, por parte tanto da França quanto da União Europeia (UE), na importância de se respeitarem os direitos do paciente. Contudo, o marco desenvolvido está impactando a competitividade da França e da União Europeia, com uma queda geral de 25% no número de ensaios clínicos entre 2007 e 2011 (European Commission, 2012, p. 2). Deve-se ressaltar que, em alguns países, o número de ensaios clínicos apresenta declínio, principalmente no Leste Europeu. O marco regulatório tem sido apontado como um obstáculo à procura por ensaios clínicos na Europa, beneficiando os mercados emergentes com regulamentos menos rígidos¹, principalmente devido a procedimentos administrativos que são muito complexos, sem harmonização no nível europeu, o que torna a proteção dos direitos dos pacientes, bem como a segurança e a validade dos ensaios clínicos, irregular entre os Estados-membros. O marco legal na Europa e na França passa por um momento decisivo para manter o equilíbrio entre a necessidade de maior competitividade do mercado e a necessidade de proteger os direitos dos indivíduos e respeitar os princípios éticos.

Os regulamentos de ensaios clínicos na França e na Europa estão relacionados *per se*. Ao longo da história, vimos uma evolução paralela nos níveis nacional e europeu. Embora algumas legislações existissem desde antes da Segunda Guerra Mundial², o marco regulatório de ensaios clínicos foi bastante influenciado pela adoção do Código de Nuremberg, em 1947, após as atrocidades reveladas ao final da guerra. O objetivo dos dez princípios éticos definidos logo após os julgamentos de Nuremberg era o de permitir experimentações humanas para o bem da sociedade, sob algumas condições. Por exemplo, o primeiro dos dez princípios éticos afirma que “o consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial”³. A partir daí, a ideia de respeitar o consentimento humano e de proteger os direitos dos pacientes sempre influenciou o desenvolvimento das diretrizes jurídicas que são aplicadas hoje. Além disso, com a atual integração europeia,

¹ Cada vez mais ensaios estão ocorrendo onde o benefício para os participantes e para os países é o acesso à medicina.

² Ver: Decreto de 19 de junho de 1937 (Arrêté du 19 Juin 1937 (JORF 22 Juin 1937, p.6969) “Qualquer médico que deseje realizar um ensaio sistemático [...] precisará de autorização do Ministério da Saúde”.

³ Outros pontos são relevantes e servem como princípios que orientam o marco regulatório atual, tais como: “2. O experimento deve render resultados proveitosos para o bem da sociedade, não obteneíveis por outros métodos ou meios de estudo, e não aleatórios ou desnecessários na natureza” e “6. O grau de risco a se correr nunca deve exceder o determinado pela importância humanitária do problema a ser solucionado pelo experimento”.

a regulamentação de ensaios clínicos na França está sujeita à evolução do marco regulatório no nível europeu. Portanto, é essencial que a descrição e a análise da regulação de ensaios clínicos na França e na União Europeia sejam discutidas concomitantemente. Um exemplo relevante dessa questão é o fato de a mais nova lei da França em relação a ensaios clínicos – Lei Jardé 2012⁴ – ainda não ter sido implementada completamente porque o governo francês aguardava o novo regulamento europeu, que vem sendo discutido desde 2012 – Proposta de Regulamento n° 2012/0192 (COD) relativa a ensaios clínicos com medicamentos para uso humano (European Commission, 2012) – e que foi definitivamente adotado e publicado em 27 de maio de 2014 – Regulamento (EU) n° 536/2014⁵.

Dessa forma, como ponto introdutório, é importante lembrar que o marco francês ainda não foi aplicado em sua totalidade e que o artigo a seguir é parcialmente baseado na Lei Jardé 2012, que ainda aguarda um decreto para ser aplicada, e no recém-adotado Regulamento 2014 da União Europeia⁶. O intuito de tal regulamento, diferentemente de diretrizes anteriores sobre o assunto, é permitir a aplicação direta de um marco regulatório abrangente que vincule todos os Estados-membros; por conseguinte, a Lei Jardé 2012 deverá estar de acordo com o novo regulamento europeu⁷.

O objetivo deste artigo de pesquisa é, primeiramente, descrever o atual marco legal de ensaios clínicos na França e na União Europeia, destacando algumas disposições-chave que podem ser encontradas em ambos os marcos regulatórios e considerando o máximo possível os novos instrumentos (II). Mais adiante, a segunda parte deste trabalho analisará as dificuldades encontradas e, considerando o marco regulatório e o contexto especificamente brasileiros, algumas recomendações serão propostas para discussão (III).

II. O MARCO REGULATÓRIO: UMA ABORDAGEM EM DOIS NÍVEIS FINALMENTE HARMONIZADA?

Hoje, a lei considerada fundamental do atual marco regulatório de ensaios clínicos na França e na União Europeia é a Lei Huriet 1988⁸. Esta disposição é conhecida por ser o primeiro instrumento legal a criar um marco regulató-

⁴ Lei n° 2012-300 de 05 de março de 2012 relativa às pesquisas com pessoas humanas.

⁵ Regulation (EU) n. 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance. Recuperado de http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:JOL_2014_158_R_0001

⁶ Considerando-se que foi adotado recentemente, ainda é difícil prever todos os resultados e efeitos.

⁷ Na Europa, um Regulamento é diretamente vinculante nos Estados-membros, ao passo que uma Diretiva requer uma lei de transposição para aplicação definitiva.

⁸ Lei n° 88-1138, adotada em 20 de dezembro de 1988, que trata da proteção das pessoas que se envolvem em pesquisas biomédicas. Esta lei foi batizada em homenagem ao senador Huriet, que propôs o texto à Assembleia Nacional francesa.

rio para ensaios clínicos na França e, ainda hoje, é considerada um dispositivo pioneiro na União Europeia. Porém, a União Europeia, tendo competência na questão, adotou em 4 de abril de 2001 a Diretiva nº 2001/20/EC (Diretiva 2001 da UE)⁹, inspirada nas diretrizes desenvolvidas na Lei Huriet 1988, que levaram à transposição para a legislação francesa – Lei nº 2004-806 de 9 de agosto de 2004¹⁰ (Lei 2004). Como mencionado, houve um desenvolvimento regulatório adicional com a adoção da Lei Jardé em 2012 e com a Proposta de Regulamento 2012 da UE, que levou à adoção do Regulamento 2014 da UE.

Apesar de diversas evoluções regulatórias tanto nacional quanto regionalmente, hoje é possível articular, em termos gerais, o marco regulatório de ensaios clínicos em torno de três questões principais: o escopo do marco regulatório de ensaios clínicos (1), os princípios éticos que os orientam (2) e as obrigações práticas que precisam ser respeitadas quando se conduz um ensaio clínico (3). Cada tópico está sendo discutido a partir do ponto de vista do marco aplicado na França e na União Europeia, considerando-se as mudanças adotadas pelo novo Regulamento 2014 da UE, que revoga a Diretiva 2001 da UE.

1. O escopo do marco regulatório

Dentro do escopo do marco regulatório, três aspectos devem ser analisados: os ensaios experimentais pré-clínicos (1.1), a definição jurídica de ensaios clínicos (1.2) e o propósito do ensaio clínico (1.3).

1.1. Os ensaios experimentais pré-clínicos

Na França, a prática de experimentação em animais está sujeita à regulação específica (French Veterinary Academy, 2012, p. 20), que é uma transposição dos regulamentos europeus bem como de certos textos mais gerais do Código Penal¹¹, do Código de Saúde Pública¹² e do Código Rural¹³. Desde 1968¹⁴ e do Decreto nº 68/139, que implementou a lei de novembro de 1963, é necessária uma autorização individual a fim de se realizarem experimentos; além disso, o uso de animais deve ser necessário ao objetivo da pesquisa. Desde 1986, a lei exige uma autorização para o pesquisador, uma licença do estabelecimento onde

⁹ Diretiva nº 2001/20/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros que tratam da aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.

¹⁰ Lei nº 2004-806 de 9 de agosto de 2004 relativa à política de saúde pública.

¹¹ Artigo 521-1 (condenação de atos de crueldade para com animais); Artigo 521-2, (condenação de experimentação com animais realizada por pessoa não autorizada) e Artigos R653-1, R653-2 e R655-1 (condenação de maus tratos).

¹² Artigo L.1121-2 (conhecimento necessário previamente à experimentação clínica).

¹³ Artigos L.214. a L.214.25 – a prática de experimentação deve respeitar a natureza sensível de animais domésticos e animais silvestres domesticados ou mantidos em cativeiro.

¹⁴ Era uma atividade inteiramente livre antes.

ele trabalha e a origem dos animais utilizados¹⁵. As condições de alojamento dos animais devem garantir seu bem-estar. Novos decretos foram adotados em 2013 para aplicar a Diretiva nº 2010/63/UE¹⁶. Eles ratificam explicitamente os princípios dos 3 “Rs” (Burch, Russell, R.L. 1959): reduzir o número de animais, refinar os métodos utilizados para limitar o sofrimento dos animais e substituir as experimentações com animais por práticas alternativas¹⁷. Ademais, tais decretos acrescentam a aprovação de cada protocolo de experimento às três autorizações existentes, limitam o uso de primatas e incluem invertebrados e cefalópodes nas regulações. Por fim, o novo marco regulatório cria comitês de ética para inspecionar o bem-estar dos animais. Desse modo, qualquer projeto de pesquisa que precisar utilizar animais deve ser avaliado pelo comitê de ética, com base na relevância do projeto. Este procedimento de inspeção é, portanto, obrigatório. Uma vez inspecionado, o projeto de pesquisa deve obter uma autorização do Ministério de Pesquisa, válida por no máximo cinco anos.

1.2. A definição jurídica de ensaios clínicos

1.2.1. Marco regulatório francês

Inicialmente, a Lei Huriet 1988 afirmava que ensaios, estudos ou experimentos organizados ou aplicados em seres humanos para o desenvolvimento do conhecimento biológico ou médico são autorizados sob certas condições e são designados “pesquisa biomédica”¹⁸. No entanto, uma primeira modificação dessa definição foi feita em 1990, resultante de alterações na Lei 2004 (transpondo a Diretiva 2001 da UE), que substituiu os termos “ensaios, estudos ou experimentos” por “pesquisa”. Hoje, o Artigo L.1121-1 do Código de Saúde Pública afirma que “pesquisas organizadas e aplicadas em seres humanos a fim de se desenvolver conhecimento biológico ou médico são autorizadas sob certas condições e são designadas ‘pesquisa biomédica’”. Um dos principais elementos dessa definição é o objetivo de desenvolver ou aumentar o conhecimento dos humanos. Portanto, uma pesquisa de terapia inovadora limitada a um paciente não constitui pesquisa biomédica.

Além disso, em relação a medicamentos, o Decreto nº 2006-477 de 26 de abril de 2006 define pesquisa biomédica de drogas como

qualquer ensaio clínico de uma ou mais drogas que busque descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos,

¹⁵ Diretiva nº 86/609/EEC de 24 de novembro de 1986 aplicada pelo Decreto nº 87-848 de 19 de outubro 1987 e despachos de 19 de abril de 1988.

¹⁶ Diretiva nº 2010/63/EU de 02 de setembro de 2010, relativa à proteção de animais utilizados para fins científicos; transposta para a legislação francesa pelo Decreto nº 2013-118 de 1º de fevereiro de 2013.

¹⁷ *Nota do editor*. No original em inglês: “reduce the number of animals, refine the methods used to limit the suffering of the animals and replace animal experimentations with alternative practices”.

¹⁸ Artigo anterior L.1121-1 do Código de Saúde Pública.

ou que busque estudar sua absorção, sua distribuição, seu metabolismo e sua excreção com o objetivo de averiguar sua segurança ou eficácia¹⁹.

Ademais, o Artigo L.1121-1 do Código de Saúde Pública exclui do escopo do marco regulatório “pesquisas para as quais todas as leis são aplicáveis e os produtos são utilizados de forma padrão, sem diagnóstico adicional ou incomum ou procedimento de vigilância” e “cuidados de rotina que não sejam para produtos de saúde”. Sendo assim, o marco regulatório francês aplicado atualmente exclui “todos os ensaios sem intervenção”, em acordo com o Artigo 1º do Regulamento 2014 da UE, que afirma explicitamente não se aplicar a tais ensaios. Isso mostra que as diretrizes regulatórias iniciais foram pensadas essencialmente no campo dos medicamentos.

A Lei Jardé 2012 busca ampliar o escopo do marco regulatório para além dos medicamentos ao incluir ensaios sem intervenção. Na verdade, aplica uma nova classificação de ensaios clínicos e considera três diferentes categorias de pesquisa existindo dentro de um marco unificado de pesquisas que envolvam a pessoa humana, com base nos riscos: pesquisa com intervenção com risco superior ao risco mínimo; pesquisa com intervenção com risco mínimo; e pesquisa sem intervenção (ou pesquisa observacional).

Cada categoria tem restrições regulatórias e condições de consentimento adaptadas ao risco. Por exemplo, no que se refere à pesquisa com intervenção de alto risco, a lei exige consentimento por escrito, livre e esclarecido, enquanto que, para a pesquisa com intervenção com risco mínimo, um consentimento expresso, livre e esclarecido é suficiente. Além disso, o consentimento pode ser oral ou escrito. Por fim, para pesquisas sem intervenção, o consentimento é exigido, mas não há procedimento formal a ser seguido. Todavia, o indivíduo tem o direito de se opor à pesquisa. De fato, a lei afirma que uma pesquisa sem intervenção não pode ser realizada quando o indivíduo se opõe a ela. No entanto, essa nova classificação ainda não foi aplicada na França, pois decretos para sua efetivação não foram adotados. Por exemplo, a Lei Jardé 2012 não fornece a definição de “risco mínimo” e um decreto que defina o que se enquadra nesta categoria ainda precisa ser adotado.

1.2.2. Marco regulatório da União Europeia

No nível europeu, o Artigo 1º do Regulamento 2014 da UE afirma que “aplicase a todos os ensaios clínicos realizados na União”. Ademais, ele define estudo clínico e ensaio clínico:

(1) “Estudo clínico” significa qualquer investigação relacionada com seres humanos destinada: (a) a descobrir ou verificar os efeitos

¹⁹ Artigo R.1121-1 do Código de Saúde Pública.

clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos; (b) a identificar quaisquer reações adversas a um ou mais medicamentos; ou (c) a estudar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de um ou mais medicamentos; com o objetivo de apurar a segurança e/ou eficácia desses medicamentos;

(2) “Ensaio clínico” significa um estudo clínico que satisfaz qualquer uma das seguintes condições: (a) a aplicação junto ao sujeito do ensaio de uma determinada estratégia terapêutica é decidida antecipadamente e não se insere na prática clínica normal do Estado-membro em questão; (b) a decisão de prescrever o medicamento experimental é tomada no mesmo tempo da decisão de incluir o sujeito do ensaio no estudo clínico; ou (c) quando procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares em relação à prática clínica normal são aplicados junto ao sujeito do ensaio.

Além disso, o Artigo 1º do Regulamento não segue a legislação francesa mais recente e afirma que “não se aplica a estudos sem intervenção”. Para tais ensaios, as regras são definidas na Diretiva nº 2001/83/EC²⁰. Contudo, o Regulamento da UE incluiu uma nova categoria de ensaios clínicos. De fato, o Artigo 2º define “ensaio clínico de baixa intervenção” como aquele que satisfaz todas as seguintes condições:

(a) os medicamentos experimentais, com exceção dos placebos, estão autorizados;

(b) de acordo com o protocolo do ensaio clínico, (i) os medicamentos experimentais são utilizados em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, ou (ii) a utilização dos medicamentos experimentais é comprovada e sustentada por provas científicas publicadas em matéria de segurança e eficácia desses medicamentos experimentais em qualquer dos Estados-membros em causa; e

(c) os procedimentos de diagnóstico ou de monitorização complementares não representam mais do que um risco ou sobrecarga adicionais

²⁰ Diretiva nº 2001/83/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.

mínimos para a segurança dos sujeitos do ensaio, em comparação com a prática clínica normal de qualquer Estado-membro em questão”.

Essa nova categoria tem um impacto nas regras aplicáveis a relatórios, dados, monitoramento, rastreamento e seguro de responsabilidade civil.

1.3. O propósito do ensaio clínico

1.3.1. Marco regulatório francês

Até a Lei 2004, a legislação exigia que fosse feita uma distinção entre pesquisas “com e sem benefícios individuais diretos para a pessoa interessada²¹”. Porém, essa distinção era muito complexa e levava a uma série de dificuldades de interpretação. Por isso, as novas diretrizes (Diretiva 2001 da UE, Lei 2004 e Regulamento 2014 da UE) abandonaram essa diferenciação e estabeleceram uma avaliação de risco/benefício. De acordo com o Artigo L.1121-2 do Código de Saúde Pública²², uma série de condições deve ser obedecida a fim de se realizar uma pesquisa biomédica, que não poderá ser realizada se:

- não tiver como base os conhecimentos científicos mais recentes e experimentações pré-ensaio em quantidades suficientes;
- o risco previsível para o indivíduo participante exceder (“não for proporcional a”) o benefício esperado para o indivíduo ou para o interesse da pesquisa;
- não pretender desenvolver o conhecimento científico do ser humano e os meios em potencial para melhorar sua condição;
- a pesquisa não foi concebida com o objetivo de minimizar a dor, os inconvenientes, o medo e outros inconvenientes relacionados à doença ou à pesquisa.

Por conseguinte, desde que a Diretiva 2001 da UE foi transposta na França pela Lei 2004, a legitimidade dos ensaios clínicos agora é inteiramente baseada na avaliação de risco/benefício. Isso também é reforçado pela Lei Jardé 2012.

1.3.2. Marco regulatório da União Europeia

A avaliação da relação entre risco e benefício é reiterada no Regulamento 2014 da UE. De fato, o Artigo 28 afirma que

um ensaio clínico só pode ser realizado se estiverem reunidas todas as seguintes condições:

²¹ Artigo anterior L.1121-1-2 do Código de Saúde Pública.

²² Transposição da Diretiva 2001 da UE pela Lei 2004.

(a) os benefícios esperados, tanto para os sujeitos do ensaio como em matéria de saúde pública, justificam os riscos e inconvenientes previsíveis e a observância desta condição é objeto de monitorização constante [...] (e) o ensaio clínico foi concebido para limitar a dor, o desconforto, o medo e qualquer outro risco previsível para os sujeitos do ensaio ao mínimo possível, e tanto o limiar do risco como o grau de sofrimento são objeto de uma definição específica e de monitorização constante.

A distinção entre pesquisa com ou sem benefícios individuais diretos para o sujeito do ensaio clínico definitivamente foi abandonada.

A avaliação de risco/benefício também é reafirmada no que se refere a sujeitos incapazes (grávidas ou lactantes²³ ou menores²⁴), com os quais um ensaio clínico pode ser realizado, além das condições definidas no Artigo 28, apenas quando “[...] (g) existem motivos de natureza científica para esperar que a participação do sujeito no ensaio clínico gere: [...] (i) um benefício direto para o sujeito incapaz que supere os riscos e sofrimentos envolvidos [...]”.

Essas condições relativas ao propósito maior do ensaio clínico demonstram que os princípios éticos sempre estiveram no coração dos marcos francês e europeu.

2. O princípio ético consagrado na avaliação do ensaio clínico

Historicamente, o propósito do marco regulatório é proteger os direitos dos indivíduos e respeitar a dignidade do ser humano (2.1). Hoje, a importância dos princípios éticos é ilustrada pelo desenvolvimento de comitês de ética na pesquisa, conhecidos como Comitês de Proteção às Pessoas (CPP) (2.2), e pelo papel crescente da Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde da França (original em francês: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM) (2.3).

2.1. O respeito à dignidade do ser humano

2.1.1. Marco regulatório francês

O senador Huriet, quando elaborou a Lei de 1988, considerou que essa lei permitiria a transposição para a legislação francesa de uma série de princípios éticos importantes contemplados em diferentes instrumentos internacionais, tais como a as declarações de Helsinque (WMA, 1964), de Tóquio (WMA, 1975), de Manila (Declaration of Manila, 1981) e o Código de Nuremberg²⁵. Desde o

²³ Artigo 32 do Regulamento 2014 da UE.

²⁴ Artigo 33 do Regulamento 2014 da UE.

²⁵ Rapport Huriet n° 19, 11 de outubro de 1988.

início, o objetivo do marco regulatório tinha de ser alcançado com o respeito ao princípio ético do indivíduo participante. O Artigo L.1121-2 do Código de Saúde Pública afirma que os interesses dos indivíduos participantes de uma pesquisa biomédica sempre prevalecem sobre o interesse único da ciência e da sociedade. Não só o risco do indivíduo sujeito ao ensaio é avaliado, mas também o risco “para outros pacientes presentes e futuros”²⁶ sobre o progresso da pesquisa biomédica. Isso resulta na consagração do valor do indivíduo em detrimento da sociedade.

2.1.2. Marco regulatório da União Europeia

De acordo com o preâmbulo do Regulamento 2014 da UE: “Os interesses dos sujeitos do ensaio deverão ter sempre prioridade sobre todos os outros interesses [...] a dignidade e o direito à integridade do ser humano são reconhecidos na Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia (a ‘Carta’)”²⁷. Neste caso, o Artigo 3(a), do Regulamento 2014 da UE reitera que “os direitos, a segurança, a dignidade e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estão protegidos e prevalecem sobre todos os outros interesses”.

O novo marco regulatório, tanto na França quanto na União Europeia, reitera a importância de se respeitarem os direitos dos pacientes e de se proteger sua dignidade. Isso é exemplificado pelo sistema de aprovação com dois pilares estabelecido na Europa, em que tanto as comissões de ética quanto as autoridades nacionais decidem sobre os ensaios clínicos²⁸.

2.2. O Comitê de Proteção às Pessoas (CPP)

2.2.1. Marco regulatório francês

O papel do CPP é verificar se as informações disponibilizadas ao paciente são completas em relação aos benefícios, aos riscos e à organização do ensaio. Ademais, a avaliação feita pelo CPP foca na aceitabilidade ética da pesquisa prevista, além da eficácia científica do projeto de pesquisa. O CPP toma sua decisão com base em uma série de fatores:

- a proteção das pessoas, incluindo a proteção dos participantes;
- a adequação, a integralidade e a inteligibilidade das informações fornecidas por escrito, bem como o procedimento seguido para se obter o consentimento

²⁶ Artigo 3º(2)(a) Diretiva 2001 da UE.

²⁷ Preâmbulo (1) e (27) do Regulamento 2014 da UE.

²⁸ Este sistema é mantido e nenhum comitê executivo de ética europeu centralizado é considerado.

esclarecido e a justificativa para pesquisa em pessoas incapazes de fornecer informações de consentimento esclarecido;

- a possível necessidade de um período de reflexão;
- a relevância da pesquisa, a adequação da avaliação dos benefícios e riscos esperados e os méritos das conclusões;
- o equilíbrio entre os objetivos e os meios empregados;
- as qualificações do(s) investigador(es);
- as quantidades e os termos de compensação dos participantes;
- o procedimento de recrutamento de participantes.

Na França, de acordo com o Artigo L.1121-4 do Código de Saúde Pública, qualquer pesquisa biomédica pode ser executada apenas após um parecer favorável do CPP e uma vez autorizada pela autoridade competente, a ANSM. Esses CPPs são regionais; atualmente, existem 39 comitês na França, divididos entre sete inter-regiões de pesquisa clínica. De acordo com o Artigo L.1123-2 do Código de Saúde Pública, o CPP é composto por 14 membros e 14 membros substitutos, igualmente divididos entre representantes da área médica (médicos, farmacêuticos e enfermeiras) e da sociedade civil (qualificados em ética, questões sociais, psicologia, advogados e representantes de associações de pacientes). Além disso, cabe ao promotor do ensaio clínico (e não ao pesquisador) apresentar o projeto de pesquisa ao CPP. O comitê competente é aquele onde o pesquisador pratica sua atividade médica²⁹. Por fim, os CPPs são oficialmente reconhecidos como de natureza pública e fazem parte da estrutura do Ministério da Saúde. O Código de Saúde Pública insiste no fato de que estes comitês exercem sua missão de maneira independente, possuem personalidade jurídica e são financiados pelo Estado.

A Lei Jardé 2012 busca reforçar o papel dos CPPs ao diversificar e ampliar suas missões, e também estenderá o escopo dos comitês aos ensaios sem intervenção, em que uma consulta não vinculante será exigida antes da autorização do ensaio clínico.

2.2.2. Marco regulatório da União Europeia

De acordo com o Artigo 2(11) “Comitê de ética” significa “um organismo independente estabelecido num Estado-membro, nos termos do direito desse Esta-

²⁹ Artigo L.1123-6 do Código de Saúde Pública.

do-membro e com competência para emitir pareceres para efeitos do presente regulamento, tendo em consideração o ponto de vista de leigos, em particular de doentes ou organizações de doentes”. Também o Artigo 4º sobre “Autorização prévia” afirma que “os ensaios clínicos devem ser submetidos a uma análise científica e ética e autorizados em conformidade com o presente regulamento. A análise ética fica a cargo de um comitê de ética de acordo com a legislação do Estado-Membro em questão”. Além disso, “um Estado-membro em questão deve recusar autorizar um ensaio clínico se [...] ou quando um comitê de ética tiver emitido um parecer negativo que, nos termos do direito do Estado-membro em questão, é válido em todo este Estado-membro”. Portanto, o Regulamento 2014 da UE reitera que a recomendação do comitê de ética não é simplesmente uma consultoria, mas tem valor deliberativo, uma vez que a pesquisa não terá início na ausência de um parecer favorável. No entanto, no caso de uma recusa, pode-se apelar da decisão.

Entretanto, há uma diferença na abordagem relativa aos comitês de ética em comparação com a Diretiva 2001 da UE. De fato, na legislação anterior, uma série de disposições organizavam o papel e o procedimento relativos aos comitês de ética. Por exemplo, uma lista dos fatores que deviam ser considerados³⁰ e os prazos a serem seguidos³¹ era mencionada explicitamente. Isso é consequência da opção feita pela Comissão Europeia na Proposta de Regulamento 2012 da UE de descartar³² os comitês de ética no processo de avaliação, em comparação com a Diretiva 2001 da UE³³. Contudo, o Parlamento Europeu insistiu que os comitês de ética deveriam ser mantidos para garantir o mais alto nível de proteção dos princípios éticos. Portanto, apesar de um menor número de disposições a respeito desses comitês no Regulamento 2014 da UE, o princípio de que são necessários é reiterado: o “comitê de ética responsável deve estar envolvido na avaliação”³⁴ feita pelo Estado-membro.

³⁰ O Artigo 6º da Diretiva 2001 da UE mencionava explicitamente os fatores que precisavam ser considerados ao ser emitido um parecer (semelhante ao Código de Saúde Pública francês), tais como a relevância do ensaio clínico e o desenho do ensaio, se a avaliação dos benefícios e riscos esperados é satisfatória, se as conclusões são justificadas e a qualidade das instalações.

³¹ O Artigo 6º(5) da Diretiva 2001 da UE afirma que a Comissão de Ética deve ter no máximo 60 dias a partir da data do recebimento de um pedido para dar seu parecer fundamentado ao requerente e à autoridade competente do Estado-membro em causa.

³² Não há referência a comissão de ética no corpo da Proposta, apenas no Preâmbulo: “ao contrário da Diretiva nº 2001/20/EC, o regulamento proposto não define o organismo ou organismos ao(s) qual(ais) compete, dentro de um Estado-membro, aprovar (ou não) um ensaio clínico. Por conseguinte, o regulamento proposto não regula nem harmoniza o funcionamento concreto dos comitês de ética, não impõe uma cooperação sistemática em nível operacional entre os comitês de ética na UE, nem limita o âmbito da avaliação a ser realizada por estes comitês a assuntos estritamente éticos (a ciência e a ética não podem ser dissociadas)”. p.5.

³³ De acordo com o Artigo 3º(2)(a) da Diretiva 2001 da UE, “um ensaio clínico só pode ter início se um Comitê de Ética e/ou a autoridade competente chegar à conclusão de que os benefícios esperados, tanto terapêuticos como em matéria de saúde pública, justificam os riscos, e só poderá prosseguir se a observância deste requisito for objeto de supervisão permanente”.

³⁴ Artigo 44 do Regulamento 2014 da UE.

2.3. O papel da ANSM

2.3.1. Marco regulatório francês

De acordo com os artigos L.1123-8 e L.1123-4 do Código de Saúde Pública, para que uma pesquisa biomédica tenha início, o promotor deve obter uma autorização da agência nacional de saúde – ANSM, cujo papel é o de garantir a avaliação da pesquisa biomédica sobre produtos de saúde e produtos não relacionados à saúde. A fim de cumprir essa missão, a ANSM conta com sua própria perícia e com especialistas externos especializados em pesquisas biomédicas. A avaliação engloba a autorização para projetos de ensaios clínicos, bem como autorização para modificações substanciais.

Além disso, a ANSM tem um período de 60 dias para realizar a avaliação. Caso a agência não se oponha expressamente à pesquisa, considera-se que a tenha implicitamente autorizado. Ademais, os promotores podem submeter o projeto de pesquisa simultaneamente ao comitê de proteção da pessoa (CPP) e à agência³⁵.

Ao longo do ensaio clínico, a ANSM deve ser continuamente informada sobre efeitos adversos graves e inesperados que possam estar relacionados ao produto experimental e sobre qualquer fato novo relacionado à pesquisa que possa colocar em dúvida a segurança do indivíduo do ensaio. A qualquer momento, se as informações recebidas demonstrarem que o ensaio clínico possa ameaçar a segurança dos indivíduos, a agência pode decidir por suspender temporariamente ou, nos casos mais sérios, pôr fim ao ensaio clínico.

Por fim, de acordo com o Artigo L.1121-12 do Código de Saúde Pública, para cada pesquisa biomédica, o CPP e a ANSM determinam se a pessoa pode participar simultaneamente de outras pesquisas sem ameaça a sua segurança, à segurança de outros e à validade do ensaio clínico. Se necessário, os órgãos podem fixar um período de exclusão, durante o qual o indivíduo não pode participar de outra pesquisa. A duração desse período varia, dependendo da natureza da pesquisa.

2.3.2. Marco regulatório da União Europeia

Uma das mudanças sugeridas na Proposta de Regulamento 2012 da UE e adotada pelo regulamento mais recente é a permissão para que o promotor submeta uma requisição aos Estados-membros envolvidos pelo “único portal da UE” a fim de obter uma autorização. A ideia é simplificar o procedimento e facilitar o preenchimento dos requisitos administrativos. De fato, de acordo com o Artigo 5º do Regulamento 2014 da UE, “a fim de obter uma autorização, o promotor

³⁵ Artigo L.1121-4 do Código de Saúde Pública.

deve apresentar, através do [...] ‘portal da UE’, um dossiê de pedido aos Estados-membros em questão”. A Agência Europeia de Medicamentos (no original em inglês: European Medicines Agency – EMA), em colaboração com os Estados-membros e com a Comissão Europeia, deve criar e manter um portal no nível da União que constitua um ponto de entrada único para a apresentação de dados e informações relativos a ensaios clínicos em conformidade com o Regulamento³⁶. Este portal deve ser tecnicamente avançado e de fácil utilização, evitando trabalho desnecessário. Dados e informações apresentados através deste portal devem ser armazenados na base de dados da União Europeia³⁷. Além disso, destaca-se que “o promotor deve sugerir um dos Estados-membros em questão como Estado-membro relator”. Portanto, apesar do ceticismo e da resistência³⁸, foi aceito o princípio geral de que uma autorização para ensaio clínico por um Estado-membro vinculará outros Estados-membros.

Entretanto, se o Estado-membro em questão, que não seja o Estado-membro relator, desejar ser o Estado-membro relator, ou se o Estado-membro relator proposto não quiser desempenhar essa função, tais fatos devem ser notificados por meio do portal da UE a todos os Estados-membros envolvidos, em no máximo três dias após a apresentação do pedido³⁹. Todavia, se nenhum Estado-membro desejar ser o Estado-membro relator ou se mais de um Estado-membro desejar desempenhar essa função, o Estado-membro relator deve ser selecionado com base em acordo concluído entre os Estados-membros envolvidos⁴⁰. Além disso, em caso de uma disputa, será disponibilizado um procedimento de arbitragem perante a Comissão e o acordo final será publicado.

Mais adiante, o Artigo 6º do Regulamento 2014 da UE afirma que O Estado-Membro relator avalia o pedido tendo em conta os seguintes aspectos: “[...] (b) Em conformidade com o Capítulo V”, no que se refere a:

(i) benefícios esperados, tanto terapêuticos como em matéria de saúde pública, tendo em conta todos os elementos seguintes:

– características dos medicamentos experimentais e conhecimentos sobre estes medicamentos;

³⁶ Artigo 8o do Regulamento 2014 da UE.

³⁷ Id.

³⁸ O Senado francês “considerou que deve caber ao promotor ter o poder de escolher o Estado-membro relator. De fato, a França criticou o fato de as agências sanitárias não terem o mesmo nível de competência e capacidade de perícia em toda a União Europeia. Além disso, isso poderia levar à busca de um foro mais favorável a fim de se tirar vantagem de marco regulatório mais benéfico.” (France, 2012, p. 5-7).

³⁹ Artigo 5º(1) do Regulamento 2014 da UE.

⁴⁰ Id.

- pertinência ao ensaio clínico, incluindo se os grupos de sujeitos que participam do ensaio representam a população a ser tratada; [...]

- o estado atual dos conhecimentos científicos; o fato de o ensaio ter ou não sido recomendado ou imposto pelas autoridades reguladoras responsáveis pela avaliação e a autorização da introdução no mercado dos medicamentos; [...]

- confiabilidade e robustez dos dados produzidos no ensaio clínico, tendo em conta as abordagens estatísticas, a concepção do ensaio clínico e a metodologia, incluindo a dimensão da amostra e sua aleatoriedade, comparativos e parâmetros de avaliação final;

- (ii) riscos e inconvenientes para o sujeito do ensaio, tendo em conta todos os elementos seguintes:

- características dos medicamentos experimentais e dos medicamentos auxiliares e conhecimentos sobre estes medicamentos;

- características da intervenção em comparação com a prática clínica normal;

- medidas de segurança, incluindo disposições relativas a medidas de minimização dos riscos, monitorização, comunicação de informações de segurança e plano de segurança;

- risco para a saúde dos sujeitos do ensaio decorrente da situação clínica para a qual o medicamento experimental está sendo investigado; [...].

Ademais, em relação à decisão sobre ensaios clínicos⁴¹, cada Estado-membro envolvido na avaliação deve notificar o promotor da pesquisa, pelo portal da UE, se o ensaio clínico é autorizado, autorizado sob reserva do cumprimento de certas condições ou se a autorização for recusada.

Por fim, a questão do conflito de interesses consta do Regulamento 2014 da UE, pois o Artigo 9º afirma que

os Estados-membros asseguram que as pessoas encarregadas de validar e avaliar o pedido estão isentas de conflitos de interesses, são independentes do promotor, do centro de ensaio clínico e dos

⁴¹ Artigo 8º do Regulamento 2014 da UE.

investigadores envolvidos e dos indivíduos que financiam o ensaio e estão livres de qualquer outra influência indevida.

Além disso, pelo menos um leigo deve participar da avaliação.

Uma vez esclarecido o escopo do marco regulatório e os princípios éticos, é importante compreender as obrigações práticas que devem ser respeitadas ao se realizar um ensaio clínico.

3. As obrigações práticas exigidas para a realização de um ensaio clínico

O principal requisito é garantir que o indivíduo sujeito do ensaio tenha consentido em participar dele (3.1). Porém, a condução de um ensaio clínico apresenta outros requisitos que devem ser satisfeitos (3.2).

3.1. A importância do consentimento do indivíduo para o ensaio clínico

3.1.1. Marco regulatório francês

Conforme discutido anteriormente, o consentimento esclarecido do indivíduo é crucial na elaboração de uma pesquisa biomédica.

De acordo com o Artigo L.1122-1-1 do Código de Saúde Pública, nenhuma pesquisa biomédica pode ser realizada em um indivíduo sem que haja seu consentimento livre e esclarecido. Esse consentimento deve ser dado por escrito ou certificado por um terceiro, inteiramente independente do promotor e do investigador. A fim de assegurar que o indivíduo foi esclarecido, o Artigo L.1122-1 do Código de Saúde Pública lista as informações exigidas. O investigador, ou o médico que o representa, deve fornecer informações sobre:

- o objetivo, a metodologia e a duração da pesquisa;
- os benefícios esperados, as restrições e os riscos previsíveis, inclusive na eventualidade de encerramento prematuro da pesquisa;
- as alternativas médicas possíveis;
- os termos dos cuidados médicos fornecidos ao final da pesquisa, se tais cuidados forem necessários e na eventualidade de encerramento prematuro da pesquisa ou exclusão da pesquisa;
- o parecer do CPP e a autorização da ANSM. O sujeito também deve ser informado de seu direito ao acesso à informação em relação a sua saúde, durante ou ao final da pesquisa;

- se necessário, a proibição de participar simultaneamente de outra pesquisa ou período de exclusão sob o Protocolo e sua inclusão no registro nacional fornecido no Artigo L.1121-16.

Além disso, o investigador deve informar a pessoa a quem é pedido o consentimento sobre seu direito de se recusar a participar da pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, sem nenhuma responsabilidade ou dano em consequência. Por fim, todas as informações fornecidas são resumidas em um documento escrito, entregue à pessoa a quem é pedido o consentimento. Após a pesquisa, o sujeito do ensaio tem o direito de ser informado sobre os resultados gerais da investigação, de acordo com o documento informativo.

Dois situações são consideradas excepcionais. Primeiro, o Artigo L.1122-1-2 do Código de Saúde Pública conta com uma alternativa ao consentimento esclarecido do indivíduo no caso de situação de emergência. De fato, quando é impossível de se obter esse consentimento, ele pode ser substituído pelo consentimento do familiar ou de uma “pessoa de confiança”. Entretanto, assim que o consentimento esclarecido do sujeito do ensaio possa ser obtido, deve-se informá-lo de maneira que ele possa decidir se continuará ou não no ensaio. Caso ele se recuse, o indivíduo pode solicitar que suas informações pessoais sejam retiradas do ensaio. A segunda situação excepcional ocorre em casos que envolvem menores e adultos incapazes, que não podem dar o consentimento esclarecido legal, em semelhança à Diretiva 2001 da UE. Esses indivíduos devem ser consultados na medida de sua capacidade e seu consentimento pessoal deve ser buscado. Em caso de recusa, essa decisão não pode ser transgredida. No entanto, para menores de idade, é o indivíduo de posse da autoridade parental (geralmente os pais) que pode autorizar o ensaio clínico, desde que os riscos e as restrições ao menor sejam limitados. Em relação aos adultos sob proteção legal, seu representante legal ou o conselho de família ou o juiz podem consentir, desde que não se infrinja seu direito à privacidade ou à integridade de seu corpo. Por fim, de acordo com o Artigo L.1121-14 do Código de Saúde Pública, uma pesquisa biomédica não pode ser realizada em uma pessoa falecida sem que se tenha obtido seu consentimento esclarecido previamente a sua morte ou por testemunho dado por sua família.

Na França, a Lei Jardé 2012 reitera a importância de um consentimento livre, esclarecido e expressamente escrito. As duas situações excepcionais também serão mantidas (menores e adultos incapazes que não possam dar seu consentimento esclarecido legal). Entretanto, como mencionado, com a nova categorização proposta, esse consentimento formal será exigido para ensaios com intervenção. De fato, a lei afirma que o indivíduo terá o direito de se opor ao ensaio clínico, uma vez que esteja esclarecido, mas a lei não formalizou o consentimento que deve ser obtido.

3.1.2. Marco regulatório da União Europeia

O Regulamento 2014 da UE não altera a substância da norma sobre proteção de sujeitos e sobre consentimento livre e esclarecido. Porém, em termos de redação e para dar mais clareza, algumas provisões foram reorganizadas e, quando possível, reduzidas (European Commission, 2012, p. 7). De fato, o Artigo 2º do Regulamento 2014 da UE define “consentimento esclarecido” como

a expressão livre e voluntária, por parte do sujeito do ensaio, da sua vontade de participar em um ensaio clínico específico, depois de ter sido informado de todos os aspectos do ensaio que sejam relevantes para a sua decisão de participar ou, no caso de um menor ou de um sujeito incapaz, uma autorização ou a concordância do seu representante legalmente autorizado sobre a sua inclusão no ensaio clínico.

A legislação também reitera a importância do consentimento esclarecido ao afirmar que um ensaio clínico só pode ser realizado se estiverem reunidas todas as seguintes condições: “[...] (b) os sujeitos do ensaio ou, quando um sujeito do ensaio não puder dar o seu consentimento esclarecido, o seu representante legalmente autorizado, terem sido informados”⁴². O Regulamento da UE especifica que o consentimento deve ser escrito⁴³. Quando o sujeito não puder escrever, o consentimento pode ser dado e registrado através de meios alternativos na presença de, no mínimo, uma testemunha imparcial⁴⁴.

Além disso, as informações prestadas ao sujeito do ensaio ou, caso este não possa dar o consentimento esclarecido, ao seu representante legalmente autorizado para efeito de obtenção de seu consentimento esclarecido devem⁴⁵:

(a) permitir ao sujeito do ensaio ou ao seu representante legalmente autorizado compreender:

(i) a natureza, os objetivos, os benefícios, as consequências, os riscos e os inconvenientes do ensaio clínico;

(ii) os direitos e garantias em matéria de proteção do sujeito do ensaio, em particular o seu direito de se recusar a participar do ensaio clínico e o direito de se retirar do mesmo a qualquer momento, sem que daí decorra qualquer prejuízo e sem ter que justificar tal decisão;

⁴² Artigo 28(1)(b) do Regulamento 2014 da UE.

⁴³ Artigo 29 do Regulamento 2014 da UE.

⁴⁴ Id. Ibid.

⁴⁵ Id. Ibid.

(iii) as condições em que será realizado o ensaio clínico, incluindo a duração prevista para a participação dos sujeitos no mesmo; e

(iv) as possíveis modalidades de tratamentos alternativos, incluindo medidas de acompanhamento, caso a participação do sujeito no ensaio clínico for interrompida;

(b) ser exaustivas, concisas, claras, relevantes e compreensíveis para um leigo;

(c) ser fornecidas no âmbito de uma entrevista prévia com um membro da equipe de investigação devidamente qualificado em conformidade com o direito nacional do Estado-membro em questão;

(d) incluir informações relativas ao sistema de compensação por danos referido no Artigo 76(1); e

(e) incluir o número UE do ensaio, bem como informações sobre a disponibilidade dos resultados do ensaio clínico.

Além disso, deve ser dado um prazo adequado para que o sujeito, ou seu representante legalmente autorizado, considere a decisão de participar do ensaio clínico. Por fim, o sujeito pode, sem qualquer prejuízo resultante e sem ter de fornecer qualquer justificativa, retirar-se do ensaio clínico a qualquer momento através da revogação de seu consentimento esclarecido⁴⁶.

No que diz respeito a ensaios clínicos em menores, de acordo com o Artigo 32(1)(a) do Regulamento 2014 da UE, um ensaio clínico só pode ser realizado se estiver de acordo com uma série de exigências, incluindo o consentimento esclarecido dos pais ou do representante legal. O consentimento deve representar o desejo presumido do menor e pode ser revogado a qualquer momento, sem prejuízo para ele. O menor deve receber informações de acordo com sua capacidade de compreensão. Ademais, o desejo explícito do menor, quando este for capaz de formar uma opinião e de avaliar as informações, de se recusar a participar ou se retirar do ensaio clínico a qualquer momento deve ser respeitado pelo investigador⁴⁷.

Em relação aos ensaios clínicos em adultos incapazes que não possam dar consentimento esclarecido legal, de acordo com o Artigo 31 do Regulamento 2014

⁴⁶ Artigo 28(2) e (3) do Regulamento 2014 da UE.

⁴⁷ Artigo 32(1)(c) do Regulamento 2014 da UE.

da UE, as exigências são semelhantes àquelas relativas aos menores, em que um representante legal dá a autorização.

Por fim, o Regulamento 2014 da UE inclui ensaios clínicos em situações de emergência que não foram tratadas pela Diretiva 2001 da UE. De fato, proviões específicas sobre esse tipo de ensaio clínico foram acrescentadas em linha com os documentos internacionais existentes que orientam essa questão. O Artigo 35 do Regulamento da UE afirma que “pode ser obtido o consentimento esclarecido para participar num ensaio clínico [. . .], contanto que essa decisão seja tomada no momento da primeira intervenção no sujeito do ensaio, de acordo com o protocolo relativo à realização desse ensaio clínico” e contanto que estejam reunidas todas as condições seguintes:

(a) devido à urgência da situação, causada por uma situação clínica repentina de perigo de vida ou outra situação grave, o sujeito do ensaio não pode dar o consentimento esclarecido prévio nem receber informações prévias;

(b) existem motivos de natureza científica para esperar que a participação do sujeito no ensaio clínico tenha potencial para gerar um benefício direto relevante para ele do ponto de vista clínico, que se traduza numa melhoria mensurável no plano médico, suscetível de aliviar o sofrimento e/ou melhorar seu estado de saúde ou o diagnóstico do seu quadro clínico;

(c) não é possível, dentro dos limites de intervalo terapêutico, fornecer todas as informações prévias e obter o consentimento esclarecido prévio do seu representante legalmente autorizado;

(d) o investigador certifica que não tem conhecimento de quaisquer objeções à participação no ensaio clínico, anteriormente expressas pelo sujeito;

(e) o ensaio clínico tem uma relação direta com o quadro clínico do sujeito do ensaio, o qual torna impossível, dentro dos limites do intervalo terapêutico, obter seu consentimento esclarecido prévio ou do seu representante legalmente autorizado e fornecer informações prévias, e o ensaio clínico apenas pode, pela sua natureza, ser realizado em situações de emergência;

(f) o ensaio clínico representa um risco mínimo para o sujeito do ensaio e lhe impõe uma sobrecarga mínima em comparação com o tratamento padrão correspondente à condição do sujeito.

Depois, na sequência de uma intervenção, o consentimento esclarecido deve ser solicitado para a continuação da participação do sujeito no ensaio clínico, sem demora indevida por parte do sujeito ou de seu representante legalmente autorizado. Por fim, se não for dado o consentimento esclarecido, o sujeito deve ser informado de seu direito de se opor à utilização dos dados obtidos no ensaio.

Como visto, os requisitos de um consentimento esclarecido, bem como a autorização pelo CPP e pela ANSM, são essenciais na realização de um ensaio clínico. No entanto, outros requisitos práticos precisam ser atendidos para a participação em um ensaio.

3.2. Outras exigências e obrigações a serem respeitadas

3.2.1. As obrigações do pesquisador e do promotor

De acordo com o Regulamento 2014 da UE, o promotor é a pessoa, empresa, instituto ou organismo responsável pela iniciação, criação de mecanismos de financiamento e gestão do ensaio⁴⁸. Investigador é uma pessoa responsável pela realização de um ensaio clínico num centro de ensaio clínico⁴⁹.

3.2.2. Marco regulatório francês

De acordo com o Artigo L.1121-3 do Código de Saúde Pública, para ser válida, qualquer pesquisa biomédica deve estar sob a supervisão e vigilância de um médico que corrobore uma experiência adequada. Mais adiante, o Artigo L.1121-10-1 afirma que o promotor deve assumir qualquer responsabilidade por danos causados pela pesquisa biomédica ao sujeito e aos detentores do direito. O promotor não será responsabilizado pelos danos se provar que ele ou uma das partes intervenientes não tenham causado danos. Ademais, em qualquer região, uma ou mais comissões de conciliação e compensação de disputas existem para reparar os danos ocorridos⁵⁰.

De todo modo, se for provado que o promotor não é responsável, o Escritório Nacional para Acidentes Médicos, Desordens Iatrogênicas e Infecções Hospitalares (em francês: Office national d'indemnisation des accidents médicaux – ONIAM)⁵¹ pode compensar as vítimas⁵². Além disso, o promotor deve registrar um seguro que cubra responsabilidades civis para si e para todas as partes intervenientes. Essa provisão é de ordem pública e não pode ser defe-

⁴⁸ Artigo 2º(14) do Regulamento 2014 da UE.

⁴⁹ Artigo 2º(15) do Regulamento 2014 da UE.

⁵⁰ Artigo L.1142-5 do Código de Saúde Pública.

⁵¹ O ONIAM cuida de todos os incidentes médicos e é baseado na unidade nacional.

⁵² Artigos L.1121-10 e L.1142-22 do Código de Saúde Pública.

rida⁵³. Essa garantia securitária cobre todas as consequências financeiras de qualquer dano causado pela pesquisa biomédica dentro de um período de dez anos a partir da primeira alegação de danos. Esse seguro obrigatório não se aplica quando o promotor é o Estado. Esse seguro/indenização obrigatório foi mantido pela Lei Jardé 2012.

3.2.3. Marco regulatório da União Europeia

Na Europa, tanto o investigador quanto o promotor devem estar associados a um ensaio clínico. No entanto, um ensaio clínico pode ter um ou vários promotores e o investigador e o promotor podem ser a mesma pessoa⁵⁴. O promotor tem o poder de propor um dos Estados-membros envolvidos como Estado-membro relator⁵⁵. Ele também tem a obrigação de apresentar o projeto de pesquisa ao CPP e à ANSM. Além disso, o promotor e o investigador devem assegurar que o ensaio clínico seja realizado de acordo com o protocolo e com os princípios de boas práticas clínicas. Aliás, o promotor e o investigador, ao definirem o protocolo, também devem estar cientes dos padrões de qualidade e das diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização (em inglês: International Conference on Harmonisation - ICH) sobre boas práticas clínicas⁵⁶. O promotor também tem a obrigação de monitorar adequadamente a realização de um ensaio clínico a fim de verificar se os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos estão protegidos, se os dados relatados são consistentes e de confiança e se a condução do ensaio clínico está de acordo com os requisitos do regulamento. A extensão e a natureza da monitorização dependerão das características do ensaio clínico, tais como: "(a) o fato de se tratar ou não de um ensaio clínico com mínima intervenção; (b) o objetivo e a metodologia do ensaio clínico; e (c) o grau de desvio da intervenção em relação à prática clínica normal"⁵⁷.

Por fim, o promotor tem duas obrigações importantes em relação à EMA: (a) deve apresentar anualmente um relatório sobre a segurança de cada medicamento experimental utilizado em ensaio clínico do qual é promotor⁵⁸ e (b) deve reportar suspeitas de reações adversas graves sem demora⁵⁹. Ele também deve fornecer ao investigador a brochura do investigador⁶⁰.

⁵³ Artigo L.1121-10-4 do Código de Saúde Pública.

⁵⁴ Artigo 71 do Regulamento 2014 da UE.

⁵⁵ Artigo 5º do Regulamento 2014 da UE.

⁵⁶ Preâmbulo (43) Regulamento 2014 da UE e ver "O presente Regulamento respeita os principais documentos internacionais de orientação sobre ensaios clínicos, por exemplo, a versão 2008 da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial, e respeita as boas práticas clínicas que emanam da Declaração de Helsinque".

⁵⁷ Artigo 48 do Regulamento 2014 da UE.

⁵⁸ Artigo 43 do Regulamento 2014 da UE.

⁵⁹ Artigo 42 do Regulamento 2014 da UE.

⁶⁰ Artigo 55 do Regulamento 2014 da UE.

Seguindo o Regulamento 2014 da UE, o ensaio deve ser realizado por um investigador no centro de ensaio clínico⁶¹. A adequação do investigador também deve ser avaliada; ele deve ser um médico, conforme definido na legislação nacional, ou uma pessoa que exerça profissão reconhecida, pelo Estado-membro envolvido, como qualificada para um investigador, pelos seus conhecimentos científicos e experiência em cuidados a doentes⁶². Ademais, ele deve reportar eventos adversos e eventos adversos graves ao promotor⁶³.

No que diz respeito à responsabilidade do investigador e do promotor, na Diretiva 2001 da UE, um ensaio clínico só poderá ser realizado se existirem disposições relativas a um seguro ou indenização que cubra a responsabilidade do investigador e do promotor⁶⁴. Entretanto, a Proposta de Regulamento 2012 da UE alterou esse seguro obrigatório. De fato, ela considera que “ensaios clínicos nem sempre acarretam um risco adicional para os sujeitos dos ensaios em comparação com o tratamento no âmbito da prática clínica normal” (European Commission, 2012). Consequentemente, quando não há risco adicional ou quando o risco adicional for negligenciável, a Comissão Europeia considera que “não é necessário prever uma compensação específica por danos (quer sob a forma de um seguro, quer de um mecanismo de indenização) para o ensaio clínico” (European Commission, 2012). Nesses casos, a cobertura de seguro do profissional médico ou da instituição ou o seguro de responsabilidade pelo produto proporcionam cobertura suficiente⁶⁵. Nas situações em que um ensaio clínico apresenta um risco adicional, o Regulamento proposto obriga o promotor a garantir compensação – quer mediante um seguro, quer por meio de um mecanismo de indenização. Assim, pretende-se ajudar os **promotores não comerciais** a obter cobertura para eventuais compensações. De fato, esses promotores não comerciais tiveram, desde a introdução do **seguro/indenização obrigatório** pela Diretiva n° 2001/20/EC, grandes dificuldades em obter a cobertura para compensações (European Commission, 2012).

Como consequência, o Regulamento 2014 da UE seguiu a Proposta de 2012. O Artigo 76(1) “Compensação por danos” afirma que os Estados-membros devem assegurar que sistemas de compensação por quaisquer danos sofridos por um sujeito, como resultado da participação em um ensaio clínico conduzido no seu território, estejam em vigor na forma de seguro, garantia ou um instrumento similar, equivalente a sua finalidade e adequado à natureza e à extensão do risco. Entretanto, os Estados-membros não devem exigir do promotor

⁶¹ Artigo 73 do Regulamento 2014 da UE.

⁶² Artigo 49 do Regulamento 2014 da UE.

⁶³ Artigo 41 do Regulamento 2014 da UE.

⁶⁴ Artigos 3º(f) e 6º(h) da Diretiva 2001 da UE.

⁶⁵ Id. Ibid.

qualquer utilização adicional do sistema para ensaios clínicos de mínima intervenção, desde que qualquer dano potencialmente sofrido por um sujeito, como resultado da utilização do medicamento experimental em conformidade com o protocolo desse ensaio clínico no território desse Estado-membro, esteja coberto pelo sistema de compensação já em vigor⁶⁶. Este último trecho mostra que o regulamento não exige compensação específica por danos para ensaios clínicos que não apresentem riscos adicionais, tais como os ensaios clínicos com mínima intervenção.

3.2.4. Situações específicas: grávidas, pessoas desprovidas de liberdade e pessoas vulneráveis

De acordo com os artigos L.1121-5 a L.1121-8 do Código de Saúde Pública, existem provisões específicas para grávidas, pessoas desprovidas de liberdade e pessoas vulneráveis. Isso enfatiza o reforço da proteção de seus direitos. Na verdade, duas condições adicionais são definidas. Primeiro, as pessoas acima mencionadas só podem participar de uma pesquisa biomédica, se os benefícios esperados para o sujeito individual do ensaio justificarem os riscos previsíveis. Em relação às grávidas, os benefícios esperados dizem respeito tanto à futura mãe quanto à criança, de acordo com o Artigo L.1121-5 do Código de Saúde Pública. Segundo, no caso de não beneficiar o sujeito, o ensaio clínico ainda pode ser realizado se for justificado pelos benefícios esperados para outras pessoas consideradas como estando na situação e se a pesquisa não for realizada em outra categoria da população com eficácia semelhante. Neste caso, os riscos e restrições previsíveis da pesquisa devem ser mínimos. Por exemplo, no caso de menores, se a pesquisa biomédica não beneficiar o menor em questão, deve beneficiar outros menores e seus riscos e restrições previsíveis devem ser limitados a um mínimo, de acordo com o Artigo L.1121-7 do Código de Saúde Pública.

Na Europa, existem provisões específicas relativas às pessoas vulneráveis na avaliação do ensaio clínico. De fato, quando os sujeitos são menores⁶⁷, incapazes⁶⁸, grávidas ou lactantes⁶⁹, devem ser feitas considerações específicas na avaliação do pedido de autorização de um ensaio clínico, com base em conhecimentos relevantes ou após se obter aconselhamento sobre problemas clínicos, éticos e psicossociais no domínio em questão. Ademais, no que se refere à análise de risco/benefício, para que um ensaio clínico seja realizado na ausência de benefícios diretos ao sujeito, a legislação da União Europeia exige que haja base científica para a expectativa de que a participação no en-

⁶⁶ Artigo 76(3) do Regulamento 2014 da UE.

⁶⁷ Artigo 10(1) do Regulamento 2014 da UE.

⁶⁸ Artigo 10(2) do Regulamento 2014 da UE.

⁶⁹ Artigo 10(3) do Regulamento 2014 da UE.

saio clínico produza: “[. . .] (ii) algum benefício para a população representada pelo menor⁷⁰ (ou sujeito incapaz⁷¹, grávida ou lactante⁷²)” e tal ensaio clínico implique apenas risco e inconveniente mínimos ao menor em questão em comparação com o tratamento padrão da condição do menor (ou sujeito incapaz, grávida ou lactante).

3.2.5. A ausência de consideração financeira⁷³

(a) Marco regulatório francês

De acordo com o Artigo L.1121-11 do Código de Saúde Pública, a pesquisa biomédica não deve instigar nenhuma compensação financeira direta ou indireta para o indivíduo, exceto o reembolso dos custos incidentes e, quando aplicável, indenização paga pelo promotor para compensar restrições sofridas. O Ministério da Saúde limita o montante estipulado durante um ano. Além disso, como parte de suas missões, os CPPs avaliam os montantes e as condições de compensação para os participantes. No entanto, nenhuma indenização pode ser paga a pessoas vulneráveis⁷⁴, tais como menores e indivíduos legalmente protegidos, devido ao risco de que sua condição de saúde ou sua situação social possam influenciar em seu consentimento ou porque essas pessoas podem ser influenciadas por pressões externas⁷⁵.

(b) Marco regulatório da União Europeia

O Artigo 28 do Regulamento 2014 da UE afirma que “um ensaio clínico só pode ser realizado se [. . .] (h) os sujeitos do ensaio não foram submetidos a uma influência indevida, incluindo de natureza financeira, para participarem do ensaio clínico”. Ainda que a linguagem tenha mudado desde a Diretiva 2001 da UE⁷⁶, o princípio de que um sujeito não deve receber nenhuma influência indevida para participar de um ensaio clínico foi mantido e pode-se até dizer que foi ampliado. Além disso, em relação a populações específicas tais como menores, sujeitos incapazes e grávidas ou lactantes, o regulamento reitera que “não são concedidos quaisquer incentivos nem benefícios financeiros ao sujeito do ensaio ou ao seu representante legalmente autorizado, além de uma compensação limitada à cobertura de despesas ou perdas de remuneração incorridas pela participação no ensaio clínico”⁷⁷.

⁷⁰ Artigo 32 do Regulamento 2014 da UE.

⁷¹ Artigo 31 do Regulamento 2014 da UE.

⁷² Artigo 33 do Regulamento 2014 da UE.

⁷³ A discussão sobre compensação financeira ao participante de um ensaio clínico também levanta questões éticas que não serão discutidas.

⁷⁴ Grávidas são excluídas dessa limitação.

⁷⁵ Artigo L.1121-11 do Código de Saúde Pública.

⁷⁶ Como mencionado no Artigo 4º(d) da Diretiva 2001 da UE, “nenhum incentivo ou indução financeira é dado, exceto compensação”.

⁷⁷ Artigos 32, 31 e 33 do Regulamento 2014 da UE.

Como resultado, os marcos regulatórios francês e europeu não estabelecem acesso gratuito ao medicamento após o ensaio clínico, quando a autorização comercial da droga for concedida. De fato, o sujeito não pode ser compensado através de um **acesso legitimado** à droga, sem custo.

3.2.6. Intercâmbio de informações

(a) Marco regulatório francês

De acordo com o Artigo L.1121-15 do Código de Saúde Pública, a ANSM mantém uma base de dados nacional de pesquisas biomédicas. Para pesquisas de medicamentos, ela transmite as informações reunidas em uma lista estabelecida por ordem do Ministério da Saúde ao corpo administrativo da base de dados europeia. A ANSM deve estabelecer e disseminar diretórios de pesquisas biomédicas autorizadas, exceto se o promotor se opuser por razões legítimas. Ao pedido de associações de pacientes e usuários do sistema de saúde, a ANSM deve fornecer os elementos relevantes do protocolo incluso na base de dados nacional, após ter informado o promotor, que pode se opor por razões legítimas. Entretanto, a autoridade competente não é obrigada a responder a alegações abusivas, principalmente quando são numerosas, repetitivas ou sistemáticas. Também, uma base de dados nacional identifica indivíduos que não têm nenhuma infecção e que são voluntários para participar de pesquisas biomédicas.

(b) Marco regulatório da União Europeia

Uma das evoluções mais importantes, semelhante à criação do portal da UE, foi a criação de uma base de dados da União Europeia. De acordo com o Artigo 81, a EMA, em colaboração com os Estados-membros e a Comissão, deve criar e manter no nível da União uma base de dados da União Europeia. A agência europeia é considerada controladora dessa base de dados e é responsável por evitar duplicações desnecessárias entre ela e as bases EudraCT⁷⁸ e Eudravigilance⁷⁹. A base de dados da União Europeia deve conter informações apresentadas em conformidade com o Regulamento e deve:

- permitir a cooperação entre as autoridades competentes dos Estados-membros em questão;

⁷⁸ Estabelecida em conformidade com a Diretiva n° 2001/20/EC, a *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials* (EudraCT) é a base de dados europeia de todos os ensaios clínicos de medicamentos experimentais, com pelo menos um centro na União Europeia, iniciados a partir de 1° de maio de 2004.

⁷⁹ A *European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance* (Eudravigilance) é um sistema baseado na *web*, criado em dezembro de 2001, com o objetivo de gerenciar informações sobre relatórios de segurança emitidos pela EMA. Trata-se de uma rede de processamento de dados e um sistema de gestão para notificação e avaliação de reações adversas suspeitas durante o desenvolvimento de novas drogas e para o acompanhamento das autorizações de comercialização de medicamentos. Desde então, o sistema foi ampliado para permitir que promotores comerciais e não comerciais notifiquem eletronicamente suspeitas de reações adversas graves inesperadas (SUSAR) que ocorram durante ensaios clínicos.

- facilitar a comunicação entre promotores e os Estados-membros envolvidos;
- permitir que cidadãos da União Europeia tenham acesso a informações clínicas sobre medicamentos.

Para esse efeito, todas as informações contidas na base de dados da União Europeia devem ser fáceis de serem localizadas, todos os dados relacionados devem estar agrupados por meio do número UE do ensaio e *hiperlinks* devem ser fornecidos para estabelecer uma ligação entre as informações e documentos da base da União Europeia e de outras bases de dados geridas pela EMA.

A base de dados da União Europeia deve ser acessível ao público, exceto quando parte ou a totalidade dos dados e informações nela contidos sejam considerados confidenciais, em razão da:

(a) proteção de dados pessoais, em conformidade com o Regulamento (CE) n° 45/2001;

(b) proteção de informações comerciais confidenciais, tendo claramente em conta a situação da autorização de introdução do medicamento no mercado, a menos que seja invocado um interesse público prioritário que justifique a divulgação;

(c) proteção de comunicações confidenciais entre Estados-membros relacionadas com a elaboração do relatório de avaliação;

(d) garantia da supervisão eficaz da realização de um ensaio clínico pelos Estados-membros.

O Regulamento afirma que nenhum dado pessoal dos sujeitos participantes de um ensaio será acessível ao público. Dados pessoais adicionais serão coletados pela base de dados da União Europeia na medida em que forem necessários para os propósitos mencionados acima.

Também, de acordo com o Artigo 37, a respeito dos resultados de ensaios clínicos, no prazo de um ano a partir da conclusão do ensaio clínico em todos os Estados-membros envolvidos, o promotor deve enviar à base de dados da União Europeia um resumo dos resultados do ensaio e, além disso, um resumo apresentado em termos compreensíveis para leigos deve ser disponibilizado na base de dados, na medida em que os resultados estiverem disponíveis.

Além disso, a EMA deve estabelecer e manter uma base de dados eletrônica para comunicação, chamada Eudravigilance, que funcionará como um módulo da base de dados da União Europeia, de acordo com o Artigo 84.

Por fim, de acordo com o Artigo 85, um Grupo Consultivo e de Coordenação de Ensaio Clínicos (GCEC), constituído pelos pontos de contato nacionais, será

estabelecido para apoiar o intercâmbio de informações entre os Estados-membros e a Comissão sobre a experiência adquirida no que diz respeito à execução do Regulamento e para preparar recomendações sobre os critérios de seleção do Estado-membro relator.

3.2.7. Particularidades francesas

(a) A necessidade de associação à seguridade social

De acordo com o Artigo L.1121-11 do Código de Saúde Pública, qualquer pesquisa biomédica em um indivíduo que não seja associado à seguridade social francesa ou que não seja beneficiário de tal sistema fica proibida. Como consequência, a autoridade francesa de seguridade social tem o direito de reclamar danos pelos benefícios pagos ou fornecidos ao promotor.

(b) A existência de um exame médico preliminar

De acordo com o Artigo L.1121-11 do Código de Saúde Pública, pessoas passíveis de participar de pesquisa biomédica passam por um exame médico previamente adaptado à pesquisa. Os resultados desse exame são comunicados diretamente ou por meio do médico escolhido.

(c) Autorização prévia do local

De acordo com o Artigo L.1121-13, a pesquisa biomédica só pode ser realizada em um local com recursos humanos, materiais e técnicos adequados e adaptados para atender aos requisitos de segurança dos indivíduos. Esse local deve ter autorização para tal propósito, por um determinado período, quando se tratar de pesquisa conduzida em unidades que não sejam hospitais ou ambientes dedicados aos cuidados de saúde, quando tais estudos exigirem medidas que vão além das praticadas normalmente ao longo das atividades profissionais da saúde ou quando tal pesquisa for realizada em pessoas com uma condição clínica específica para a qual o serviço tenha jurisdição. Essa autorização é concedida pelo representante estatal na região ou pelo Ministério da Defesa, se o local estiver sob sua autoridade.

Agora que o marco regulatório tanto da França quanto da União Europeia foi analisado, serão discutidas recomendações para um futuro marco regulatório brasileiro de ensaios clínicos.

III. LIÇÕES APRENDIDAS E RECOMENDAÇÕES PARA O FUTURO MARCO REGULATÓRIO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS

As recomendações podem ser categorizadas em dois principais objetivos que precisam ser respeitados quando se elabora um marco regulatório de ensaios clínicos: a necessidade de um mercado competitivo (1) e a importância de se proteger os direitos dos indivíduos sujeitos a ensaios clínicos (2).

1. **Recomendações para manter a atratividade do mercado brasileiro**

(1) Estabelecer um procedimento centralizado e unificado de autorização, com a autoridade nacional competente desempenhando um papel central e principal.

(a) Todo projeto precisa ser centralizado após aprovação pelas comissões de ética.

(b) Possibilidade de distinguir os ensaios clínicos de acordo com os riscos previsíveis e conseqüentemente adaptar o procedimento, *e.g.*, procedimento simplificado para ensaio com intervenção com mínimo risco.

(2) Manter a dupla análise – científica e ética – pelas comissões de ética e pela autoridade nacional competente.

(3) Possibilidade de desenvolver um regulamento específico para situações de emergência.

(a) Situação condicionada.

(b) Recai sobre o regulamento comum quando a urgência terminar.

(4) Estabelecer um prazo para análise do projeto de pesquisa pelas comissões de ética e pela autoridade nacional a fim de evitar obstrução do procedimento.

(a) Possibilidade de adaptar o prazo aos diferentes tipos de ensaios clínicos.

(b) Inclusive para situações de urgência.

2. **Recomendações para garantir um alto nível de proteção do indivíduo**

(1) É essencial manter uma autorização da autoridade nacional competente a fim de preservar a avaliação científica.

(a) Durante esse processo, todas as informações relativas ao ensaio clínico e aos dados científicos devem ser apresentadas.

(b) Deve ser cumulativa à recomendação das comissões de ética.

(2) É essencial manter a opinião das comissões de ética.

(a) Essas recomendações devem ser deliberativas e normativas. Na ausência de uma opinião favorável, o ensaio clínico não pode ser realizado.

(b) Importância de manter as comissões de ética em um nível regional ou local, a fim de se adaptarem ao contexto específico.

- (3) A avaliação da pesquisa deve se basear em uma avaliação de benefício/risco.
 - (a) Considerar os benefícios esperados ao indivíduo e à sociedade e os riscos previsíveis ao indivíduo e à sociedade.
 - (b) Exigências maiores devem ser aplicadas para pessoas vulneráveis.
- (4) Manter um alto nível de exigência de consentimento.
 - (a) O consentimento dado pelos indivíduos deve ser livre, esclarecido e por escrito.
 - (b) O consentimento deve poder ser retirado a qualquer momento.
 - (c) As informações transmitidas aos pacientes devem ser completas e compreensíveis pelos indivíduos envolvidos.
 - (d) Exigências maiores devem ser aplicadas para pessoas vulneráveis, com o consentimento delas quando possível.
- (5) Estabelecer um regime de responsabilidade.
- (6) Como nenhuma intervenção em humanos é isenta de riscos, o marco regulatório deve garantir uma indenização ao indivíduo.
 - (a) Não deve preponderar compensação financeira.
 - (b) Um seguro obrigatório deve proteger os pacientes.
- (7) Deve haver uma autorização prévia para o centro de pesquisa.
- (8) O respeito aos dados pessoais deve ser completamente assegurado.
- (9) Publicação dos resultados do ensaio clínico para aumentar a transparência.
- (10) Exame médico prévio obrigatório para o indivíduo.

Referências

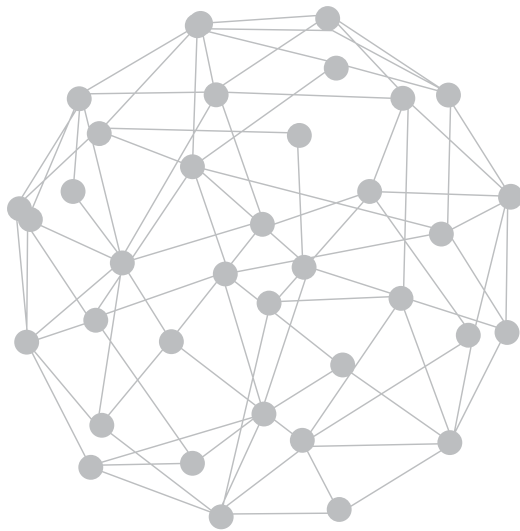
- Burch, W.M.S., Russell, R.L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. London, Methuen. Recuperado de http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc
- Declaration of Manila. (1981). Joint Project World Health Organization and the Council of the international organizations of medical sciences. *Proposed international directives for biomedical research involving human subject*.
- European Commission. (2012). Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, 2012. Recuperado de http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf
- France (2012). Sénat. Proposition de Résolution Européenne. *Sur les essais cliniques de médicaments et la transparence des mesures nationales de fixation des prix et*

d'admission au remboursement des médicaments. Nov. 21, Avis n. 145. Recuperado de <http://www.senat.fr/leg/ppr12-145.pdf>

French Veterinary Academy. (2012). Human-Animal Relationships Commission. *Report on scientific research and animal experimentation – State of affairs*, May. (updated Apr. 2013). Recuperado de http://www.recherche-animale.org/sites/default/files/scientific_research_and_animal_experimentation_-_state_of_affairs.pdf

WMA – World Medical Association. (1964). *Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. (Lastly amended in October 2013). Recuperado de <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>

_____. (1975). *Declaration of Tokyo - Guidelines for Physicians Concerning Torture and other Cruel, Inhuman or Degrading Treatment or Punishment in Relation to Detention and Imprisonment*. Recuperado de <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/c18/>





The regulatory framework of clinical trials in France and in the European Union

Florian Kastler¹

¹ PhD candidate working on the “Normative role of the World Health Organization” at the Law and Health Institute UMR S INSERM 1145 of Université Paris Descartes. Teaching assistant in Constitutional Law.

I. INTRODUCTION

Clinical trials in France and in Europe play a crucial economic role as they represent the first step for the pharmaceutical industry to enter the European market. Indeed, clinical trials are essential to the attractiveness of the European territory. However, the historical impact of the protection of human rights has deeply influenced the evolution of the regulatory framework with both France and the European Union insisting on the importance of respecting the rights of the patient. Nonetheless, the framework developed is now impacting the competitiveness of the France and the European Union with an overall drop of 25% of the number of clinical trials from 2007 to 2011 (European Commission, 2012, p. 2). It must be noted that in some countries the number of clinical trials is not dropping, especially in Eastern Europe. The regulatory framework has been pointed out as an obstacle to the pursuit of clinical trials in Europe to the benefit of emerging markets with less stringent frameworks¹ mainly because of an administrative procedure that is too heavy, with a lack of harmonization at a European level, making the protection of patients' rights and the security and validity of the clinical trials uneven between member States. The legal frameworks in Europe and in France are at a turning point to maintain the balance between the need for increased competitiveness of the market and the need to protect the rights of the individuals and respect ethics principles.

The regulations of clinical trials in France and in Europe are *per se* linked. Throughout history, we have seen a paralleled evolution at a domestic and a European level. While some legislation existed prior to the Second World War², the regulatory framework of clinical trials was greatly influenced by the adoption of the Nuremberg Code in 1947, after the atrocities revealed at the end of the war. The aim of the ten ethics principles laid out following the Nuremberg trials was to allow human experimentations for the good of society under a number of conditions. For instance, the first of ten ethics principles states that "the voluntary consent of the human subject is absolutely essential"³. From then on, the idea of respecting the human consent and protecting the patients' rights has always influenced the development of the legal framework that applies today. Further, with the current European integration, the regulation of

¹ More and more trials are taking place where the benefit for participants and countries is access to medicine.

² See: Arrêté du 19 Juin 1937 (JORF 22 Juin 1937, p.6969) "Any doctor wishing to perform a systematic trial [...] will need an authorization from the Public Health Ministry".

³ Other points are relevant and serve as guiding principles to today's regulatory framework such as: "2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature" and "6. The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment".

clinical trials in France is subject to the evolutions of the legal framework at a European level. Therefore, it is essential that the description and analysis of the regulation of clinical trials in France and in the European Union is discussed concurrently. A relevant illustration of this point is that the latest law adopted in France regarding clinical trials in 2012 – Law Jardé 2012⁴ – has yet to be fully implemented because the French government was waiting for the new European regulation that was being discussed since 2012 – Proposal for a Regulation n. 2012/0192 (COD) on clinical trials on medicinal products for human use (European Commission, 2012) – which was definitely adopted and published on May 27th, 2014 – Regulation (EU) n. 536/2014⁵.

Thus as an introductory point, it is important to keep in mind that the French framework has not been fully implemented and that the following paper is partly based on the Law Jardé 2012 for which further decree of application need to be adopted and on the newly adopted EU Regulation 2014⁶. The aim of this regulation, different from previous directives on the subject, is to allow a direct implementation of a comprehensive regulatory framework that will legally bind all member States and thus the Law Jardé 2012 would have to comply with this new European regulation⁷.

The objective of this research paper is first to describe the current legal framework of clinical trials in France and in the European Union by highlighting some key provisions that can be found in both regulatory frameworks and taking into account as much as possible the new instruments (II). Further, the second part will analyze the difficulties encountered and considering the specific Brazilian regulatory framework and context, some recommendations will be proposed for discussion (III).

II. THE REGULATORY FRAMEWORK: A TWO LEVEL APPROACH FINALLY HARMONIZED?

Today, what is considered as the founding law of the current regulatory framework of clinical trials in France and in the European Union is the Law Huriet⁸.

⁴ Law n. 2012-300, March 5, 2012, on research involving the human person. This law is named after the representative Jardé who proposed the law before the French national Assembly.

⁵ Regulation (EU) n. 36/2014, April 16, 2014, of the European Parliament and of the Council, on clinical trials on medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EC. Retrieved from http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:JOL_2014_158_R_0001

⁶ Considering that it was recently adopted, it is still difficult to anticipate all outcomes and effects.

⁷ At a European level, a regulation is directly binding in the Member States, whereas a Directive needs a transposition law for definitive implementation.

⁸ Law n. 88-1138, December 20, 1988, on the protection of people who engage in biomedical research. This law is named after the representative Huriet, who had proposed the text before the French national Assembly.

This law is known for being the first legal instrument to create a regulatory framework on clinical trials in France and is still considered today as a pioneer instrument within the European Union. However, the European Union being competent in that matter, adopted on April 4, 2001 a Directive n. 2001/20/CE (EU Directive 2001)⁹, inspired by the framework developed in the Law Huriet 1988, which led to a transposition into French Law 2004¹⁰. As mentioned previously, further regulatory development took place with the adoption of the Law Jardé in 2012 and the new EU Regulation Proposal 2012, which led to the adoption of the EU Regulation 2014.

Despite a number of regulatory evolutions both domestically and regionally, today it is possible to broadly articulate the regulatory framework of clinical trials around three main issues: the scope of the regulatory framework on clinical trials (1), the guiding ethics principles (2) and the practical obligations that need to be respected when conducting a clinical trial (3). Each topic is being discussed from the standpoint of the current enforced framework in France and in the European Union, taking into account the changes adopted by the new EU Regulation 2014 which repeals the EU Directive 2001.

1. The scope of the regulatory framework

Within the scope of the regulatory framework, three aspects must be analyzed: the pre-clinical trial experimentations (1.1), the legal definition of clinical trials (1.2) and the purpose of the clinical trial (1.3).

1.1. The pre-clinical trial experimentation

In France, animal experimentation practice is subject to a specific regulation (French Veterinary Academy, 2012, p. 20) which is a transposition of European regulations as well as certain more general texts of the Criminal Code¹¹, of the Public Health Code¹² and the Rural Code¹³. Since 1968¹⁴ and the Decree n. 68/139 implementing the law of November 1963, an individual authorization is needed

⁹ Directive n. 2001/20/EC, April 4, 2001, of the European Parliament and of the Council on the 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.

¹⁰ Law n. 2004-806, August 9, 2004, on public health policy.

¹¹ Article 521-1: condemnation of acts of cruelty towards animals; Article 521-2: condemnation of animal experimentation performed by a non-authorized person; and articles R.653-1, R.653-2 and R.655-1: condemnation of ill-treatments.

¹² Article L.1121-2: knowledge needed prior to clinical experimentation.

¹³ Articles L.214. to L.214.25: the practice of experimentation should respect the sentient nature of domestic animals and wild animals tamed or kept in captivity.

¹⁴ It was an entirely free activity before.

in order to perform experiments and the use of animals needs to be necessary to the pursuit of the research. Since 1986 the law requires an authorization of the experimenter, a license of the establishment where he works and the origin of the animals used¹⁵. The housing conditions of animals must guarantee their wellbeing. New decrees were adopted in 2013 implementing the Directive n. 2010/63/EU¹⁶. They explicitly affirm the 3 'R' principles (Burch, Russell, R.L. 1959): reduce the number of animals, refine the methods used to limit the suffering of the animals and replace animal experimentations with alternative practices. Further, these decrees add the approval of each experimental protocol to the three existing authorizations, they limit the use of primates and they include invertebrates and the cephalopods in the regulations. Finally, the new regulatory framework creates ethics committees to review the welfare of the animals. Thus any research project that needs to use animals must be assessed by the ethics committee based on the relevancy of the project. This review procedure is thus compulsory. Once reviewed, the research project must obtain an authorization by the Minister of Research for a maximum of 5 years.

1.2. The legal definition of clinical trials

1.2.1. French regulatory framework

Initially, the Law Huriet 1988 stated that trials, studies or experiments organized or applied to human beings in order to develop biological or medical knowledge are authorized following certain conditions and are designated as "biomedical research"¹⁷. However, a first modification of this definition occurred in 1990 combined by the modifications of the Law 2004 (transposing the EU Directive 2001), which substituted the terms "trials, studies or experiments" by "research". Today, Article L.1121-1 of the Public Health Code states that "researches organized and applied on human beings in order to develop biological and medical knowledge are authorized following certain conditions and are designated as 'biomedical research'". One of the main elements of this definition is the objective of developing or increasing the knowledge of humans. Thus, an innovative therapeutic research limited to one patient does not constitute a biomedical research.

Further, regarding medicinal products, the Decree n. 2006-477 of April 26, 2006 defines biomedical research on drugs

¹⁵ Directive n. 86/609/EEC, November 24, 1986; implemented by Decree n. 87-848, October 19, 1987, and order April 19, 1988.

¹⁶ Directive n. 2010/63/EU, September 2, 2010, on the protection of animals used for scientific purposes transposed into the French law by the Decree 2013-118, February 1, 2013.

¹⁷ Previous Article L.1121-1 of the Public Health Code.

as any clinical trial on one or more drugs seeking to discover or verify the clinical, pharmacological or other pharmacodynamics effects, or seeking to study the absorption, distribution the metabolism or the elimination with the object of ascertaining its (their) safety or efficacy¹⁸.

In addition, Article L.1121-1 of the Public Health Code excludes from the scope of the framework “researches for which all the acts are applied and the products used in a standard manner with no additional or unusual diagnostic or surveillance procedure” and “routine care other than for health products”. Thus the current implemented French regulatory framework excludes “all-non interventional trials”, in accordance with Article 1 of the EU Regulation 2014, which explicitly states that it does not apply to such trials. This shows that the initial regulatory framework was thought mainly within the medicinal products field.

The Law Jardé 2012 seeks to extend the scope of the regulatory framework from the medicinal products by including non-interventional trials. Indeed, it implements a new classification of clinical trials and considers three different categories of research existing within one unified framework of research involving human person based on risks: interventional research with a superior risk than the minimal risk; interventional research with minimal risk; and non-interventional research (or observational research).

Each category has regulatory constraints and consent conditions adapted to the risk. For instance, regarding high-risk intervention research, the law requires a written, free and informed consent whereas for interventional research with minimal risk an expressed, free and informed consent is sufficient. Thus the consent can be oral or written. Finally, for non-intervention research, the consent is required however there is no formalized procedure to follow. Nonetheless, the individual has a right to oppose the research. Indeed, it states that a non-interventional research cannot be performed when the individual is opposed to it. However, this new classification has not been implemented in France yet as the implementation decrees are not adopted. For example, the Law Jardé 2012 does not provide the definition of “minimal risk” and a decree of application listing what should fall within this category still needs to be adopted.

1.2.2. EU regulatory framework

At a European level, Article 1 of the EU Regulation 2014 states that “[it] applies to all clinical trials conducted in the Union”. Further it defines clinical study and clinical trial:

¹⁸ Article L.1121-1 of the Public Health Code.

(1) “Clinical study” means any investigation in relation to humans intended: (a) to discover or verify the clinical, pharmacological or other pharmacodynamic effects of one or more medicinal products; (b) to identify any adverse reactions to one or more medicinal products; or (c) to study the absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more medicinal products; with the objective of ascertaining the safety and/or efficacy of those medicinal products;

(2) “Clinical trial” means a clinical study which fulfils any of the following conditions: (a) the assignment of the subject to a particular therapeutic strategy is decided in advance and does not fall within normal clinical practice of the Member State concerned; (b) the decision to prescribe the investigational medicinal products is taken together with the decision to include the subject in the clinical study; or (c) diagnostic or monitoring procedures in addition to normal clinical practice are applied to the subjects.

Further Article 1 of the EU Regulation does not follow the latest French law and states that “it does not apply to non-interventional studies”. For these trials, the rules are set out in Directive n. 2001/83/EC¹⁹. However, the EU Regulation has added a new category of clinical trials. Indeed, Article 2 defines “low-intervention clinical trial” as a clinical trial which fulfils all of the following conditions:

(a) the investigational medicinal products, excluding placebos, are authorised;

(b) according to the protocol of the clinical trial, (i) the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation; or (ii) the use of the investigational medicinal products is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of those investigational medicinal products in any of the Member States concerned; and

(c) the additional diagnostic or monitoring procedures do not pose more than minimal additional risk or burden to the safety of the subjects compared to normal clinical practice in any Member State concerned.

¹⁹ Directive n. 2001/83/EC, November 6, 2001, of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.

This new category has an impact on the rules applying to reporting, data, monitoring, traceability and liability insurance.

1.3. The purpose of the clinical trial

1.3.1. French regulatory framework

Until the Law 2004, the law required that a distinction be made between research “with or without direct individual benefits for the person concerned”²⁰. However, this distinction was very complex and led to a number of difficulties in its interpretation. Therefore, the new framework (EU Directive 2001, Law 2004 and EU Regulation 2014) abandoned this distinction and established a risk/benefit evaluation. According to Article L.1121-2 of the Public Health Code²¹ where a number of conditions must be satisfied to conduct a biomedical research. Indeed, a biomedical research will not be conducted if:

- it is not based on the latest state of scientific knowledge and on a sufficient pretrial experimentation;
- the foreseeable risk for the individual concerned outweighs (‘is out of proportion of’) the anticipated benefit for the individual or for the interest of the research;
- it does not seek to develop the scientific knowledge of the human being and the potential means to improve his condition;
- the research was not conceived as to minimize the pain, the inconvenience, the fear and any other inconvenience linked to the illness or the research.

Therefore, since the EU Directive 2001 transposed in France by the Law 2004, the legitimacy of the clinical trial is now entirely based on a risk/benefit analysis. This is also reaffirmed in the Law Jardé 2012.

1.3.2. EU regulatory framework

At the risk benefits assessment is reiterated in the EU Regulation 2014. Indeed, Article 28 states that

a clinical trial may be conducted only where all of the following conditions are met: (a) the anticipated

²⁰ Previous article L.1121-1-2 of the Public Health Code.

²¹ Transposition from the EU Directive 2001 by the Law 2004.

benefits to the subjects or to public health justify the foreseeable risks and inconveniences and compliance with this condition is constantly monitored [. . .] (e) the clinical trial has been designed to involve as little pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk as possible for the subjects and both the risk threshold and the degree of distress are specifically defined in the protocol and constantly monitored.

The distinction between research with or without direct individual benefits of the subject to the clinical trial has definitely been abandoned.

The risk/benefit analysis is also reaffirmed regarding incapacitated subjects (pregnant or breastfeeding women²² and minors²³) where a clinical trial may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, “[. . .] (g) there are scientific grounds for expecting that participation in the clinical trial will produce: [. . .] (i) a direct benefit to the incapacitated subject outweighing the risks and burdens involved [. . .].”

These conditions regarding the ultimate purpose of the clinical trial demonstrate that ethics principle have always been at the heart of the French and European framework.

2. The guiding ethics principle enshrined within the assessment of the clinical trial

Historically, the purpose of the regulatory framework was to protect the rights of the individuals and respect the dignity of the human being (2.1). Today, the importance of ethics principle is illustrated by the development of ethical research committees known as Committee for the Protection of People (CPP) (2.2) and the increased role of the French National Agency for the Security and Safety of Drugs (original in French: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM) (2.3).

2.1. The respect of the dignity of the human being

2.1.1. French regulatory framework

Representative Huriot, when elaborating the Law of 1988, considered that this law would allow the transposition into French law of a number of important ethics principles enshrined in different international instruments such as the declaration of Helsinki (WMA, 1964), Tokyo (WMA, 1975), Manila (Declara-

²² Article 32 EU Regulation 2014.

²³ Article 33 EU Regulation 2014

tion of Manila, 1981) and the Nuremberg Code²⁴. From the start, the objective of the regulatory framework had to be achieved while respecting the ethics principle of the individual concerned. Article L.1121-2 of the Public Health Code states that the interests of the individuals concerned by a biomedical research always prevails over the sole interest of science and society. Not only is the risk of the individual trial subject assessed but also the risk “for other present and future patients”²⁵, over the sole progress for biomedical research. This enshrines the consecration of the value of the individual over society.

2.1.2. EU regulatory framework

As stated in the preamble of the EU Regulation 2014: “The interests of the subjects should always take priority over all other interests [. . .] human dignity and the right to the integrity of the person are recognized in the Charter of Fundamental Rights of the European Union (the ‘Charter’)”²⁶. In this sense, Article 3(a) of the EU Regulation 2014 reaffirms that “the rights, safety, dignity and well-being of subjects are protected and prevail over all other interests”.

The new regulatory framework both in France and in the European Union reaffirms the importance of respecting the rights of the patients and protecting their dignity. This is illustrated by the two pillars approval system established in Europe where both the ethics committees and the national authorities decide on the clinical trial²⁷.

2.2. The Committee for the protection of people (CPP)

2.2.1. French regulatory framework

The role of the CPP is to verify that the information delivered to the patient is exhaustive regarding the benefits, the risks and the organization of the trial. Further, the assessment provided by the CPP focuses on the ethical acceptability of the envisioned research in addition to the scientific efficacy of the research project. The CPP will make its decision based on a number of factors:

- the protection of persons, including the protection of participants;
- the adequacy, completeness and intelligibility of the written information provided as well as the

²⁴ Rapport Huriet n. 19, October 11, 1988.

²⁵ Article 3(2)(a) of the EU Directive 2001.

²⁶ Preamble (1) and (27) EU Regulation 2014.

²⁷ This system is maintained and no centralized European executive ethics committee is considered.

procedure followed to obtain the informed consent and the justification for the research on persons incapable of giving informed consent information;

- the possible need for a period of reflection;
- the relevance of the research, the adequacy of the assessment of the anticipated benefits and risks and the merits of the conclusions;
- the balance between the objectives and the means employed;
- the qualifications of the investigator(s).
- the amounts and the terms of compensation of participants;
- the recruitment procedure of the participants.

In France, according to Article L.1121-4 of the Public Health Code, any biomedical research can be carried out only after a favorable opinion by the CPP and once authorized by the competent authority - ANSM. These CPP are regional and currently 39 CPP have been created in France divided between seven inter-regions of clinical research. According to Article L.1123-2 of the Public Health Code, the CPP is composed of 14 members and 14 alternate members equally representative of the medical field (doctors, pharmacist and nurses) and of the civil society (qualified in ethics, social matters, psychology, lawyers and representatives of associations of patients). Further, it falls to the sponsor of the clinical trial (and not the investigator) to submit the research project before the CPP. The CPP competent is the one where the investigator practices his medical activity²⁸. Finally, CPP are officially recognized as of public nature and are included within the Ministry of Health. The Public Health Code insists on the fact that the CPP exercise their mission independently, possess legal personality and are State funded.

The Law Jardé 2012 seeks to reinforce the role of the CPP by diversifying and amplifying its missions. The Law Jardé 2012 will also extend the scope of the CPP to the non-interventional trials where a non-binding consultation will be required prior to the authorization of clinical trial.

2.2.2. EU regulatory framework

According to Article 2(11) “Ethics committee” means an independent body established in a Member State in accordance with the law of that Member State and

²⁸ Article L.1123-6 of the Public Health Code

empowered to give opinions for the purposes of this Regulation, taking into account the views of laypersons, in particular patients or patients' organisations.

Further, Article 4 "Prior authorisation" states that "a clinical trial shall be subject to scientific and ethical review and shall be authorised in accordance with this Regulation. The ethical review shall be performed by an ethics committee in accordance with the law of the Member State concerned." In addition, "a Member State concerned shall refuse to authorise a clinical trial if [. . .], or where an ethics committee has issued a negative opinion which in accordance with the law of the Member State concerned is valid for that entire Member State". Thus the EU Regulation 2014 reaffirms that this recommendation from the ethics committee is not simply a consultation but has a deliberative value, as the research will not start in the absence of the favorable opinion. However, in case of a refusal, the decision may be appealed.

Nonetheless, there is a difference in the approach regarding ethics committees compared to the EU Directive 2001. Indeed, in the previous legislation, a number of dispositions organized the role and the procedure regarding the ethics committees. For instance, a list of the factors that had to be taken into account²⁹ and the time frame to follow³⁰ was explicitly mentioned. This is a consequence of the choice made by the European Commission in the EU Regulation Proposal 2012 to get rid³¹ of the ethics committees in the assessment process compared to the EU Directive 2001³². However, the European Parliament has insisted that the ethics committee should be maintained in order to guarantee the highest level of protection of ethics principles. Thus despite less dispositions regarding these committees within the EU Regulation 2014, the principle of their necessity is reaffirmed as "responsible ethics committee shall be involved in the assessment"³³ made by the Member State.

²⁹ Article 6 of the EU Directive 2001 explicitly mentioned the factors that needed to be considered when giving its opinion (similar to the French Code) such as the relevance of the clinical trial and the trial design, whether the evaluation of the anticipated benefits and risks is satisfactory and whether the conclusions are justified and the quality of the facilities.

³⁰ Article 6(5) of the EU Directive 2001 states that the Ethics Committee shall have a maximum of 60 days from the date of receipt of a valid application to give its reasoned opinion to the applicant and the competent authority in the Member State concerned.

³¹ There is no reference to ethics committee in the body of the Proposal, only in the Preamble: "the proposed Regulation does not, unlike Directive 2001/20/EC, establish which body or bodies within a Member State approves (or not) a clinical trial. The proposed Regulation does hence not regulate or harmonise the precise functioning of Ethics Committees, impose a systematic cooperation at an operational level between Ethics Committees in the EU, or limit the Ethics Committee's scope of the assessment to genuinely-ethical issue (science and ethics cannot be separated)". p.5.

³² According to Article 3(2)(a) of the EU Directive 2001, "a clinical trial may be initiated only if the Ethics Committee and/or the competent authority comes to the conclusion that the anticipated therapeutic and public health benefits justify the risks and may be continued only if compliance with this requirement is permanently monitored".

³³ Article 44 of the EU Regulation 2014.

2.3. The role of the ANSM

2.3.1. French regulatory framework

According to articles L.1123-8 and L.1123-4 of the Public Health Code in order for a biomedical research to start, the sponsor must obtain an authorization from the ANSM. Agency's role is to guarantee the evaluation of the biomedical research on health products and non-health products. In order to achieve this mission, the ANSM draws on her own expertise and from external experts within expert group competent regarding biomedical researches. The evaluation concerns project seeking clinical trial authorization as well as substantial modification authorization.

Further, the ANSM has a period of 60 days to carry out the evaluation. In case the ANSM does not expressly oppose the research, it is considered as having impliedly authorized the research. Further, the sponsors can submit the research project simultaneously to the CPP and the ANSM³⁴.

Throughout the clinical trial, the ANSM must be kept informed of the serious and unexpected adverse side effects that could be related to the experimental product and of any new fact related to the research that might call into question the security of the trial individual. At any given time, if the information received demonstrates that the clinical trial could threaten the safety of the individuals, the ANSM can decide to suspend temporarily, or in the most serious cases, terminate the clinical trial.

Finally, according to Article L.1121-12 of the Public Health Code, for each biomedical research, the CPP and the ANSM determine whether the person can simultaneously participate in another research without threatening his safety, the safety of others and the validity of the clinical trial. If necessary, they can fix an exclusion period during which the individual cannot participate in another search. The duration of this period will vary depending on the nature of the research.

2.3.2. EU regulatory framework

One of the changes proposed by the EU Regulation Proposal 2012 and adopted by the latest regulation is to allow the sponsor to submit an application to the Member States concerned through a 'EU single portal' to obtain an authorization. The idea is to simplify the procedure and facilitate the satisfaction of the administrative requirements. Indeed, according to Article 5 of the EU Regulation 2014, "in order to obtain an authorisation, the sponsor shall submit an application dossier to the intended Member States concerned through [...] the 'EU

³⁴ Article L.1121-4 of the Public Health Code.

portal” The European Medical Agency (EMA) must, in collaboration with the Member States and the European Commission, set up and maintain a portal at Union level as a single entry point for the submission of data and information relating to clinical trials in accordance with this Regulation³⁵. The EU portal shall be technically advanced and user-friendly so as to avoid unnecessary work. Data and information submitted through the EU portal shall be stored in the EU database³⁶. Further, it is mentioned that “the sponsor shall propose one of the Member States concerned as reporting Member State”. Thus, despite skepticism and opposition³⁷, the general principle that an authorization of a clinical trial by one Member State will bind other Member States has been accepted.

However, if a Member State concerned other than the proposed reporting Member State is willing to be the reporting Member State or where the proposed reporting Member State does not wish to be the reporting Member State, this shall be notified through the EU portal to all Member States concerned not later than three days after the application dossier is submitted³⁸. Nonetheless, if there is no Member State concerned willing to be the reporting Member State or if there is more than one Member State concerned willing to be the reporting Member State, the reporting Member State shall be selected by agreement among the Member States concerned³⁹. In addition, in case of a dispute, an arbitration procedure before the Commission will be available and the final rapport will be published.

Further, Article 6 of the EU Regulation 2014 states that the reporting Member State shall assess the application with regard to the following aspects: “[...] (b) Compliance with Chapter V with respect to the following:

- (i) The anticipated therapeutic and public health benefits taking account of all of the following:
 - the characteristics of and knowledge about the investigational medicinal products;
 - the relevance of the clinical trial, including whether the groups of subjects participating in the clinical trial represent the population to be treated; [...]

³⁵ Article 80 of the EU Regulation 2014.

³⁶ *Id.* *Ibid.*

³⁷ The French Senate “considered that it should not be left to the sponsor to have the power of choosing the reporting Member State. Indeed, France criticized the fact that the sanitary agencies do not have the same level of competence and expertise capacity throughout the European Union. Further, this could lead to forum shopping to take advantage of the more beneficial regulatory framework.” (France, 2012, p. 5-7).

³⁸ Article 5(1) of the EU Regulation 2014.

³⁹ *Id.*

- the current state of scientific knowledge; whether the clinical trial has been recommended or imposed by regulatory authorities in charge of the assessment and authorization of the placing on the market of medicinal products; [...]

- the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, taking account of statistical approaches, design of the clinical trial and methodology, including sample size and randomization, comparator and endpoints;

(ii) The risks and inconveniences for the subject, taking account of all of the following:

- the characteristics of and knowledge about the investigational medicinal products and the auxiliary medicinal products;

- the characteristics of the intervention compared to normal clinical practice;

- the safety measures, including provisions for risk minimization measures, monitoring, safety reporting, and the safety plan;

- the risk to subject health posed by the medical condition for which the investigational medicinal product is being investigated; [...].

In addition, regarding the decision on clinical trials⁴⁰ each Member State concerned by the assessment must notify the sponsor through the EU portal as to whether the clinical trial is authorized, whether it is authorized subject to conditions, or whether authorization is refused.

Finally, the issue of conflict of interest is part of the EU Regulation 2014 as Article 9 states that

Member States shall ensure that the persons validating and assessing the application do not have conflicts of interest, are independent of the sponsor, of the clinical trial site and the investigators involved and of persons financing the clinical trial, as well as free of any other undue influence.

Further, at least one layperson must participate in the assessment.

⁴⁰ Article 8 of the EU Regulation 2014.

Once clarified the scope of the regulatory framework and guiding ethics principle, it is important to understand the practical obligations that must be respected while engaging in a clinical trial.

3. The practical obligations required to engage in a clinical trial

The main requirement is to ensure that the individual trial subject has consented to the clinical trial (3.1). However, other requirements have to be satisfied to conduct a clinical trial (3.2).

3.1. The importance of the consent of the individual to the clinical trial

3.1.1. French regulatory framework

As discussed earlier, the informed consent of the individual is crucial in the elaboration of a biomedical research.

According to Article L.1122-1-1 of the Public Health Code, no biomedical research can be performed on an individual without his free and informed consent. This consent has to be given in writing or certified by a third party, entirely independent from the sponsor and the investigator. In order to guarantee that the individual has been informed, Article L.1122-1 of the Public Health Code lists the information required. The investigator, or the doctor representing him, has to provide information regarding:

- the objective, the methodology and the duration of the research;
- the expected benefits, constraints and foreseeable risks, including in the event of premature termination of the research;
- the possible medical alternatives;
- the terms of medical care provided at the end of the research, if such care is necessary, and in the event of premature termination of the research or exclusion of research;
- the opinion of the CPP and the authorization of the ANSM. He also informed of his right to access information concerning his health, during or at the end of the research;
- if necessary, the prohibition to simultaneously attend another search or exclusion period under the Protocol and its inclusion in the national register provided for in Article L. 1121-16.

Further, the investigator has to inform the person whose consent is sought of his right to refuse to participate in research or to withdraw consent at any time without any liability or damages thereby. Finally, all the information provided is summarized in a written document given to the person whose consent is sought. After the search, the trial subject has the right to be informed of the overall results of this research, according to the information document.

Two exceptional situations are considered. First, Article L.1122-1-2 of the Public Health Code considers an alternative to informed consent of the individual in case of emergency situation. Indeed, when the informed consent of the individual is impossible to obtain, the consent of the family member or of the “trusted individual” can be obtain. However, as soon as the informed consent of the trial subject can be obtain, he is informed and can decide to continue or not the trial. If he refuses, he can further ask that his personal information is retrieved from the trial. Secondly, specific provisions concern minors and incapacitated adults not able to give informed legal consent and are similar to those of the EU Directive 2001. They must be consulted to the extent of their capabilities and their personal consent must be sought. If they refuse to participate, this decision cannot be overpassed. However, for minors, it is the individual in possession of the parental authority (usually the parents) that can authorize the clinical trial so long as the risk and constraints to the minor are limited. Regarding the adults under legal protection, his legal represent, or the family council or the judge can consent so long as it does not infringe his right to privacy or the integrity of his body. Finally, according to Article L.1121-14 of the Public Health Code, a biomedical research cannot be performed on a person deceased without his informed consent obtained before his death or by testimony given by his family.

At a French level, the Law Jardé 2012 reaffirms the importance of a free, informed and expressly written consent. The two exceptional situations will also be maintained (minors and incapacitated adults not able to give informed legal consent). However, as mentioned previously, with the proposed new categorization, this formal consent will be required for interventional trials. For non-interventional trials, the Law Jardé 2012 has loosened the consent requirement. Indeed, it is mentioned that the individual will have a right to oppose to the clinical trial once informed but the law has not formalized the consent that has to be obtained.

3.1.2. EU regulatory framework

The EU Regulation 2014 does not change the substance of the rule on the protection of subjects and on free and informed consent. However, in terms of drafting, for the sake of clarity some provisions are re-arranged and, where

possible, shortened (European Commission, 2012, p. 7). Indeed, Article 2 of the EU Regulation 2014 defines “informed consent” as

subject’s free and voluntary expression of his or her willingness to participate in a particular clinical trial, after having been informed of all aspects of the clinical trial that are relevant to the subject’s decision to participate or, in case of minors and of incapacitated subjects, an authorization or agreement from their legally designated representative to include them in the clinical trial.

Further, the legislation reaffirms the importance of informed consent by stating that a clinical trial may be conducted only where all of the following conditions are met: “[. . .] (b) the subjects, or where a subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, have been informed”⁴¹. The EU Regulation specifies that the consent must be written⁴². Where the subject is unable to write, consent may be given and recorded through appropriate alternative means in the presence of at least one impartial witness⁴³.

Further, information given to the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative for the purposes of obtaining his or her informed consent shall⁴⁴:

(a) enable the subject or his or her legally designated representative to understand:

(i) the nature, objectives, benefits, implications, risks and inconveniences of the clinical trial;

(ii) the subject’s rights and guarantees regarding his or her protection, in particular his or her right to refuse to participate and the right to withdraw from the clinical trial at any time without any resulting detriment and without having to provide any justification;

(iii) the conditions under which the clinical trial is to be conducted, including the expected duration of the subject’s participation in the clinical trial; and

(iv) the possible treatment alternatives, including the follow-up measures if the participation of the subject in the clinical trial is discontinued;

⁴¹ Article 28(1)(b) of the EU Regulation 2014.

⁴² Article 29 of the EU Regulation 2014.

⁴³ *Id.* Ibid.

⁴⁴ *Id.* Ibid.

(b) be kept comprehensive, concise, clear, relevant, and understandable to a layperson;

(c) be provided in a prior interview with a member of the investigating team who is appropriately qualified according to the law of the Member State concerned;

(d) include information about the applicable damage compensation system referred to in Article 76(1); and

(e) include the EU trial number and information about the availability of the clinical trial results.

In addition, adequate time shall be given for the subject or his or her legally designated representative to consider his or her decision to participate in the clinical trial. Finally, the subject may without any resulting detriment and without having to provide any justification, withdraw from the clinical trial at any time by revoking his or her informed consent⁴⁵.

Regarding clinical trials on minors, according to Article 32(1)(a) of the EU Regulation 2014, a clinical trial can only be undertaken in accordance with a number of requirements including the informed consent of the parents or legal representative. The consent must represent the minor's presumed will and may be revoked at any time, without detriment to the minor. The minor must have received information according to its capacity of understanding. Further, the explicit wish of a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information to refuse participation in, or to withdraw from, the clinical trial at any time, is respected by the investigator⁴⁶. Regarding clinical trials on incapacitated adults not able to give informed legal consent, according to article 31 of the EU Regulation 2014, the requirements are similar to that of the minor, where the legal representative will provide the authorization.

Finally, EU Regulation 2014 includes clinical trials in emergency situations which were not addressed by the EU Directive 2001. Indeed, specific provisions on clinical trials in emergency situations have been added in line with existing international guidance documents on this issue. Article 35 of the EU Regulation States that "informed consent to participate in a clinical trial may be obtained [. . .] provided that this decision is taken at the time of the first intervention on the subject, in accordance with the protocol for that clinical trial" and that all of the following conditions are fulfilled:

⁴⁵ Article 28(2) and (3) of the EU Regulation 2014.

⁴⁶ Article 32(1)(c) of the EU Regulation 2014.

(a) due to the urgency of the situation, caused by a sudden life-threatening or other sudden serious medical condition, the subject is unable to provide prior informed consent and to receive prior information on the clinical trial;

(b) there are scientific grounds to expect that participation of the subject in the clinical trial will have the potential to produce a direct clinically relevant benefit for the subject resulting in a measurable health-related improvement alleviating the suffering and/or improving the health of the subject, or in the diagnosis of its condition;

(c) it is not possible within the therapeutic window to supply all prior information to and obtain prior informed consent from his or her legally designated representative;

(d) the investigator certifies that he or she is not aware of any objections to participate in the clinical trial previously expressed by the subject;

(e) the clinical trial relates directly to the subject's medical condition because of which it is not possible within the therapeutic window to obtain prior informed consent from the subject or from his or her legally designated representative and to supply prior information, and the clinical trial is of such a nature that it may be conducted exclusively in emergency situations;

(f) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the subject in comparison with the standard treatment of the subject's condition.

Further, following an intervention, informed consent must be sought to continue the participation of the subject in the clinical trial without undue delay from the subject or his/her legally designated representative. Finally, if informed consent is not given, the subject must be informed of the right to object to the use of data obtained from the clinical trial.

As we have seen, the requirements of an informed consent as well as the authorization by the CPP and of the ANSM are essential to the pursuit of a clinical trial. Nonetheless, other practical requirements need to be satisfied to engage in a clinical trial.

3.2. Other requirements and obligations to be respected

3.2.1. The investigator and the sponsor's obligations

According to the EU Regulation 2014 a sponsor means an individual, company, institution or organization which takes responsibility for the initiation, for the management and for setting up the financing of the clinical trial⁴⁷. An investigator means an individual responsible for the conduct of a clinical trial at a clinical trial site⁴⁸.

3.2.2. French regulatory framework

According to Article L.1121-3 Public Health Code, to be valid any biomedical research must be under the supervision and surveillance of a doctor justifying of an appropriate experience. Further, Article L.1121-10-1 states that the sponsor has to take any responsibility for damages caused by the biomedical research to the individual subject and the right holders. The sponsor will not be responsible for the damage if he proves that he or one of the intervening parties in the clinical did not cause damages. Further, in every region, one or more conciliation and compensation dispute settlement commissions exist to repair the damages occurred⁴⁹.

In any case, if it is proved that the sponsor is not responsible, the National Office for Medical Accidents, Iatrogenic Disorders and Nosocomial Infections (original in French: Office national d'indemnisation des accidents médicaux - ONIAM)⁵⁰ can compensate the victims⁵¹. Further, the sponsor must register an insurance covering tort liabilities for him and all the intervening parties. This provision is of public order and cannot be waived⁵². This insurance guarantee covers all financial consequences of any damage caused by the biomedical research within a 10-year period of the first damage claim. This obligatory insurance does not apply when the sponsor is the State. This obligatory insurance/ indemnity has been maintained by the Law Jardé 2012.

3.2.3. EU regulatory framework

At a European level, both an investigator and a sponsor must be associated to a clinical trial. However, a clinical trial may have one or several sponsors and the in-

⁴⁷ Article 2(14) of the EU Regulation 2014.

⁴⁸ Article 2(15) of the EU Regulation 2014.

⁴⁹ Article L.1142-5 of the Public Health Code.

⁵⁰ The ONIAM takes care of all medical incidents and is based on national solidarity.

⁵¹ Articles L.1121-10 and L.1142-22 of the Public Health Code.

⁵² Article L.1121-10-4 of the Public Health Code.

investigator and the sponsor may be the same person⁵³. The sponsor has the power to propose one of the Member States concerned as reporting Member State⁵⁴. Also, the sponsor has the obligation to submit the research project to the CPP and to the ANSM. Further, the sponsor of a clinical trial and the investigator must ensure that the clinical trial is conducted in accordance with the protocol and with the principles of good clinical practice. Indeed, the sponsor and the investigator, when drawing up the protocol must also take appropriate account of the quality standards and the International Conference on Harmonisation (ICH) guidelines on good clinical practice⁵⁵. The sponsor also has to obligation to adequately monitor the conduct of a clinical trial in order to verify that the rights, safety and well-being of subjects are protected, that the reported data are reliable and robust, and that the conduct of the clinical trial is in compliance with the requirements of this regulation, the sponsor shall adequately monitor the conduct of a clinical trial. The extent and nature of the monitoring will depend on the characteristics of the clinical trial such as: “(a) whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial; (b) the objective and methodology of the clinical trial; and (c) the degree of deviation of the intervention from normal clinical practice”⁵⁶.

Finally, the sponsor has two important obligations towards the EMA: (1) he must submit annually a report on the safety of each investigational medicinal product used in a clinical trial for which it is the sponsor⁵⁷ and (2) must report suspected unexpected serious adverse reactions without delay⁵⁸. He must also provide the investigator with the investigator’s brochure⁵⁹.

Following the EU Regulation 2014, the trial has to be conducted by an investigator at trial site⁶⁰. The investigator’s suitability is also assessed and he must be a medical doctor as defined in national law, or a person following a profession which is recognized in the Member State concerned as qualifying for an investigator because of the necessary scientific knowledge and experience in patient care⁶¹. Further, he must report adverse events and serious adverse events to the sponsor⁶².

⁵³ Article 71 of the EU Regulation 2014.

⁵⁴ Article 5 of the EU Regulation 2014.

⁵⁵ Preamble (43) of the EU Regulation 2014 and see “This Regulation is in line with the major international guidance documents on clinical trials, such as the 2008 version of the World Medical Association’s Declaration of Helsinki and good clinical practice, which has its origins in the Declaration of Helsinki”.

⁵⁶ Article 48 of the EU Regulation 2014.

⁵⁷ Article 43 of the EU Regulation 2014.

⁵⁸ Article 42 of the EU Regulation 2014.

⁵⁹ Article 55 of the EU Regulation 2014.

⁶⁰ Article 73 of the EU Regulation 2014.

⁶¹ Article 49 of the EU Regulation 2014.

⁶² Article 41 of the EU Regulation 2014.

Regarding the liability of the investigator and sponsor, in the EU Directive 2001, a clinical trial could be undertaken only if provision has been made for insurance or indemnity to cover the liability of the investigator and sponsor⁶³. However, the EU Regulation Proposal 2012 modified this obligatory insurance. Indeed, it considers that “clinical trials do not in all cases pose an additional risk to subjects compared to treatment in normal clinical practice” (European Commission, 2012). Consequently, where there is no additional risk, or where that additional risk is negligible, the European Commission considers that it is “not necessary to provide a specific damage compensation (be it an insurance or an indemnification) for the clinical trial” (European Commission, 2012). In these cases, the insurance coverage of the medical practitioner, the institution, or product liability insurance provides sufficient coverage⁶⁴. In cases where a clinical trial does pose an additional risk, the proposed Regulation obliges the sponsor to ensure compensation - be it through insurance, or through an indemnification mechanism. This shall help in particular **non-commercial sponsors** to obtain coverage for possible compensations. Indeed, these non-commercial sponsors have had, since the introduction of the **obligatory insurance/indemnity** with Directive 2001/20/EC, great difficulties to obtain compensation coverage (European Commission, 2012).

As a consequence, EU Regulation 2014 has followed the 2012 proposal. Article 76(1) “Damage compensation” states that Member States must ensure that systems for compensation for any damage suffered by a subject resulting from participation in a clinical trial conducted on their territory are in place in the form of insurance, a guarantee, or a similar arrangement that is equivalent as regards its purpose and which is appropriate to the nature and the extent of the risk. However, the Member States shall not require any additional use of the system from the sponsor for low-intervention clinical trials, if any possible damage that could be suffered by a subject resulting from the use of the investigational medicinal product in accordance with the protocol of that specific clinical trial on the territory of that Member State is covered by the applicable compensation system already in place⁶⁵. This last part shows that the regulation does not require a specific damage compensation for the clinical trial that do not pose additional risks such as low-intervention clinical trials.

3.2.4. Specific situations: pregnant woman, person deprived of their liberty or vulnerable persons

According to articles L.1121-5 to L.1121-8 of the Public Health Code, specific provisions exist for pregnant women, people deprived of their liberty and vul-

⁶³ Articles 3(f) and 6(h) of the EU Directive 2001.

⁶⁴ Id. Ibid.

⁶⁵ Article 76(3) of the EU Regulation 2014.

nerable persons. This emphasizes the reinforcement of the protection of their rights. Indeed, two additional conditions are laid out. First, for the above-mentioned persons, they can only participate in a biomedical research if the anticipated benefits for the individual subject to the trial justify the foreseeable risk. Regarding the pregnant woman, the anticipated benefits concern both the future mother and the child following Article L.1121-5 of the Public Health Code. Second, in case it does not benefit the individual subject, the clinical trial can still be engaged if it is justified by the anticipated benefits for other persons considered in the same situation and if this research could not be performed in another category of the population with a similar efficacy. In this case, the foreseeable risks and constraints of the research should be minimal. For example, in case of minors, if the biomedical research does not benefit the minor concerned, it should benefit other minors and the risks should be kept to a minimum according to Article L.1121-7 of the Public Health Code.

420

At a European level, specific provisions exist regarding vulnerable people in the assessment of the clinical trial. Indeed, where the subjects are minors⁶⁶, incapacitated subjects⁶⁷ or pregnant or breastfeeding women⁶⁸, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorization of a clinical trial on the basis of relevant expertise or after taking advice on clinical, ethical and psychosocial problems in the field concerned. Further, regarding the risk/benefit analysis, in order for a clinical trial to be conducted in the absence of direct benefit to the subject, the EU legislation requires that there are scientific grounds for expecting that participation in the clinical trial will produce: “[. . .] (ii) some benefit for the population represented by the minor”⁶⁹ (or incapacitated subject⁷⁰ or pregnant or breastfeeding women⁷¹) concerned and such a clinical trial will pose only minimal risk to, and will impose minimal burden on, the minor concerned in comparison with the standard treatment of the minor’s (or incapacitated subject or pregnant or breastfeeding women) condition.

3.2.5. The absence of financial consideration⁷²

(a) French regulatory framework

According to Article L.1121-11 of the Public Health Code, the biomedical research should not give rise to any direct or indirect financial consideration for the

⁶⁶ Article 10(1) of the EU Regulation 2014.

⁶⁷ Article 10(2) of the EU Regulation 2014.

⁶⁸ Article 10(3) of the EU Regulation 2014.

⁶⁹ Article 32 of the EU Regulation 2014.

⁷⁰ Article 31 of the EU Regulation 2014.

⁷¹ Article 33 of the EU Regulation 2014.

⁷² The discussion of economic compensation to a participant in a clinical trial raises also ethical questions which will not be discussed.

individual, except the reimbursement of the costs incurred and, when applicable, indemnity paid by the sponsor to compensate the constraints suffered. The Minister of health limits the amount perceived during one year. Further, as part of his missions, the Committees for the protection of the people assesses the amounts and the terms of compensation of participants. However, no such indemnity can be paid to vulnerable people⁷³ such as minors and legally protected individuals because of the risk that their state of health or their social status might influence their consent or because they might be influenced by exterior pressures⁷⁴.

(b) EU regulatory framework

Article 28 of the EU Regulation 2014 states that a “clinical trial may be conducted only where [...] (h) no undue influence, including that of a financial nature, is exerted on subjects to participate in the clinical trial”. If the wording has changed since the EU Directive 2001⁷⁵, the principle that a subject should not get any undue influence to participate in the clinical trial is maintained and some could even argue that it is broaden. Further, regarding specific populations such as minors, incapacitated subjects and pregnant or breastfeeding women, the regulation reaffirms that “no incentives or financial inducements are given to the subjects or their legally designated representatives, except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial”.⁷⁶

As a result, the regulatory framework, both in France and in Europe, does not provide free access to medicine after the clinical trial, once the market authorization for the drug is granted. Indeed, the subject cannot be compensated by having a “legitimate access” to the drug, free of charge.

3.2.6. Exchange of information

(a) French regulatory framework

According to Article L.1121-15 of the Public Health Code, the ANSM maintains a national database of biomedical research. For research on drugs, it transmits the information gathered on a list established by order of the Minister of Health to a managing body of the European base data. The ANSM shall establish and disseminate directories of authorized biomedical research, unless the promoter opposes it for legitimate reasons. At the request of patient asso-

⁷³ Pregnant women are exclude from this limitation.

⁷⁴ Article L.1121-11 Public Health Code.

⁷⁵ As mentioned in Article 4(d) of the EU Directive 2001: “no incentives or financial inducements are given except compensation”.

⁷⁶ Articles 32, 31 and 33 of the EU Regulation 2014.

ciations and users of the health system, the ANSM shall provide the relevant protocol elements included in the national database, after having informed the promoter that may oppose for legitimate reasons. However, the competent authority is not required to respond to abusive claims, especially when they are numerous, repetitive or systematic. Also, a national database identifies individuals who have no infection and who are volunteers to participate in biomedical researches.

(b) EU regulatory framework

One of the most important evolution, similar to the creation of the EU portal, is the creation of the EU database. According to Article 81, EMA shall, in collaboration with the Member States and the Commission, set up and maintain the EU database at Union level. The agency shall be considered to be the controller of the EU database and shall be responsible for avoiding unnecessary duplication between the EU database and the EudraCT⁷⁷ and Eudravigilance⁷⁸ databases. The EU database will contain the data and information submitted in accordance with this Regulation. The EU database is established to:

- enable cooperation between the competent authorities of the Member States concerned.
- facilitate the communication between sponsors and Member States concerned.
- enable citizens of the Union to have access to clinical information about medicinal products.

To this end all data held in the EU database will be in an easily searchable format, all related data shall be grouped together by way of the EU trial number, and hyperlinks will be provided to link together related data and documents held on the EU database and other databases managed by EMA.

The EU database will be publicly accessible unless, for all or part of the data and information contained therein, confidentiality is justified on any of the following grounds:

⁷⁷ Established in accordance with Directive n. 2001/20/EC, the European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials is the European clinical trials database of all clinical trials of investigational medicinal products with at least one site in the European Union commencing May 1 2004 or later.

⁷⁸ The European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance (Eudravigilance) is a web-based information system designed to manage information on safety reports launched by the EMA in December 2001. It is the European data processing network and management system for reporting and evaluation of suspected adverse reactions during the development of new drugs and for following the marketing authorisation of medicinal products. Since then, it has extended the system to allow commercial and non-commercial sponsors to report suspected unexpected serious adverse reactions (SUSAR) occurring during clinical trials electronically.

(a) protecting personal data in accordance with Regulation (EC) n. 45/2001;

(b) protecting commercially confidential information, in particular through taking into account the status of the marketing authorisation for the medicinal product, unless there is an overriding public interest in disclosure;

(c) protecting confidential communication between Member States in relation to the preparation of the assessment report;

(d) ensuring effective supervision of the conduct of a clinical trial by Member States.

The regulation states that no personal data of subjects participating in a trial will be publicly accessible. Further personal data will be collected in the EU database insofar as it is necessary for the purposes mentioned above.

Also, according to Article 37, irrespective of the outcome of a clinical trial, within one year from the end of a clinical trial in all Member States concerned, the sponsor shall submit to the EU database a summary of the results of the clinical trial. Further, Article 29 states that the subject must be informed that the summary of the results of the clinical trial and a summary presented in terms understandable to a layperson will be made available in the EU database, irrespective of the outcome of the clinical trial, and, to the extent possible, when the summaries become available.

Further, EMA shall set up and maintain an electronic database for the reporting which will be a module of the EU Database called the Eudravigilance database according to Article 84.

Finally, following Article 85, a Clinical Trials Coordination and Advisory Group (CTAG), composed of the national contact points is established to support the exchange of information between the Member States and the Commission on the experience acquired with regard to the implementation of this Regulation and to prepare recommendations on criteria regarding the selection of a reporting Member State.

3.2.7. French particularities

(a) The need to be affiliated to the social security

According to Article L.1121-11 of the Public Health Code, any biomedical research on an individual who is not affiliated to the French social security or beneficiary of such a system is prohibited. As a consequence, the French social security authority has the right to claim damages for the benefits paid or provided against the sponsor.

(b) The existence of a preliminary medical examination

According to Article L.1121-11 of the Public Health Code, persons likely to participate in biomedical research have a medical examination prior adapted to research. The results of this review are communicated directly or through the doctor of their choice.

(c) The prior site authorization

According to Article L.1121-13, the biomedical research can only be conducted in a location with adequate human, material and technical resources and adapted to fit the requirements of safety of the individuals. This site must be authorized for this purpose, for a specific period, when it comes to research conducted outside of health care settings as well as hospital services and any other place of practice of health professionals, when these studies require measures other than those they usually practice in the course of their professional activities or where such research is conducted on people with a distinct clinical condition for which the service has jurisdiction. This authorization is granted by the State representative in the region or by the Minister of Defense, if the place is within its authority.

Now that the regulatory framework both in France and in the European Union has been analyzed, some recommendations for a future Brazilian regulatory framework on clinical trials will be discussed.

III. LESSONS LEARNED AND RECOMMENDATIONS FOR THE FUTURE BRAZILIAN REGULATORY FRAMEWORK OF CLINICAL TRIALS

The recommendations can be categorized under two main objectives that need to be respected when elaborating a regulatory framework for clinical trials: the need for a competitive market (1) and the importance of protecting the rights of the individuals subject to clinical trials (2).

1. Recommendations to maintain the attractiveness of the Brazilian market

(1) Established a centralized and unified procedure of authorization with the national competent authority playing the central and leading role.

(a) All project must be centralized after approval by the ethics committees.

(b) Possibly distinguish the clinical trials depending on the foreseeable risk and adapt the procedure in consequence e.g. simplified procedure for interventional trial with minimal risk.

(2) Maintain the double review – scientific and ethical – with the ethics committees and the national competent authority.

- (3) Possibility of developing a specific framework for emergency situation.
 - (a) Conditioned situation.
 - (b) Falls within the regular framework once urgency situation over.
- (4) Establish a delay for review of the research project by the ethics committees and the national authority to avoid hampering of procedure.
 - (a) Possibility of adapting the delay to the different types of clinical trials.
 - (b) Including for urgency situation.

2. Recommendations to guarantee a high level of protection of the individual

- (1) Essential to maintain an authorization by the national competent authority to preserve the scientific assessment.
 - (a) During this process, the entire information regarding the clinical trial and the scientific data must be submitted.
 - (b) It has to be cumulative to the recommendation of the ethics committees.
- (2) Essential to maintain the opinion of the ethics committees.
 - (a) These recommendation need to be deliberative and normative. In the absence of a favorable opinion, the clinical trial cannot be engaged.
 - (b) Importance of keeping the ethics committees at a regional or local level to adapt to the specific context.
- (3) The evaluation of the research should be based on a benefice/risk assessment.
 - (a) Take into account the anticipated benefits to the individual and the society and the foreseeable risks to the individual and the society.
 - (b) Higher requirement should apply to vulnerable persons.
- (4) Maintain a high level of consent requirement.
 - (a) The consent given by the individuals should be informed, free and in writing.
 - (b) At any given time it could retrieve its consent.
 - (c) The level of information transmitted to the patients should be complete and understandable to the individual concerned.
 - (d) Higher requirements should be applied for vulnerable persons, where there consent, when possible, should be followed.
- (5) Establish a liability regime.

(6) As no intervention in humans is exempt from any risk, the framework should guarantee an indemnification for the individual.

(a) Should not exceed financial compensation.

(b) An obligatory insurance should protect the patients.

(7) A prior authorization of the research site should exist.

(8) Respect of the personal data should be fully guaranteed.

(9) Publication of the results of the clinical trial to increase transparency.

(10) Mandatory prior medical examination for the individual.

References

Burch, W.M.S., Russell, R.L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. London, Methuen. Retrieved from http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc

Declaration of Manila. (1981). Joint Project World Health Organization and the Council of the international organizations of medical sciences. *Proposed international directives for biomedical research involving human subject*.

European Commission. (2012). Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, 2012. Retrieved from http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf

France (2012). Sénat. Proposition de Résolution Européenne. *Sur les essais cliniques de médicaments et la transparence des mesures nationales de fixation des prix et d'admission au remboursement des médicaments*. Nov. 21, Avis n. 145. Retrieved from <http://www.senat.fr/leg/ppr12-145.pdf>

French Veterinary Academy. (2012). Human-Animal Relationships Commission. *Report on scientific research and animal experimentation – State of affairs*, May. (updated Apr. 2013). Retrieved from http://www.recherche-animale.org/sites/default/files/scientific_research_and_animal_experimentation_-_state_of_affairs.pdf

WMA – World Medical Association. (1964). *Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. (Lastly amended in October 2013). Retrieved from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>

_____. *Declaration of Tokyo - Guidelines for Physicians Concerning Torture and other Cruel, Inhuman or Degrading Treatment or Punishment in Relation to Detention and Imprisonment*. Retrieved from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/c18/>



Proteção a sujeitos humanos nos Estados Unidos: um modelo para o Brasil?

Michael J. Werner¹

¹ Advogado especializado em direito sanitário nos Estados Unidos.

I. INTRODUÇÃO

Extensas exigências regulatórias que regem a pesquisa ao redor do mundo são desenhadas para proteger os sujeitos humanos em ensaios clínicos. Derivadas dos códigos de ética internacionais criados desde a Segunda Guerra Mundial, as regras norte-americanas tratam de questões relativas ao consentimento esclarecido e revisão independente do protocolo dos ensaios. Orientações e práticas regulatórias também tratam de outras questões, tais como uso de placebos e conflitos de interesses financeiros. As regulações de proteção ao sujeito humano são aplicadas por várias agências federais e aceitas pelos pesquisadores e desenvolvedores de medicamentos como necessárias à proteção de pacientes e sujeitos de pesquisas, bem como para assegurar a precisão das pesquisas e a aceitação comercial dos produtos.

II. UM BREVE HISTÓRICO

Em 1974, o Congresso dos Estados Unidos criou a Comissão Nacional para Proteção dos Sujeitos Humanos de Pesquisas Biomédicas e Comportamentais (no original em inglês: National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research). Ela foi encarregada de identificar princípios éticos básicos que deveriam nortear a condução de pesquisas biomédicas e comportamentais envolvendo sujeitos humanos e de desenvolver diretrizes a serem seguidas para assegurar que estas pesquisas fossem realizadas de acordo com tais princípios. O raciocínio por trás da criação da Comissão era que, embora a pesquisa científica produzisse benefícios sociais substanciais, ela também poderia levantar questões éticas inquietantes.

A Comissão foi instruída a considerar: (a) os limites entre a pesquisa biomédica e comportamental e a prática aceita e rotineira da medicina; (b) o papel dos critérios de avaliação de risco-benefício na determinação da conveniência de pesquisas que envolvam sujeitos humanos; (c) diretrizes adequadas de seleção de sujeitos humanos para participação em tais pesquisas; e (d) a natureza e a definição do consentimento esclarecido em diferentes cenários de pesquisa (HHS, 1979).

O trabalho da Comissão foi fortemente influenciado pelo Código de Nuremberg e pela Declaração de Helsinque. O Código de Nuremberg foi um conjunto de padrões para o julgamento de médicos e cientistas que conduziram experimentos biomédicos em prisioneiros nos campos de concentração. Ele se tornou o protótipo de muitos códigos posteriores destinados a garantir que pesquisas envolvendo sujeitos humanos fossem realizadas eticamente.

A Declaração de Helsinque foi concebida em 1964 pela Associação Médica Mundial e ampliou o Código de Nuremberg. Significativamente, a Declaração incluiu o princípio de que protocolos de pesquisa devem ser desenvolvidos para pesquisas biomédicas envolvendo sujeitos humanos e que tais protocolos

devem ser submetidos à avaliação de um comitê independente especialmente designado. A atual versão da Declaração de Helsinque foi revisada mais recentemente em outubro de 2013 (WMA, 2013). O marco regulatório norte-americano de proteção ao sujeito humano foi acelerado devido aos protestos públicos resultantes da revelação do *Estudo de Sífilis Não Tratada em Homens Negros de Tuskegee*, realizado entre 1932 e 1972. Os pesquisadores recusaram penicilina aos sujeitos e, como resultado, muitos deles acabaram cegos, com doenças mentais ou mortos.

A Comissão percebeu que códigos e regras rígidos “muitas vezes são inadequados para cobrir situações complexas”; eles entram em conflito e, frequentemente, são difíceis de interpretar ou aplicar. Assim, a Comissão produziu o *Belmont Report* – um documento que descrevia princípios éticos mais amplos e fundamentais que seriam a base para que regras mais específicas pudessem ser formuladas, criticadas e interpretadas.

O *Belmont Report* é uma declaração de princípios e diretrizes éticos básicos a fim de ajudar na resolução de problemas éticos acerca da realização de pesquisas com sujeitos humanos. Ele não faz nenhuma recomendação específica de ação administrativa por parte do governo. Pelo contrário, a Comissão recomendava que o *Belmont Report* fosse adotado em sua totalidade, como uma declaração da política do Departamento de Saúde, Educação e Bem-estar.

O *Belmont Report* identificou três princípios éticos básicos:

- (1) Autonomia/respeito às pessoas: indivíduos devem ser tratados como agentes autônomos e ter o direito de escolher voluntariamente participar ou não de um ensaio clínico. Além disso, pessoas com autonomia reduzida têm direito à proteção especial.
- (2) Beneficência: a pesquisa (e os pesquisadores) não deve ser prejudicial, maximizando os possíveis benefícios e minimizando os possíveis malefícios.
- (3) Justiça: deve haver uma distribuição equitativa dos benefícios e riscos da pesquisa.

Esses princípios tornaram-se o alicerce das regulações norte-americanas que regem as pesquisas médicas e os ensaios clínicos com sujeitos humanos. Eles são aplicados por meio de uma série de políticas que permeiam as regulações governamentais. Por exemplo, a exigência regulatória do consentimento livre e esclarecido garante que os sujeitos de pesquisas tenham a oportunidade de decidir participar de um ensaio, que eles recebam informações precisas, compreensíveis e verdadeiras sobre os riscos e benefícios da participação, e que a pesquisa só possa prosseguir se a concordância de participar for voluntária – sem coação e influência indevida. Outro ponto importante é que os sujeitos de pesquisas têm o direito de se retirar do estudo a qualquer momento.

Além disso, as regulações dos Estados Unidos exigem que comitês independentes (no original em inglês: Institutional Review Boards) façam avaliações cuidadosas sobre os riscos e benefícios das pesquisas antes do início de um projeto e que se certifiquem de que a pesquisa possa ser justificada com base em um perfil de risco-benefício favorável.

III. SUPERVISÃO REGULATÓRIA PARA ASSEGURAR A PROTEÇÃO DOS SUJEITOS HUMANOS

Os princípios éticos proclamados no *Belmont Report* foram codificados em regulações que regem os ensaios clínicos nos Estados Unidos. Pesquisas financiadas por órgãos do governo norte-americano – como os Institutos Nacionais de Saúde (no original em inglês: National Institutes of Health – NIH) – são regidas por regulamentos encontrados no Título 45, parte 46 do Código de Regulações Federais (no original em inglês: Code of Federal Regulations – CFR¹). Essas regras abordam questões relativas ao consentimento esclarecido, revisão independente de protocolos de ensaios e compromissos de conformidade.

As regras aplicam-se a pesquisas com sujeitos humanos e definem: (a) **pesquisa** é definida como “uma investigação sistemática, incluindo desenvolvimento, ensaio e avaliação de pesquisa, projetada para desenvolver ou contribuir com o conhecimento generalizável”; (b) **pesquisa sujeita à regulação** abrange as atividades de pesquisa sobre as quais um departamento ou agência federal tem responsabilidade específica de regular como atividades de pesquisa (por exemplo, os requerimentos de Novos Medicamentos Investigacionais [no original em inglês: Investigational New Drug Applications – IND] – administrados pela agência reguladora de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos, no original em inglês: Food and Drug Administration – FDA); e (c) **sujeito humano** significa “um indivíduo vivo sobre quem o investigador que conduz a pesquisa obtém (1) dados por meio de intervenção ou interação com o indivíduo ou (2) informações privadas identificáveis”².

Elas foram adotadas por 15 agências federais e são conhecidas como *The Common Rule*. Cada agência é responsável por fazer cumprir a *Common Rule* relacionada à pesquisa que financia, embora o Escritório de Proteção à Pesquisa Humana (no original em inglês: Office of Human Research Protection – OHRP) do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (no original em inglês: Department of Health and Human Services – HHS) seja a principal agência de

¹ USA. Code of Federal Regulations. *Title 45. Public Welfare. Department of Health and Human Services. Part 46. Protection of human subjects.* Recuperado de <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpregulations.pdf>

² Título 45, Parte 46.102 do Code of Federal Regulations.

execução. O OHRP tem jurisdição exclusiva para executar as regras de proteção ao sujeito humano em pesquisas financiadas pelos NIH ou em pesquisas realizadas em instituições financiadas pelos institutos de saúde.

O regulamento descrito no Título 45, parte 46(A) do CFR contém o conjunto básico de proteções a todos os sujeitos humanos de pesquisas realizadas ou apoiadas pelo HHS. O princípio do *Belmont Report* de proteger populações especiais foi codificado em seções subsequentes: (a) subparte B que dispõe proteções adicionais para mulheres grávidas, fetos humanos e recém-nascidos envolvidos em pesquisas; (b) subparte C que dispõe proteções adicionais pertinentes a pesquisas biomédicas e comportamentais envolvendo prisioneiros como sujeitos; e (c) subparte D que trata das proteções adicionais para crianças envolvidas em pesquisas como sujeitos.

A FDA aplica as normas de proteção ao sujeito humano em investigações (ensaios) clínicas elaboradas para a aprovação de um medicamento, produto biológico ou equipamento médico. Estas normas definem: (a) **investigação clínica**: este termo é usado nas regulações da FDA; o sinônimo dele na *Common Rule* é **pesquisa**. Significa qualquer experimento que envolva um produto em estudo e um ou mais sujeitos humanos e que deva cumprir as exigências para requerimento prévio da FDA ou cujos resultados devam ser apresentados posteriormente à FDA ou retidos para inspeção pela agência, como parte de um requerimento de pesquisa ou permissão de comercialização³. E (b) **sujeito humano** como um indivíduo que é ou se torna participante de uma pesquisa, como receptor de um produto em teste ou como controle. Um sujeito pode ser um indivíduo saudável ou um paciente⁴.

Tanto as regulações da FDA como a *Common Rule* estabelecem exigências para o consentimento esclarecido, listadas no Título 21, parte 50, subparte B do CFR e que são praticamente iguais àquelas definidas no Título 45, parte 46 do CFR, aplicadas a pesquisas realizadas por receptores de verbas federais, inclusive beneficiados do NIH.

As regras da FDA impõem uma série de exigências para os promotores da pesquisa, começando pela que afirma que nenhum pesquisador pode envolver um ser humano como sujeito em uma pesquisa sem que este pesquisador tenha obtido um consentimento esclarecido legalmente efetivo do sujeito⁵.

³ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Part 50 - Protection of human subjects. Subpart A General Provisions. Sec. 50.3. Definitions.* Recuperado de <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=50.3>

⁴ Id. *Ibid.*

⁵ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I – Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Part 50 - Protection of human subjects. Subpart A General Provisions. Sec. 50.20 General requirements for informed consent.* Recuperado de <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=50.20>

Ao buscar o consentimento esclarecido, o pesquisador deve fornecer ao sujeito, entre outros itens:

- declaração sobre os objetivos da pesquisa, a duração esperada da participação do sujeito e uma descrição dos procedimentos a serem seguidos;
- descrição de qualquer risco ou desconforto previsível;
- aviso de que o sujeito pode se retirar do ensaio a qualquer momento, por qualquer motivo;
- informações de contato no caso de dano relacionado com a pesquisa; e
- salvaguardas adicionais aplicáveis a sujeitos que são crianças⁶.

Tanto a FDA como a *Common Rule* exigem o documento de consentimento esclarecido, assinado e datado pelo sujeito.

432

Além disso, as regras da FDA sob o Título 21, parte 312 do CFR (Normas INH) exigem a manifestação das preocupações relativas à segurança de produtos experimentais em ensaios clínicos antes do início dos ensaios. Uma vez que um ensaio começa, as exigências de notificação incluem:

- notificação imediata por parte dos pesquisadores para o promotor sobre qualquer evento adverso grave, esteja ou não relacionado ao medicamento;
- notificação à FDA de suspeitas de reações adversas fatais ou que ameacem a vida, assim que o promotor receber tal informação; e
- notificação à FDA de quaisquer riscos graves potenciais aos pacientes, incluindo suspeitas de reações adversas graves e inesperadas e descobertas de outros estudos humanos ou animais.

A FDA tem o poder de ordenar a suspensão ou interrupção de qualquer ensaio clínico se os pacientes estiverem em risco⁷.

De forma semelhante, instituições regidas pelo órgão de proteção à pesquisa humana – OHPR – devem:

- ter procedimentos escritos para assegurar a notificação imediata de qualquer problema inesperado aos Conselhos Institucionais de Revisão

⁶ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 – Food and Drugs. Chapter 1 – Food and Drug Administration Department of Health and Human Services*. Part 50 - Protection of human subjects. Subpart A – General Provisions. Sec. 50.25 Elements of informed consent. Recuperado de <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=50.25>

⁷ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter 1 Food and Drug Administration Department of Health and Human Services*. Part 312 - Investigational New Drug Application. Subpart C -Administrative Actions. Sec. 312.42 Clinical holds and requests for modification. Recuperado de <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=312.42>

(no original em inglês: Institutional Review Boards – IRB) e aos órgão institucionais competentes;

- em casos de pesquisas cobertas por um compromisso de conformidade com todas as agências federais que fazem parte do escritório nacional, notificação imediata, ao OHRP, de quaisquer problemas inesperados que envolvam riscos aos sujeitos; e
- se um IRB suspender ou encerrar a aprovação de uma pesquisa, notificação imediata da decisão ao pesquisador e aos órgãos institucionais competentes⁸.

Embora existam agências regulatórias federais que desenvolvem e executam regulações para proteger sujeitos humanos em pesquisas, a revisão de protocolos individuais de pesquisa e a responsabilidade de assegurar a proteção dos sujeitos humanos recaem sobre os IRBs. Apesar de a maioria dos conselhos serem associados a instituições de pesquisa, alguns deles são entidades privadas.

As leis federais regulamentam a composição e as responsabilidades dos conselhos de revisão, que são obrigados a se registrar junto ao governo federal⁹. No entanto, é o IRB – não uma agência nacional, federal – que revisa os protocolos de pesquisa e os documentos de consentimento esclarecido e assume outras responsabilidades de supervisão.

As regulações da FDA e a *Common Rule* também estabelecem requisitos que regem as responsabilidades e a composição dos IRBs. Por exemplo, de acordo com o Título 21, parte 56 do CFR, cada IRB que revisa investigações clínicas reguladas pela FDA e cada IRB que revisa investigações clínicas cujo objetivo é dar suporte a requerimentos de pesquisa ou autorização de comercialização para produtos regulados pela FDA deve se registrar junto à agência. De forma semelhante, segundo o Título 45, parte 46, subparte E do CFR, os IRBs devem se registrar junto ao OHRP antes que possam ser designados em um compromisso de conformidade com as regulações de sujeitos humanos e precisam ser autorizados a revisar uma pesquisa proposta por uma instituição.

IV. DISCUSSÃO DE QUESTÕES ÉTICAS ESPECÍFICAS

1. Selecionando determinados tipos de pesquisa

A abordagem brasileira relativa à vigilância da proteção de sujeitos humanos é um tanto diferente da norte-americana. Conforme definido pela Resolução

⁸ Título 45, Parte 46 do Code of Federal Regulations.

⁹ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Part 56 – Institutional Review Boards*. Recuperado de <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=56> e Título 45, 46.108, do Code of Federal Regulations.

nº 196/1996¹⁰ do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e regulamentado pelas Resoluções nºs 446/2011¹¹ e 466/2012¹² do CNS, órgãos regionais de apreciação dentro das instituições de pesquisa (chamados de Comitês de Ética em Pesquisa - CEPs) têm a autoridade primeira e original de revisar protocolos de pesquisa, a fim de assegurar a conformidade com as proteções ao sujeito humano. Porém, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) tem jurisdição exclusiva sobre pesquisas relativas a tecnologias novas e potencialmente controversas, tais como aquelas que envolvem organismos geneticamente modificados e células-tronco embrionárias.

No geral, isso não é consistente com a legislação dos EUA e, por diversas razões, a FDA raramente adota essa prática. Embora ao longo da história da regulação de pesquisas nos EUA tenha havido situações que pediram maior vigilância ética de novas tecnologias, frequentemente essas regras tornam-se problemáticas. Por exemplo, em 1974, o Congresso criou o Comitê Consultivo sobre DNA Recombinante (no original em inglês: Recombinant DNA Advisory Committee - RAC) para revisar publicamente todos os protocolos relativos à pesquisa de transferência de genes. A lógica era a de que essas pesquisas eram novas, potencialmente arriscadas e controversas.

Isso era verdade em 1974. Entretanto, uma vez que um órgão de vigilância e regras especiais são criados, pode ser muito difícil extingui-los. Embora a tecnologia de transferência de genes seja amplamente utilizada e estudada há quase 40 anos, o RAC ainda funciona da mesma maneira que em 1974, apesar da experiência e da compreensão maiores sobre os riscos e benefícios de tal tecnologia, obtidas em décadas de estudo por pesquisadores, IRBs e FDA. Vários grupos da indústria e de pesquisa têm há muito clamado pela eliminação do RAC ou pela modificação de suas responsabilidades (Breakefield, 2012, p. 1007). Finalmente, em maio de 2014, Francis Collins, Diretor do NIH, anunciou que as responsabilidades do RAC serão alteradas, a fim de serem consistentes com os desenvolvimentos regulatórios (NIH, 2014).

Assim, o Brasil deveria considerar essa experiência e proceder com cautela ao manter políticas criadas para selecionar pesquisas sobre novas tecnologias submetidas a um tratamento ético e regulamentar específico.

¹⁰ Brasil. (1996, 16 de outubro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução nº 196. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, (201), 21.082-5, Seção 1.

¹¹ Conselho Nacional de Saúde. (2011, 11 de agosto). Resolução nº 446. Recuperado de <http://www.conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso446.DOC>

¹² Brasil. (2012, 12 de dezembro). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução RE nº 466. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, (112), 59-61, de 13 de junho de 2013, Seção 1. Recuperado de <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

2. Conflito de interesses financeiros

O conflito de interesses financeiros é uma questão particularmente importante para as autoridades, a mídia e o público nos Estados Unidos. Grandes grupos da indústria, tais como o Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) e a Advanced Medical Technology Association (AdvaMed), desenvolveram e publicaram Códigos de Conduta que aconselham seus membros sobre as melhores práticas para tratar e administrar potenciais conflitos de interesses.

Conforme apontado, as regulações da FDA exigem a divulgação de arranjos financeiros entre pesquisadores e promotores¹³. Em 2011, o HHS publicou uma regulação revisada a respeito dos conflitos de interesses financeiros. O departamento “estabelece padrões que dão uma expectativa razoável de que o desenho, a conduta e os relatórios de pesquisas realizadas sob concessão do NIH ou acordos cooperativos estarão livres de influências resultantes dos conflitos de interesses financeiros por parte dos pesquisadores” (NIH, 2011). Esta regulação trata da divulgação dos interesses financeiros e das políticas das instituições para lidar com tais conflitos. As instituições financiadas pelo NIH devem seguir essas regras.

Além disso, nos Estados Unidos, comitês consultivos federais fornecem recomendações formais de normas às agências federais. Os comitês são compostos por indivíduos que têm conhecimento na matéria, mas há limitações sobre quem pode participar com base nas políticas de conflito de interesses. A FDA garante o máximo de transparência possível, mas a agência deve seguir as regras adotadas pelo Congresso. A decisão sobre se um especialista pode ou não participar de um órgão consultivo da FDA é tomada por uma equipe de advogados, que aconselham a agência.

O interesse e a preocupação do governo federal sobre as relações financeiras entre empresas de ciência biológica, pesquisadores e médicos são tão significativos, que o Congresso aprovou uma lei que trata especificamente dessa questão. A lei sobre pagamentos de médicos (no original em inglês: Physician Payment Sunshine Act) foi incluída na lei sobre cuidado acessível (original em inglês: Affordable Care Act), aprovada em 2010. As relevantes disposições exigem que fabricantes de medicamentos, dispositivos, insumos biológicos e suprimentos médicos cobertos por programas estatais notifiquem o governo sobre todas as **transferências de valores** (tais como brindes, subvenções, refeições etc.) feitas para médicos. Essas informações são tornadas públicas em uma base de dados na *internet*.

¹³ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services*. Sec. 54.4 Certification and disclosure requirements. Recuperado de <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=54.4>

Não parece que as leis ou regulações brasileiras abordem tais questões. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) deveria rever os princípios descritos no Código de Conduta da Interfarma (Interfarma, 2012) a fim de compreender melhor a posição da indústria e deveria pensar em desenvolver diretrizes oficiais semelhantes em relação ao conflito de interesses.

Ressalta-se que a lei norte-americana em geral não proíbe relações financeiras entre a indústria e os pesquisadores. Pelo contrário, as leis e regulações geralmente buscam identificar, abordar e gerenciar essas relações para evitar a parcialidade ou a aparência de parcialidade.

Além disso, os conselhos de revisão norte-americanos geralmente são responsáveis por administrar essas questões no contexto dos ensaios clínicos e devem, eles próprios, ter políticas sobre os potenciais conflitos entre seus membros. Esta seria uma consideração apropriada para os CEPs, e o Brasil deveria pensar em desenvolver diretrizes semelhantes.

3. Uso de placebos

Ensaio controlado com placebos permitem que os pesquisadores avaliem de maneira confiável a segurança e a eficácia de um tratamento experimental, ao mesmo tempo minimizando o número necessário de participantes expostos ao tratamento. O uso de placebo é aceito, e muitas vezes encorajado, pela política norte-americana. De acordo com a FDA, embora diversos tipos de metodologias para ensaios controlados e randomizados possam ser úteis aos pesquisadores e reguladores, o experimento randomizado, duplo-cego e placebo-controle tornou-se o padrão pelo qual a maioria dos métodos experimentais é julgada e, muitas vezes, é citado como o padrão **de ouro** para a metodologia de ensaios clínicos (FDA – Food and Drug Administration. *FDA and clinical trials: a short history*).

Isso porque tais ensaios são a maneira mais rigorosa de determinar a relação de causa e efeito entre o tratamento e um resultado. Outros modelos de estudo podem, por exemplo, detectar associações entre uma intervenção e um resultado, mas não conseguem excluir a possibilidade de que a associação foi causada por um terceiro fator ligado tanto à intervenção quanto ao resultado¹⁴. A FDA codificou esses conceitos no Título 21, 314 do CFR, que pede – e define as características de – “estudos adequados e bem controlados” para demonstrar se há evidências substanciais que apoiem a alegação de efetividade de um novo medicamento.

¹⁴ “A distribuição randômica não garante diferenças sistemáticas entre grupos de intervenção em fatores, conhecidos ou desconhecidos, que possam afetar os resultados, enquanto que o duplo-cego garante que as ideias pré-concebidas dos sujeitos e pesquisadores não influenciem sistematicamente na avaliação dos resultados” (Sibbald, Roland, 1998).

A agência publicou diretrizes nas quais descreve o valor de se utilizar grupo-controle com placebo em ensaios, especialmente para minimizar as influências dos pesquisadores e dos sujeitos (ICH, 2001).

Embora a FDA reconheça que haja questões éticas em certas circunstâncias, ela apresenta mecanismos para tratar dessas questões. De acordo com o guia,

[quando] um tratamento é testado para uma doença para a qual nenhum tratamento efetivo é conhecido, normalmente não há problema ético algum em um estudo que compare o novo tratamento com o placebo. Porém, o uso de grupo-controle com placebo pode gerar problemas de ética, aceitabilidade e exequibilidade quando um tratamento efetivo está disponível para a doença estudada em um ensaio proposto. Em casos em que um tratamento disponível reconhecidamente previne danos graves, tais como morte ou morbidade irreversível na população do estudo, geralmente é inadequado utilizar o grupo-controle com placebo. Há eventuais exceções, porém, tais como os casos em que a terapia padrão tem uma toxicidade tão severa, que muitos pacientes se recusaram a recebê-la. Em outras situações, quando não há dano grave, em geral é considerado ético pedir que pacientes participem de um ensaio de grupo-controle com placebo, mesmo que eles venham a sentir desconforto com o resultado, uma vez que o cenário é de não coerção e que os pacientes são completamente informados sobre as terapias disponíveis e as consequências de postergar o tratamento (ICH, 2001).

O uso do placebo como comparador aceitável para novos tratamentos testados em ensaios clínicos também é reconhecido e abordado pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (no original em inglês: Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) (CIOMS, 2002) e pelo Guia E-10, intitulado *Escolha do Grupo de Controle e Questões Afins em Ensaios Clínicos* (no original em inglês: *Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials* – ICH) (ICH, 2000), da Conferência Internacional para Harmonização (ICH).

Historicamente, a Conep tem sido relativamente relutante em aceitar o uso de placebos em ensaios clínicos. Dessa forma, a visão da comissão está mais próxima da perspectiva da Declaração de Helsinque, que adotou linguagem interpretada para proibir e para restringir severamente o uso de placebos.

Essa posição é inconsistente com as regulações dos EUA, bem como com o documento *Boas Práticas Clínicas: Guia Consolidado* (no original em inglês: *Good*

Clinical Practice: Consolidated Guidance – ICH-GCP (ICH, 1996), – elaborado pela ICH em um esforço conjunto de agências de aprovação de medicamentos da Europa, dos Estados Unidos e do Japão e de organizações comerciais farmacêuticas, e adotado por agências regulatórias desses países. O documento da ICH refere-se explicitamente ao uso de placebo em ensaios clínicos.

Na verdade, a FDA publicou uma regulação em 2008 afirmando que os princípios da Declaração de Helsinque não mais se aplicariam e que usaria o ICH-GCP. Especificamente, a regulação mudou as regras da agência relativas à aceitação de estudos clínicos estrangeiros não realizados pelo requerimento non-IND (no original em inglês: non-IND foreign clinical study) como suporte para um IND ou requerimento para aprovação de comercialização de um medicamento ou produto biológico. A norma final substituiu a exigência de que tais estudos sejam realizados de acordo com princípios éticos afirmados na Declaração de Helsinque (WMA, 2013), pela exigência de que os estudos sejam realizados segundo as boas práticas clínicas (BPC), incluindo revisão e aprovação por um comitê de ética independente (FDA, 2008).

O preâmbulo da regulação articula as razões da agência para a nova norma

[a] exigência de se realizar estudos de acordo com BPC irá assegurar que esses estudos estrangeiros serão realizados de maneira comparável com o que é exigido dos estudos nacionais realizados com um IND. Também concordamos que os princípios da Declaração refletem-se no conceito de BPC codificado na Seção 312.120 (a)(1)(i). Também concordamos com a afirmação de que a aplicação do padrão de BPC protegerá sujeitos humanos ao mesmo tempo em que aumentará a qualidade e a integridade dos dados gerados nesses estudos estrangeiros (FDA, 2008).

As disposições sobre BPC exigem que o desenho, a realização, o desempenho, a monitorização, a fiscalização, o registro, a análise e o relatório de ensaios clínicos sejam feitos de forma a “assegurar que os dados e resultados reportados sejam confiáveis e precisos, e que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio sejam protegidos”. Elas abordam especificamente a revisão independente de protocolos e exigem consentimento esclarecido “dado livremente”¹⁵.

¹⁵ Título 21, 312.120(a)(1)(i) do CFR. USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Part 312 - Investigational New Drug Application. Subpart F –Miscellaneous. Sec. 312.120 Foreign clinical studies not conducted under an IND.* Recuperado de <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.120>

Potenciais questões científicas, regulatórias e éticas associadas ao uso de placebo ou de qualquer comparador adequado devem ser avaliadas cuidadosamente por promotores e reguladores, no contexto de cada ensaio. Quando uma terapia comprovadamente efetiva existir e o uso de placebo como comparador for cientificamente necessário e eticamente aceitável, pode ser interessante, em alguns casos, abordar isso no protocolo. Pontos que devem ser tratados incluem as razões para a escolha de placebo como comparador único ou adicional adequado, as potenciais consequências para os participantes no braço da pesquisa que usa placebo de não receber uma terapia comprovadamente efetiva (quando o placebo é usado como único comparador) e quais salvaguardas serão fornecidas (*e.g.*, medicação de resgate, projeto de retirada randômica com critérios de descontinuação de pacientes, equipe de monitorização de dados e segurança).

Ao contemplar políticas de proteção de sujeitos humanos, a Anvisa e a Conep deveriam levar em consideração que a relutância em aceitar ensaios com controle de placebo pode impactar a capacidade de o Brasil beneficiar-se da inclusão de programas multinacionais de desenvolvimento clínico com promotores estrangeiros. Isso significa que os pacientes podem perder acesso a novos medicamentos que sejam inovadores e benéficos. A Conep deveria considerar a lógica dos padrões ICH-GCP, harmonizados internacionalmente, quando revisar suas políticas.

4. Benefícios pós-ensaio

A obrigação ética, se houver, de um promotor prover acesso a tratamento experimental após o ensaio clínico ser concluído é uma questão importante há tempos. O termo **acesso pós-ensaio** é vastamente utilizado para conotar uma ampla gama de possibilidades de fornecer acesso continuado a intervenções de estudo uma vez que o ensaio terminar. Uma interpretação exige que o promotor forneça acesso continuado à(s) intervenção(ões) para pessoas listadas no ensaio clínico e que se beneficiaram dele (*e.g.*, para preencher a lacuna entre o fim do ensaio e o momento em que o produto experimental entra no mercado, ou indefinidamente). A *Common Rule* norte-americana aborda tangencialmente o que acontece após o término de um projeto de pesquisa, ao exigir que os participantes da pesquisa sejam informados antecipadamente sobre quais benefícios (na forma de intervenção médica comprovadamente efetiva), se houver, serão providenciados, caso os sujeitos sofram danos durante a pesquisa.

Essa questão é particularmente proeminente para os estudiosos norte-americanos quando ensaios clínicos são realizados no mundo em desenvolvimento e o acesso a produtos experimentais tem o potencial de salvar vidas. Em 2001, o relatório da Comissão Consultiva Nacional em Bioética dos Es-

tados Unidos (no original em inglês: National Bioethics Advisory Commission) recomendou que, para ensaios internacionais, “sempre que possível, previamente ao início da pesquisa, acordos sejam negociados pelas partes relevantes a fim de disponibilizar intervenção efetiva ou outros benefícios da pesquisa para o país anfitrião após o estudo ser concluído” e “pesquisadores e promotores de ensaios clínicos devem fazer esforços razoáveis e de boa-fé antes do início do ensaio para assegurar, na sua conclusão, acesso continuado de todos os participantes a intervenções experimentais necessárias que foram comprovadamente efetivas para os participantes” (Bioethics Research Library Georgetown University).

As primeiras versões da Declaração de Helsinque pediam benefícios pós-ensaio para sujeitos de pesquisa, afirmando que “à conclusão do estudo, cada paciente que participou dele deve ter assegurado o acesso aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos comprovados e identificados pelo estudo”. Essa disposição foi modificada em 2008 para afirmar que “à conclusão do estudo, pacientes que participaram do estudo têm o direito de serem informados sobre seus resultados e de compartilhar quaisquer benefícios que resultem dele, como, por exemplo, o acesso a intervenções identificadas no estudo como benéficas ou a outros cuidados e benefícios adequados”. O guia ICH-GCP não exige benefícios pós-ensaio e apenas afirma que “durante e após a participação de um sujeito em um ensaio, o pesquisador/instituição deve assegurar que cuidados médicos adequados sejam fornecidos a este sujeito por quaisquer eventos adversos, incluindo valores de significância médica, relacionados com o ensaio”.

Não se sabe com que frequência benefícios pós-ensaio são fornecidos por empresas norte-americanas em pesquisas nacionais e internacionais. Nem as políticas da AdvaMed nem as da PhRMA nem as regulações norte-americanas exigem que seus membros forneçam medicamentos de uso experimental após ensaios. As regulações da FDA não exigem o fornecimento de benefícios após um ensaio. Conforme mencionado, a FDA tem se recusado especificamente a utilizar a Declaração de Helsinque e dado preferência às diretrizes do ICH-GCP. Isso representa um consenso nos Estados Unidos de que promotores não devem ter a obrigação de fornecer acesso a produtos pós-ensaio (eles têm a opção de negociar benefícios pós-ensaio). A razão ética por trás dessa política reside no fato de que dar acesso a um produto pós-ensaio poderia ser uma influência indevida para a participação de sujeitos. A exigência de acesso pós-ensaio também é vista como impraticável e foi rejeitada pela FDA.

A fim de ser consistente com os padrões internacionais, tais como a legislação norte-americana e o ICH-GCP, o Brasil deveria considerar modificar suas políticas, para que a Conep estimule arranjos negociados para benefícios pós-ensaio, sem exigi-los.

Referências

- Bioethics Research Library Georgetown University. *Executive summary*. Recuperado de <https://bioethicsarchive.georgetown.edu/nbac/clinical/ExecSum.pdf>
- Breakefield, Xandra O. (2012). Refocus the Recombinant DNA Advisory Committee. *Nature Medicine* 18 (7), 1007. Published online 06 July 2012.
- CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences. (2002). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva 2002. Recuperado de http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf
- FDA – Food and Drug Administration. (2008, April). Human subject protection; foreign clinical studies not conducted under an investigational new drug application. *Federal Register*, 73 (82), 22800-22816
- _____. *FDA and clinical trials: a short history*. Recuperado de <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Overviews/ucm304485.htm>
- HHS – U.S. Department of Health & Human Services. (1979). Office of the Secretary. *Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April. Recuperado de <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>
- ICH. (1996). *Guideline For Good Clinical Practice E6 (R1)*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Current Step 4 version dated 10 June. Recuperado de http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf
- _____. (2000). *Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Current Step 4 version dated 20 July. Recuperado de http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf
- _____. (2001). *Guidance for Industry: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials*. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), May. Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073139.pdf>
- Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (2012). *Code of Conduct*. Recuperado de http://www.ifpma.org/fileadmin/content/About%20us/2%20Members/Associations/Code-Brazil/Brazil_-_Interfarma_Code_of_Conduct_2012_-_English_version.pdf
- NIH – National Institutes of Health. (2011). Frequently Asked Questions. *Responsibility of Applicants for Promoting Objectivity in Research for which PHS Funding is Sought* (42 CFR Part 50 Subpart F) applicable to grants and cooperative agreements (2011 Revised Regulations). Recuperado de http://grants.nih.gov/grants/policy/coi/coi_faqs.htm

- Proteção a sujeitos humanos nos Estados Unidos: um modelo para o Brasil?

NIH – National Institutes of Health. (2014). Statement by the NIH Director on the IOM report addressing the role of the Recombinant DNA Advisory Committee in oversight of clinical gene transfer protocols. May 22. Recuperado de http://www.nih.gov/about/director/05222014_statement_iom_rac.htm

Sibbald, B., Roland, M. (1998). Understanding controlled trials: why are randomised controlled trials important? *BMJ*, 316 (7126), 201

WMA – World Medical Association. (2013). *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Recuperado de <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>



Human subject protections in the United States: a model for Brazil?

Michael J. Werner¹

¹ Lawyer specialized in health law, United States.

I. INTRODUCTION

Extensive regulatory requirements governing research throughout the world are designed to protect human subjects in clinical trials. Derived from international ethics codes created since World War II, the US rules primarily address issues related to informed consent and independent review of the trial protocol. Regulatory guidance and practices also address other issues such as use of placebos and financial conflict of interest. Human subject protection regulations are enforced by several different federal agencies and are accepted by researchers and drug developers as necessary to protect patients and research subjects, as well as to ensure accurate research and commercial acceptance of products.

II. A BRIEF HISTORY

In 1974, the United States Congress created the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. It was charged with identifying basic ethical principles that should underlie the conduct of biomedical and behavioral research involving human subjects and to develop guidelines that should be followed to assure that research is conducted in accordance with those principles. The underlying rationale for the creation of the Commission was that while scientific research has produced substantial social benefits, it also can raise some troubling ethical questions.

The Commission was directed to consider: (a) the boundaries between biomedical and behavioral research and the accepted and routine practice of medicine; (b) the role of assessment of risk/benefit criteria in the determination of the appropriateness of research involving human subjects; (c) appropriate guidelines for the selection of human subjects for participation in such research; and (d) the nature and definition of informed consent in various research settings (HHS, 1979).

The Commission's work was heavily influenced by the Nuremberg Code and the Declaration of Helsinki. The Nuremberg Code was a set of standards for judging physicians and scientists who had conducted biomedical experiments on concentration camp prisoners. It became the prototype of many later codes intended to assure that research involving human subjects would be carried out in an ethical manner.

The Declaration of Helsinki was developed in 1964 by the World Medical Association, and expanded upon the Nuremberg Code. Significantly, the Declaration included a principle that research protocols must be developed for biomedical research involving human subjects, and those protocols must be subject to the review of a specially appointed independent committee. The current version of the Declaration of Helsinki was recently revised in Octo-

ber 2013 (WMA, 2013). U.S. legal framework for human subject protections was hastened along by the public outcry resulting from the uncovering of the government-funded *Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male*, which ran from 1932-1972. As a result of the investigators' withholding of penicillin from the subjects, many ended up blind, mentally ill or dead.

The Commission felt that rigid codes "often are inadequate to cover complex situations"; they come into conflict, and they are frequently difficult to interpret or apply. Thus, the Commission produced the *Belmont Report* – a document that described the broader and more fundamental ethical principles that would provide a basis on which specific rules may be formulated, criticized and interpreted.

The *Belmont Report* is a statement of the basic ethical principles and guidelines to assist in resolving the ethical problems surrounding the conduct of research with human subjects. It did not make specific recommendations for administrative action by the government. Rather, the Commission recommended that the *Belmont Report* be adopted in its entirety, as a statement of the Department of Health Education and Welfare's policy.

The *Belmont Report* identified three basic ethical principles:

- (1) Autonomy/respect for persons: individuals should be treated as autonomous agents and have the right to voluntarily choose whether or not to participate in a clinical trial. In addition, persons with diminished autonomy are entitled to special protection.
- (2) Beneficence: research (and researchers) should do no harm while maximizing the possible benefits of research and minimizing any possible harms.
- (3) Justice: there should be an equitable distribution of the benefits and risks of research.

These principles became the foundation for US regulations that govern medical research and clinical trials with human subjects. They are applied through a series of policies that run through government regulations. For example, the regulatory requirement of voluntary informed consent ensures that research subjects are given the opportunity to decide whether to participate in a trial, that they are provided accurate, understandable, and truthful information about the risks and benefits of participation, and that the research is only allowed to proceed if the agreement to participate is voluntarily given – free of coercion and undue influence. Importantly, research subjects also have the right to withdraw from the study at any time.

In addition, regulations in the US require that independent committees (Institutional Review Boards) make careful assessments of the risks and benefits of research prior to commencement of a research project, and ensure the research can be justified on the basis of a favorable risk/benefit profile.

III. REGULATORY OVERSIGHT TO ENSURE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS

The ethical principles enunciated in the Belmont Report were codified in US regulations governing clinical trials. Research that is funded by a US government agency – such as the National Institutes of Health (NIH) – is governed by regulations found at Title 45, Part 46 of the Code of Federal Regulations (CFR¹). These rules address issues relating to informed consent, independent review of trial protocols, and assurances of compliance.

The rules apply to human subjects research: (a) **research** is defined as “a systematic investigation, including research development, testing and evaluation, designed to develop or contribute to generalizable knowledge”; (b) **research subject to regulation** encompasses those research activities for which a federal department or agency has specific responsibility for regulating as a research activity, (for example, Investigational New Drug – IND – requirements administered by the Food and Drug Administration – FDA); and (c) **human subject means** “a living individual about whom an investigator conducting research obtains (1) data through intervention or interaction with the individual, or (2) identifiable private information”².

They have been adopted by 15 federal agencies and are known as The Common Rule. Each agency is responsible for enforcing the Common Rule regarding the research it funds, though the US Department of Health and Human Services (HHS), Office of Human Research Protection (OHRP) is the lead enforcement agency. OHRP has sole jurisdiction to enforce human subject protection rules in NIH-funded research or research performed in NIH-funded institutions.

The regulations in 45 CFR Part 46 Subpart A contain the basic set of protections for all human subjects of research conducted or supported by HHS. The *Belmont Report*'s principle of protecting special populations has been codified in subsequent sections: (a) Subpart B provides additional protections for pregnant women, human fetuses, and neonates involved in research; (b) Subpart C provides additional protections pertaining to biomedical and behavioral research involving prisoners as subjects; and (c) Subpart D provides additional protections for children involved as subjects in research.

¹ USA. Code of Federal Regulations. *Title 45. Public Welfare. Department of Health and Human Services*. Part 46. Protection of human subjects. Retrieved from <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrregulations.pdf>

² Title 45 of the Code of Federal Regulations 46.102.

The FDA enforces human subject protection rules in clinical investigations (trials) designed to lead to a drug, biological product or medical device approval: (a) **clinical investigation** in FDA human subject regulations is synonymous with **research** in the Common Rule. It means any experiment that involves a test article and one or more human subjects, and that either must meet the requirements for prior submission to the FDA or the results of which are intended to be later submitted to, or held for inspection by, the FDA as part of an application for a research or marketing permit³. And (b) **human subject** means an individual who is or becomes a participant in research, either as a recipient of the test article or as a control. A subject may be either a healthy individual or a patient⁴.

Both FDA regulations and the Common Rule contain informed consent requirements. The informed consent requirements for FDA are listed in 21 CFR Part 50 Subpart B. They are virtually identical to those in 45 C.F.R. Part 46 that apply to research performed by recipients of federal funding, including NIH grantees.

FDA rules impose a series of informed consent requirements on commercial sponsors starting with that no investigator may involve a human being as a subject in research unless the investigator has obtained the legally effective informed consent of the subject⁵.

In seeking informed consent, the investigator must provide to the subject, among other things:

- a statement regarding the purposes of the research, the expected duration of the subject's participation, and a description of the procedures to be followed;
- a description of any foreseeable risk or discomfort;
- notice that the subject can withdraw from the trial at any time for any reason;
- contact information in the event of research-related injury; and
- additional safeguards that would apply for subjects who are children⁶.

³ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Part 50 – Protection of human subjects. Subpart A General Provisions. Sec. 50.3. Definitions.* Retrieved from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=50,3>

⁴ Id. *Ibid.*

⁵ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I – Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Part 50 – Protection of human subjects. Subpart A General Provisions. Sec. 50.20 General requirements for informed consent.* Retrieved from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=50,20>

⁶ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 – Food and Drugs. Chapter I – Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Part 50 – Protection of human subjects. Subpart A – General Provisions. Sec. 50.25 Elements of informed consent.* Retrieved from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=50,25>

Both FDA and the Common Rule require documentation of informed consent that is signed and dated by the subject.

In addition, FDA rules under 21 C.F.R. Part 312 (IND Rules) require disclosure of safety concerns with experimental products in clinical trials prior to beginning the trial. Once a trial begins, reporting requirements include:

- immediate reporting by investigators to the sponsor any serious adverse event, whether or not considered drug related;
- reporting to FDA fatal or life-threatening suspected adverse reactions as soon as the sponsor receives that information; and
- reporting to FDA any potential serious risks to patients, including serious and unexpected suspected adverse reactions and findings from other human or animal studies.

FDA is empowered to order a clinical hold or halt any clinical trial if patients are at risk⁷.

Similarly, research institutions under OHRP rules must:

- have written procedures for ensuring prompt reporting to the Institutional Review Board (IRB) and appropriate institutional officials any unanticipated problem;
- for research covered by an assurance of compliance with all federal agencies by OHRP, promptly report any unanticipated problems to OHRP involving risks to subjects; and
- if an IRB suspends or terminates approval of an investigation, report this development promptly to the investigator and appropriate institutional officials⁸.

Although there are federal regulatory agencies that develop and enforce regulations to protect human subjects in research, the review of individual research protocols and the responsibility to ensure human subject protection falls to IRBs. While most boards are affiliated with research institutions, some IRBs are private entities.

Federal laws regulate the membership and responsibilities of IRBs and IRBs are required to register with the federal government⁹. However, it is the IRB – not

⁷ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services.* Part 312 – Investigational New Drug Application. Subpart C – Administrative Actions. Sec. 312.42 Clinical holds and requests for modification. Retrieved from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.42>

⁸ Title 45 of the Code of Federal Regulations Part 46.

⁹ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services.* Part 56 – Institutional Review Boards. Retrieved from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=56> and Title 45 of the Code of Federal Regulations 46.108.

a national, federal agency – that reviews research protocols and informed consent documents and takes on other oversight responsibilities.

FDA regulations and the Common Rule also establish requirements that govern the responsibilities and membership of IRBs. For example, under 21 CFR Part 56, each IRB in the US that reviews clinical investigations regulated by FDA and each IRB in the US that reviews clinical investigations that are intended to support applications for research or marketing permits for FDA-regulated products must register with the agency. Similarly, under 45 CFR part 46, Subpart E, IRBs must be registered with OHRP before the IRB may be designated on an assurance of compliance with human subject regulations and be authorized to review proposed research for an institution.

IV. DISCUSSION OF SPECIFIC ETHICAL ISSUES

1. Singling out certain types of research

The Brazilian approach for overseeing human subject protection is somewhat different than that in the US. As established by Brazilian National Health Council (original in Portuguese: Conselho Nacional de Saúde – CNS) Resolution n. 196/1996¹⁰ and regulated by the same CNS Resolutions n. 446/2011¹¹ and n. 466/2012¹², local review bodies within research institutions (known as Local Ethics Committees, or CEP, acronym in Portuguese) have primary and original review authority of research protocols to ensure compliance with human subject protections. However, the National Research Ethics Commission (original in Portuguese: Conselho Nacional de Ética e Pesquisa – Conep) has exclusive jurisdiction over research in new and possibly controversial technologies such as research involving genetically modified organisms or human embryonic stem cells.

This is generally not consistent with US law and for several reasons the FDA rarely adopts this practice. Although throughout the history of US research regulation, there have been situations calling for increased ethical oversight of new technologies, these rules often become problematic. For example, in 1974, Congress created the Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) to public-

¹⁰ Brasil. (1996, 16 de outubro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução nº 196. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, (201), 21.082-5, Seção 1.

¹¹ Conselho Nacional de Saúde. (2011, 11 de agosto). *Resolução Nº 446*. Retrieved from <http://www.conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso446.DOC>

¹² Brasil. (2012, 12 de dezembro). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução RE nº 466. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, (112), 59-61, de 13 de junho de 2013, Seção 1. Retrieved from <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

ly review all protocols related to gene transfer research. The rationale was that this research was novel, potentially risky, and controversial

That was true in 1974. However, once an oversight body and special rules are created, it can become very difficult to remove them. Although gene transfer technology has been widely used and studies for almost 40 years, the RAC still functions in the same manner as in 1974 despite the increased experience and understanding of the risks and benefits of the technology gained by decades of study by researchers, IRBs, and the FDA. Several industry and research groups have long been calling for either elimination of the RAC or a modification of its responsibilities (Breakefield, 2012, p. 1007). Finally, in May of 2014, NIH Director Francis Collins announced that the RAC's responsibilities will be changed to be consistent with regulatory developments (NIH, 2014).

Thus, Brazil should consider this experience and may want to proceed with caution when maintaining policies that are designed to single out research on new technologies for special regulatory or ethical treatment.

2. Financial conflict of interest

Financial conflict of interest is a particularly salient issue for US policy makers, the media and the public. Major industry groups such as the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) and the Advanced Medical Technology Association (AdvaMed) both have developed and issued Codes of Conduct that advised its members on best practices to address and manage potential conflicts of interest.

As noted, FDA regulations require disclosure of financial arrangements between investigators and sponsors¹³. In 2011, the Department of Health and Human Services published a revised regulation regarding financial conflict of interest. According to the Department “[I]t establishes standards that provide a reasonable expectation that the design, conduct, and reporting of research performed under NIH grants or cooperative agreements will be free from bias resulting from Investigator financial conflicts of interest” (NIH, 2011). It addresses disclosure of financial interests and institutions’ policies to address and manage conflicts. NIH-funded institutions must comply with these rules.

Additionally, in the U.S., Federal advisory committees provide formal recommendations on policy to federal agencies. The committees are composed of

¹³ USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Sec. 54.4 Certification and disclosure requirements.* Retrieved from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=54.4>

individuals who have expertise in the subject matter, but there are limitations on who can serve based on conflict of interest policies. FDA provides as much transparency as possible, but the agency is required to follow the rules adopted by Congress. The decision on whether an expert can serve on an FDA advisory board is made by a team of lawyers who advise FDA.

Federal government interest and concern about the financial relationships between life sciences companies, investigators, and physicians is so significant that Congress enacted a law specifically addressing this issue. The Physician Payment Sunshine Act was included in the Affordable Care Act, enacted in 2010. The relevant provisions require manufacturers of drugs, devices, biologicals, and medical supplies covered by government insurance programs to report to the government all **transfers of value** (such as gifts, grants, meals, etc.) made to physicians. This data will be made public through a web-based database.

It does not appear that Brazilian laws or regulations address these issues. The Brazilian National Health Surveillance Agency (original in Portuguese: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa) should review the principles described in Interfarma's Code of Conduct (Interfarma, 2012) to better understand Industry's position and should consider developing similar government guidelines on conflict of interest.

Note that US law generally does not prohibit financial relationships between industry and researchers. Rather, laws and regulations typically seek to identify, address, and manage these relationships to avoid bias and the appearance of bias.

Further, IRBs in the US are generally responsible for managing these issues in a clinical trial context and are, themselves, required to have policies addressing potential conflicts among their members. This would be an appropriate consideration for the CEPs and Brazil should consider developing similar guidelines.

3. Use of placebo

Placebo-controlled trials allow researchers to reliably evaluate the safety and efficacy of an experimental treatment while minimizing the number of necessary participants exposed to the treatment. Use of placebos is accepted, and often encouraged, by US policy. According to the FDA, although several kinds of randomized controlled trial methodologies can be useful to researchers and regulators, the randomized, double-blinded, placebo controlled experiment has become the standard by which most other experimental methods were judged, and it has often subsequently been referred to as the **gold standard** for clinical trial methodology (FDA – Food and Drug Administration. *FDA and clinical trials: a short history*).

That's because these trials are the most rigorous way to determine a cause-effect relationship between the treatment and an outcome. Other study designs, for example, can detect associations between an intervention and an outcome, but they cannot rule out the possibility that the association was caused by a third factor linked to both intervention and outcome¹⁴. FDA has codified these concepts in 21 CFR 314 which calls for – and defines the characteristics of – “adequate and well-controlled studies” to demonstrate whether there is substantial evidence to support claims of effectiveness of a new drug.

FDA has issued guidance in which the agency describes the value of using placebo-controlled groups in trials especially to minimize investigator and subject bias (ICH, 2001).

While FDA acknowledges there can be ethical issues in certain circumstances, it argues for mechanisms to address those issues. According to the guidance,

[when] a new treatment is tested for a condition for which no effective treatment is known, there is usually no ethical problem with a study comparing the new treatment to placebo. Use of a placebo control may raise problems of ethics, acceptability, and feasibility, however, when an effective treatment is available for the condition under study in a proposed trial. In cases where an available treatment is known to prevent serious harm, such as death or irreversible morbidity in the study population, it is generally inappropriate to use a placebo control. There are occasional exceptions, however, such as cases in which standard therapy has toxicity so severe that many patients have refused to receive it. In other situations, when there is no serious harm, it is generally considered ethical to ask patients to participate in a placebo-controlled trial, even if they may experience discomfort as a result, provided the setting is noncoercive and patients are fully informed about available therapies and the consequences of delaying treatment. (ICH, 2001)

The use of placebo as an acceptable comparator for new treatments tested in clinical trials is also acknowledged and addressed by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (CIOMS, 2002) and the

¹⁴ “Random allocation ensures no systematic differences between intervention groups in factors, known and unknown, that may affect outcome while double blinding ensures that the preconceived views of subjects and clinicians cannot systematically bias the assessment of outcomes.” (Sibbald, Roland, 1998).

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E-10 Guidance *Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials* (ICH, 2000).

Historically, Conep has been relatively unwilling to accept the use of placebos in clinical trials. In this manner, Conep's view is closer to the perspective of the Declaration of Helsinki which has adopted language interpreted to either prohibit or severely restrict use of placebos. This position is inconsistent with US regulations as well as the International Conference on Harmonization document *Good Clinical Practice: Consolidated Guidance* (ICH-GCP) (ICH, 1996) – a joint effort by drug approval agencies from Europe, the USA and Japan, and pharmaceutical trade organizations and adopted by regulatory agencies in those jurisdictions. The ICH document explicitly refers to the use of placebos in clinical trials.

In fact, the FDA issued a regulation in 2008 saying it no longer applies principles from the Declaration of Helsinki but rather would use the ICH-GCP. Specifically, the regulation changed FDA rules regarding acceptance of foreign clinical studies not conducted under an investigational new drug application (IND) (non-IND foreign clinical studies) as support for an IND or application for marketing approval for a drug or biological product. The final rule replaces the requirement that these studies be conducted in accordance with ethical principles stated in the Declaration of Helsinki (WMA, 2013), with a requirement that the studies be conducted in accordance with good clinical practice (ICH-GCP), including review and approval by an independent ethics committee (FDA, 2008).

The preamble to the regulation articulates the agency's rationale for the new rule

[the] requirement to conduct studies in accordance with GCP will ensure that these foreign studies will be conducted in a manner that is comparable to that required for domestic studies conducted under an IND. We also agree that the principles of the Declaration are reflected in the concept of GCP codified in Sec.312.120(a)(1)(i). We also agree with the comment that application of the GCP standard will protect human subjects while also enhancing the quality and integrity of data generated in these foreign studies". (FDA, 2008).

The GCP provisions required that the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analysis, and reporting of clinical trials is done in a way that "provides assurance that the data and reported results are credible and accurate and that the rights, safety, and well-being of trial subjects are

protected.” They specifically address independent review of protocols and require “freely given” informed consent¹⁵.

Potential scientific, regulatory, and ethical issues associated with the use of placebo or any other appropriate comparator should be carefully assessed by sponsors and regulators in the context of each trial. When a proven effective therapy exists, and the use of placebo as comparator is scientifically necessary and ethically acceptable, it might be valuable, in some instances, to address this in the protocol. Points that should be addressed include providing a rationale for selecting placebo as the appropriate single or add-on comparator, the potential consequences for participants in the placebo arm of not receiving a proven effective therapy (when placebo is used as the single comparator), and what safeguards will be provided (e.g., rescue medication, randomized withdrawal design with patient discontinuation criteria, data and safety monitoring board).

As Anvisa and Conep contemplate policies on human subject protection, they should consider that unwillingness to accept placebo controlled trials may impact Brazil’s ability to benefit from inclusion in multinational clinical development programs by foreign sponsors. This means that patients may lose access to beneficial innovative new medicines. Conep should consider the rationale of the internationally harmonized ICH-GCP standards when revising their policies.

4. Post trial benefits

The ethical obligation, if any, of a commercial sponsor to provide access to the experimental treatment after the clinical trial is concluded has long been an important issue. The term **post-trial access** is used broadly to connote a wide range of possibilities for providing continued access to study interventions once a trial is over. One interpretation requires the sponsor to provide continued access to study intervention(s) for people who were enrolled in the clinical trial and were benefitting (e.g., to fill the gap between the end of the trial and when the investigational product is on the market or indefinitely). The US Common Rule tangentially addresses what happens after a research project has ended by requiring that research participants must be informed in advance about what benefits (in the form of a proven effective medical intervention), if any, will be provided if they are injured during the course of the research.

¹⁵ 21 CFR 312.120(a)(1)(i). USA. Code of Federal Regulations. *Title 21 Food and Drugs. Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Part 312 - Investigational New Drug Application. Subpart F –Miscellaneous. Sec. 312.120 Foreign clinical studies not conducted under an IND.* Retrieved from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.120>

The issue is particularly salient for American scholars when clinical trials are performed in the developing world and access to the experimental product is potentially life-saving. In 2001, the US National Bioethics Advisory Commission report recommended that for international trials, “Wherever possible, preceding the start of research, agreements should be negotiated by the relevant parties to make the effective intervention or other research benefits available to the host country after the study is completed,” and “[R]esearchers and sponsors in clinical trials should make reasonable, good faith efforts before the initiation of a trial to secure, at its conclusion, continued access for all participants to needed experimental interventions that have been proven effective for the participants” (Bioethics Research Library Georgetown University).

Early versions of the Declaration of Helsinki called for post-trial benefits for research subjects saying “[A]t the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study.” These provisions were modified in 2008 to say “[A]t the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.” The ICH-GCP guideline does not require post-trial benefits and only provides that “[during] and following a subject’s participation in a trial, the investigator/institution should ensure that adequate medical care is provided to a subject for any adverse events, including clinically significant laboratory values, related to the trial.”

How often post-trial benefits are provided by US companies in domestic and international trials is not known. Neither AdvaMed nor PhRMA policies require their members to provide investigational medicines after trials and neither do US regulations. FDA regulations do not require the provision of benefits after a trial. As noted, the FDA has specifically rejected using the Declaration of Helsinki in favor of the ICH-GCPs. This represents a consensus position in the US that sponsors should not be required to provide access to products post-trial (they have the option of negotiating post-trial benefits). The ethical rationale for this policy is that providing access to a product post-trial could be an undue inducement for research subjects to participate. A requirement for post-trial access is also seen as impractical and has been rejected by the US FDA.

In order to be consistent with international standards such as US law and the ICH-GCP, Brazil should consider modifying its policies so that Conep encourages negotiated arrangements for post-trial benefits – but does not require it.

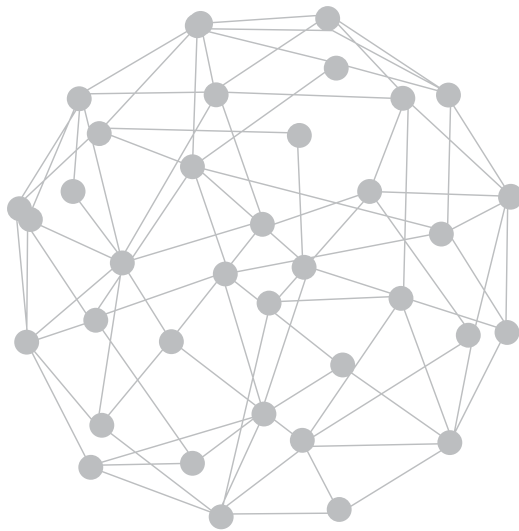
References

- Bioethics Research Library Georgetown University. *Executive summary*. Retrieved from <https://bioethicsarchive.georgetown.edu/nbac/clinical/ExecSum.pdf>
- Breakefield, Xandra O. (2012). Refocus the Recombinant DNA Advisory Committee. *Nature Medicine* 18 (7), 1007. Published online 06 July 2012.
- CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences. (2002). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva 2002. Retrieved from http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf
- FDA – Food and Drug Administration. (2008, April). Human subject protection; foreign clinical studies not conducted under an investigational new drug application. *Federal Register*, 73 (82), 22800-22816
- _____. *FDA and clinical trials: a short history*. Retrieved from <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Overviews/ucm304485.htm>
- HHS – U.S. Department of Health & Human Services. (1979). Office of the Secretary. *Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April. Retrieved from <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>
- ICH. (1996). *Guideline For Good Clinical Practice E6 (R1)*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Current Step 4 version dated 10 June. Retrieved from http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf
- _____. (2000). *Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Current Step 4 version dated 20 July. Retrieved from http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf
- _____. (2001). *Guidance for Industry: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials*. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), May. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073139.pdf>
- Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. (2012). *Code of Conduct*. Retrieved from http://www.ifpma.org/fileadmin/content/About%20us/2%20Members/Associations/Code-Brazil/Brazil_-_Interfarma_Code_of_Conduct_2012_-_English_version.pdf
- NIH – National Institutes of Health. (2011). Frequently Asked Questions. *Responsibility of Applicants for Promoting Objectivity in Research for which PHS Funding is Sought* (42 CFR Part 50 Subpart F) applicable to grants and cooperative agreements (2011 Revised Regulations). Retrieved from http://grants.nih.gov/grants/policy/coi/coi_faqs.htm

NIH – National Institutes of Health. (2014). Statement by the NIH Director on the IOM report addressing the role of the Recombinant DNA Advisory Committee in oversight of clinical gene transfer protocols. May 22. Retrieved from http://www.nih.gov/about/director/05222014_statement_iom_rac.htm

Sibbald, B., Roland, M. (1998). Understanding controlled trials: why are randomised controlled trials important? *BMJ*, 316 (7126), 201

WMA – World Medical Association. (2013). *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Retrieved from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>





Política de regulação de drogas e medicamentos no Brasil: panorama normativo e institucional

Fernando Mussa Abujamra Aith^I
Ana Carolina Navarrete M. F. da Cunha^{II}
Felipe Angel Bocchi Castellaro^{III}
Darnise Francinne Lopes Soares^{IV}
Sueli Gandolfi Dallari^V

^I Professor Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Vice-Coordenador Científico do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

^{II} Mestranda em Direitos Humanos pela Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo. Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

^{III} Aluno de Graduação da Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo. Pesquisador do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

^{IV} Farmacêutica. Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

^V Professora Titular da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Coordenadora Científica do Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo.

I. INTRODUÇÃO

A atividade regulatória estatal tem como uma de suas características a interferência do Estado nas atividades econômicas e sociais com o fim de preservar interesses públicos. A regulação jurídica no campo da saúde pública, ou regulação sanitária, tem como um de seus focos principais evitar riscos à saúde individual e coletiva por meio de medidas de controle preventivo e/ou repressivo.

A política de regulação de drogas e medicamentos brasileira encontra-se alicerçada na Constituição Federal de 1988 (CF)¹ e em vasta legislação federal. Além disso, a política nacional de regulação de drogas e medicamentos é diretamente influenciada pela regulação internacional vigente, tendo em vista que o mercado desses produtos é extremamente globalizado. Assim, a regulação de medicamentos no Brasil deve ser sempre analisada no contexto e à luz de sua inserção no mundo globalizado.

Atualmente, o conceito de drogas e medicamentos no país encontra-se legalmente definido pelos incisos I e II do Artigo 4º da Lei nº 5.991/1973². Esta lei trata das substâncias ou matérias-primas de finalidade sanitária ou medicamentosa, bem como dos produtos tecnicamente obtidos ou elaborados com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

A lei brasileira separa as drogas de uso lícito e ilícito. Este artigo é focado na regulação de drogas lícitas no Brasil. O controle do uso ilícito de drogas encontra-se regulado pelo Sistema Nacional de Políticas sobre Drogas, criado pela Lei nº 11.343/2006³. A regulação incidente sobre as drogas ilícitas não será tratada neste trabalho, exceto quando tangencialmente for necessário tratar das infrações sanitárias, uma vez que, infringida a lei ou a regulação sanitária específica, o manuseio de determinada droga ou medicamento torna-se ilícito.

A regulação sanitária relacionada às drogas e medicamentos para uso lícito tem como finalidade garantir a segurança sanitária, através da busca pela eficácia, pela qualidade e pelo acesso. Na esfera do direito, a regulação sanitária utiliza o poder de polícia estatal, aí incluídos os poderes de elaboração de normas regulamentares, de fiscalização do cumprimento das leis e regulamentos e de puni-

¹ Brasil. (1988, 05 de outubro). Congresso Nacional. Constituição da República Federativa do Brasil promulgada em 5 de outubro de 1988. *Diário Oficial da União*. Recuperado de https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm.

² Brasil. (1973, 17 de junho). Lei nº 5.991. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm.

³ Brasil. (2006, 23 de agosto). Lei nº 11.343. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (163), 2-7, 14 de agosto de 2006, Seção 1.

ção pelo descumprimento das normas vigentes. O objetivo deste artigo é o de apresentar como o Estado brasileiro, visando à redução ou eliminação de possíveis danos ou riscos à saúde, regula os processos de produção e comercialização de drogas e medicamentos, desde a fase de desenvolvimento e criação desses produtos, passando pela fabricação, embalagem, distribuição e dispensação. A regulação sanitária estatal sobre o setor de medicamentos é feita por meio de diretrizes, certificações, licenças de funcionamento, da proteção à exploração econômica de novas tecnologias, do estabelecimento de infrações sanitárias.

Este artigo apresenta uma visão geral sobre a regulação sanitária de medicamentos no Brasil, que será apresentada em três partes. A primeira se debruçará sobre a descrição objetiva do quadro normativo da regulação de produtos farmacêuticos de uso humano, bem como das instituições responsáveis por criar as normas e dar-lhes cumprimento. Será necessário um breve resgate histórico da regulação farmacêutica no Brasil a fim de que seja possível entender como e por que a política de medicamentos no Brasil se estabeleceu da forma como hoje a encontramos.

A segunda parte enfocará os principais eixos da política de medicamentos, ou seja, as áreas estratégicas de tal política, a fim de dimensionar seu impacto no desenvolvimento de medicamentos, na sua fabricação, na sua dispensação e no mercado. Aqui serão abordadas as políticas nacionais em que se insere a política de medicamentos, a forma como são desenvolvidas as pesquisas no país, o grau de proteção patentária conferido pela lei brasileira, e a descrição do procedimento para registro de medicamentos no Brasil, desde a realização das primeiras pesquisas clínicas até a dispensação do medicamento e os controles de preço sobre ele incidentes.

A terceira parte deste artigo partirá de toda a descrição até então realizada para analisar eventuais limitações da política vigente e, então, levantar algumas observações sobre o que ela tenha de bem sucedido, ou sobre o que se constitui em entrave à sua implementação, especialmente no que concernir à pesquisa, à fabricação ou ao mercado de medicamentos.

Em síntese, busca-se compreender e analisar a política de regulação sanitária incidente sobre drogas e medicamentos atualmente vigente no Brasil, à luz dos princípios gerais do direito e do contexto globalizado em que esse mercado se insere no cenário atual. A política de regulação sanitária será analisada no que se refere aos seus aspectos de técnica, transparência, participação social, eficiência e eficácia, tomando como base seus objetivos, diretrizes e arranjos jurídico-institucionais.

Os anexos deste documento apresentam informações sobre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a regulação de produtos farmacêuticos no Brasil, com o escopo de enfatizar uma visão sistemática da regulação sanitária no Brasil.

II. QUADRO NORMATIVO E INSTITUCIONAL DA REGULAÇÃO DE DROGAS E MEDICAMENTOS NO BRASIL

Este capítulo fornece uma visão panorâmica sobre o quadro normativo e institucional da regulação de drogas e medicamentos no Brasil, apresentando as principais instituições, leis, decretos, portarias e resoluções que conformam a política de regulação desses produtos no país.

1. Histórico da regulação farmacêutica no Brasil

As primeiras iniciativas de regulação sanitária no Brasil datam de 1808, quando o Brasil ainda era colônia de Portugal. Com a vinda da Família Real portuguesa para o Brasil, em fuga das investidas de Napoleão Bonaparte, foi necessária toda uma mudança nas relações entre colônia e metrópole, especialmente no que concernia à abertura e ao saneamento de portos e à preocupação com doenças como a malária, a varíola e a febre amarela (Silva, 2006, p. 216).

Desde então, sempre houve no Brasil regulamentação esparsa sobre o tema, como, por exemplo, as normas que organizaram as inovações em saúde pública promovidas pelo Presidente Rodrigues Alves em conjunto com o Diretor Geral de Saúde Pública Oswaldo Cruz, entre 1902 e 1906. As medidas, que incluíam grandes reformas urbanísticas e medidas de higiene pública, acabaram até provocando a Revolta da Vacina, quando cidadãos se rebelaram contra a vacinação obrigatória de varíola encampada pelo Estado.

A regulação sistêmica de produtos farmacêuticos, entretanto, só vai encontrar seu primeiro marco jurídico mais relevante na década de 1970, com a promulgação da Lei nº 5.991/1973. Esta lei estabeleceu controles para o comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos em todo o território nacional.

Três anos depois, a Lei nº 6.360/1976⁴ veio complementar a regulação incluindo disposições sobre cosméticos e produtos de higiene, produtos dietéticos, entre outros, fixando também as primeiras regras sobre o registro de tais produtos, uma vez que a lei anterior exigia apenas o licenciamento do estabelecimento para comércio, dispensação, distribuição, importação e exportação.

Apesar de ter dividido as competências necessárias à intervenção estatal entre os níveis federal e estadual, a legislação de 1973 não continha a ideia de sistema.

⁴ Brasil. (1976, 23 de setembro). Lei nº 6.360. 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. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16360.htm.

A divisão de tarefas entre os entes federativos foi pensada apenas na elaboração da Lei nº 6.360/1976, que trouxe a exigência de uma ação articulada entre esferas de governo, fixando a competência para fiscalização no Ministério da Saúde, em nível federal, e nas secretarias de saúde, nos níveis estadual e municipal.

A Constituição de 1988 incluiu a saúde no rol dos direitos fundamentais e criou o Sistema Único de Saúde (SUS), fixando como sua competência a vigilância sanitária e epidemiológica e de saúde do trabalhador. Dois anos depois, em 1990, o Congresso Brasileiro aprovou a Lei Orgânica da Saúde (Lei nº 8.080/1990) que reforçou tais competências e também apresentou definição expressa de vigilância sanitária: “[o] conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”.

Esse conjunto passou a abranger o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionassem com a saúde, compreendidos todos os processos e etapas, desde a produção até o consumo, e o controle da prestação de serviços que se relacionassem direta ou indiretamente com a saúde (Artigo 6º, parágrafo 3º da Lei nº 8.080/1990).

Mais tarde, a área da vigilância sanitária se estruturaria na Administração Direta por meio da Secretaria de Vigilância Sanitária, hierarquicamente vinculada ao Ministério da Saúde, modelo que se sustentou até o final da década de 1990, quando o movimento de reforma do Estado pelo qual passou o Brasil despertou questionamentos acerca da eficiência na execução de ações de vigilância via Ministério da Saúde e Secretarias. Tais questionamentos, aliados a diversos acontecimentos envolvendo falhas na fiscalização⁶, levaram à crítica

⁵ Brasil. (1990, 19 de setembro). Lei nº 8.080. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, (182), 1-5, 20 de setembro, Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm.

⁶ Autores como Silva (2006) situam o processo de transição das ações de vigilância da administração direta para a indireta (agências reguladoras) como resultado também do desgaste em virtude de sucessivos episódios problemáticos: “Em 1996 o Sistema Nacional de Informações Toxicofarmacológicas (Sinitox) registrou 18.236 casos de intoxicação humana por medicamentos, caracterizando a principal causa de intoxicação em seres humanos (28,51% do total), superando os casos de intoxicação por outros agentes, como agrotóxicos, animais peçonhentos e domissanitários. Em 1997, foram registrados 21.348 casos de intoxicação por medicamentos, 29,76% dos registros (Costa, 2004). Em junho de 1998, vem a público o escândalo das mulheres vítimas de gravidez indesejada devido ao consumo de anticoncepcionais ineficazes (produzidos sem qualquer princípio terapêutico ativo), mais conhecido como o caso das ‘pílulas de farinha’ (Brasil, 2005; Costa, 2004). Lamentavelmente esse não teria sido um caso isolado, pois a Vigilância Sanitária teria constatado irregularidades na produção de outros anticoncepcionais, tais como cartelas com drágeas a menos ou com a metade das pílulas indicadas na embalagem, sinalizando para falhas no processo de fabricação desses produtos (Brasil, 2005). Após esses episódios, ainda em 1998, seguem-se diversas descobertas

ao modelo de vigilância executado pela Administração Direta e ensejaram a criação da Anvisa e do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), através da Lei nº 9.782/1999⁷.

A fim de explicar com maiores detalhes como se estrutura o atual conjunto de instituições responsável pela regulação sanitária de medicamentos e drogas no Brasil, é necessária uma breve explicação preliminar acerca da organização federativa do país.

2. Organização federativa do Brasil e divisão de competências materiais e legislativas em saúde entre União, Estados, Distrito Federal e Municípios

A organização federativa do Brasil, consagrada na Constituição de 1988, expressa um modo de ser do Estado em que se divisa uma organização descentralizada administrativa e politicamente, erigida sobre uma repartição de competências entre o governo central (União), os governos regionais (Estados e DF) e os governos locais (Municípios). Nesta organização, os Estados federativos participam das deliberações da União, sem, contudo, dispor do direito de secessão.

O Brasil, desde a proclamação da República em 1889, adotou o sistema federativo, influenciado pelo movimento federalista norte-americano. Entretanto, a conformação do federalismo brasileiro sempre se deu de forma centralizada na União e, embora tenha sido alterada ao longo de sua evolução histórica, até os dias de hoje verifica-se uma grande centralização de poderes e competências no nível federal. Esse quadro de centralização dos poderes na União foi parcialmente mitigado quando da promulgação da Constituição de 1988, que ampliou a descentralização federativa, deixando mais evidente a divisão de competências entre os entes federativos e determinando que a federação brasileira passava a ser constituída de três entes com autonomia política, administrativa e financeira: a União, os Estados e os Municípios. Nesse sentido, no Estado federal brasileiro, em vez de duas, há três ordens de competência federativa: a da União, a dos Estados federados (26 Estados e o Distrito Federal)

de medicamentos falsificados e numerosas irregularidades. Fábricas legalizadas sem condições de funcionamento, distribuidoras clandestinas e farmácias envolvidas em uma rede complexa e articulada de roubo de cargas de medicamentos falsificados e numerosas irregularidades. Fábricas legalizadas sem condições de funcionamento, distribuidoras clandestinas e farmácias envolvidas em uma rede complexa e articulada de roubo de cargas de medicamentos são alguns exemplos que revelam a gravidade da crise e evidenciam as tradicionais deficiências do aparato institucional até então existente” p. 224.

⁷ Brasil. (1999, 26 de janeiro). Lei nº 9.782. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm

e a dos Municípios (5.570 Municípios e o Distrito Federal). O Distrito Federal assume um papel de ente federativo híbrido, que reúne as competências estaduais e municipais em seu território, que abriga a Capital Federal, Brasília.

A divisão de competências entre os entes federados foi estabelecida pela Constituição de 1988 e define competências privativas e comuns aos entes federados. Nenhuma dessas entidades federadas pode invadir a competência das demais, sob pena de inconstitucionalidade, com ressalva, claro, da previsão de competência que seja comum a todas, conforme a seguir será exposto.

A regulação de drogas e medicamentos no país insere-se no quadro de competências vinculadas à saúde. Nesse sentido, sendo a saúde um dever do Estado brasileiro, é preciso compreender, dentro de seu modelo federativo, como é que a Constituição Federal dividiu as competências relacionadas à área da saúde entre a União, os Estados e os Municípios.

Inicialmente, vale ressaltar que as competências na área da saúde no Brasil podem ser classificadas em **competências materiais** e **competências legislativas**. A competência legislativa é competência para editar normas jurídicas que regulem e prevejam condutas sobre uma determinada atividade; já a competência material é a competência para o exercício concreto dessa atividade.

Sendo assim, as **competências materiais** consistem na capacidade de ação do ente para a execução de políticas públicas. Trata-se de competência para **agir**. São, portanto, o conjunto de ações e serviços públicos que determinado ente federativo está autorizado a organizar e realizar. No caso do direito à saúde, as competências materiais referem-se à atribuição do ente federativo para desenvolver ações e serviços públicos de saúde em benefício da população. Insere-se, no âmbito das competências materiais, o dever de financiar as referidas ações e serviços públicos. Já as **competências legislativas** referem-se às competências de elaboração e edição de normas jurídicas voltadas a regular os assuntos de interesse à saúde no Brasil.

As definições sobre competências em matéria de saúde no Brasil estão definidas nos artigos 23, II, e 24, XII, da Constituição. Estes dispositivos constitucionais representam importantes fundamentos jurídicos de políticas públicas, na medida em que dispõem sobre as competências materiais e legislativas dos entes federativos em matéria de proteção e defesa da saúde.

No que se refere às competências materiais, o Artigo 23, II, da CF de 1988 dispõe ser competência comum da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios “cuidar da saúde e assistência pública, da proteção e garantia das pessoas portadoras de deficiências”. Dessa forma, todos os entes federativos são responsáveis pela execução de ações e serviços destinados a cuidar da saúde. A competência material para prestar serviços públicos de saúde é, no Brasil, comum, ou seja, é uma competência compartilhada entre União, Esta-

dos e Municípios. A própria Constituição lista um conjunto de ações e serviços típicos que devem ser prestados pelos entes federativos de forma comum no âmbito do SUS em seu Artigo 200, valendo destacar o inciso II, que dispõe ser competência do próprio SUS “executar as ações de vigilância sanitária e epidemiológica, bem como as de saúde do trabalhador”.

No que se refere às competências legislativas, a Constituição prevê em seu Artigo 24, XII, competência legislativa concorrente entre União, Estados e Distrito Federal em matéria de proteção e defesa da saúde. Dispõe o texto Constitucional: “Compete à União, aos Estados e ao Distrito Federal legislar concorrentemente sobre [...] previdência social, proteção e defesa da saúde”.

Sendo assim, a competência para produzir normas jurídicas no âmbito da saúde (leis, decretos, portarias etc.) é concorrente entre a União, os Estados e os Municípios. Existe um critério hierárquico subjacente às competências legislativas concorrentes. A Constituição prevê que, “no âmbito da legislação concorrente, a competência da União limitar-se-á a estabelecer normas gerais”, esclarecendo que “a competência da União para legislar sobre normas gerais não exclui a competência suplementar dos Estados” (CF, Artigo 24, parágrafos 1º e 2º). Na ausência de lei federal sobre normas gerais, os Estados poderão exercer a competência legislativa plena para atender às suas peculiaridades (CF, Artigo 24, parágrafo 3º). Nesse aspecto, as leis estaduais terão a aplicação limitada aos seus territórios. Estabelece ainda a Constituição que “a superveniência de lei federal sobre normas gerais suspende a eficácia da lei estadual, no que lhe for contrário”.

A análise dos referidos dispositivos constitucionais nos permite aferir, quanto ao modo de produção das normas jurídicas de regulação de drogas e medicamentos no Brasil, que existe uma supremacia evidente das normas jurídicas da União quando se tratar do estabelecimento de normas gerais de interesse à saúde. Tanto assim é que a legislação estadual, no que se refere às normas gerais, não pode contrariar a legislação federal, sob pena de perda de sua validade e eficácia.

De outro lado, na ausência de lei federal, a competência legislativa dos Estados é plena, isto é, os Estados podem suplementar a legislação federal sempre que se mostrar necessário para a defesa do direito à saúde. Na ausência de normas gerais federais, poderá o Estado elaborar as suas próprias normas gerais. Advindo a lei federal que institui normas gerais, a legislação estadual perde a sua eficácia no que lhe for contrária. É essa a lógica dada pela Constituição.

Com relação aos Municípios, as Câmaras Municipais também podem participar da produção do direito sanitário brasileiro de forma suplementar, conforme disposto no Artigo 30, II, da Constituição: “Compete aos Municípios [...] suplementar a legislação federal e a estadual no que couber”. Resta assim, para

as Câmaras Municipais, preencher eventuais lacunas normativas, necessárias para atender às peculiaridades existentes em cada município brasileiro.

Conforme Carmem Lúcia Antunes Rocha, a competência concorrente estabelecida no Artigo 24 da Constituição permite a possibilidade de uma dupla legislação sobre a mesma matéria, numa espécie de consórcio legislativo. Nessa hipótese, a União cuida da matéria em sua generalidade, pela norma geral:

O exercício da competência concorrente pelo Estado-membro aperfeiçoa-se pela suplementação da matéria cuidada. O que pode ser suplementado é aquilo que especifica, singulariza o tratamento às peculiaridades dos interesses e condições dos diversos Estados-membros. Pela suplementação do quanto estabelecido na generalidade da legislação nacional, por meio de normas gerais, se acrescentam, pois, pontos que não são objeto de tratamento uniforme para o Estado nacional por atenderem a interesses predominantemente estaduais ou locais (Rocha, 1997).

Nos dizeres de Dalmo Dallari:

[...] a União pode legislar sobre normas gerais de saúde, fixando princípios e diretrizes genéricas que serão de observância obrigatória pelos legisladores estaduais e municipais [...] Essas normas, que devem manter-se nos limites das normas “gerais” ou “principiológicas”, são obrigatórias para a União, os estados, os municípios e os agentes administrativos” (Dallari, 2002).

O constituinte de 1988 não deixou, portanto, qualquer espaço para a criação doutrinária ou jurisprudencial na matéria: à União cabe a fixação das normas gerais; Estados e Municípios exercem, na inexistência de lei federal sobre normas gerais, a competência legislativa plena para atender a suas peculiaridades; a superveniência de lei federal sobre normas gerais suspende-lhes a eficácia em tudo o que for contrário às normas gerais estabelecidas pela União (naturalmente as leis municipais não podem contrariar as normas gerais estabelecidas nos seus respectivos Estados).

Nota-se, assim, que a União possui uma importância estratégica no processo de institucionalização de políticas públicas de saúde nacionais no Brasil, harmonizando e orientando as ações e políticas públicas dos entes federativos em direção ao objetivo de efetivação do direito à saúde no país. Nesse sentido, o estudo das instituições reguladoras federais é de crucial importância para o dimensionamento da política de regulação de drogas e medicamentos no Brasil.

3. Instituições reguladoras federais

O princípio geral que estrutura e dá razão de ser às ações de vigilância sanitária é o princípio da segurança sanitária, segundo o qual o Estado deve atuar para a redução dos riscos em saúde, ou ainda, para a administração das externalidades próprias ao campo da vigilância sanitária (De Seta, 2007). É, pois, essa tentativa de redução dos riscos que orienta a organização estatal e o condicionamento das atividades humanas incidentes sobre o meio ambiente, a produção e circulação de bens e a prestação de serviços de saúde.

No Brasil, esse conjunto de ações é executado por meio de uma rede de instituições da administração direta e indireta, que compõe o SNVS. Este sistema é encabeçado pelo Ministério da Saúde e pela Anvisa, no nível federal; pelas secretarias estaduais de saúde, no nível estadual; e pelas vigilâncias sanitárias – vigilâncias sanitárias (Visas) municipais, no nível local.

Atualmente, o exercício da política de vigilância em saúde, nela inclusa a política de medicamentos, é realizado por meio do SNVS, composto por todas as instituições da Administração Pública Direta e Indireta, em todas as esferas governamentais, que exerçam atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária. O grande elaborador da política sanitária dentro do SNVS, nos termos da Lei nº 9.782/1999, é o Ministério da Saúde, mas sua atuação está atrelada à rede de instituições que constitui o sistema, motivo pelo qual analisaremos mais detidamente o papel das instituições mais relevantes que compõem o quadro regulatório de drogas e medicamentos no Brasil.

3.1. Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde é um órgão da Administração Federal Direta, vinculado ao Poder Executivo, com função precípua de auxiliar na realização das competências do Presidente da República. O Ministério da Saúde é chefiado pelo Ministro da Saúde, que tem suas atribuições determinadas na CF (Artigo 87, parágrafo único).

Ele antecede à Constituição, tendo sido criado pela Lei nº 1.920/1953⁸, mas atualmente é regulado pelo Decreto nº 8.065/2013⁹, que aprova a estrutura regimental desse órgão do Executivo e estipula suas competências. De acordo

⁸ Brasil. (1953, 25 de julho). Lei nº 1.920. Cria o Ministério da Saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, p. 13.193, coluna 1. Revogado. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/1950-1969/L1920.htm.

⁹ Brasil. (2013, 07 de agosto). Decreto nº 8.065. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde e remaneja cargos em comissão. *Diário Oficial da União*, 08 de agosto de 2013. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8065.htm.

com o decreto, as áreas de competência são: a elaboração da Política Nacional de Saúde; a coordenação e fiscalização do SUS; saúde ambiental e ações de promoção, proteção e recuperação da saúde individual e coletiva, inclusive a dos trabalhadores e a dos índios; prestar informações sobre saúde; fornecer insumos críticos para a saúde; promover ação preventiva em geral, vigilância e controle sanitário de fronteiras e de portos marítimos, fluviais e aéreos; vigilância de saúde, especialmente quanto a drogas, medicamentos e alimentos; e pesquisa científica e tecnológica na área de saúde.

A estrutura do Ministério é muito extensa, dadas suas abrangentes competências. Para o propósito deste artigo, é necessário ressaltar o papel de alguns dos principais órgãos e instituições vinculados a este Ministério: a Anvisa, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec; Artigo 2º, III, “c”), a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), e o Conselho Nacional de Saúde (CNS).

3.2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Criada pela Lei nº 9.782/1999 e regulamentada pelo Decreto nº 3.029/1999¹⁰, a Anvisa é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde por meio de um contrato de gestão.

Sua finalidade institucional é a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos ao regime de vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. A Agência coordena o SNVS e é responsável pelo controle de portos, aeroportos e fronteiras, para evitar disseminação de doenças transmissíveis.

Além dessas tarefas, Anvisa é também responsável pelo monitoramento de preços dos medicamentos¹¹ e pelo controle, fiscalização e acompanhamento da propaganda e publicidade de produtos sob regime de vigilância sanitária. Dentre o rol de competências da Anvisa, ressalte-se a de conceder anuência prévia no processo de concessão de patentes relacionadas a drogas e medicamentos, antes de estas serem concedidas pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

A Anvisa pode delegar aos Estados, Distrito Federal ou Municípios a execução de algumas de suas competências, através da descentralização estabelecida pela Lei nº 8.080/1990, excetuando-se algumas competências, conforme previsto no

¹⁰ Brasil. (1999, 16 de abril). Poder Executivo. Decreto nº 3.029. Aprova o Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (73), 37-38, 19 de abril de 1999, Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/D3029.htm.

¹¹ Nessa tarefa, ela auxilia tecnicamente a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) não só monitorando, mas também estabelecendo o preço de novos medicamentos no país.

Artigo 7º, parágrafo 1º desta lei. Mas, de forma geral, cabe a ela regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública. Ao regime de vigilância também se submetem as dependências físicas, equipamentos e procedimentos envolvidos no processo de produção dos bens.

Sendo uma autarquia¹², caracterizada por sua independência técnica e administrativa, não existe submissão hierárquica entre a Anvisa e o Ministério da Saúde. O controle de suas atividades é estipulado contratualmente entre ela e o Ministério da Saúde, através de um contrato de gestão que conta também com a participação do Ministério da Fazenda e do Ministério do Orçamento, Planejamento e Gestão. Semestralmente, a Anvisa elabora relatórios de execução de atividades e os encaminha ao Ministério da Saúde, ao Conselho Nacional de Saúde e ao Conselho Consultivo da Anvisa. Descumprido o contrato, o diretor-presidente da autarquia é exonerado pelo Presidente da República, após solicitação ao Ministério da Saúde.

470

O órgão diretivo da Anvisa é a Diretoria Colegiada, composta por três a cinco membros escolhidos pelo Presidente da República e aprovados posteriormente pelo Senado Federal. Os diretores possuem mandato de três anos e contam com estabilidade durante este período. A cada novo mandato, é firmado um contrato de gestão com estipulação dos objetivos e metas a serem cumpridos pela Anvisa, publicado no *Diário Oficial da União*.

Além da Diretoria Colegiada, a Anvisa conta também com um procurador, um corregedor e um ouvidor, e possui um Conselho Consultivo (Artigo 9º). A gerência e administração da Agência são incumbidas à Diretoria Colegiada, chefiada pelo diretor-presidente, nomeado pelo Presidente da República dentre os membros da Diretoria Colegiada, depois de aprovação pelo Senado Federal. O mandato do diretor-presidente também é de três anos, admitida uma nova recondução pelo mesmo prazo.

Por fim, no que concerne à autonomia financeira, a Anvisa recebe recursos diretamente do Tesouro Nacional, dotados no Orçamento Geral da União. Além disso, conta com receitas próprias, provenientes da arrecadação de multas e serviços decorrentes de sua atuação fiscalizadora, o que lhe garante maior autonomia decisória.

Feita essa breve explicação acerca dos principais aspectos da Anvisa, passamos a descrever outras entidades diretamente vinculadas ao Ministério da Saúde.

¹² Autarquia é uma pessoa jurídica de Direito Público instituída por um ato que tem como objeto certas atividades e, assim, possui seu próprio orçamento. A autarquia tem sua própria administração, seus órgãos, suas propriedades, seus recursos, seus próprios negócios, interesses, direitos, poderes e responsabilidades (Bandeira de Mello, 2009).

3.3. Conselho Nacional de Saúde

O Conselho Nacional de Saúde (CNS), instituído pela Lei nº 8.142/1990¹³ e regulamentado pelo Decreto nº 5.839/2006¹⁴, é um órgão colegiado de caráter permanente e deliberativo que integra o quadro regimental do Ministério da Saúde. Sua origem está vinculada a uma grande articulação política ocorrida no Brasil na década de 1990 em torno do tema de maior participação e controle social nas diretrizes das políticas de saúde.

O CNS foi, assim, criado para constituir um espaço em que cidadãos pudessem discutir a elaboração e avaliar a execução das políticas públicas de saúde juntamente com os responsáveis pela execução dessas mesmas políticas.

Para tanto, é composto por representantes do governo, dos prestadores de serviço, profissionais de saúde e usuários. Compete ao CNS, de acordo com o Artigo 2º do Decreto nº 5.839/2006, atuar na formulação de estratégias e no controle da Política Nacional de Saúde, inclusive em aspectos econômicos e financeiros, assim como elaborar diretrizes a serem observadas nos planos de saúde, acompanhar e controlar a atuação do setor privado da área de saúde, credenciando-o, entre outras competências. Suas resoluções vinculam gestores e complementam a política, decidindo os caminhos de sua execução e avaliando essa execução pelos gestores.

A composição e formação do CNS foram alteradas ao longo do tempo, contando hoje com 48 membros, sendo 24 representantes de entidades e movimentos sociais de usuários do SUS; 12 representantes de entidades de profissionais de saúde, incluída a comunidade científica; seis membros representantes do Governo Federal; um membro representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass); um membro representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems); dois membros representantes de prestadores de serviços de saúde; e dois membros representantes de entidades empresariais com atividades na área de saúde.

Antes da vigência do Decreto nº 5.839/2006, o presidente do Conselho era o Ministro da Saúde. Atualmente, o presidente do CNS é eleito entre os conselheiros titulares em votação secreta na reunião em que tomam posse os novos membros, votando somente os titulares. O mandato dos membros é de três anos, sendo possível apenas uma recondução.

¹³ Brasil. (1990, 28 de dezembro). Lei nº 8.142. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (249), 4-5, 31 de dezembro de 1990, Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8142.htm.

¹⁴ Brasil. (2006, 11 de julho). Decreto nº 5.839. Dispõe sobre a organização, as atribuições e o processo eleitoral do Conselho Nacional de Saúde - CNS e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, (132), 1-2, de 12 de julho de 2006, Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5839.htm.

Ao Conselho é permitido constituir comissões sobre temas específicos. A função primordial das comissões é assessorar o plenário do CNS através de relatórios que contenham informações relevantes para discussão de políticas públicas. Atualmente, há 26 comissões em funcionamento¹⁵.

A organização e o funcionamento do CNS são regulados por seu regimento interno, aprovado pela Resolução CNS nº 407/2008¹⁶, com algumas alterações em seu texto feitas pela Resolução nº 435/2010¹⁷. O regimento interno descreve a estrutura organizacional do CNS, composta pelo Plenário, pela Mesa-Diretora, pelas Comissões e pela Secretaria-Executiva, além de determinar as suas competências.

O CNS reúne-se, ordinariamente, 12 vezes por ano, cabendo também reuniões extraordinárias, que podem ser requeridas pelo Presidente ou Plenário. Cada membro tem direito a voto e o quórum de funcionamento do Conselho é de maioria absoluta (ou seja, 25 membros). É considerada aprovada a matéria que obtiver a maioria dos votos favoráveis.

O CNS pode emanar três espécies de documentos através de suas deliberações: resolução, recomendação e moção. A resolução é ato geral de caráter normativo, ou seja, impositivo. A recomendação é uma sugestão, aviso, sem caráter vinculativo, a respeito de um tema do qual o CNS não é competente para deliberar, mas que julga ser de importância para a política sanitária nacional. E a moção é uma forma de o CNS demonstrar aprovação, reconhecimento ou repúdio sobre um determinado assunto ou fato.

3.4. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

A Conep é uma das 26 comissões temáticas em funcionamento do CNS. É uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa e independente, dentro de seu espectro decisório. Criada pela Resolução nº 196/1996¹⁸, atualmente ela é regulada pela Resolução MS/CNS nº 466/2012¹⁹.

¹⁵ Conselho Nacional de Saúde. *Comissões do Conselho Nacional de Saúde*. Recuperado de http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/index.html

¹⁶ Brasil. (2008, 12 de setembro). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 407 de 12 de setembro de 2008b. Aprova o Regimento Interno do Conselho Nacional de Saúde. *Diário Oficial da União*, (47), p. 31-35, de 11 de março de 2009, Seção 1. Recuperado de http://conselho.saude.gov.br/apresentacao/regimento_alterado_14042011.pdf

¹⁷ Brasil. (2010, 12 de agosto). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 435, de 12 de agosto de 2010. Altera artigos do Regimento do Conselho Nacional de Saúde, aprovado pela Resolução Nº 407, de 12 de setembro de 2008, que trata das Comissões. *Diário Oficial da União*, (167), p. 106, de 31 de agosto de 2010, Seção 1. Recuperado de <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=31/08/2010&jornal=1&pagina=106&totalArquivos=144>

¹⁸ Brasil. (1996, 16 de outubro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução nº 196. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, (201), 21.082-5, Seção 1.

¹⁹ Brasil. (2012, 12 de dezembro). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução RE

A Conep é competente para examinar aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas atinentes, sempre consultando a sociedade quando julgar necessário. Além disso, é responsável por estimular e registrar os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP).

A Conep, de acordo com a Resolução nº 466/2012, é composta por 30 membros titulares e cinco suplentes. A divisão dos membros titulares da Conep segue a seguinte regra: oito representantes do CNS; dois representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde; dois representantes do segmento de trabalhadores; e quatro representantes do segmento de usuários. O mandato de cada membro titular é de quatro anos. O cargo de membro titular não é remunerado.

A composição da comissão é multidisciplinar, de modo que participam dela vários profissionais da área de saúde (médicos, enfermeiros, dentistas), representantes de usuários, pesquisadores (biólogos, professores), juristas (advogados) e profissionais religiosos (padres, pastores).

A Conep se reúne ordinariamente doze vezes ao ano, com reuniões mensais de janeiro a dezembro e extraordinariamente quando requerida. O conteúdo tratado durante as reuniões da comissão é sigiloso, mas a Conep pode realizar seminários abertos ao público para debater e aprofundar temas específicos.

A Conep é o órgão nacional de coordenação do sistema nacional de regulação das pesquisas clínicas e conta com órgãos locais e/ou regionais descentralizados, denominados CEPs, credenciados pela comissão para a execução das diretrizes normativas nacionais por ela emanadas. Assim, no Brasil, toda pesquisa que envolva seres humanos deve ser submetida à apreciação do Sistema CEP/Conep. Tal sistema utiliza mecanismos de inter-relacionamento entre os órgãos, visando proteger os participantes de pesquisa de forma coordenada e descentralizada por meio de um processo de acreditação.

Os CEP são colegiados interdisciplinares e independentes de caráter consultivo, deliberativo e educativo ligado às instituições e organizações que promovem pesquisas com seres humanos no Brasil. A partir da instauração do sistema CEP/Conep em 1996, o número de comitês credenciados pela Conep aumentou consideravelmente, chegando aos atuais 689 em todo o Brasil²⁰. Cada CEP possui uma organização própria, mas todos devem ser compostos por, no mínimo, sete membros.

Assim, cabe ao CEP de uma instituição pesquisadora emitir parecer motivado a respeito do protocolo de pesquisa de sua competência, após análise, no prazo

nº 466. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, (112), 59-61, de 13 de junho de 2013, Seção 1. Recuperado de <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

²⁰ Sua distribuição no território brasileiro pode ser vista no Anexo F.

de 30 dias. Caso aceito, o respectivo comitê deve enviar diversos documentos, que variam conforme o tema da pesquisa (se é especial ou não), para a Conep, que possui 60 dias para se pronunciar a respeito.

O sistema CEP/Conep é importante, pois credencia as pesquisas clínicas (*clinical trials*) de fármacos, medicamentos e vacinas no Brasil. Antes, de acordo com a Resolução nº 196/1996, toda pesquisa que tratasse sobre novos fármacos, medicamentos e vacinas deveria ser protocolada e analisada diretamente pela Conep. A partir da Resolução nº 251/1997²¹, essa competência foi delegada para os CEPs. A função da comissão passou, assim, a ser muito mais de controle e manejo dos dados coletados pelos CEPs.

A Resolução MS/CNS nº 466/2012 manteve a maior gama de atribuições das CEPs, mas ainda assim a Conep detém a competência exclusiva para aprovar os protocolos de pesquisa de temas **especiais** como: genética humana, reprodução humana, equipamentos e dispositivos terapêuticos (registrados ou não no Brasil), novos procedimentos terapêuticos invasivos, pesquisas envolvendo povos indígenas, pesquisas envolvendo organismos geneticamente modificados, células embrionárias e organismos representativos de alto risco, incluindo organismos relacionados, operação de biobancos para fins de pesquisa e pesquisas financiadas internacionalmente, exceto as com financiamento do governo brasileiro.

3.5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

A Conitec, criada por meio da Lei nº 12.401/2011²² (que alterou a Lei nº 8.080/1990), dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. Sua composição, sua competência e seu funcionamento foram detalhados pelo Decreto nº 7.646/2011²³ e pelo Artigo 53 do Decreto nº 8.065/2013.

A Conitec é um órgão colegiado pertencente ao Ministério da Saúde que tem como principal função assessorar o Ministro da Saúde na incorporação, exclusão e alteração de tecnologias de saúde pelo SUS. Possui como diretrizes de suas ati-

²¹ Brasil. (1997, 7 de Agosto). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 251. Aprova as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. *Diário Oficial da União*, (183), 33-35, 23 de setembro de 1997, Seção 1.

²² Brasil. (2011, 28 de abril). Lei nº 12.401. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*, (81), 1-2, de 29 de abril de 2011. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm

²³ Brasil. (2011, 21 de dezembro). Decreto nº 7.646. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (245), 03-05, de 22 de dezembro de 2011, Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm

vidades: o conhecimento técnico-científico disponível, a proteção do cidadão, a racionalidade, a eficácia, a eficiência, a efetividade e o custo-benefício.

As competências da Conitec são de extrema importância para a incorporação de drogas e medicamentos no sistema público de saúde brasileiro, o SUS, sendo determinante para a consolidação da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), editada e atualizada periodicamente pelo Ministério da Saúde. Para cumprir sua função institucional, a Conitec possui diversos meios de execução de seus objetivos (Artigo 4º, parágrafo único), podendo solicitar informações e atividades de outros órgãos como o Ministério da Saúde, a Anvisa, a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), entre outros.

Sua estrutura compõe-se de um Plenário e uma Secretaria-Executiva, cabendo àquele a realização da função principal do Conselho de assessorar o Ministro na incorporação de tecnologias. O Plenário é composto por 13 membros, representantes de diversos órgãos da área da saúde. A competência da Secretaria-Executiva é de extrema importância, pois cabe a ela a análise prévia dos requerimentos administrativos apresentados à Conitec para incorporação de tecnologias.

Tal processo de incorporação é regrado pelos artigos 15 a 28 do Decreto nº 7.646/2011 e se inicia com análise prévia dos requisitos pela Secretaria-Executiva, que, se de acordo, envia para análise do Plenário. O Plenário produz um relatório enviado pela Secretaria-Executiva ao Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde para decisão e deve ser submetido à consulta pública por 20 dias. O Secretário pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes de tomar sua decisão. Esse processo deve ser concluído em até 180 dias, prorrogável por mais 90 dias. Da decisão final da Secretaria, cabe recurso no prazo de dez dias.

A Conitec é, de certo modo, um desdobramento da política de vigilância sanitária de drogas e medicamentos, já que é um órgão estratégico na definição da política nacional de assistência farmacêutica. Sendo o setor público um grande comprador e dispensador de medicamentos, o papel da Conitec na política de regulação de medicamentos adquire especial destaque.

A política de assistência farmacêutica atualmente vigente no Brasil obriga o Estado a fornecer aos cidadãos os medicamentos constantes de uma lista nacional, conhecida como Relação Nacional de Medicamentos (Rename). Para serem incorporados a essa lista e, por conseguinte, à política de assistência farmacêutica, os produtos farmacêuticos têm de ser analisados pela Conitec. E a Conitec somente analisa produtos que estejam devidamente registrados na Anvisa, criando uma relação direta entre a Anvisa e a Conitec, não só no que se refere à necessária troca de informações como principalmente no que se refere à incorporação de novas tecnologias em saúde no sistema de saúde brasileiro público e privado.

3.6. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior

Outro Ministério do governo federal importante na política de regulação de drogas e medicamentos no país é o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, criado pela Medida Provisória nº 1911-8/1999²⁴, que alterou a Lei nº 9.649/1998, e regulado pelo Decreto nº 7.096/2010²⁵. O Ministério tem diversas áreas em sua competência, tais como a política de desenvolvimento da indústria, comércio e serviços; propriedade intelectual; metrologia; normalização e qualidade industrial; políticas de comércio exterior entre outras.

A estrutura organizacional do Ministério é extensa, sendo composta pelo Gabinete do Ministro, várias Secretarias-Executivas, dois conselhos (órgãos colegiados) e quatro autarquias, entre elas o INPI, o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) e o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), empresa pública e uma das maiores financiadoras de investimentos públicos do Brasil.

Por fim, é importante ressaltar que o ministro participa do Conselho de Ministros da CMED, a seguir analisada.

3.7. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

A CMED foi desenvolvida a partir da Câmara de Medicamentos na Lei nº 10.213/2001²⁶, que depois, com a Medida Provisória nº 123/2003²⁷ e a Lei nº 10.742/2003²⁸, passou a se denominar como tal.

Atualmente, a Câmara é regulada pelo Decreto nº 4.766/2003²⁹ e tem por objetivos a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, atividades estas voltadas

²⁴ Brasil. (1999, 29 de julho). Poder Executivo. Medida provisória nº 1.911-8. Altera dispositivos da Lei nº 9.649, de 27 de maio de 1998, que dispõe sobre a organização da Presidência da República e dos Ministérios, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, nº 145, p. 86-30 de julho de 1999. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/mpv/Antigas/1911-8.htm

²⁵ Brasil. (2010, 04 de fevereiro). Decreto nº 7.096. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 05 de fevereiro de 2010. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2010/Decreto/D7096.htm

²⁶ Brasil. (2001, 27 de março). Lei nº 10.213. Define normas de regulação para o setor de medicamentos, institui a Fórmula Paramétrica de Reajuste de Preços de Medicamentos - FPR, cria a Câmara de Medicamentos e dá outras providências. Revogada pela Lei nº 10.742/2003. *Diário Oficial Eletrônico*, (61), 1-2, de 28 de março de 2001, Seção 1.

²⁷ Brasil. (2003, 26 de junho). Medida Provisória nº 123. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (122), p. 6-7, 27 de junho de 2003, Seção 1.

²⁸ Brasil. (2003, 06 de outubro). Lei nº 10.742. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (194), p. 1, 07 de outubro de 2003, Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/10.742.htm

²⁹ Brasil. (2003, 26 de junho). Decreto nº 4.766. Regulamenta a criação, as competências e o

a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Compete à CMED, dentre outros atos necessários à consecução dos objetivos da regulação econômica do mercado de medicamentos: definir as diretrizes e os procedimentos de regulação do mercado de medicamentos; estabelecer critérios para fixação e ajuste de preços de medicamentos; definir os critérios para estabelecimento de preços de produtos novos; fixar margens de comercialização de medicamentos a serem observados por representantes, distribuidores, farmácias e drogarias, inclusive as margens voltadas ao atendimento privativo de unidade hospitalar, ou outra equivalente de assistência médica; sugerir diretrizes e procedimentos voltados à implementação da política de acesso a medicamentos; propor adoção de legislações e regulamentações pertinentes à regulação econômica do mercado de medicamentos; opinar sobre regulamentações que envolvam a tributação de medicamentos; assegurar o efetivo repasse aos preços dos medicamentos de qualquer alteração da carga tributária; sugerir a celebração de acordos e convênios internacionais relativos ao setor de medicamentos; monitorar o mercado de medicamentos, podendo, para tanto, requisitar informações sobre produção, insumos, matérias-primas, vendas e quaisquer outros dados que julgar necessários ao exercício desta competência, que estejam em poder de pessoas de direito público ou privado; zelar pela proteção dos interesses do consumidor de medicamentos; decidir sobre a aplicação de penalidades.

A CMED é composta pelo Conselho de Ministros, órgão técnico imprescindível à regulação da área farmacêutica, formado pelo Ministro da Saúde, Chefe da Casa Civil, Ministro da Justiça, Ministro da Fazenda e pelo Ministro do Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior.

As instituições aqui apresentadas são de âmbito federal. Suas atribuições, entretanto, foram delegadas para execução em âmbito estadual e municipal. No caso da vigilância sanitária, encontram-se as vigilâncias sanitárias estaduais e municipais, que compõem uma rede institucional de vigilância, conforme disposto na Lei nº 9.782/1999 e a seguir brevemente exposta.

4. Instituições estaduais e municipais de regulação sanitária

A Vigilância Sanitária, sendo o setor da saúde que executa ações indelegáveis e de caráter eminentemente preventivo dos riscos sanitários, aos quais, a população está exposta, é de competência exclusiva da administração pública e exercida nas três esferas de governo. O SNVS é composto por um conjunto de entidades de diversos níveis federativos.

No nível estadual, os serviços de vigilância encontram-se organizados em torno das Secretarias Estaduais de Saúde e, no nível municipal, das Secretarias Municipais de Saúde. Além das secretarias, é possível verificar uma variedade de instituições responsáveis pela vigilância conforme as condições financeiras e opções administrativas de cada Estado e Município. O Brasil possui atualmente 5.570 municípios.

Nesse sistema, compete à União definir a política nacional de vigilância sanitária, acompanhar e coordenar as ações estaduais e municipais de vigilância sanitária, prestar cooperação técnica aos Estados e Municípios em caso de necessidade, entre outros. Assim, as instituições federais (principalmente a Anvisa) ficam responsáveis pela coordenação, pelo gerenciamento e pelo suporte às instituições dos Estados e Municípios.

O Brasil possui 26 Estados-membros Federados, mais o Distrito Federal. Compete aos Estados e ao DF coordenar os sistemas estaduais e o distrital de vigilância sanitária, assessorar e apoiar os Municípios, legislar em caráter suplementar, orientar os Municípios na elaboração de atos normativos para implantação do serviço de vigilância sanitária municipal, entre outros.

Aos Municípios compete planejar, implementar e executar as ações de vigilância sanitária com a cooperação técnica e financeira dos Estados e da União, legislar de forma suplementar sobre questões locais e gerenciar o Sistema de Informação em Vigilância Sanitária.

Assim, as atribuições de Estados e Municípios concentram-se nas ações locais de fiscalização, ou seja, adstritas diretamente às atividades de fabricação (empresas farmacêuticas), distribuição (atacadistas, transportadoras) e dispensação (farmácias e drogarias).

Além das vigilâncias sanitárias estaduais e municipais, existe uma considerável variedade entre os órgãos responsáveis por avaliar as políticas. A utilização dos conselhos como instrumento de controle e elaboração das políticas de saúde é uma realidade jurídica no Brasil. Além do CNS, existem outras instâncias colegiadas no âmbito dos Estados e Municípios, mais voltadas ao interesse local: os conselhos estaduais e municipais de saúde.

Existem também conselhos destinados à representação técnica e política de gestores dos diferentes entes federativos nacionais, como é o caso do Conass e do Conasems.

III. POLÍTICAS PÚBLICAS NACIONAIS QUE DEFINEM E ORIENTAM A REGULAÇÃO DE DROGAS E MEDICAMENTOS NO BRASIL

Os diferentes órgãos e instituições do Estado brasileiro responsáveis pela regulação de fármacos no Brasil atuam de acordo com a Constituição e legislação

vigentes. A política nacional de regulação de drogas e medicamentos segue as linhas e diretrizes estabelecidas nas normas, sendo que a pesquisa realizada identificou alguns eixos normativos estratégicos que estruturam essa política.

A análise normativa e institucional evidencia o fato de que a política regulatória de drogas e medicamentos brasileira é formada por um conjunto de diferentes políticas públicas, especialmente as relacionadas à estruturação e organização do sistema público de saúde. Assim, para se compreender a política de regulação de drogas e medicamentos é necessário compreender o conjunto de políticas públicas que influenciam e conformam a regulação de medicamentos no país. Estas políticas públicas orientam as ações governamentais e oferecem diretrizes para a sociedade e para o setor regulado. Os agentes públicos responsáveis para pôr em prática a política regulatória de drogas e medicamentos devem seguir as políticas nacionais relacionadas à saúde.

A política pública significa o processo de escolha dos meios que serão utilizados para a consecução de objetivos determinados, organizando a participação tanto dos agentes públicos como dos agentes privados (Bucci, 1997, p. 95). A estruturação normativa das políticas públicas, mesmo que resulte da iniciativa do Executivo, é precipuamente do Poder Legislativo, que define os princípios e objetivos das políticas públicas por meio de leis. Complementarmente, as políticas públicas são regulamentadas e detalhadas pelo Poder Executivo por meio de decretos, portarias ou resoluções.

O Brasil tem algumas políticas relacionadas a drogas e medicamentos que foram criadas por leis federais e decretos, guiando o governo com programas, projetos e atividades detalhados. A definição normativa das políticas públicas promove coordenação administrativa, organiza recursos públicos e orienta o setor regulado.

As principais políticas públicas federais relacionadas à política regulatória de drogas e medicamentos são: a Política Nacional de Saúde, a Política Nacional de Vigilância Sanitária e a Política Nacional de Medicamentos.

1. A Política Nacional de Saúde

A Política Nacional de Saúde está compreendida na Lei nº 8.080/1990 como um dos objetivos do SUS (Artigo 5º, II)³⁰. Apresenta-se como uma política geral para a saúde, ou seja, política **de fins**, cuja concretização exige a formulação e aplicação de políticas **de meio**. Estas políticas (também ditas instrumentais) devem estar coordenadas com a política geral, adotando decisões que visem a atender aos objetivos da primeira (Bucci, 1997, p. 95).

³⁰ Artigo 5º: “São objetivos do Sistema Único de Saúde (SUS): [...] II - a formulação de política de saúde destinada a promover, nos campos econômico e social, a observância do disposto no § 1º do art. 2º desta lei; [...]”

Neste sentido, a Política Nacional de Saúde representa a política estruturante no campo da saúde pública e engloba diversas políticas públicas nacionais direcionadas a diversos setores da área sanitária, tais como: Política de Atenção Básica, Política de Vigilância Sanitária, Política de Saúde do Trabalhador, Política de Saúde do Idoso, Política de Saúde do Homem, Política de Saúde da Mulher, entre outras.

A Política Nacional da Saúde do Brasil é composta por um conjunto de instrumentos normativos. Ela é mais um feixe de políticas do que propriamente uma política única. Seus fundamentos estão previstos no Artigo 198³¹ da CF e na Lei nº 8.080/1990, que criou o SUS. A principal consolidação da Política Nacional de Saúde encontra-se na Portaria GM MS nº 399/2006³², onde se apresentam as diretrizes operacionais do sistema, bem como a previsão das diferentes políticas contidas na Política Nacional de Saúde.

A Portaria GM MS nº 399/2006 é conhecida como “Pacto pela Saúde” por resultar de um grande acordo entre as três esferas de gestão do SUS, representadas pelo Ministério da Saúde, o Conass e o Conasems. Segundo a Portaria:

O documento a seguir contempla o pacto firmado entre os três gestores do SUS a partir de uma unidade de princípios que, guardando coerência com a diversidade operativa, respeita as diferenças locais, agrega os pactos anteriormente existentes, reforça a organização das regiões sanitárias instituindo mecanismos de co-gestão e planejamento regional, fortalece os espaços e mecanismos de controle social, qualifica o acesso da população a atenção integral à saúde, redefine os instrumentos de regulação, programação e avaliação, valoriza a macro função de cooperação técnica entre os gestores e propõe um financiamento tripartite que estimula critérios de equidade nas transferências fundo a fundo.

O pacto apresenta três dimensões: a do pacto pela vida, a do pacto pela defesa do SUS e a do pacto pela gestão do SUS.

A primeira dimensão estabelece as políticas prioritárias para o SUS em 2006: saúde do idoso, câncer de mama e colo de útero, mortalidade infantil e mater-

³¹ Artigo 198: “As ações e serviços públicos de saúde integram uma rede regionalizada e hierarquizada e constituem um sistema único, organizado de acordo com as seguintes diretrizes: I - descentralização, com direção única em cada esfera de governo; II - atendimento integral, com prioridade para as atividades preventivas, sem prejuízo dos serviços assistenciais; III - participação da comunidade”.

³² Brasil. (2006, 22 de fevereiro). Portaria nº 399/GM. Consolida o SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Pacto pela Saúde. Recuperado de <http://intranet.saude.prefeitura.sp.gov.br/areas/crsleste/regulacao/diretrizes/Portaria%20GM%20No%20399-2006%20-%20Pacto%20Pela%20Saude.pdf>

na, doenças emergentes e endemias (dengue, hanseníase, malária, tuberculose e influenza), promoção da saúde e atenção básica.

A segunda dimensão visa a fortalecer o SUS como uma política de Estado, e não política de governo, através da ação conjunta dos entes federados. Os caminhos propostos pela Portaria GM MS nº 399/2006 são: o estreitamento das noções de saúde e cidadania; e a regulamentação da Emenda Constitucional nº 29, que estabelece o financiamento da saúde no país.

A terceira dimensão, por fim, trata da fixação de diretrizes de gestão do SUS. Aqui o pacto determina como será feita a descentralização e regionalização do SUS, o seu financiamento, a forma como será estruturada a atenção em saúde e a participação social. Esta dimensão também abarca as responsabilidades dos entes federados quanto a regionalização, planejamento, regulação e controle, monitoramento entre outras.

A política nacional de saúde, enquanto feixe de políticas que é, abrange diversas políticas, sendo de especial relevância no que se refere à regulação de drogas e medicamentos a Política Nacional de Vigilância Sanitária e, especificamente, a Política Nacional de Medicamentos, que serão a seguir analisadas com maior atenção.

2. Política Nacional de Vigilância Sanitária e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

Antes da criação do atual sistema nacional de vigilância sanitária, as ações e os serviços de vigilância eram executados através da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS), considerada pouco eficiente, desestruturada e centralizadora. Nesse sentido,

[...] a estrutura da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) era insuficiente para o desempenho de suas atividades; 63% dos estados não detinham pessoal qualificado, 33% enfrentavam carência de equipamentos, veículos, legislação apropriada ou informações sobre as unidades a serem fiscalizadas e 58% não acompanhavam a atuação da esfera municipal na área. Em 66% dos municípios auditados, o número de agentes era insuficiente (De Seta, 2007).

Os questionamentos acerca da eficiência, coordenação e transparência desse sistema encontraram eco em diversos casos emblemáticos de falsificação de medicamentos, entre eles o escândalo conhecido como “a pílula de farinha”. Temas como falsificação de medicamentos, controle de preços de medicamentos, produção local de medicamentos e incentivo aos genéricos foram debatidos na Câmara dos Deputados pela Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) dos Medicamentos no período de novembro de 1999 a junho de 2000 (Brasil,

2000). Muitos dos resultados dessa Comissão foram direcionados para a formulação do SNVS, um sistema descentralizado e coordenado de ação e execução de vigilância. Nesse contexto também foram concebidos a Anvisa e o CMED, para controle de preço de medicamentos.

A Política Nacional de Vigilância Sanitária, consolidada no Plano Diretor de Vigilância Sanitária, obedece a cinco eixos, conforme o Quadro 1.

Quadro 1. Eixos do Plano Diretor de Vigilância Sanitária.

Eixo I	Organização e gestão do SNVS, no âmbito do SUS.
Eixo II	Ação regulatória: vigilância de produtos, de serviços e de ambientes.
Eixo III	A Vigilância Sanitária no contexto da atenção integral à saúde.
Eixo IV	Produção do conhecimento, pesquisa e desenvolvimento tecnológico.
Eixo V	Construção da consciência sanitária: mobilização, participação e controle.

Fonte: Portaria nº 1.052/2007³³.

Na área de organização do SNVS, as diretrizes preconizadas pelo plano visam a incrementar a capacidade de gestão dos órgãos que o integram nas esferas municipal, estadual e federal, por meio do delineamento das relações entre seus componentes, do estabelecimento das responsabilidades sanitárias respectivas e da adoção de instrumentos e mecanismos que garantam maior eficácia, eficiência e efetividade.

A coordenação da política se dá, em nível federal, através do SNVS que possui várias atribuições, previstas no Artigo 2º da Lei nº 9.782/1999. Assim, integram o SNVS todas as ações públicas desenvolvidas pelas instituições e pelos órgãos da Administração Direta e Indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios no campo da vigilância de produtos, substâncias e serviços de interesse à saúde, bem como no campo da regulação sanitária em portos, aeroportos e fronteiras.

Tal sistema é coordenado pela União, por meio do Ministério da Saúde e da Anvisa, mas é executado por todos os entes administrativos (União, Estados e Municípios) de forma conjunta e coordenada, conforme previsto na Lei nº 8.080/90. Por fazer parte da Política Nacional de Saúde, o SNVS adota integralmente os princípios e diretrizes do SUS, conforme previsto no Artigo 7º da Lei nº 8.080/1990³⁴. Assim, a política de regulação de drogas e medicamentos no

³³ Brasil. (2007, 08 de maio). Ministério da Saúde. Portaria nº 1.052. Aprova e divulga o Plano Diretor de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, (88), 33-6, de 09 de maio de 2007.

³⁴ Artigo 7º: "As ações e serviços públicos de saúde e os serviços privados contratados ou conveniados que integram o Sistema Único de Saúde (SUS) são desenvolvidos de acordo com as diretrizes previstas no art. 198 da Constituição Federal, obedecendo ainda aos seguintes princípios: I - universalidade de acesso aos serviços de saúde em todos os níveis de assistência;

Brasil, parte integrante da Política de Vigilância Sanitária, deve observar, no que couber, os princípios da universalidade, integralidade, equidade, descentralização da gestão e das ações, regionalização e hierarquização dos serviços de saúde e participação social.

Atualmente, os processos regulatórios que definem a política de vigilância sanitária vêm sendo revisados para que se abram mais à participação social. A Anvisa vem cada vez mais sinalizando uma maior aproximação de suas práticas regulatórias com as regras preconizadas pela Lei Complementar nº 95/1998³⁵, que orienta a redação de leis no país. Essa aproximação certamente irá organizar mais racionalmente suas práticas regulatórias.

3. A Política Nacional de Medicamentos

A Política Nacional de Medicamentos, de acordo com a Lei nº 8.080/1990, é parte essencial da Política Nacional de Saúde. Aprovada pela Portaria nº 3.916/1998, apresenta-se como um instrumento norteador da totalidade das ações referentes aos medicamentos do país.

O objetivo dessa política é o de garantir a segurança, a eficácia e a qualidade necessárias dos medicamentos, bem como promover seu uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Além de contemplar diretrizes e definir prioridades relacionadas à legislação – incluindo a regulamentação –, inspeção, controle e garantia da qualidade, seleção, aquisição e distribuição, uso racional de medicamentos, desenvolvimento de recursos humanos e desenvolvimento científico e tecnológico.

II - integralidade de assistência, entendida como conjunto articulado e contínuo das ações e serviços preventivos e curativos, individuais e coletivos, exigidos para cada caso em todos os níveis de complexidade do sistema; III - preservação da autonomia das pessoas na defesa de sua integridade física e moral; IV - igualdade da assistência à saúde, sem preconceitos ou privilégios de qualquer espécie; V - direito à informação, às pessoas assistidas, sobre sua saúde; VI - divulgação de informações quanto ao potencial dos serviços de saúde e a sua utilização pelo usuário; VII - utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades, a alocação de recursos e a orientação programática; VIII - participação da comunidade; IX - descentralização político-administrativa, com direção única em cada esfera de governo: a) ênfase na descentralização dos serviços para os municípios; b) regionalização e hierarquização da rede de serviços de saúde; X - integração em nível executivo das ações de saúde, meio ambiente e saneamento básico; XI - conjugação dos recursos financeiros, tecnológicos, materiais e humanos da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na prestação de serviços de assistência à saúde da população; XII - capacidade de resolução dos serviços em todos os níveis de assistência; e XIII - organização dos serviços públicos de modo a evitar duplicidade de meios para fins idênticos”.

³⁵ Brasil. (1998, 26 de fevereiro). Lei Complementar nº 95. Dispõe sobre a elaboração, a redação, a alteração e a consolidação das leis, conforme determina o parágrafo único do art. 59 da Constituição Federal, e estabelece normas para a consolidação dos atos normativos que menciona. *Diário Oficial da União*, (39), p. 2-3, 27 de fevereiro de 1998, Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/lcp/lcp95.htm

A Política Nacional de Medicamentos conta com oito diretrizes estruturantes, conforme detalhado no Quadro 2.

Quadro 2. Diretrizes estruturantes da Política Nacional de Medicamentos.

Diretriz 1: Adoção da RENAME	Criação e permanente atualização da RENAME com objetivo de promover um elenco de medicamentos de alto consumo no país, diminuindo custos, incentivando o seu desenvolvimento e ampliando o acesso da população.
Diretriz 2: Regulamentação sanitária de medicamentos	Trata da responsabilidade do gestor federal sobre o registro de medicamentos e a autorização de funcionamento de empresas farmacêuticas, enquanto as demais ações sanitárias devem ser descentralizadas entre os gestores estaduais e municipais.
Diretriz 3: Reorientação da assistência farmacêutica	Para maior descentralização da gestão, ampliação da aquisição e distribuição de medicamentos e promoção do uso racional destes.
Diretriz 4: Promoção do uso racional de medicamentos	Por meio de ações educativas contra a automedicação, restrição a certos profissionais de prescrever e dispensar medicamentos, incentivo aos genéricos.
Diretriz 5: Desenvolvimento científico e tecnológico	Por meio da integração entre universidades, centros de pesquisa e empresas do setor produtivo. Promoção de pesquisas de fitoterápicos da flora nacional e de genéricos.
Diretriz 6: Promoção da produção de medicamentos	Principalmente, aqueles presentes na RENAME, por meio de modernização, aumento de eficiência e capacidade produtiva da indústria farmacêutica. Incentivo aos genéricos e à diminuição de preços.
Diretriz 7: Garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos	Por meio das ações de inspeção e fiscalização da Anvisa, assim como por sistematização normativa.
Diretriz 8: Desenvolvimento e capacitação de recursos humanos	Por meio de trabalho intersectorial contínuo e efetivo entre os Ministérios da Saúde e da Educação.

Como já destacado, o Brasil possui uma RENAME que abarca todos os medicamentos distribuídos pela rede pública de saúde que compõem os programas de assistência farmacêutica. Além desta relação, os Estados e Municípios, em razão de sua autonomia política e administrativa, podem também definir listas de medicamentos essenciais que serão distribuídos nos sistemas de saúde. As diferenças entre essas listas justificam-se pela diferença nos perfis de morbimortalidades existentes ao longo de todo o território nacional.

A adoção de uma relação nacional de drogas e medicamentos essenciais é extremamente relevante na ampliação do acesso a medicamentos pela população. E a consequência esperada é que tal ampliação provocada pela RENAME exerça um efeito indutor sobre as indústrias farmacêuticas, uma vez que o Brasil é um dos maiores compradores do mercado. A definição da RENAME é

estratégica dentro da política regulatória de drogas e medicamentos no Brasil, uma vez que ela define quais produtos serão distribuídos pelo Estado, por meio dos serviços públicos de saúde, para toda a população brasileira.

IV. EIXOS ESTRATÉGICOS DA POLÍTICA DE REGULAÇÃO DE DROGAS E MEDICAMENTOS NO BRASIL

Além das grandes políticas públicas nacionais que orientam a política de regulação de drogas e medicamentos, a pesquisa realizada também identificou os principais eixos estratégicos que organizam a atual regulação desses produtos no país, tais como o processo de registro de drogas e medicamentos; a ética em pesquisa e pesquisas clínicas em seres humanos; a observância de boas práticas; a proteção à propriedade industrial e intelectual; e o controle de preços.

Neste item serão identificados e analisados os eixos estratégicos conformadores da política nacional de regulação de drogas e medicamentos.

1. Ética em pesquisa e ensaios clínicos em seres humanos

Feita a descrição das principais políticas referentes à fabricação, dispensação, distribuição e controle de produtos farmacêuticos no Brasil, é necessário analisar com maior cuidado o processo definido por esse conjunto de políticas para que um determinado produto passe da fase de pesquisa para a fase de comercialização no mercado brasileiro.

Um dos passos essenciais para que uma droga ou um medicamento venha a obter registro e autorização para comercialização no país é a realização prévia de ensaios clínicos em seres humanos, definidos pela RDC nº 39/2008³⁶ como qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à Anvisa.

Os ensaios podem enquadrar-se em quatro grupos: (1) estudos de farmacologia humana (Fase I); (2) estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração (Fase II); (3) estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios (Fase III); e (4) ensaios pós-comercialização (Fase IV).

Inseridas na Política Regulatória de Drogas e Medicamentos, as pesquisas clínicas têm um importante papel no desenvolvimento de novas tecnologias.

³⁶ Brasil. (2008, 05 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 39. Aprova o Regulamento Para A Realização De Pesquisa Clínica e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (107), de 06 de junho de 2008, Seção 1.

Como um estudo sistemático de drogas e medicamentos com seres humanos voluntários, a sua execução deve seguir rigidamente as diretrizes determinadas, de modo a verificar os efeitos e possíveis adversidades do produto em investigação. Além disso, considerando que tais pesquisas são conduzidas em seres humanos, as pesquisas clínicas têm que respeitar os aspectos éticos a as leis do país onde ela será conduzida.

Toda a regulação e supervisão das atividades envolvendo pesquisas clínicas no Brasil são gerenciadas e controladas pelo Ministério da Saúde e pela Anvisa, que é responsável pela supervisão de importação de medicamentos utilizados nas pesquisas clínicas e ministrados a pacientes de tais pesquisas no Brasil. A Anvisa também deve monitorar a exportação de materiais biológicos quando necessários para os pacientes no exterior. Importante lembrar que, para a regularização de qualquer pesquisa clínica no Brasil, são necessárias as permissões do respectivo CEP, em alguns casos da Conep e, ainda, da Anvisa.

486

A primeira resolução sobre pesquisa clínica no Brasil foi a MS/CNS nº 196/1996, seguida pela Resolução MS/CNS nº 251/1997, que dispõe sobre diversas fases que compõem a pesquisa clínica (Fases I, II, III e IV), com estruturas e classificações bem delimitadas. Ambas criaram o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (Sisnep), responsável pela análise e avaliação das pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Posteriormente, o sistema foi modificado por meio da Resolução MS/CNS nº 466/2012. Esta resolução determina que todas as drogas testadas em seres humanos devem ser submetidas a um comitê de ética, diretamente conectado ao Conep, constituindo o Sistema CEP/Conep, já mencionado.

Em relação aos aspectos éticos que envolvem as pesquisas clínicas em seres humanos, a Resolução MS/CNS nº 466/2012 estipula a proteção dos sujeitos de pesquisa, garante a sua autonomia e assegura a possibilidade de os mesmos deixarem o estudo a qualquer momento. Ela ainda dispõe sobre procedimentos para a obtenção do consentimento esclarecido e sobre diretrizes para a gestão de riscos e benefícios vinculados à pesquisa. Além disso, a resolução determina, em seu item III.2-n que os benefícios resultantes da pesquisa devem ser compartilhados com os sujeitos desta, “seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa”.

Em populações especiais, como a indígena, há específica regulamentação. A Resolução MS/CNS nº 304/2000³⁷ trata das pesquisas envolvendo comunidades tradicionais e estabelece proteções contra violações a sua cultura e suas tradições.

³⁷ Brasil. (2000, 9 de agosto). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução MS/CNS nº 304. Aprovar as seguintes Normas para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos – Área de Povos Indígenas. Recuperado de http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_oo.htm

Enquanto a Resolução nº 466/2012 dá as diretrizes gerais do protocolo da pesquisa clínica, a RDC nº 39/2008 e a RDC nº 36/2012³⁸ criam regras específicas para elaborar o relatório unificado especial para execução de pesquisas clínicas no território brasileiro. Nesses documentos, encontram-se as definições sobre os componentes da pesquisa (como financiadores, participantes) e a necessária documentação para o requerimento de uma pesquisa clínica.

Os documentos mais importantes para a regularização de qualquer pesquisa clínica no Brasil são: (a) Comunicado Especial (CE); (b) Protocolo de Pesquisa; (c) Licenciamento de Importação (LI); e (d) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O CE é, de acordo com a RDC nº 39/08, um documento de caráter autorizador, emitido pela Anvisa, necessário para a execução de um determinado protocolo de pesquisa no Brasil. Esse documento é fundamental, uma vez que autoriza a condução da pesquisa clínica no país.

Já o Protocolo de Pesquisa é o documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do estudo. Tal documento descreve a pesquisa clínica a ser realizada, contendo as informações relevantes de que a Anvisa deve ter conhecimento prévio.

O Licenciamento de Importação é um requerimento eletrônico feito pelo importador ou seu representante legal no Sistema Integrado de Comércio Exterior (Siscomex) para procedimentos de licenciamento não automático de verificação de atendimento de exigências para importação de mercadorias sob vigilância sanitária. Esse requerimento permite que o medicamento em investigação seja importado para utilização na pesquisa clínica.

O TCLE, por sua vez, consiste em documento no qual o participante da pesquisa confirma sua adesão voluntária em determinada pesquisa clínica, ciente de todas as características desta, ou seja, os seus objetivos, duração e efeitos adversos. Devido a sua importância, o TCLE deve ser um documento escrito, datado e assinado pelo participante da pesquisa e/ou por seu representante legal. Deve ainda ser formalizado livre de vícios e seguir as normas éticas nacionais e as diretrizes internacionais na sua confecção.

De acordo com as informações dos documentos referentes às pesquisas clínicas, pode-se abordar o procedimento necessário para que uma pesquisa clínica esteja de acordo com a legislação brasileira. Para tanto, a primeira etapa de uma pesquisa clínica é a elaboração do seu Protocolo de Pesquisa, que deve ser

³⁸ Brasil. (2012, 27 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 36. Altera a RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (124), 207, 28 de junho de 2012, Seção 01.

submetido e aprovado pelo respectivo CEP, ou ainda pela Conep. Em seguida, tal protocolo de pesquisa deve ser submetido à análise da Anvisa, que, o aprovando, emitirá o CE, autorizando a execução da pesquisa clínica e das LIs. Essas licenças podem ser analisadas junto ao protocolo de pesquisa ou após a sua aprovação.

A RDC nº 36/2012, alterando a redação da RDC nº 39/2008, criou um processo simplificado de análise para os pedidos de aprovação de pesquisa clínica, quando a pesquisa clínica indicada já houver sido analisada e aprovada por uma autoridade sanitária dos seguintes países: EUA (Food and Drug Administration – FDA), Europa (European Medicines Agency – EMA), Japão (Pharmaceuticals and Medical Devices – PMDA), Austrália (Therapeutics Goods Administration – TGA) ou Canadá (Health Canada). Também será possível o processo simplificado quando a pesquisa clínica indicada já houver iniciado recrutamento de sujeitos de pesquisa em outro país participante do estudo. Esse processo simplificado não se aplica a pesquisas clínicas de vacinas e retrovirais.

A Resolução MS/CNS nº 292/1999³⁹, por sua vez, regula a pesquisa conduzida no Brasil, mas com participação estrangeira. Ela determina que todos os estudos multicêntricos devem ser representados por uma Organização Representativa para Pesquisa Clínica (ORPC), conhecidas como as *Contract Research Organization* (CRO), ou seja, uma empresa regularmente instalada no Brasil contratada pelo patrocinador ou pelo investigadorpatrocinador, que assuma parcialmente ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador da pesquisa clínica. Além disso, é mandatória a presença de um pesquisador responsável no Brasil, assim como de uma instituição de pesquisa aqui sediada, com aprovação do respectivo CEP. O comitê deve submeter os protocolos de pesquisa ao exame da Conep (Sistema CEP/Conep), se a matéria da pesquisa clínica for de análise deste órgão, de acordo com a Resolução nº 466/2012 vista anteriormente.

As boas práticas nas pesquisas clínicas (BPPC) são de basilar importância para o desenvolvimento de pesquisas clínicas e, através delas, toda a execução dos procedimentos, consubstanciada em direitos e obrigações tanto das empresas como dos indivíduos, é assegurada. As BPPC estão previstas na Instrução Normativa (IN) nº 04/2009⁴⁰.

Concluída a pesquisa, seus resultados devem ser submetidos à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas), um conjunto de labora-

³⁹ Brasil. (1999, 08 de julho). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. *Resolução MS/CNS nº 292*. Regulates studies coordinated outside Brazil with foreign partner or that include remittances outside Brazil of biologic materials. English version. Brasília, Ministério da Saúde. Recuperado de http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_99.htm

⁴⁰ Brasil. (2009, 11 de maio). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Instrução Normativa IN nº 04. *Diário Oficial da União*, (88), 173, 12 de maio de 2009, Seção 1.

tórios públicos e privados autorizados pela Anvisa a avaliar a confiabilidade da pesquisa clínica.

A Reblas é a responsável pela padronização e harmonização dos critérios metrológicos e sanitários exigidos pela Anvisa. Foi criada no ano de 1999 com o objetivo de prestar serviços laboratoriais referentes a produtos sob vigilância sanitária, conforme os princípios de gestão da qualidade de análise e de boas práticas de laboratório. A regulamentação vigente da Reblas é estabelecida pela RDC nº 12/2012⁴¹, que traz, além dos requisitos de segurança metrológica dos ensaios, as medidas exatas que eles precisam ter, os estudos que são preconizados e necessitam ser realizados pelos laboratórios e a atuação da vigilância sanitária a respeito dos riscos sanitários inclusos no serviço analítico correspondente à licença sanitária.

Além disso, todas pesquisas clínicas (Fases I, II, III e IV) em andamento ou finalizadas no Brasil devem ser registradas pelo seu coordenador, patrocinador ou representante no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (Rebec) de acordo com a RDC nº 36/2012, que altera a redação da RDC nº 39/2008. A Rebec é uma plataforma virtual de acesso público a informações das pesquisas clínicas de acordo com os requisitos da *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) e da Organização Mundial da Saúde (OMS). As pesquisas clínicas devem ser registradas no sistema somente após a sua aprovação em algum CEP e antes do recrutamento de qualquer paciente. As informações da Rebec integram a *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) da OMS.

Os resultados positivos da pesquisa clínica, conhecidos como inovação científica, gozam de proteção legal com o objetivo de possibilitar sua destinação para uso produtivo. Em razão disso, faz-se necessário descrever brevemente o sistema de proteção da propriedade industrial no Brasil, responsável por viabilizar a comercialização de novos produtos farmacêuticos com a garantia de proteção patentária para o inventor.

2. Propriedade industrial e a política de proteção de patentes de drogas e medicamentos

A patente é o segundo estágio possível pelo qual determinado produto passa antes de adentrar o mercado. Ela é um direito garantido ao inventor de explorar a sua invenção de forma exclusiva por um período de tempo em um mercado determinado. Visa, através de um monopólio, a possibilitar retorno

⁴¹ Brasil. (2012, 16 de fevereiro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 12. Dispõe sobre a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS). *Diário Oficial da União*, (26), 24-25, de 22 de fevereiro de 2012, Seção 1.

econômico àquele que desenvolveu a nova tecnologia, em troca do compartilhamento do resultado dessa mesma tecnologia, da sua publicização. A patente é, assim, um incentivo às empresas e indústrias que promovem desenvolvimentos tecnológicos nos mercados e, desta forma, permitem o progresso econômico-social (Menell, 2005).

O estudo das patentes é de extrema importância em relação à indústria farmacêutica, como bem asseverado por Shadlen:

[the] products in this sector are marked by both high levels of replicability and low levels of functional substitution. High levels of replicability mean that it is comparatively simple for one firm to produce an identical version of a drug invented by another firm; the barriers to doing so are not technological and financial, but rather legal. [...] Low levels of functional substitution mean that patients with one condition (e.g., hypertension) cannot ordinarily be treated with medicines for other conditions (e.g., reflux), nor can pharmaceutical firms that produce hypertension drugs do so using use molecules for treating reflux; and in each therapeutic class the range of appropriate alternatives is often limited (Shadlen, 2011).

2.1. História da propriedade industrial no Brasil

O Brasil começou a adotar as primeiras políticas de proteção às patentes com a vinda da Família Real portuguesa para o Rio de Janeiro em 1808. Em 1886, o Brasil foi um dos 16 países que assinaram a Convenção de Paris de 1883, incorporando os princípios que nortearam os direitos da propriedade industrial ao longo dos séculos XIX e XX. A convenção permitia aos países signatários adotar suas próprias políticas sobre propriedade industrial de modo a favorecer o seu desenvolvimento econômico. A partir de 1945, entrou em vigor o Código de Propriedade Industrial, que consolidou as legislações sobre a matéria e excluiu do rol de invenções patenteáveis as substâncias, as matérias ou os produtos alimentícios, farmacêuticos e químicos.

Com o advento de novos acordos internacionais sobre o tema, especialmente Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (na sigla em inglês: TRIPS), o Brasil se viu pressionado por indústrias farmacêuticas estrangeiras a alterar e atualizar a sua legislação, seguindo os parâmetros do Acordo. Eis que dois anos após a incorporação do TRIPS pelo Decreto

nº 1.355/1994⁴², passou a vigorar uma nova lei sobre o tema (Lei nº 9.279/1996⁴³), a Lei de Propriedade Industrial (LPI). De modo que o Brasil abdicou de incorporar as obrigações do Acordo de forma gradual, visto que, por ser um país em desenvolvimento, o Brasil poderia (de acordo com o Artigo 65 do TRIPS, transitional arrangements) estender o prazo de incorporação para até o ano de 2000.

Com a nova Lei, o Brasil passou a conceder patentes para elementos, substâncias e produtos alimentícios, farmacêuticos e químicos, que antes estavam no domínio público e que, portanto, permitiam a fabricação de genéricos. Nesse caso, o Brasil também não usou todo o período de transição permitido pelo Acordo que era janeiro de 2005 (Rosina, Wang & Campos, 2010).

Após 1996, o número de patentes de medicamentos aumentou consideravelmente (Figura 1), elevando os preços e diminuindo o comércio dos genéricos e o acesso da população à saúde, o que alguns consideraram um erro, visto o encarecimento dos medicamentos justamente no mesmo ano em que o Brasil promulgava a Lei nº 9.313/1996⁴⁴ que tornava obrigatória a distribuição de medicamentos antirretrovirais pelo SUS (Rosina, Wang & Campos, 2010).

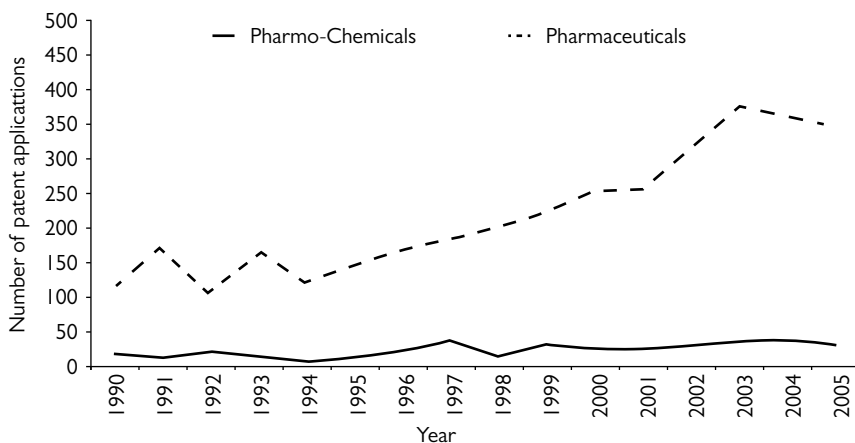


Figura 1. Pedidos de patentes no Brasil (farmoquímicos e farmacêuticos) (Shadlen 2011).

⁴² Brasil. (1994, 30 de dezembro). Decreto nº 1.355. Promulga a Ata Final que Incorpora os Resultados da Rodada Uruguai de Negociações Comerciais Multilaterais do GATT. *Diário Oficial da União*, (248), 31 de dezembro de 1994. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D1355.htm

⁴³ Brasil. (1996, 14 de maio). Lei nº 9.279. Regula os direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. *Diário Oficial da União*, (93), 1-14, 15 de maio de 1996, seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm

⁴⁴ Brasil. (1996, 13 de novembro). Lei nº 9.313. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. *Diário Oficial da União*, (222), 1, 14 de novembro de 1996, Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19313.htm

A LPI sofreu algumas modificações importantes, tais como a introdução do inciso VII no Artigo 43 (pela Lei nº 10.196/2002⁴⁵), que implementou no Brasil a **Bolar exception**⁴⁶, uma permissão para que uma empresa desenvolva todos os procedimentos e testes necessários para registrar um medicamento antes que a patente expire. Assim, tal exceção permite que o genérico entre diretamente no mercado assim que a patente expirar, promovendo maior competitividade, preços menores e mais acesso (Oliveira; Chaves; Epztein, 2004).

Além disso, outra modificação importante da LPI ocorreu com a introdução do Artigo 229-C, determinando que a Anvisa deva “anuir previamente” para fins de decidir se o pedido de patente para produtos e processos farmacêuticos respeita os requisitos de patenteabilidade. Essa análise e anuência prévia da Anvisa deve ser feita antes que o INPI decida pela aprovação de nova patente.

Em relação à questão de patentear as inovações incrementais, há dois pontos de vista que devem ser considerados. Um é o que considera que o seu patenteamento promove o desenvolvimento de novas tecnologias e incentiva os setores a desenvolver novos e melhores produtos. O outro ponto de vista retrata a possibilidade de que tais patentes mantenham tais produtos fora da concorrência, sendo que eles não atendem aos requisitos de novidade ou atividade inventiva. A questão é, além de técnica, política, uma vez que pode colocar em conflito diferentes posições sobre a inovação, sendo uma mais flexível (flexibilização do patenteamento visando a incentivar a inovação) e outra mais rigorosa (maior rigor no patenteamento para a proteção de interesses públicos, como a saúde pública e o acesso a medicamentos).

A relação entre o INPI e a Anvisa ainda não se encontra bem articulada e é permeada por esse latente conflito entre os diferentes pontos de vista possíveis. Uma das grandes dificuldades de articulação entre o INPI e a agência reside justamente no fato de que cada uma das instituições se inclina para um dos pontos de vista acima resumidos sobre a análise das **inovações incrementais**.

2.2. Patentes *pipeline*

Com a LPI, o Brasil também adotou as patentes *pipeline* (artigos 229 a 231, LPI), não exigidas pelo Acordo TRIPS, que permitem uma proteção patentária retroativa. As patentes *pipeline* permitiram que os objetos que antes não eram

⁴⁵ Brasil. (2001, 14 de fevereiro). Lei nº 10.196. Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 16 de fevereiro de 2001. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/LEIS_2001/L10196.htm

⁴⁶ O nome “Bolar” advém de uma ação judicial dos EUA entre Roche Products Inc. e Bolar Pharmaceuticals Co. em 1984.

patenteáveis (alimentos, medicamentos e produtos químicos) passassem a ser reanalisados por uma revisão administrativa mínima, desde que o objeto já tivesse sido patenteado no exterior (Rosina, Wang & Campos, 2010).

As críticas quanto a essa política são de que talvez o procedimento administrativo de concessão de patentes nos outros países seja mais flexível que no Brasil e, ainda, a plausível hipótese de que tais produtos já perderam um dos requisitos essenciais de patenteabilidade, que é a novidade (desconfigurando a razão de ser da patente). Além disso, as patentes *pipeline* causaram um aumento nos gastos públicos com a compra de medicamentos, especialmente com os retrovirais contra HIV/AIDS.

O sistema patenteário brasileiro ainda é dominado por pedidos de empresas estrangeiras, como demonstra a Figura 2.

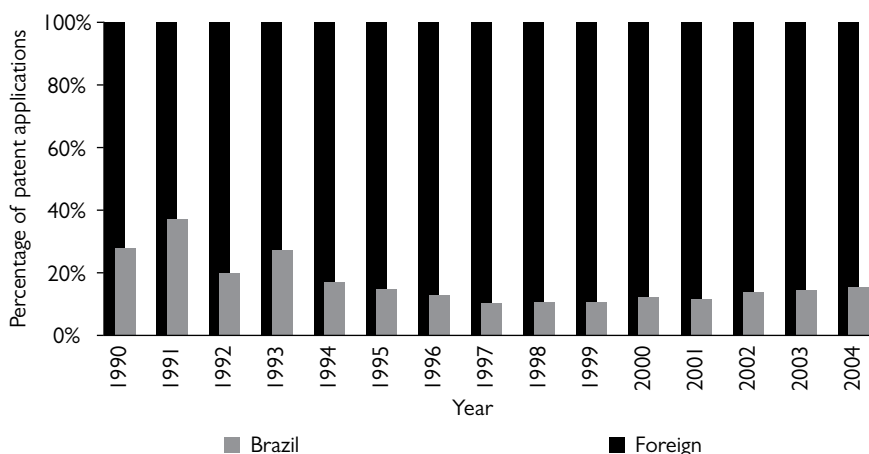


Figura 2. Requerimentos de patentes farmacêuticas no Brasil, em porcentagem (Shadlen, 2011).

2.3. Procedimento administrativo para obtenção de patentes

Os produtos farmacêuticos são protegidos de acordo com a LPI pelo seu patenteamento como invenção. Para ser patenteável, a invenção tem que atender a certos requisitos, como novidade, atividade inventiva (engenhosidade) e aplicação industrial, definidos pela própria lei. A patente de invenção vigora pelo prazo de vinte (20) anos contados da data de depósito do pedido junto ao INPI.

O pedido de patente é regulado no Capítulo III da Lei. O pedido deve conter um relatório que descreva clara e suficientemente o objeto da inven-

ção, de modo a possibilitar sua realização por um técnico no assunto, assim como o pedido, com suas reivindicações, deve ser devidamente fundamentado, já que a proteção da patente se limita ao que for devidamente reivindicado. O pedido de patente é mantido em sigilo durante 18 meses contados da data de depósito ou prioridade, podendo a publicação ser antecipada a requerimento do depositante (Artigo 30). Após o exame técnico, o INPI profere a decisão pela patenteabilidade ou não do pedido. Mas, para os produtos farmacêuticos, a concessão da patente requer prévia anuência da Anvisa⁴⁷, como tratado ateriormente.

Ao titular da patente é garantido direito à indenização pela exploração indevida de seu objeto, assim como o direito de licenciar voluntariamente a exploração de sua invenção para terceiros. Entretanto, em situações discriminadas pela lei, tal licença será compulsória, ou seja, independente do consentimento do seu titular. A licença compulsória pode ocorrer quando o titular da patente exerce os direitos decorrentes dela de forma abusiva, comprovada por lei, decisão administrativa ou judicial. Também há compulsoriedade na licença nos casos de: não exploração da patente por falta de produção local, ressalvados os casos de impossibilidade econômica, quando se admite a importação; comercialização que não satisfaz as necessidades do mercado. Nesses casos, o requerimento só pode ser feito, decorridos três anos da concessão da patente. A licença compulsória somente pode ser requerida por pessoa com legítimo interesse e que tenha capacidade técnica e econômica para realizar a sua exploração eficiente.

Se o requerimento se fundamentar em abuso dos direitos patentários, cabe ao requerente comprová-lo (Artigo 73). Porém, se o pedido se fundamentar na falta de exploração da patente, então cabe ao titular da patente comprovar a exploração (Artigo 73).

Ao titular da patente, é possível afastar a concessão da licença compulsória desde que ele justifique o desuso por razões legítimas ou comprove a realização de sérios e efetivos preparativos para a exploração. Também é possível justificar a não exploração pela falta de fabricação ou comercialização por obstáculos de ordem legal.

Além desses casos, é possível haver licença compulsória em casos de emergência nacional ou de interesse público declarados, de ofício, pelo Poder Executivo Federal, desde que o titular da patente não atenda a esta

⁴⁷ "When an application for a pharmaceutical patent is led, INPI first analyzes whether it meets patentability and formal requirements, as determined by the Brazilian Industrial Property Act. The applications are then sent to ANVISA for a separate analysis. This second stage of review is intended to guard against the danger that a weak examination process could lead to patent evergreening." (Rosina, Wang & Campos, 2010).

necessidade (Artigo 71). O Decreto nº 3.201/1999⁴⁸ regula a concessão nesses casos excepcionais.

A patente pode ser extinta, de acordo com o Capítulo XI da LPI (Artigo 78), pela expiração do seu prazo de vigência; pela renúncia do seu titular; pela caducidade; ou pela falta de pagamento da retribuição anual ao INPI. Com a extinção da patente, o seu objeto cai em domínio público.

Mesmo contando com a proteção jurídica da patente, os produtos farmacêuticos ainda não estão aptos a integrar o mercado. Para sua aceitação, a Anvisa estipula obrigações de duas ordens. A primeira é relativa à capacidade produtiva do interessado em fabricar o produto. Ela passa pela obediência às boas práticas de fabricação e controle (BPF) e pela obtenção de licenças de funcionamento para a linha de produção junto ao órgão sanitário competente (Visas estaduais e municipais). A segunda obrigação relaciona-se ao registro de medicamentos junto à Anvisa, o que envolve submeter o medicamento a todo um processo de análise junto à Agência, que, se completo, gera o registro desse medicamento e sua entrada no mercado.

3. Boas práticas de fabricação e controle de medicamentos (BPFs)

O marco histórico da incorporação de boas práticas no panorama regulatório brasileiro ocorreu na 28ª Conferência Mundial de Saúde, promovida pela OMS. Baseada nas recomendações dessa conferência, a SVS/MS publicou a Portaria nº 16/SVS/MS, considerada o marco regulatório das boas práticas de fabricação de medicamentos no Brasil.

Mais tarde, outras três portarias relacionadas às BPFs foram lançadas: Portaria Federal nº 348/1997⁴⁹, que trata das boas práticas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes; Portaria SVS/MS nº 327/1997⁵⁰, que trata das

⁴⁸ Brasil. (1999, 06 de outubro). Poder Executivo. Decreto nº 3.201. Dispõe sobre a concessão, de ofício, de licença compulsória nos casos de emergência nacional e de interesse público de que trata o art. 71 da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. *Diário Oficial da União*, 22 de dezembro de 1999. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/D3201.htm

⁴⁹ Brasil. (1997, 08 de agosto). Poder Executivo. Portaria SVS/MS 348 de 18/8/1997. Determinar a todos os estabelecimentos produtores de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, o cumprimento das Diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico - Manual de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF e C) para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme o Anexo I da presente Portaria. *Diário Oficial da União*, de 19 de Agosto de 1997 - p. - seção 1. Recuperado de http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs1/1997/prto348_18_08_1997_1.html. Revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 48 de 25 de outubro de 2013.

⁵⁰ Brasil. (1997, 08 de julho). Poder Executivo. Portaria nº 327/SNVS/MS, de 30 de julho de 1997. Determinar a todos os estabelecimentos produtores de Saneantes Domissanitários, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelos Regulamentos Técnicos - Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF e C), conforme o Anexo I da presente Portaria. *Diário Oficial da União*, 7 de agosto de 1997. p. - seção 1. Recuperado de http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/U_PT-SNVS-327-300797.pdf. Revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 47 de 25 de outubro de 2013.

boas práticas para estabelecimentos produtores de saneantes domissanitários; Portaria SVS/MS nº 326/1997⁵¹, que trata que trata das boas práticas para estabelecimentos produtores e industrializadores de alimentos.

Atualmente a norma que regula as BPFs é a RDC nº 17/2010⁵². O objetivo das boas práticas é garantir que todos os produtos sejam consistentemente manuseados, dentro dos parâmetros de qualidade. As BPFs são as referências da Anvisa para inspeção de instalações e processos produtivos, e para controle de qualidade dentro das indústrias (Dutra, 2011).

As BPFs englobam as boas práticas de produção, que são as operações de produção que devem seguir procedimentos operacionais padrão, escritos, claramente definidos, aprovados e em conformidade com o registro aprovado, com o objetivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

No que concerne ao ambiente de produção, as BPFs de medicamentos destinam-se à garantia de higiene e segurança no trabalho, a fim de assegurar qualidade na fabricação e manipulação de medicamentos, reduzindo falhas de natureza humana em decorrência da falta de padronização. Usualmente, as BPFs de medicamentos são definidas pela Anvisa por meio de suas resoluções ou por meio de parâmetros de qualidade estabelecidos pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

As certificações de boas práticas de fabricação (CBPFs) são exigidas para um bom funcionamento da empresa desde a fabricação até a distribuição e dispensação de medicamentos em geral, bem como para a garantia da qualidade dos produtos e métodos utilizados.

Na RDC nº 66/2007 estão estabelecidos os critérios para concessão de certificação de boas práticas de fabricação. Tais critérios estão subdivididos em campos como distribuição e armazenamento de medicamentos, insumos farmacêuticos, produtos para saúde, cosméticos, perfumes, produtos de higiene e saneantes⁵³.

⁵¹ Brasil. Portaria nº 326 SVS/MS, de 30 de julho de 1997. A Secretária de Vigilância Sanitária do MS aprova o regulamento técnico sobre as condições higiênico-sanitárias e de boas práticas de fabricação para estabelecimentos produtores/industrializados de alimentos. *Diário Oficial da União*. Brasília, 1 de agosto de 1997; (146):16560; PT 1, Seção 1. Recuperado de <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/cf430b804745808a8c95dc3fbc4c6735/Portaria+SVS-MS+N.+326+de+30+de+Julho+de+1997.pdf?MOD=AJPERES>

⁵² Brasil. (2010, 16 de abril). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17. Estabelece os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano durante as inspeções sanitárias. *Diário Oficial da União* (73), 94-110, de 19 de abril de 2010, seção 1. Recuperado de http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2010/reso017_16_04_2010.html

⁵³ Brasil. (2007, 05 de outubro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 66. Dispõe sobre os critérios para concessão de certificação de boas práticas de fabricação, fracionamento, distribuição e/ou armazenamento de medicamentos, insumos farmacêuticos, produtos para saúde, cosméticos, perfumes, produtos

O certificado de BPFs durava até um ano, mas a Lei Federal nº 11.972/1999 expandiu o tempo de validade para dois anos. O processo de registro engloba a certificação das boas práticas, ou seja, para iniciar o procedimento, a empresa deve apresentar sua CBPF, embora seu período de validade seja inferior ao do registro. Sendo o período de validade do certificado de BPFs menor do que o período de validade do registro, é possível para a empresa ter um medicamento registrado e um CBPF expirado. Depende da eficiência fiscalizadora da Anvisa e da disposição das empresas em manter a certificação atualizada durante todo o período de validade do registro o cumprimento dos padrões de segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos, bem como manter um controle maior sobre possíveis fatores de risco à saúde envolvendo boas práticas.

4. Autorizações de funcionamento para indústrias farmacêuticas

A autorização é um ato privativo da Anvisa, que engloba a permissão para as empresas exercerem as atividades sob regime de Vigilância Sanitária, conforme instituído pela Lei nº 6.360/1976⁵⁴ e pela Lei nº 5.991/1973, reguladas pelo Decreto nº 8.077/2013 e pela RDC nº 01/2010⁵⁵ da Anvisa.

Para obter a autorização, é necessário provar o preenchimento de todos os requisitos técnicos e administrativos específicos estabelecidos pela regulamentação brasileira⁵⁶.

Qualquer empresa que exerça atividades como extração, produção, fabricação, transformação, sintetização, purificação, fracionamento, embalagem, armazenagem, importação ou exportação de produtos como medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e correlatos, produtos de higiene, cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários e produtos destinados a correção estética está sujeita à autorização da Anvisa e dos órgãos de vigilância sanitária da União-Federativa respectiva para poder atuar licitamente no mercado.

de higiene e saneantes. *Diário Oficial da União*, (194), 49, de 08/10/2007, Seção 1.

⁵⁴ Brasil. (1976, 23 de setembro). Lei nº 6.360. 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. *Diário Oficial da União*. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm

⁵⁵ Brasil. (2010, 13 de janeiro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 1. Dispõe sobre os critérios para petição de Concessão, Renovação, Cancelamento a pedido, Alteração, Retificação de Publicação e Reconsideração de Indeferimento da Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) dos estabelecimentos de comércio varejista de medicamentos: farmácias e drogarias. *Diário Oficial da União*, (9), 59-60, de 14 de janeiro de 2010, Seção 1. Recuperado de <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/01/2010&jornal=1&pagina=59&totalArquivos=84>

⁵⁶ Brasil. (2013, 14 de agosto). Decreto nº 8.077. 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. *Diário Oficial da União*, (157), 18-19, de 15 de agosto de 2013. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm

Os estabelecimentos (farmácias e drogarias) que pretendem comercializar medicamentos ao público também estão sujeitos à autorização da Anvisa. São dois tipos de autorização de funcionamento: a Autorização de Funcionamento Comum (AF) e a Autorização de Funcionamento Especial (AE).

A autorização comum deve ser requerida pelos estabelecimentos que pretendem comercializar medicamentos industrializados em sua embalagem original, incluindo os medicamentos controlados presentes na Portaria nº 344/1998⁵⁷. Já a AE deve ser requerida pelos estabelecimentos seguintes, sempre que utilizem substâncias controladas, presentes na mesma Portaria: indústrias farmacêuticas, veterinárias e farmoquímicas; farmácias públicas e privadas (inclusive veterinárias); importadoras e distribuidoras que comercializam substâncias ou medicamentos controlados; empresas que desenvolvem atividades de plantio, cultivo e colheita de plantas das quais podem ser extraídas substâncias controladas; estabelecimentos de ensino e pesquisa; farmácias de manipulação que já possuam o AF e que usem substâncias controladas para manipulação de seus medicamentos.

A análise inicial dos documentos e a verificação das capacidades técnica, legal e operacional necessárias para autorização são feitas pelas autoridades sanitárias estaduais ou municipais, num prazo de 60 dias. Importante ressaltar que, entre esses muitos requisitos necessários para conseguir a autorização de funcionamento, os certificados de boas práticas exercem um importante papel na mensuração da qualidade técnico-operacional.

As empresas só poderão iniciar suas atividades depois que sua autorização seja publicada no *Diário Oficial da União*. Ambas as autorizações de funcionamento (AF e AE) têm validade de um ano, devendo ser renovadas após a expiração do prazo. É importante frisar que a obtenção de licenças de funcionamento é atividade prévia, que se incorpora ao processo de registro.

5. Registro de medicamentos

Por força da Lei nº 6.360/1976, nenhum produto farmacêutico pode ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo sem o devido registro no órgão sanitário competente (Artigo 12). Assim, para entrar no mercado brasileiro, um determinado produto farmacêutico deve ser registrado perante a Anvisa. O registro é uma fase extremamente complexa, que pressupõe a comprovação de certificações de boas práticas e licenças

⁵⁷ Brasil. (1998, 12 de maio). Ministério da Saúde. Portaria nº 344. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, Ministério da Saúde. Recuperado de http://www.Anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf

de funcionamento e operação por aquele que pretende produzir, importar ou colocar à venda um produto.

O registro de medicamentos e drogas está estrategicamente inserido na Política Nacional de Medicamentos, prevista na Portaria nº 3.916/98 do CNS. Entre as diretrizes desta política encontra-se a regulação sanitária de medicamentos, que abarca a “autorização para o funcionamento de empresas e estabelecimentos, bem como as restrições e eliminações de produtos que venham a se revelar inadequados ao uso, na conformidade das informações decorrentes da farmacovigilância”⁵⁸.

A Política Nacional de Medicamentos ainda estabelece que “as ações de vigilância sanitária serão gradualmente descentralizadas e transferidas à responsabilidade executiva direta de Estados e Municípios”. As únicas exceções a essa descentralização são o registro de medicamentos e a autorização do funcionamento de empresas, que a política estipula serem responsabilidade indelegável do gestor federal.

O registro é concedido mediante requerimento do interessado e tem validade de cinco anos⁵⁹ após a promulgação no *Diário Oficial da União*. No requerimento deve obrigatoriamente constar a fórmula da composição do produto, com a indicação dos ingredientes utilizados e a respectiva dosagem (Artigo 12, parágrafo 9º da Lei nº 6.360/1976).

Quando de sua promulgação, o órgão responsável pelo registro e controle sanitário de medicamentos ainda era o Ministério da Saúde. Hoje, essa responsabilidade é atribuída à Anvisa. Para a obtenção do registro e sua renovação, a empresa pode peticionar junto à Anvisa um dossiê técnico-administrativo com informações sobre o produto. Verificados os principais aspectos referentes ao processo produtivo, controle de qualidade, ensaios de segurança e eficácia, o processo é concluído e o medicamento entra no mercado.

5.1. Procedimento para registro de drogas e medicamentos: requisitos gerais

Dentro da Anvisa, o departamento responsável por avaliar e conferir o registro é a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED)⁶⁰, que se divide em cinco gerências específicas: Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GE-

⁵⁸ Brasil. (1998, 30 de outubro). Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, (215-215E), 18-22, 11 de outubro de 1998, Seção 1.

⁵⁹ No caso dos medicamentos dietéticos o prazo é de dois anos (Artigo 12, Parágrafo 2º da Lei nº 6.360/1976).

⁶⁰ Dentro da GGMED ainda encontram-se a Unidade de Produtos Controlados (Uproc) e a Unidade de Farmacovigilância (Ufarm). Nestes dois últimos, não há atribuição de competência para análise do registro.

PEC); Gerência de Medicamentos Similares (GEMES); Gerência de Medicamentos Genéricos (GEMEG); Gerência de Medicamentos Isentos, Fitoterápicos e Homeopáticos (GMEFH); Unidade de Produtos Biológicos e Hemoderivados (UPBIH).

O Procedimento geral do registro de produtos farmacêuticos é dividido em três etapas: (1) **pré-registro**: medidas antecedentes ao protocolo da solicitação, como os ensaios clínicos prévios no caso de medicamentos novos; (2) **registro**; e (3) **pós-registro**: medidas obrigatórias a serem adotadas após o registro, previstas no Artigo 13 da Lei nº 6.360/76 e na regulação específica de cada produto. Em geral, o registro de drogas e medicamentos no Brasil é válido por cinco anos. Depois desse período, é necessário requerer sua renovação.

O procedimento varia segundo a espécie de medicamentos que se pretende registrar; os requisitos gerais para submissão do requerimento à Anvisa estão previstos no Artigo 16 da Lei nº 6.360/76, compreendendo:

- (a) informação sobre sua composição e uso, avaliação de sua natureza e determinação dos graus de segurança e eficácia necessários;
- (b) apresentação de amostras para análises e experiências;
- (c) quando houver substância nova na composição do medicamento, a entrega de amostra acompanhada dos dados químicos e físico-químicos que a identifiquem;
- (d) prova de que o estabelecimento se acha devidamente equipado e mantém pessoal habilitado para o manuseio da substância (ou um contrato com terceiros qualificados para essa finalidade);
- (e) apresentação do preço do produto praticado pela empresa em outros países, o valor de aquisição da substância ativa do produto, o custo do tratamento por paciente, o número potencial de pacientes a ser tratado, e o preço que se pretende praticar no mercado interno, com a discriminação de sua carga tributária;
- (f) discriminação da proposta de comercialização do produto, incluindo os gastos previstos com o esforço de venda e com publicidade e propaganda; e
- (g) relação de todos os produtos substitutos existentes no mercado, acompanhada de seus respectivos preços.

A solicitação de registro deve ser encaminhada para a gerência específica dentro da GGMed e então analisada por um técnico da Anvisa. Aprovada a solicitação de registro de um medicamento, ele é publicado no *Diário Oficial da União*, concedendo ao medicamento uma codificação numérica de 13 dígitos, que deverá ser obrigatoriamente indicada em sua embalagem. O procedimento tem previsão de duração máxima de 90 dias a contar da data da entrega da documentação na gerência específica (Artigo 7º do Decreto nº 8.077/2013). O prazo para os medicamentos similares é de 120 dias e o de medicamentos genéricos, 180.

Além dessas regras gerais, a Anvisa separa os procedimentos de registro de acordo com o tipo de medicamento. A seguir, analisaremos cada modalidade, ressaltando as principais diferenças de um procedimento para outro.

5.2. Notificação de *drogas*⁶¹ vegetais

No Brasil, algumas substâncias podem ser comercializadas sem passar necessariamente por um processo industrial, como é o caso das plantas que contenham substâncias responsáveis por ação terapêutica. São conhecidas como plantas medicinais, comercializadas íntegras, trituradas ou pulverizadas, após processos de coleta, estabilização e secagem. Elas se diferenciam dos medicamentos fitoterápicos por não serem resultados de um procedimento industrial. Além disso, são produtos de venda isenta de prescrição médica.

As plantas medicinais não são registradas como os medicamentos, elas devem ser notificadas junto à Anvisa. É um procedimento mais simples, por meio de peticionamento eletrônico. Aquele que pretende comercializar drogas medicinais deve apresentar à Anvisa a descrição da droga em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, em publicação técnico-científica ou em laudo. Tal descrição deve conter a prospecção fitoquímica e a Cromatografia em Camada Delgada (CCD), ou outro método cromatográfico que garanta a identidade da droga vegetal. O interessado deve também apresentar as características organolépticas da droga, seu grau de divisão (granulometria), seu teor de cinzas totais e seu teor de umidade/perda por dessecação, os contaminantes macroscópicos e microbiológicos e teste limite para metais pesados.

5.3. Registro de medicamentos novos

São os medicamentos inovadores⁶², que constituem referência, podendo seus princípios ativos ser sintéticos ou semissintéticos. Seu registro encontra-se regulado na RDC nº 136/2003⁶³.

O procedimento do pré-registro de medicamento novo é diferente de qualquer outro, uma vez que a comprovação da eficiência e da inovação deve ser feita antes do registro, através dos estudos clínicos e dos protocolos de pesquisa.

⁶¹ Aqui utilizamos a expressão **drogas** porque esta é a nomenclatura usada pela Anvisa para tratar de substâncias ou matérias-primas de função medicamentosa, em oposição a **medicamento**, que consiste no produto final, resultado de tratamento industrial dessa substância. Em inglês esta separação não tem sentido, motivo pelo qual a traduziremos como *substances ou rough material*.

⁶² Aqui excluem-se os medicamentos específicos, ou seja, as soluções parenterais de pequeno e grande volume tais como água para injeção, entre outros.

⁶³ Brasil. (2003, 29 de maio). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 136. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. *Diário Oficial da União*, (104), 30-31, 02 de junho de 2003, Seção 1.

Durante o pré-registro, é necessário apresentar os protocolos de pesquisas clínicas, no caso de produto novo nacional. No Brasil, medicamentos novos podem ser registrados mesmo que seus estudos clínicos não tenham sido realizados aqui, devendo o interessado apresentar o protocolo de pesquisa e os resultados do estudo clínico de Fase III.

Se o estudo de Fase III foi realizado com produto novo fabricado no país, deve-se apresentar também a notificação para produção de lotes-piloto, de acordo com o guia específico⁶⁴.

Para registrar um medicamento novo, a parte interessada deve apresentar os documentos que comprovem o seu regular funcionamento e sua aptidão para produzir o medicamento. Aqui se enquadram a licença de funcionamento da empresa (Alvará Sanitário), o certificado de responsabilidade técnica emitido pelo Conselho Regional de Farmácia e a notificação da produção de lotes-piloto⁶⁵, se for o caso, bem como o certificado de BPFs para a linha de produção na qual o medicamento será fabricado.

A Anvisa também exige apresentação de um relatório contendo os dados gerais do medicamento, tais como o relatório de ensaios pré-clínicos sobre toxicidade, atividade mutagênica e potencial oncogênico, a comprovação da eficácia terapêutica na ordem (Fases I, II e III) e, no caso de associações medicamentosas, estudos de biodisponibilidade relativa entre os princípios ativos associados e cada princípio ativo, entre outras medidas.

Uma vez registrado, o medicamento novo passa a ser considerado medicamento de referência e a integrar uma lista disponibilizada pela Anvisa, o que o qualifica como parâmetro de referência de qualidade, segurança e eficácia para os registros de medicamentos similares e genéricos no Brasil. Isso significa que tais medicamentos serão considerados parâmetro comparador nos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência.

Após o registro, cabem ainda algumas obrigações, especialmente se o produto final apresenta resultados que não poderiam ser obtidos durante a fase de registro. Existe um guia para Realizações de Alterações e Inclusões no pós-registro de medicamentos⁶⁶.

Dentre as obrigações cabíveis no pós-registro, destacam-se: a realização de controle, pela Anvisa, de lotes comercializáveis; os resultados e a avaliação fi-

⁶⁴ De acordo com o guia para notificação de lotes piloto para medicamentos, publicado na Instrução Normativa IN nº 06/2007 e na Instrução Normativa IN nº 02/2009.

⁶⁵ IN nº 06/2007.

⁶⁶ A Resolução nº 839 de 29 de maio de 2003 publicou as diretrizes para mudanças, alterações, inclusões, notificações e cancelamentos no pós-registro. A RDC nº 48/2009 também estipula o protocolo técnico para mudanças, inclusões, suspensões, reativações e cancelamentos no pós-registro.

nal do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes apresentados durante a submissão com a declaração definitiva do prazo de validade e dos cuidados de conservação; e a apresentação dos dados relativos a estudos de Fase IV, se existirem.

No último ano do quinquênio da validade do registro, a empresa deverá seguir os procedimentos de renovação, apresentando à Anvisa, entre outros documentos, a comprovação de venda do medicamento no seu período de vigência; a última versão de bula impressa presente nas embalagens comerciais; a listagem de todas as alterações ou inclusões no pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto; os dados de estudos de Fase IV, se existirem.

Medicamentos novos são os de procedimento mais rigoroso no Brasil, apresentando uma lista completa de obrigações legais e públicas que devem ser obedecidas antes de sua comercialização no país.

5.4. Registro de medicamentos similares

Medicamentos similares são medicamentos idênticos a um medicamento de referência, divergindo apenas no tamanho ou forma do produto, no prazo de validade, na embalagem, na rotulagem, nos excipientes e no veículo. Eles devem sempre ser identificados por um nome comercial e marca. Eles surgiram antes da regulamentação dos genéricos e possuem tratamento legal diverso.

Na fase de pré-registro, é obrigatória a análise prévia da lista de medicamentos de referência disponível no site da Anvisa, especialmente quanto à indicação de concentração e à forma farmacêutica para o produto que se pretende registrar. Deve-se solicitar licença de importação para ensaios *in vitro* e *in vivo* e apresentar a notificação de lotes-piloto, seguindo o guia específico, tal como no pré-registro de medicamentos novos. A apresentação de protocolos de pesquisa clínica, no entanto, é dispensada, uma vez que se trata de medicamentos não inovadores, idênticos ao de referência.

Além da documentação padrão: formulários, recolhimento de taxa, licença de funcionamento, autorização de funcionamento da empresa, certificado de responsabilidade técnica, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia, e CBPF, a solicitação de registro deve conter relatório técnico completo de produção, por forma farmacêutica, com os componentes da fórmula-mestre, a identificação da quantidade de cada substância e a descrição do processo produtivo, bem como a adoção obrigatória de nome comercial ou marca, com exceção dos casos previstos em legislação específica.

O enfoque da Anvisa é a comprovação da identidade e qualidade dos componentes do medicamento, reservando-se o direito de exigir a qualquer momento novas provas de identidade e qualidade dos componentes ou, ainda, com-

provação de biodisponibilidade relativa ou equivalência farmacêutica, caso ocorram fatos que justifiquem as avaliações complementares.

Produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano e fitoterápicos não são aceitos como similares, devendo ser registrados em categorias próprias.

5.5. Registro de medicamentos genéricos

Medicamentos genéricos são produtos intercambiáveis com o medicamento de referência, ou seja, são equivalentes terapêuticos de um medicamento, apresentando os mesmos efeitos, com a mesma eficácia, qualidade e segurança. Estão previstos na Lei nº 9.787/1999 e seu registro é regulado pela RDC nº 135/2003⁶⁷.

O pré-registro dos genéricos é idêntico ao procedimento dos medicamentos similares: a parte interessada deverá consultar a lista de medicamentos de referência no portal da Anvisa, apresentar Licença de Importação e Notificação para produção de lotes-piloto etc. Entretanto, inexistindo medicamento de referência para o genérico que se quer registrar, a empresa deve protocolar junto à Anvisa um pedido de indicação de medicamento de referência.

O procedimento do registro é também parecido com o dos medicamentos similares, mas não existe adoção obrigatória de nome comercial ou marca como no caso dos similares.

Nas medidas pós-registro, encontramos um procedimento diverso do dos medicamentos similares. A empresa deve, nesse momento, comprovar a distribuição dos três primeiros lotes de fabricação para recolhimento de amostras e apresentar os resultados e a avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três primeiros lotes produzidos.

Havendo alterações no medicamento, estas deverão ser descritas e aprovadas conforme guia específico⁶⁸. A não apresentação de alterações para a Anvisa será penalizada com o cancelamento do registro.

⁶⁷ Brasil. (2003, 29 de maio). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 135. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. *Diário Oficial da União*, (154), 100-103, 08 de dezembro de 2003, Seção 1.

⁶⁸ Resolução nº 839/2003 (Brasil. (2003, 29 de maio). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução RE nº 839. *Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”*; revoga a Resolução RE nº 475/2002. Brasília, Ministério da Saúde. Recuperado de <http://lawes.com.br/legislacao02%5C893.pdf> e RDC nº 48/2009 (Brasil. (2009, 06 de outubro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 48. Aprova o Regulamento Técnico para os procedimentos de alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamento pós-registro de medicamentos. *Diário Oficial da União*, (192), 60-67, de 07 de outubro de 2009, Seção 1.)

Para renovação do registro, o procedimento é o mesmo dos medicamentos similares. No entanto, tratando-se de medicamentos importados, existe procedimento específico previsto na RDC nº 135/2003⁶⁹.

No caso dos genéricos, a Anvisa também poderá requisitar a qualquer momento novo estudo de bioequivalência ou equivalência farmacêutica, se a equivalência farmacêutica entre genérico e referência for contestada por evidências.

Não são admitidos como genéricos os medicamentos isentos de registro: soluções parenterais de pequeno e grande volume, produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano, produtos obtidos por biotecnologia, excetuando-se os antibióticos, fungicidas e outros, os fitoterápicos, medicamentos que contenham vitaminas e sais minerais, antissépticos de uso hospitalar, contraceptivos orais e endógenos de uso oral, produtos com fins diagnósticos e contrastes radiológicos, medicamentos isentos de prescrição médica, exceto os indicados no item 10 da RDC nº 135/2003⁷⁰.

5.6. Registro de medicamentos biológicos e hemoterápicos

Os produtos biológicos são medicamentos definidos como aqueles que contêm molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no Brasil, e que precisam ter passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso). O registro desses medicamentos está previsto na RDC nº 55/2010⁷¹.

Para serem registrados no Brasil, os medicamentos biológicos devem, necessariamente, ter sido registrados e liberados para uso em seu país de fabricação.

⁶⁹ “[...] 4.8. para medicamentos importados: a) cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha de Embalagem, emitido pela ANVISA para instalação da empresa requerente do registro, quando se tratar de produto a granel ou na sua embalagem primária; b) cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle, de pelo menos uma linha de produção, emitido pela ANVISA para instalação da empresa requerente do registro, quando se tratar de importação de produto a granel ou em sua embalagem primária, em que a requerente do registro possua autorização para fabricar medicamentos ou que necessite terceirizar sua distribuição/armazenagem e/ou embalagem; c) para medicamentos importados, cópia dos laudos do controle de qualidade físico-químico, químico, microbiológico e biológico, realizado pelo importador no Brasil”.

⁷⁰ “[...] IV - Medicamentos que não serão aceitos como genéricos: Não serão admitidos, para fim de registro de medicamento genérico: 10. medicamentos isentos de prescrição médica, exceto: 10.1. antiácidos simples, antiácidos com antifiséticos ou carminativos, antifiséticos simples e carminativos; 10.2. analgésicos não narcóticos; 10.3. antiinflamatórios não esteroides de uso tópico; 10.4. expectorantes, sedativos da tosse; 10.5. antifúngicos tópicos; 10.6. relaxantes musculares; 10.7. antiparasitários orais e tópicos; 10.8. anti-histamínicos; 10.9. antiespasmódicos”.

⁷¹ Brasil. (2010, 16 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 55. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (124), 110-124, de 17 de dezembro de 2010. Seção 1.

Existem diferenças no procedimento dependendo se o produto biológico é novo ou não. No primeiro caso, o produto novo é registrado pela via do desenvolvimento individual e, no segundo, por estudos de não inferioridade ou pela via do desenvolvimento por comparabilidade.

A concessão do registro por meio de desenvolvimento individual requer a apresentação de todos os dados relativos ao desenvolvimento, à produção, ao controle de qualidade, à segurança e à eficácia do produto. É um procedimento que parte do zero na acumulação de informações sobre o registro do medicamento. Exige-se, nesse caso, a apresentação de dossiê completo (incluindo estudos clínicos de Fase I, II e III).

O interessado pode, no entanto, apresentar estudos de não inferioridade, demonstrando a eficácia e segurança. Nesse caso, o dossiê não é completo, e o registro passa a ser de produto biológico não novo.

No caso do desenvolvimento por comparabilidade, a via regulatória utilizada não parte do zero, mas se baseia em estudos de comparabilidade para comprovação da qualidade, eficácia e segurança.

A RDC nº 55/2010 prevê procedimentos diferenciados para produtos derivados do plasma e para vacinas.

A renovação de registro deve ser feita antes de expirado o último ano do quinquênio de sua validade. Para proceder à renovação, a Anvisa requer, além da apresentação dos documentos solicitados no caso de medicamentos novos (formulários, bulas, testes de longa duração etc.), a aprovação do preço do medicamento pela CMED, para os medicamentos sujeitos à regulação de mercado.

5.7. Especificidade dos medicamentos fitoterápicos

Fitoterápico é o medicamento obtido exclusivamente de derivados de drogas vegetais e de constituintes ativos. Sua definição e a regulamentação de registro encontram-se na RDC nº 14/2010⁷². Nela, não estão abarcados entre os fitoterápicos os medicamentos que incluam substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

A regulação do registro de fitoterápicos é mais esparsa que a de outras espécies medicamentosas. Enquanto a RDC nº 14/2010 determina todos os requisitos necessários ao registro, a RDC nº 48/2009 regula o procedimento do pós-registro de fitoterápicos. Já a IN nº 05/2010⁷³ apresenta a lista de referên-

⁷² Brasil. (2010, 31 de março). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 14. Estabelece os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, (63), 85-87, de 05 de abril de 2010, Seção 1.

⁷³ Brasil. (2010, 31 de março). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Instrução Normativa nº 05. Estabelece a Lista de Referências Bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos Fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, (63), 91, de 05 de abril de 2010, Seção 1.

cias bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos, e a IN nº 05/2008⁷⁴ contém a lista de fitoterápicos de registro simplificado. A RE nº 90/2004⁷⁵, por seu turno, publicou o guia para realização dos testes de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, e a RE nº 91/2004, o guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de fitoterápicos.

Trata-se de uma espécie medicamentosa de regulação extremamente pulverizada, o que dificulta o entendimento do procedimento. A justificativa dessa pulverização, mesmo que os estudos de estabilidade e validação para medicamentos fitoterápicos sigam os regulamentos gerais estabelecidos para medicamentos pela Anvisa, é a complexidade de sua composição, o que, em tese, teria levado à necessidade de adotar orientações específicas, numa linguagem que possibilitasse fácil interpretação e servisse de orientação da Agência.

Ainda que a eficácia e a segurança do medicamento fitoterápico sejam comprovadas, é obrigatória a ostentação da expressão “Medicamento registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado” na bula, embalagem ou propaganda publicitária.

Durante o pós-registro, caso ocorram alterações no medicamento, a regulação aplicável não é a geral. Existe um guia para realização de alterações e inclusões pós-registro específico para medicamentos fitoterápicos, previsto na RE 91/2004. Para a renovação do Registro, a RDC nº 14/2010 determina ser necessária a apresentação dos relatórios de farmacovigilância no Brasil. A Anvisa adota como modelo principal o internacional *Periodic Safety Update Report* (PSUR) do *International Conference on Harmonisation* (ICH), conforme dispõe a RDC nº 04/2009⁷⁶. Isso permite que as associações existentes de medicamentos apresentem todos os dados de segurança, eficácia e qualidade, e obriga a empresa a nunca fornecer as informações de cada espécie vegetal separadamente.

5.8. Medicamentos isentos de registro

No Brasil, algumas espécies de medicamentos estão isentas de registro prévio à sua comercialização. Este item ressaltará as principais espécies de medicamentos isentos de registro.

⁷⁴ Brasil. (2008, 11 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Instrução Normativa nº 05. Publica a Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Reanagistro Simplificado. *Diário Oficial da União*, (242), 56, de 12 de dezembro de 2008, Seção 1.

⁷⁵ Brasil. (2004, 16 de março). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Especial RE nº 90. Determina a publicação do Guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, (53), 34-35, de 18 de março de 2004, Seção 1. Recuperado de <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=18/03/2004&jornal=1&pagina=34&totalArquivos=100>.

⁷⁶ Brasil. (2009, 10 de fevereiro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 04*. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Recuperado de http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2009/reso004_10_02_2009.html

5.8.1. Medicamentos em fase experimental

Medicamentos em uso experimental são isentos de registro por força do Artigo 24 da Lei nº 6.360/1976. A lei prevê que, no caso de medicamentos novos, ainda em uso experimental, o registro não é necessário. As implicações éticas do uso de medicamentos em fase experimental, no entanto, especialmente relacionadas a pacientes portadores de moléstias graves, levaram à realização, pela Anvisa, da Consulta Pública nº 32/2011⁷⁷. Após cerca de dois anos de discussão, a Consulta gerou a elaboração de um programa de utilização de medicamentos em fase experimental por alguns grupos de pacientes, em três diferentes modalidades: uso estendido, uso compassivo e programa de fornecimento pós-estudo. Este uso está agora previsto e regulado pela RDC nº 38/2013⁷⁸.

O uso estendido é destinado a pacientes que foram excluídos do ensaio clínico “por falta de acesso ou por não atenderem aos critérios de inclusão ou exclusão e para os quais o médico assistente julgue necessário o acesso ao tratamento” (Artigo 11 da RDC nº 38/2013). Trata-se de uma licença para uso coletivo (em vários pacientes). Os dados do uso estendido podem complementar as pesquisas clínicas do medicamento em estudo, incorporando-se ao conjunto de informações a serem fornecidas à Anvisa. Para ter seu uso estendido admitido, o medicamento deve estar no mínimo em Fase III (estudo terapêutico ampliado).

O uso compassivo, por outro lado, destina-se a um único paciente. A autorização da Anvisa para esse uso é, portanto, pessoal e intransferível. Nessa modalidade de uso sem registro, o medicamento tem de apresentar evidência científica de relação com a moléstia e de que seu uso é indicado. O medicamento pode estar em qualquer fase de desenvolvimento clínico, desde que haja dados indicando potencial sucesso do tratamento e que se comprovem a gravidade da doença e a ausência de tratamentos registrados disponíveis (Artigo 14).

Os critérios para a admissão, pela Anvisa, do uso compassivo ou estendido de um medicamento estão previstos no Artigo 5º da RDC nº 38/2013, e envolvem:

- I - gravidade e estágio da doença;
- II - ausência de alternativa terapêutica satisfatória no país para a condição clínica e seus estágios;

⁷⁷ Brasil. (2011, 28 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta Pública nº 32. Submete à consulta pública a proposta de resolução que dispõe sobre os programas de acesso.

⁷⁸ Brasil. (2013, 12 de agosto). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 38. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. *Diário Oficial da União*, (155), p. 48-52, de 13 de agosto de 2013, Seção 1.

III - gravidade do quadro clínico e presença de comorbidades; e

IV - avaliação da relação risco benefício do uso do medicamento solicitado.

Por fim, o uso de medicamento no pós-estudo, diferentemente das duas modalidades anteriores, se destina aos sujeitos da pesquisa. Tal programa foi criado a fim de esclarecer e dar maior efetividade às disposições da Resolução MS/CNS nº 466/2012, Item III.2-n, que determina ser obrigatório “assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa”. Segundo o Artigo 15 da RDC nº 38/2013, a avaliação do benefício do paciente em relação ao risco e uso do produto é de responsabilidade do médico incumbido do programa de acesso ou da própria pesquisa clínica.

A Lei nº 6.360/76 estipula duração de até três anos de uso de medicamento experimental sem registro. O período de uso, em qualquer das modalidades acima descritas, deve ser aprovado pela Anvisa, baseando-se na recomendação dada pelo médico responsável pela avaliação do programa ou pela pesquisa clínica. Anualmente o patrocinador deverá informar à Anvisa o andamento dos programas, bem como informar eventual interrupção do tratamento antes do prazo previsto e aprovado pela Anvisa.

5.8.2. Importação de medicamentos por pessoa física

Além do uso de medicamentos em fase experimental, a Anvisa também autoriza o uso de medicamentos sem registro quando importados por pessoa física. Essa importação deve ser destinada exclusivamente para fins de consumo próprio e é regulada pela RDC nº 81/2008^{79,80}.

A importação de medicamentos sem registro só está autorizada quando feita por pessoa física, para uso pessoal, em quantidade e frequência compatíveis com a duração e finalidade do tratamento, e desde que não guarde fins comerciais ou de prestação de serviços para terceiro.

Essa modalidade de importação é autorizada mediante apresentação de prescrição médica escrita em português quando possível ou, se em idioma estran-

⁷⁹ Brasil. (2005, 28 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 350. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Vigilância Sanitária de Mercadorias Importadas. *Diário Oficial da União*, (1), 33, de 02 de janeiro de 2007, Seção 1.

⁸⁰ Brasil. (2008, 28 de novembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 81. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. Republicada no *Diário Oficial da União*, (216), 36, de 06 de novembro de 2008, Seção 1. Recuperado de <http://portal.Anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/02dd8800474597549fd3df3fbc4c6735/RDC+no++81+2008.pdf?MOD=AJPERES>

geiro, acompanhada de tradução assinada e com identificação do tradutor. Na prescrição devem constar informações relativas à identificação e ao domicílio do paciente, posologia do produto e periodicidade do tratamento (limitado a 180 dias), data e assinatura do prescritor, seu domicílio e, no caso de profissional brasileiro, sua inscrição no Conselho Profissional.

Embora a importação para uso individual sem registro seja permitida, ela não se estende a medicamentos à base de substâncias constantes da Portaria nº 344/1998 do Ministério da Saúde, que trata de entorpecentes, psicotrópicos, imunossuppressores, substâncias retinoicas para uso sistêmico, entre outras, bem como os medicamentos com restrições específicas de uso.

Da mesma forma, a RDC nº 28/2011⁸¹, que alterou dispositivos da RDC nº 81/2008, veda a importação de células e tecidos destinados a fins terapêuticos não autorizados pela área técnica competente da Anvisa. Ela também proíbe a importação de produtos por remessa expressa, postal ou encomenda aérea internacional que não tenham identificação em sua embalagem primária ou secundária originais.

Há ainda o caso dos produtos destinados a testes, mas não regularizados pela Anvisa, e que contenham substância sem comprovação de segurança e eficácia estabelecida. Nesse caso, a autorização é caso a caso, submetendo-se à análise da autoridade aduaneira (Artigo 3º da RDC nº 28/2011).

5.8.3. Medicamentos de notificação simplificada

A Resolução nº 199/2006 dispensa o registro dos medicamentos que não dependem de prescrição médica, constantes numa lista anexa à Resolução. Em lugar do registro, a empresa que desejar comercializar o produto tem de fazer um pedido de notificação eletrônica para a Anvisa denominado *Notificação Simplificada*. A notificação é isenta de cobrança de taxas, mas a empresa deve ter autorização de funcionamento para fabricação ou importação do referido medicamento.

A notificação simplificada tem duração de cinco anos e deve ser renovada nos mesmos prazos da Lei nº 6.360/76 (Artigo 12). No caso de suspensão da fabricação do produto, a empresa deve avisar a Anvisa, também por pedido de notificação eletrônica.

O registro de um medicamento está inserido num sistema de controle de qualidade, eficácia e segurança de produtos farmacêuticos baseado na adoção de padrões de qualidade. Após a obtenção do registro do medicamento junto à

⁸¹ Brasil. (2011, 28 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 28. Altera dispositivos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008, que aprovou o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, (124), 39, de 30 de junho de 2011, Seção 1.

Anvisa, o produto adentra o mercado, mas sua venda possui restrições ligadas à fixação de seu preço, publicidade, distribuição e dispensação.

6. Farmacovigilância

Segundo a OMS, a farmacovigilância compreende as atividades relativas “à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (OMS, 2002). Esta é uma ótica abrangente, que envolve não apenas as reações adversas, mas todo e qualquer evento adverso relacionado aos medicamentos. De fato, as consequências do uso de medicamentos podem ser desconhecidas e causar grandes impactos na saúde de uma determinada comunidade, exigindo estudos que não se limitam aos ensaios clínicos realizados antes de sua entrada no mercado. Para serem implementadas, as ações de farmacovigilância se estruturam em torno de centros de notificações.

No Brasil, a despeito de a discussão acerca de efeitos adversos ter tomado grande ênfase em 1961, com os efeitos da talidomida na má formação de fetos, a legislação que a sucedeu não obteve êxito no controle de efeitos adversos de medicamentos e apresentou poucas possibilidades de inovação no quadro (Mendes, Branco, 2013, p. 249). Apenas em 1998, com a criação da Política Nacional de Medicamentos através da Portaria nº 3.916/98, houve uma preocupação com a promoção do uso racional de medicamentos, que se desdobrou, em 1999, com a criação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, ligado à Anvisa.

Esse sistema é gerenciado pela Unidade de Farmacovigilância (Ufarm), uma das unidades integrantes da Gerência Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós-Comercialização da Anvisa. O sistema de informação é abastecido por notificações voluntárias de usuários ou de hospitais integrantes da Rede de Hospitais Sentinela.

Detectada uma reação adversa a medicamento (RAM), profissionais de saúde, usuários do SUS ou clientes do sistema privado podem realizar uma notificação espontânea por meio de um formulário eletrônico. Tais notificações são coletadas por meio do Sistema Nacional de Notificações para a vigilância Sanitária (Notivisa), criado pela Portaria SAS/MS nº 1.660/2009⁸². O sistema exige cadastro e identificação do notificante, bem como sua qualificação em caso de profissionais de serviços de diversos órgãos sanitários e instituições de saúde como Anvisa, Visas estaduais e municipais, secretarias de estado e municipais de Saúde, Laboratórios de Saúde Pública (Lacen) e universidades e centros de pesquisa (Oliveira et. al. 2013).

⁸² Brasil. (2009, 22 de julho). Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.660.

Além do Notivisa, as informações sobre RAM também podem ser obtidas por meio da Rede de Hospitais Sentinelas, uma rede de hospitais e entidades colaboradoras em todo o país, que realizam procedimentos médicos e apresentam infraestrutura e conhecimento necessários à notificação de eventos adversos em medicamentos e outros insumos (Souza apud Mendes et. al.2008, p. 249). O objetivo da rede é o de obter informação qualificada e, ao mesmo tempo, possibilitar no mesmo local o desenvolvimento de ações de vigilância sanitária em hospitais (Mendes et.al. 2008, p. 249).

As notificações são então direcionadas ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), criado pela Portaria MS/GM nº 696/2001 e redefinido pela Portaria nº 834/2013⁸³, sediado na Ufarm. O CNMM analisa o fluxo nacional de notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos e articula essas informações junto ao Programa Internacional de Monitoramento sediado no *Uppsala Monitoring Centre*, Suécia. Esse trabalho tem como objetivo “identificar, precocemente, uma nova reação adversa ou aumentar o conhecimento de uma reação adversa pouco descrita que tenha uma possível relação de causalidade com os medicamentos comercializados” (Artigo 3º da Portaria GM nº 696/2001).

7. Medidas para uso racional de medicamentos

As drogas e medicamentos têm uma natureza ambivalente. Ao mesmo tempo em que constituem bem indispensável à saúde, possuem aspecto de mercadoria. São comercializáveis por um preço e, como tal, estão sujeitos às leis de mercado (e as suas falhas). Se o seu consumo fosse regulado apenas pela demanda e oferta, as consequências do impacto do mau uso de drogas e medicamentos poderiam ser bastante danosas à saúde individual e coletiva. Um exemplo clássico é o caso dos medicamentos antimicrobianos, cujo mau uso pode ensejar a seleção de cepas mais resistentes de bactérias dentro de uma população, inutilizando a medicação até então disponível. Da mesma forma, a relação de compra e venda ser a única utilizada como porta de entrada para a assistência farmacêutica pode fazer com que apenas aqueles que detenham condições financeiras sejam capazes de acessar determinado tratamento. Destaca-se, assim, o papel do Estado como regulador de acesso aos medicamentos no país. Essa regulação é feita tanto pela distribuição gratuita dos medicamentos essenciais da Rename quanto pelo controle do mercado no que se refere a preços, qualidade, segurança e eficácia dos produtos.

Por esse motivo, e além do controle prévio à disponibilização de produtos farmacêuticos no mercado, feito através do registro, a Anvisa adota outras medi-

⁸³ Brasil. (2013, 14 de maio). Ministério da Saúde. Portaria nº 834. Redefine o Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos no âmbito do Ministério da Saúde. *Diário Oficial da União*, (92), p. 34-35, de 15 de maio de 2013, Seção 1.

das de controle com o objetivo racionalizar o uso de drogas e medicamentos, através da elaboração de regras para a publicidade desses produtos, sua dispensação e rastreabilidade. Uma vez disponibilizados no mercado, os produtos farmacêuticos têm de observar condições especiais de venda, embalagem, dispensação e publicidade, destinadas a informar e facilitar seu manuseio por pacientes e dispensadores.

7.1. Controle de preços de medicamentos

O mercado de medicamentos é caracterizado por inúmeras falhas (oligopólios, assimetrias de informação) que precisam ser contornadas por meio da regulação estatal, visando garantir o acesso seguro a esses bens, bem como a competitividade do setor. No Brasil, a regulação de mercados é feita desde 1962, quando o Conselho Administrativo de Direito Econômico (Cade) foi criado a fim de evitar a concentração de mercado e oligopólios.

O controle de preços de medicamentos foi implementado em 1970, quando o Conselho Interministerial de Preços (CIP), responsável pela fixação de preços de medicamentos no país, encabeçava a política de controle de preços.

Em 1990, o CIP foi extinto e o governo brasileiro passou a controlar apenas a margem de lucro das empresas (Godoy, 2004). Entretanto, o crescimento dos preços extrapolou os limites e iniciou uma crise, levando a novo controle e à criação da Secretaria de Acompanhamento de Econômico (Seae). Este modelo, entretanto, não foi capaz de controlar o aumento abusivo no preço dos medicamentos no Brasil e em 2001, com a Lei nº 10.213/2001, foi criada a CMED. A Câmara passou por inúmeras mudanças desde sua criação e atualmente é composta por representantes dos ministérios da Saúde, da Justiça, das Finanças e do Desenvolvimento e da Casa Civil. Hoje em dia, a Lei nº 10.742/2003⁸⁴ e as resoluções normativas da CMED organizam o controle do preço de medicamentos no país.

De acordo com essas normas, o ajuste de preços é anual e deve observar um teto calculado com base em um conjunto de fatores econômicos. Assim, como determinado pelo Artigo 4º da Lei nº 10.742/2003, o limite dos preços deve observar o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), um fator de produtividade, um fator de ajuste intrassector e um fator de ajuste entre setores.

A fim de manter um controle *a priori* sobre os preços dos medicamentos, a Lei nº 6.360/1973, modificada pela Lei nº 10.742/2003, determina que as informações de custo e preço dos medicamentos devem ser apresentadas à Anvisa

⁸⁴ Brasil. (2003, 06 de outubro). Lei nº 10.742. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (194), p. 1, 07 de outubro de 2003, Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/110.742.htm

para o registro. Assim, para o cálculo do preço, a CMED utilizará as informações fornecidas à Anvisa por ocasião do pedido de registro ou de sua renovação.

Além da regulação de preços, a publicidade dos produtos farmacêuticos não é irrestrita. Existem padrões mínimos de conteúdo e forma de veiculação da publicidade que devem ser observados, como a seguir será abordado.

7.2. Publicidade de medicamentos

Os medicamentos são considerados um bem comum de saúde e seu uso pode impactar drasticamente na saúde e no bem-estar de seus consumidores. Em vista disso, medicamentos têm sua propaganda submetida a regras específicas, dispostas na RDC nº 96/2008⁸⁵. No Brasil, é autorizada a publicidade e a propaganda dirigidas diretamente aos consumidores, nos casos de medicamentos de venda livre. Já os medicamentos de venda vinculada à prescrição médica, que apresentam em sua rotulagem tarja vermelha ou preta, só podem ser anunciados aos profissionais de saúde autorizados a prescrever (médicos, dentistas ou médicos veterinários) ou dispensar (farmacêuticos).

As informações constantes nas propagandas de medicamentos devem ser completas, claras e formuladas de forma a não ressaltar apenas os aspectos benéficos do produto, uma vez que todo medicamento apresenta riscos inerentes ao seu uso. As informações apresentadas na peça publicitária devem ter respaldo em pesquisas, e é vedada a sua associação a imperativos (tome, use, faça).

A publicidade de medicamentos deve atender aos requisitos de forma e conteúdo previstos no Artigo 27 e seguintes. Dentre eles, ressalta-se a presença obrigatória do nome comercial do medicamento, nome da sua substância ativa, de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou a Denominação Comum Internacional (DCI), seu número de registro na Anvisa, as indicações e contra-indicações, a posologia, os cuidados e advertências, a classificação do produto em relação à prescrição e dispensação e a data de impressão das peças publicitárias impressas.

A RDC nº 96/2008 regula não apenas a publicidade de medicamentos vendidos sob prescrição médica, mas também os de venda livre. Especificamente para estes, a RDC proíbe o uso de expressões como “demonstrado em ensaios clínicos” ou “comprovado cientificamente”, ou ainda a sugestão de que o medicamento é o único tratamento disponível (Artigo 26).

⁸⁵ Brasil. (2008, 17 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 96. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. *Diário Oficial da União*, (246), 102-105, de 18 de dezembro de 2008, Seção 1.

Além da regulação da Anvisa, existem regras de publicidade dispostas no Código de Defesa do Consumidor (CDC – Lei nº 8.078/1990⁸⁶). O Artigo 4º do CDC estabelece os seguintes princípios: (a) reconhecimento da vulnerabilidade do consumidor no mercado de consumo; (b) ação governamental visando à proteção efetiva do consumidor; e (c) garantia dos produtos e serviços com padrões adequados de qualidade, segurança, durabilidade e desempenho.

Já o Artigo 31 determina que a oferta de produtos ou serviços deve “assegurar informações corretas, claras, precisas, ostensivas e em língua portuguesa sobre suas características, qualidades, quantidade, composição, preço, garantia, prazos de validade e origem [...], bem como sobre os riscos que apresentam à saúde e segurança”.

Ele proíbe o que chama de publicidade enganosa ou abusiva, a primeira entendida como publicidade que contenha informação inteira ou parcialmente falsa, capaz de induzir o consumidor a erro, e a segunda, como aquela que possa induzir o indivíduo a pôr em risco sua própria saúde. O Título II do CDC considera crime e apenas com multa e detenção de dois a seis meses a omissão de “dizeres ou sinais ostensivos sobre a nocividade ou periculosidade de produtos, nas embalagens, nos invólucros, recipientes ou publicidade” (Artigo 63). Também apenas com multa e detenção de três meses a um ano quem fizer ou promover “publicidade que sabe ou deveria saber ser enganosa ou abusiva” (Artigo 67). A pena é ainda mais grave se a publicidade for “capaz de induzir o consumidor a se comportar de forma prejudicial ou perigosa a sua saúde ou segurança”. Por fim, o CDC apenas aquele que deixa de organizar as informações científicas que embasam a peça publicitária, com detenção de um a seis meses ou multa.

O objetivo do CDC é a proteção daquele mais vulnerável na relação, o consumidor. De fato, a publicidade fraudulenta e abusiva aplicada por alguns fornecedores constitui tremendo risco sanitário. A lei veda, ainda, ao fornecedor de produtos ou serviços abusar da fraqueza ou ignorância do consumidor, considerando sua idade, saúde, condição social, com o fim de lhe impingir a compra de um produto.

Atualmente, vem tomando cada vez mais corpo o debate em torno da publicidade veiculada na internet, de maior dificuldade no controle. Os produtos farmacêuticos, como quaisquer outros produtos, são oferecidos em sites e, até mesmo, em *e-mails* do tipo *spam*. Inexiste garantia de que tais produtos tenham registro ou não sejam falsificados, adulterados ou oferecidos com concentração incorreta ou que estejam contaminados. O que se verifica é uma grande dificuldade em efetivar o controle dessa forma de publicidade. A proteção que hoje se encontra

⁸⁶ Brasil. (1990, 11 de setembro). Lei nº 8.078. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, (176), p. 133-140, 12 de setembro (republificado com retificação em 10 de janeiro de 2007). Seção 1. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18078.htm

não é específica para publicidade na internet, e se dá pela aplicação analógica das disposições do Código Civil e da regulação da Anvisa.

Além do conteúdo da publicidade, o controle da venda de produtos farmacêuticos abarca também a rotulagem destes, que deve obedecer padrões específicos de forma e conteúdo informativo mínimo.

7.3. Prescrição de medicamentos

A prescrição é o instrumento pelo qual se determina um tratamento terapêutico, a partir de um diagnóstico. O ato de prescrever engloba uma série de requisitos formais e acarreta questões de natureza ética e econômica que merecem cuidadosa abordagem.

Segundo interpretação conjunta do código de ética médica, (Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.931/2009⁸⁷) e da Lei nº 5.991/1973, os atos que visem a diagnósticos e prognósticos e os relativos à terapêutica são de exclusividade médica. Por ser ato privativo, inserido na terapêutica, a prescrição só pode ser feita por médicos, dentistas, e médicos veterinários. Conforme Artigo 35 da Lei nº 5.991/1973, toda receita deverá estar escrita de modo legível, contendo nome e endereço do paciente, nome do medicamento, concentração e quantidade, o modo como deve ser utilizado o medicamento, o nome e CRM do médico e a data e assinatura do médico.

As receitas variam de acordo com o tipo de medicamento prescrito. Assim, é possível encontrar: (a) as receitas simples, utilizadas para a prescrição de medicamentos anódinos e medicamentos de tarja vermelha; e (b) as receitas de controle especial, utilizadas para a prescrição de medicamentos de tarja vermelha com especificação de retenção de receita e medicamentos sujeitos a controle especial, como as substâncias retinoicas de uso tópico, imunossupressoras e antirretrovirais, anabolizantes, antidepressivos entre outras.

Dentre as receitas de controle especial merecem destaque (a) as receitas de cor azul ou receitas B, utilizadas para a prescrição de medicamentos que contenham substâncias psicotrópicas, constantes da Portaria nº 344/1998; (b) as receitas de cor amarela ou receitas A, utilizadas para a prescrição dos medicamentos entorpecentes ou psicotrópicos; (c) as receitas especiais de retinoides, com validade de 30 dias; (d) a notificação de receita especial para talidomida; (e) as receitas de substâncias antirretrovirais, que apresentam formulário próprio estabelecido pelo Programa de Doenças Sexualmente Transmissíveis/Aids/MS; (f) as receitas de anabolizantes, de acordo com a Lei nº 9.965/2000⁸⁸,

⁸⁷ Brasil. (2009, 17 de setembro). Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.931. Aprova o Código de Ética Médica. *Diário Oficial da União*, (183), p. 90-92, de 24 de setembro de 2009, Seção 1.

⁸⁸ Brasil. (2000, 27 de abril). Lei nº 9.965. Restringe a venda de esteróides ou peptídeos anabolizantes

que devem conter o código da Classificação Internacional de Doenças (CID) e o CPF do médico emissor; (g) as receitas de antimicrobianos, reguladas pela RDC nº 44/2010⁸⁹, da Anvisa, com validade de dez dias a partir de sua emissão e que deverão ser prescritas em formulários (receita de controle especial ou comum, em duas vias); e (h) as receitas renováveis, para os doentes crônicos, que intencionam evitar que o paciente tenha que se deslocar com frequência aos centros de saúde e hospitais para a obtenção exclusiva de receitas.

Os medicamentos que requerem controle especial devem ser prescritos em duas vias, com uma delas obrigatoriamente retida no estabelecimento farmacêutico.

As perspectivas ética e econômica se entrelaçam diversas vezes no ato de prescrição de um medicamento. Sob a perspectiva ética, o ato de prescrever goza da garantia de liberdade de atuação do médico. Essa liberdade, no entanto, não é ilimitada, uma vez que o médico deve sempre levar em consideração a autonomia do paciente, o princípio da não maleficência e o princípio da benevolência, previstos no Código de Ética Médica (CEM). Esse fato tem grande impacto no que se relaciona à escolha de um determinado tratamento em detrimento de outro, bem como dos fatores que levam à escolha do tratamento.

Para evitar abuso na influência do poder econômico no ato de prescrição, o CEM estabelece em seu Artigo 68 que o exercício da profissão médica deve se dar com total independência em relação às organizações que comercializem produtos de prescrição médica. Ainda assim, as relações de publicidade de medicamentos são muito pouco controladas, especialmente em matéria de transparência.

As transferências de recursos de entidades que comercializam medicamentos para médicos ainda são vistas como algo atinente à liberdade individual de médicos e à livre iniciativa das empresas, pouco se discutindo sobre as implicações éticas dessas relações no âmbito da escolha de tratamento. Além disso, os casos sucessivos de judicialização para requerer o fornecimento de medicamentos pelo Estado têm feito com que diversas unidades públicas de saúde estabeleçam normativas internas para limitar a liberdade de prescrição de seus médicos.

Outra questão importante diz respeito à substituição medicamentosa. Ao receitar, o médico tanto pode prescrever medicamento de referência, autorizando sua substituição por um genérico ou similar, como limitar o tratamento apenas à forma de referência. No primeiro caso, a receita sem especificação de trata-

e dá outras providências. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9965.htm
⁸⁹ Brasil. (2009, 17 de agosto). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 44. 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. *Diário Oficial da União*, (157), 78-81, de 18 de agosto de 2009, Seção 01.

mento único autoriza o farmacêutico a dispensar medicamento genérico ou outro. No entanto, se o médico entender que o medicamento de referência é insubstituível, deve especificar expressamente na receita sua não substituição.

O ato de prescrição também guarda uma perspectiva econômica relevante. O mercado farmacêutico tem a peculiaridade de ser sempre intermediado por um técnico e conta com diversas assimetrias de informação, em especial as que se estabelecem na relação médico-paciente e na relação empresa farmacêutica-médico.

No primeiro caso, o paciente detém menos conhecimento sobre a atividade das substâncias receitadas, seus possíveis efeitos adversos e a importância de aderir ao tratamento. Nessa relação, um paciente a quem um determinado medicamento é prescrito pode desconhecer totalmente esse produto, embora vá comprá-lo e consumi-lo (Mota et. al. 2008).

7.4. Rotulagem de medicamentos

A rotulagem compreende tanto as informações contidas na embalagem quanto aquelas disponíveis nas bulas de produtos farmacêuticos. Existem dois principais diplomas normativos sobre rotulagem: a RDC nº 47/2009, que apresenta o regulamento técnico para bulas, e a RDC nº 71/2009⁹⁰, que trata especificamente das embalagens dos produtos farmacêuticos registrados. O objetivo é que as empresas farmacêuticas apresentem rótulos e bulas da forma mais compreensível e útil aos consumidores.

Ambas as resoluções objetivam a identificação adequada do produto durante sua dispensação, seu armazenamento correto, o rastreamento do medicamento desde sua fabricação até o consumo e, por fim, orientar quanto ao uso seguro e racional do medicamento, expondo todas as informações e advertências necessárias e instituindo alertas para grupos específicos de risco à saúde, como: diabéticos, celíacos, alérgicos, gestantes etc.

Os rótulos e bulas deverão, dessa forma, trazer alertas sobre cuidados de conservação do medicamento e dados sobre tempo de validade, inclusive o tempo reduzido após sua abertura, tudo visando a alertar o cidadão e o profissional de saúde sobre as condições do produto.

A RDC nº 71/2009 estabelece regras gerais para as embalagens de medicamentos, tais como a apresentação obrigatória de seu nome comercial, seus princípios ativos, os cuidados com o produto, sua validade, seu volume ou peso, a forma farmacêutica, o nome e o endereço da empresa titular do registro, e

⁹⁰ Brasil. (2009, 22 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 71. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. *Diário Oficial da União*, (245), 75-80, de 23 de dezembro de 2009, Seção 1.

as seguintes frases: “Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças”, em caixa alta e, “Informações ao paciente, indicações, contraindicações e precauções: vide bula”; ou “Informações ao profissional de saúde, indicações, contraindicações e precauções: vide bula”.

As informações específicas, por sua vez, variam conforme os produtos sejam isentos de prescrição, sejam ministrados sob prescrição ou contenham substâncias de uso controlado. No primeiro caso, as embalagens devem conter a expressão “siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica”. Devem também apresentar sua indicação de tratamento conforme o princípio ativo e a classe terapêutica, com indicação etária, as contraindicações e a expressão “exija a bula” em caixa alta. Nos medicamentos dependentes de prescrição médica, a embalagem deve conter uma faixa vermelha em seu terço médio inferior, com os dizeres, em caixa alta: “venda sob prescrição médica”. No último caso, de medicamentos que apresentem substâncias sob controle especial, conforme previsto na Portaria nº 344/1998, a embalagem deve conter uma faixa de cor preta no terço médio inferior.

Existem também especificações relativas a medicamentos genéricos. Exige-se que no terço médio inferior de sua embalagem seja apresentada uma faixa amarela e, na parte superior, a expressão “medicamento genérico”.

Ligada à disposição de informações sobre produtos farmacêuticos, mas não destinada a uso comercial, a RDC nº 21/2012⁹¹ define que todos os medicamentos adquiridos pelo Ministério da Saúde para distribuição no SUS seguirão um padrão visual em suas embalagens. As rotulagens darão destaque e valorização ao nome do princípio ativo do medicamento, e não ao nome comercial, de maneira a incentivar os profissionais médicos a utilizar o nome técnico dos produtos, bem como simplificar a identificação dos medicamentos, evitando possíveis erros na entrega ou uso desses produtos. Essas informações destinam-se a proporcionar maior facilidade na identificação dos medicamentos distribuídos pelo sistema público. A RDC nº 21/2012 determina, dessa forma, que os rótulos deverão trazer informações essenciais, relativas ao uso correto dos produtos, sua via de administração, a forma adequada para conservá-los, suas restrições de uso, dentre outros.

7.5. Dispensação de medicamentos

A Lei nº 5.991/1973 regula o controle sanitário do comércio de produtos farmacêuticos e adota como definição de dispensação o “ato de fornecimento ao

⁹¹ Brasil. (2012, 28 de março). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 21. Institui o Manual de Identidade Visual de Medicamentos do Ministério da Saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (62), 104-112, de 29 de março de 2012, Seção 1.

consumidor de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, a título remunerado ou não”.

Segundo essa lei, a dispensação de produtos farmacêuticos é ato privativo de farmácias, drogarias, postos de medicamento e unidades volantes e dispensários de medicamentos.

De acordo com o dispositivo legal, considera-se farmácia o estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e officinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica. Já a drogaria é o estabelecimento de dispensação e comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos em suas embalagens originais. Os postos de medicamentos e as unidades volantes são estabelecimentos destinados exclusivamente à venda de medicamentos industrializados em suas embalagens originais e constantes de relação elaborada pelo órgão sanitário federal, publicada na imprensa oficial, para atendimento a localidades desprovidas de farmácia ou drogaria. Finalmente, considera-se dispensário de medicamentos o departamento localizado em pequenas unidades hospitalares e destinado ao fornecimento de medicamentos.

A presença do farmacêutico é obrigatória para as farmácias e drogarias durante todo o horário de funcionamento do estabelecimento.

A Anvisa estabeleceu o regulamento técnico sobre as Boas Práticas de Dispensação de medicamentos em farmácias e drogarias através da RDC nº 328/1999⁹². Esta resolução determina que os estabelecimentos devem adequar sua infraestrutura física e suas instalações para dispensar, bem como sua estrutura de recursos humanos, de documentação e de aplicação de injetáveis.

Além disso, a RDC nº 44/2009 e a RDC nº 41/2012⁹³ renovaram e transmitiram mais claramente as regras para o comércio de medicamentos e produtos em farmácias e drogarias, e requalificaram a prestação de serviços praticada nesses estabelecimentos ao introduzirem critérios e condições mínimas de desempenho das BPFs

⁹² Brasil. (1999, 22 de julho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 328. Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias. *Diário Oficial da União*, (141-E), 14-35, de 26 de julho de 1999, Seção 1.

⁹³ Brasil. (2012, 26 de julho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 41. Altera Resolução RDC Nº 44, de 17 de agosto de 2009, que 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, e revoga a Instrução Normativa IN nº 10, de 17 de agosto de 2009. *Diário Oficial da União*, (145), 59, de 27 de julho de 2012. Recuperado de <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=59&data=27/07/2012>

para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias.

Estas resoluções valem para todas as farmácias e drogarias localizadas em território nacional, inclusive as farmácias públicas, os postos de medicamentos e as unidades volantes. Alguns medicamentos exigem um controle de dispensação e comercialização. O farmacêutico é o responsável pela dispensação de medicamentos psicotrópicos ou de controle especial estabelecidos pela Portaria nº 344/1998, e essa dispensação somente poderá ser feita com sua autorização, após análise da prescrição do médico, retenção dos receituários e preenchimento dos livros de receitas específicos para cada classificação de medicamentos.

A Anvisa publicou a RDC nº 20/2011⁹⁴, norma que dispõe sobre o controle de antimicrobianos e estabelece novas e mais rígidas regras de dispensação desses produtos não só nas farmácias e drogarias, como era previsto na versão original da Resolução, mas também nas farmácias públicas, com o objetivo de evitar o mau uso desses medicamentos.

Segundo a RDC nº 20/2011, a dispensação dos antimicrobianos só se fará mediante a retenção de segunda via da receita, não sendo possível ao dispensador (farmacêutico) aceitar receitas posteriores ao prazo de validade estabelecido na Resolução. A receita também só poderá ser aviada uma vez e em obediência à forma prescrita para o tratamento, inclusive mediante forma comercial fracionada, se necessário. Quanto ao procedimento específico, a RDC determina que, no ato da dispensação, as duas vias da receita devem conter a data da dispensação, a quantidade administrada e a assinatura do farmacêutico comprovando o atendimento no verso da receita.

7.6. Rastreabilidade de medicamentos

Todo e qualquer medicamento elaborado, produzido, dispensado ou vendido em território nacional será gerenciado por meio do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCM) criado pela Lei nº 11.903/2009⁹⁵. Suas diretrizes resultaram da consolidação de pesquisa procedida em conjunto pelo Grupo de Trabalho Interinstitucional, integrado por representantes do Ministério da Saúde, Ministério da Justiça, Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior e da própria Anvisa.

⁹⁴ Brasil. (2011, 05 de maio). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 20. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. *Diário Oficial da União*, (87), 39-41, de 09 de maio de 2011, Seção 1.

⁹⁵ Brasil. (2009, 14 de janeiro). Lei nº 11.903. Dispõe sobre o rastreamento da produção e do consumo de medicamentos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados. *Diário Oficial da União*, (10), 1, de 15 de janeiro de 2009, Seção 1.

O sistema de rastreamento de medicamentos era regulado também pela RDC nº 59/2009⁹⁶, criada para permitir a rastreabilidade de toda a cadeia de produtos farmacêuticos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados. Essa resolução foi revogada posteriormente pela RDC nº 54/2013⁹⁷. Segundo a nova regra, todas as empresas de produtos farmacêuticos ficam responsáveis pela formação de um Identificador Único de Medicamentos (IUM) a ser colocado nas embalagens de todos os produtos farmacêuticos colocados à disposição no país. A cada número corresponderá um código de barras bidimensional, que possibilitará a identificação por captura da caixa de medicamento, evitando irregularidades como a falsificação, a adulteração e o contrabando de medicamentos, bem como a extensão do comércio ilegal.

A lei que criou o SNCM estabeleceu um prazo de três anos para sua implementação. No entanto, ele ainda não está ativo. Em janeiro deste ano, após inúmeras discussões via audiência pública, chegou-se a um consenso acerca do prazo para implementação do sistema de rastreio, de até dois anos, em pelo menos três lotes dos medicamentos fabricados por indústria no Brasil. A Portaria nº 176/2014⁹⁸, a fim de possibilitar avanço nessas questões, criou o Comitê Gestor da Implantação do SNCM, um comitê gestor específico delegado pela Anvisa para gerenciar a implementação do rastreamento de produtos farmacêuticos. Esse é um órgão de poder decisório, disposto a estabelecer os principais critérios técnicos para atuação do SNCM, promover a articulação dos setores envolvidos e cooperar com a promoção de informações fundamentais à implantação do SNCM, restritivos aqueles não esclarecidos pela resolução específica.

8. Fiscalização e infrações sanitárias

A regulação estatal inclui, além do estabelecimento de regras para a prática de algumas atividades, a organização de serviços de fiscalização que verificam se as regras estão sendo obedecidas e, caso não estejam, que adotam as medidas cabíveis para forçar ao cumprimento das regras estabelecidas.

⁹⁶ Brasil. (2009, 24 de novembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 59. Dispõe sobre a implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos e definição dos mecanismos para rastreamento de medicamentos, por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (225), 58-59, de 25 de novembro de 2009, Seção 1.

⁹⁷ Brasil. (2013, 10 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 54. Dispõe sobre a implantação do sistema nacional de controle de medicamentos e os mecanismos e procedimentos para rastreamento de medicamentos na cadeia dos produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (240), 76-77, de 11 de dezembro de 2013, Seção 1.

⁹⁸ Brasil. (2014, 10 de fevereiro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Portaria nº 176. Institui no âmbito da Anvisa o Comitê Gestor da Implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos - SNCM e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (29), 31-32, de 11 de fevereiro de 2014, Seção 1.

A regulação de drogas e medicamentos no Brasil abarca a elaboração de normas regulamentadoras em saúde, a fiscalização do cumprimento dos deveres sanitários e a aplicação de sanções nos casos de descumprimento da legislação sanitária. A regulação estatal inclui, dessa forma, a possibilidade de o Estado reduzir direitos e liberdades individuais a fim de garantir o cumprimento da lei e punir aqueles que violem as normas sanitárias.

8.1. Fiscalização

O Decreto nº 8.077/2013 estabelece, em seu Artigo 13, as atividades de controle e monitoramento, bem como as prerrogativas dos fiscais inerentes a essas atividades:

Artigo 13. Os agentes a serviço da vigilância sanitária, em suas atividades de controle e monitoramento, terão, entre outras, as seguintes atribuições e prerrogativas:

I – livre acesso aos locais onde se processem, em qualquer fase, as atividades sujeitas ao controle sanitário, previstas no art. 2º deste Decreto, e aos documentos e dados relacionados;

II – realizar inspeções de rotina e para apuração de infrações sanitárias, lavrando os respectivos termos;

III – coletar as amostras necessárias às análises de controle ou fiscal, lavrando os respectivos termos;

IV – verificar o atendimento das condições de saúde e higiene exigidas aos empregados quanto às atividades de que trata o art. 2º;

V – verificar a procedência e as condições sanitárias dos produtos;

VI – interditar, parcial ou totalmente, lavrando o termo respectivo, os estabelecimentos em que se realize atividade prevista no art. 2º deste Decreto, bem como lotes dos produtos, em virtude de descumprimento da legislação sanitária aplicável;

VII – determinar e fiscalizar a imediata inutilização dos produtos cuja adulteração ou deterioração seja flagrante e apreender ou interditar o restante do lote; e

VIII – instaurar e julgar processo administrativo, conforme previsto na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

O exercício dessas atividades é dividido entre os entes federados, diferentemente do que ocorre no caso dos registros de medicamentos, em que a competência para o exercício das atividades de concessão está concentrada na União.

A Lei Federal nº 5.991/1973 determina ser incumbência dos Estados e Municípios a fiscalização de estabelecimentos com o fim de verificar suas condições de licenciamento e operação.

Já a Lei nº 6.360/1976 esclarece, em seu Artigo 69, que a competência entre os entes federados deve ser dividida da seguinte maneira:

(a) é do órgão federal de saúde, quando o produto estiver em trânsito entre unidades federativas, em via fluvial, lacustre, marítima ou aérea que estiverem sob controle de órgãos federais; quando se tratar de produto importado ou exportado; quando se tratar de colheitas de amostras para análise de controle prévio e fiscal; e

(b) Dos órgãos estaduais, Territórios e Distrito Federal, quando se tratar de produto industrializado ou entregue ao consumo na respectiva área; quanto aos estabelecimentos, instalações e equipamentos industriais ou de comércio; quanto aos transportes nas estradas e vias fluviais ou lacustres de sua área jurisdicional; e quando se tratar de colheita de amostras para análise fiscal.

A Portaria nº 399/2006 do Ministério da Saúde, que criou o Pacto Nacional pela Saúde, estabeleceu os Municípios como entidade privilegiada a “assumir a gestão e execução das ações de vigilância em saúde realizadas no âmbito local, compreendendo as ações de vigilância epidemiológica, sanitária e ambiental, de acordo com as normas vigentes e pactuações estabelecidas”.

De fato, considerando a legislação acima e a descentralização proposta pela Portaria nº 399/2006, conclui-se que as atividades de fiscalização são realizadas precipuamente pelos entes federados municipais e estaduais. Nesse sentido, Lucchese (2006, p. 39), afirma que o componente estadual do SNVS é quem executa as principais ações de fiscalização do sistema nacional, além da cooperação técnica entre Municípios. Estes, por sua vez, ficam responsáveis pela execução de ações locais de vigilância, conforme seu porte e capacidade técnica.

Entretanto, o âmbito federal ainda conserva atividades de fiscalização. A Anvisa possui, dentro de seu quadro institucional, a Gerência-Geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos e Produtos, Propaganda e Publicidade (GGIMP). Criada pela Portaria nº 937/2012⁹⁹, a GGIMP é a responsável pela realização de inspeções em toda a cadeia produtiva de medicamentos, especialmente aquelas realizadas nas linhas de produção.

⁹⁹ Brasil. (2012, 18 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Portaria nº 937. Altera a Portaria nº 354, de 11 de agosto de 2006, que aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *Diário Oficial da União*, (117), p. 47-48, de 19 de junho de 2012, Seção 1.

Dentre as competências da GGIMP, destacam-se a proposição, junto à Diretoria Colegiada, da concessão, revogação ou alteração de licenças de funcionamento e do certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle, Distribuição e Armazenagem; a promoção dos meios necessários para o monitoramento da qualidade e fiscalização de medicamentos (entre outros produtos), bem como da propaganda e publicidade de produtos sujeitos à vigilância sanitária; e a coordenação das atividades de apuração das infrações à legislação de vigilância sanitária e a instauração de processo administrativo para apuração de infrações à legislação sanitária federal, em sua área de competência. Pela descrição dessas atividades, percebe-se que a GGIMP conserva um papel de promotor, mais do que de executor das ações de fiscalização.

Além da GGIMP, o Notivisa, sistema de informação em farmacovigilância já apresentado, também é utilizado como instrumento de fiscalização, através do recebimento de denúncias.

Embora pareça que essa distribuição de competências se organiza harmonicamente, é necessário observar que existe uma superposição de ações de fiscalização, o que pode ensejar certa confusão para os estabelecimentos fiscalizados. Além disso, dadas as diferentes condições técnicas e financeiras dos entes federados, as ações de fiscalização podem se distribuir desigualmente, de forma que alguns Municípios, com menores recursos, careçam de pessoal ou suporte financeiro para levar a cabo suas atribuições.

De todo modo, verificada alguma irregularidade durante a fiscalização e autuado estabelecimento, inicia-se o processo de aplicação das penalidades pela infração às regras sanitárias.

8.2. Infrações sanitárias, infrações penais e ilícitos civis aplicados a drogas e medicamentos no Brasil

As infrações envolvendo produção, importação e dispensação de medicamentos produzem consequências em âmbito penal, civil e administrativo (sanitário).

As de âmbito penal encontram-se previstas no Decreto-lei nº 2.848/1940¹⁰⁰ (Código Penal), que destina todo um título aos crimes contra a saúde pública, na Lei nº 11.343/2006, que trata do uso de drogas, e na Lei nº 8.078/1990 (Código do Consumidor), que também apena condutas relativas à publicidade e à informação relativa a medicamentos.

Os crimes do Código Penal relacionados a medicamentos estão expressos nos artigos de 273 a 278. São eles os crimes de falsificação, corrupção, adulteração ou alteração de produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais; emprego de

¹⁰⁰Brasil. (1940, 31 de dezembro). Decreto-lei nº 2.848. Código Penal. *Diário Oficial da União*. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del2848.htm

processo proibido ou de substância não permitida; venda de produto ou substância nas condições dos dois artigos anteriores; manejo de substância destinada à falsificação; e manejo de outras substâncias nocivas à saúde pública.

Já a Lei Federal nº 11.343/2006, que trata especificamente das “substâncias ou os produtos capazes de causar dependência” (Artigo 1º, parágrafo único), proíbe o manuseio e a fabricação de drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar.

O Código do Consumidor, por seu turno, apresenta as infrações penais relativas ao uso ou à publicidade de produtos farmacêuticos. Os artigos 63 e 64 do CDC punem a falta de dizeres ou sinais ostensivos, bem como a omissão às autoridades competentes de informação sobre a periculosidade ou nocividade dos produtos. A pena varia de detenção de seis meses a um ano e multa.

O Artigo 66 do CDC pune com pena de detenção de três meses a um ano aquele que fizer afirmação falsa ou enganosa, bem como omitir informação relevante acerca da natureza característica, qualidade, quantidade, segurança, desempenho, durabilidade, preço ou garantia de um produto. Incorre nas mesmas penas quem patrocina a oferta nos termos enganosos.

Como o CDC obriga toda publicidade à apresentação de respaldo científico, ele apenas no Artigo 69 quem deixa de organizar os “dados fáticos, técnicos e científicos que dão base à publicidade”. A pena é de detenção de um a seis meses ou multa. Existem também os tipos penais para publicidade abusiva ou enganosa, que já foram abordados no item relativo à publicidade.

Em razão de sua natureza, tais infrações são apuradas por autoridade policial, embora a autoridade sanitária ou de proteção ao consumidor¹⁰¹ possa verificar a ocorrência do crime e informar a autoridade policial; a aplicação de penas é feita judicialmente, variando entre multa, prisão ou ambas.

As infrações de natureza sanitária, por seu turno, encontram-se previstas na Lei nº 6.360/1976, nos artigos de 62 a 67, na Lei nº 6.437/1977¹⁰², no Artigo 10 da Lei nº 9.782/1999, que criou a Anvisa, e na Lei nº 11.105/2005¹⁰³.

¹⁰¹ No Brasil existe a Fundação de Proteção e Defesa do Consumidor (Procon), uma entidade destinada à representação de interesses dos consumidores.

¹⁰² Brasil. (1977, 20 de agosto). Lei nº 6.437. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 24 de agosto de 1977. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6437.htm

¹⁰³ Brasil. (2005, 24 de março). Lei nº 11.105. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 10 do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 50, 60, 70, 80, 90, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm

A Lei nº 6.437/1977 estabelece a punição das infrações sanitárias, que podem variar entre leves, graves e gravíssimas, de acordo com a infração, e a quantidade de circunstâncias atenuantes ou agravantes. As penas possíveis são as previstas no Artigo 2 desta lei, quais sejam: advertência; multa; apreensão de produto; inutilização de produto; interdição de produto; suspensão de vendas e/ou fabricação de produto; cancelamento de registro de produto; interdição parcial ou total do estabelecimento; proibição de propaganda; cancelamento de autorização para funcionamento da empresa; cancelamento do alvará de licenciamento de estabelecimento; intervenção no estabelecimento que receba recursos públicos de qualquer esfera; imposição de mensagem retificadora; suspensão de propaganda e publicidade.

A infração sanitária desencadeia uma série de reações governamentais punitivas, não raro em mais de um campo (sanitário, penal ou civil).

No caso do processo administrativo sanitário, durante a inspeção, verificada a irregularidade, a autoridade fiscal elabora auto de infração para apurar o ocorrido e inicia o processo. Apurada a irregularidade, a aplicação da pena só é feita após o encerramento do processo em que tenha havido condenação. O processo administrativo sanitário tem regras próprias, previstas na Lei nº 6.437/1977, mas é regido pelos princípios do processo administrativo, tais como o princípio da oficialidade, o da ampla defesa e contraditório, o da motivação e o da pluralidade de instâncias (Lima e Costa, 2009).

A Lei nº 9.784/1999¹⁰⁴ complementa o regramento sobre procedimento administrativo determinando seu modo e seu tempo. Essa lei estabelece quem pode iniciar o procedimento (de ofício pela autoridade competente ou a requerimento de interessado), quem é a autoridade responsável pelo seu desenvolvimento (competência fixada em lei ou definida por delegação), os impedimentos e suspeições relativas à função investigativa, a comunicação dos atos (feita sempre por via postal com aviso de recebimento, telegrama ou outros meios que assegurem a certeza da ciência do interessado), o dever de motivação da Administração Pública (todo ato público deve ser motivado e deve guardar estreita relação com a motivação), as regras gerais sobre prazos (iniciação no dia da comunicação oficial, excluindo o primeiro dia e incluindo o último) e os recursos contra as decisões hierarquicamente inferiores.

Os ilícitos civis, por sua vez, são descumprimentos à Lei nº 10.406/2002¹⁰⁵ (Código Civil) e à Lei nº 8.078/1990 (CDC) e acarretam a responsabilização dos fabricantes e fornecedores. Fundam-se na ideia de que a todo dever corresponde

¹⁰⁴ Brasil. (1999, 29 de janeiro). Lei nº 9.784. Regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal. *Diário Oficial da União*. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19784.htm

¹⁰⁵ Brasil. (2002, 10 de janeiro). Lei nº 10.406. Institui o Código Civil. *Diário Oficial da União*. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/110406.htm

uma obrigação, e a toda obrigação corresponde uma responsabilidade (Brasil, 2006, p.113). O Artigo 927 do Código Civil determina que “aquele que, por ato ilícito, causar dano a outrem fica obrigado a repará-lo”.

Dessa disposição nasce o dever de reparação em caso de danos materiais e morais decorrentes da quebra de um dever, ou da assunção de um risco. A responsabilidade civil é pessoal; ela implica obrigar individualmente as pessoas pelos danos que causam em decorrência de um ato contrário à lei. O código do consumidor possui uma seção destinada à proteção da saúde e segurança, que estipula que

os produtos e serviços colocados no mercado de consumo não acarretarão riscos à saúde ou segurança dos consumidores, exceto os considerados normais e previsíveis em decorrência de sua natureza e fruição, obrigando-se os fornecedores, em qualquer hipótese, a dar as informações necessárias e adequadas a seu respeito.

O CDC também imputa ao fabricante, ao produtor e ao importador a responsabilidade pelos danos e vícios do produto, bem como por informações insuficientes à sua utilização (Artigo 18). A responsabilização, nesse caso é de natureza civil e só pode ser imputada judicialmente, direcionada à composição do prejuízo causado ao consumidor.

A responsabilização por danos civis pode ser acionada individualmente, pelo consumidor ou usuário (quando o uso do medicamento se dá nas dependências públicas de saúde), por órgãos estatais como o Ministério Público e o Procon ou por entidades da sociedade civil organizada (organizações não governamentais, associações civis etc.). Tais órgãos podem acionar judicialmente o causador do prejuízo através de ações coletivas (Ação Civil Pública, Ação Popular, Mandado de Segurança Coletivo, entre outras). O Brasil vem aperfeiçoando seu processo civil para abarcar a tutela de interesses transindividuais e, cada vez mais, o processo judicial coletivo vem se tornando um instrumento relevante de mediação de conflitos de grande porte.

Os desdobramentos das infrações penais, administrativas e civis completam o ciclo de restrições às liberdades individuais inerentes à proteção contra o risco sanitário. Eles reforçam o cumprimento das regras sanitárias, dando-lhes força.

Como grande parte das ações de vigilância sanitária e controle de mercado de medicamentos, as punições decorrentes dos processos judiciais e administrativos estão estruturadas em um sistema normativo muito fragmentado, o que dificulta sua compreensão como um todo. Por exemplo, as sanções penais relativas ao manuseio de produtos farmacêuticos vêm expressas em mais de três diplomas normativos diferentes (Código Penal, CDC, Lei nº 11.343/2006).

Por outro lado, é necessário reconhecer que as diferentes naturezas das punições justificam uma variada base normativa. Essas e outras reflexões serão apontadas a seguir, nas considerações finais.

V. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A política regulatória de drogas e medicamentos no Brasil tem uma ampla base normativa e algumas especificidades relacionadas a sua execução que devem melhor bem entendidas e analisadas.

Desde a CF de 1988, o arcabouço normativo relacionado a esses produtos tem crescido exponencialmente. Muitas leis federais compõem o panorama que orienta as resoluções normativas da Anvisa. Resta bem claro que o conjunto de determinações legais relativas a drogas e medicamentos no país é extremamente fragmentado. Essa realidade dificulta o entendimento do perfil da política regulatória de produtos farmacêuticos.

Além de fragmentado, os atos normativos que compõem esse panorama regulatório se superpõem, raramente indicando de forma clara a sua validade. A criação de um novo ato regulatório para determinada matéria pode ou não revogar o ato anterior, sem, contudo, mencioná-lo expressamente, o que dificulta o estudo do objeto.

Os esforços para melhorar essa política regulatória devem também considerar outros relevantes aspectos, tais como os obstáculos decorrentes do sistema federativo e a fragmentação institucional na execução da política. Vigilância Sanitária no Brasil é uma competência federativa comum dividida entre os governos federal, estaduais e municipais. A organização do Sistema de Vigilância Sanitária brasileiro tem de harmonizar os governos federal, estaduais e municipais. O Ministério da Saúde e a Anvisa desempenham um papel da maior importância na coordenação desse processo.

Outro importante aspecto a ser analisado diz respeito às diferentes políticas públicas que dialogam entre si e orientam a política de regulação de drogas e medicamentos. No Brasil, o sistema universal de saúde criado em 1988 tornou a política pública de saúde uma das mais importantes políticas de desenvolvimento no país. Dessa forma, é extremamente relevante que a regulação de drogas e medicamentos deva seguir os princípios e guias oferecidos pela política pública de saúde brasileira.

Também é necessário frisar a necessidade de abordagens inter-setoriais para o desenvolvimento de políticas de saúde bem sucedidas, inclusive a política de regulação de produtos farmacêuticos. Os campos político e econômico desempenham um importante papel nessa política regulatória. A vigilância sanitária cuida das diversas características das drogas e medicamentos comercializados no país, fiscalizando não apenas a qualidade, eficácia e segurança dos

produtos, como também a dispensação, o preço, a publicidade, a importação e a exportação de produtos farmacêuticos.

Por fim, a política regulatória para drogas e medicamentos no país deve ainda dialogar melhor com as políticas regulatórias internacionais para esses produtos. No mundo globalizado de hoje, é difícil organizar um ambiente regulatório efetivo sem levar em consideração as experiências de regulações estabelecidas por organizações internacionais multilaterais e por outros países.

O objetivo deste artigo é o de oferecer uma ampla introdução à Política Brasileira de Regulação de Drogas e Medicamentos, oferecendo as bases da regulação vigente de modo a permitir o desenvolvimento de discussões mais aprofundadas sobre as políticas nacionais ou sobre os eixos estratégicos da regulação existente, visando ao seu aperfeiçoamento permanente.

Referências

- Acquaviva, M.C. (2010). *Teoria geral do Estado*. 3. ed. Barueri, SP: Manole, 2010.
- Atik, J., Lidgard, H.H. (2007). Embracing price discrimination: TRIPS and the suppression of parallel trade in pharmaceuticals. *Loyola-LA Legal Studies Paper*, (8), Jan.
- Bandeira de Mello, C.M. (2008). *Curso de direito administrativo*. 26. ed. São Paulo, Malheiros Ed.
- Brasil. (2000). *Relatório da CPI de medicamentos*. Relator: Deputado Ney Lopes. Recuperado de http://www.crf-mt.org.br/arqs/materia/1362_a.pdf
- _____. (2006). Ministério da Saúde. *Manual de direito sanitário com enfoque na vigilância em Saúde*. Brasília, Ministério da Saúde. Recuperado de http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_direito_sanitario.pdf
- Bucci, Maria Paula Dallari. Políticas públicas e direito administrativo. *Revista de Informação Legislativa*. Brasília a. 34, n. 133, p. 89-98, jan./mar. 1997. Recuperado de http://ftp.unisc.br/portal/upload/com_arquivo/politicas_publicas_e_direito_administrativo.pdf
- Carvalho, Ana C. B., Balbino, Evelin E., & Maciel, Artur. (2008). Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18 (2), 314-319. Recuperado de <http://www.scielo.br/cgi-bin/wxis.exe/iah/?IscScript=iah/iah.xis&base=article^dlibrary&format=iso.pft&lang=p&nextAction=lnk&indexSearch=AU&exprSearch=Maciel,%20Artur>
- Carqueira, D.M. (2011). *Legislação e normatização dos medicamentos biológicos no Brasil*. 41 slides. Slides generated by PowerPoint Software. Recuperado de <http://pt.slideshare.net/espacogirassol/apresentao-a-regulao-brasileira-de-produtos-biolgicos-03-2011>
- Conselho Nacional de Saúde. *Comissões do Conselho Nacional de Saúde*. Recuperado de http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/index.html
- Dallari, D.A. (2006). Normas gerais sobre saúde: Cabimento e limitações. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Programa Nacional*

de Controle da Dengue: amparo legal à execução das ações de campo – imóveis fechados, abandonados ou com acesso não permitido pelo morador. 2. ed. Brasília/DF: Ministério da Saúde.

- De Deus, F. J. T., De Sá, P. F. G. (2011). *Evolução da normatização de boas práticas de fabricação (bpf) e o seu impacto na qualidade de medicamentos comercializados no Brasil*. Coordenação de Pós-graduação em Lato Sensu da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia. Recuperado de <http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/FERNANDO%20JUSTINO%20TORRES%20DE%20DEUS.pdf>
- De Seta, M.H. (2007). *A construção do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária: uma análise das relações intergovernamentais na perspectiva o federalismo*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- Dutra, V.C. (2011). *Boas práticas de fabricação de medicamentos*. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro – REDETEC. Rio de Janeiro. Recuperado de <http://sbri.ibict.br/dossie-tecnico/downloadsDT/NTY0Nw==>
- Epstein, R.A., Scott, Kieff F. (2011). Questioning the Frequency and Wisdom of Compulsory Licensing for Pharmaceutical Patents. *University of Chicago Law Review*, (78), 71.
- Gelder, A.V. Et Stevens, P. (2010). *The compulsory license red herring*. London: International Policy Network, November.
- Godoy, M.R, Oliveira, A.L.R. & Câmara, M.R.G. (2004). *O controle de preços na indústria farmacêutica no Brasil*. Fortaleza, Escritório Técnico de Estudos Econômicos do Nordeste. Recuperado de <http://www.bnb.gov.br/content/aplicacao/ETENE/Anais/docs/2004-0-controle-.pdf>
- Kornis, G.E.M., Braga, M.H., Fagundes, M., & Baumgratz De Paula, P.A. (2011). A regulação em Saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008. *Revista de Saúde Coletiva*, (21), 1077-1101.
- Lima, Y.O.R, Costa, E.A. (2009). O processo administrativo no âmbito da vigilância sanitária. In Costa, E.A., (Org.), *Vigilância Sanitária: temas para debate* [online]. Salvador: EDUFBA, 237 p. Recuperado de <http://books.scielo.org/id/6bmrk/pdf/costa-9788523208813-11.pdf>
- Lucchese, Geraldo. (2006). A vigilância Sanitária no Sistema Único de Saúde. In DE Seta, M. H., Pepe, V.L.E., & Oliveira, G.O (Org.), *Gestão e vigilância sanitária: modos atuais do pensar e fazer*. Rio de Janeiro, Fiocruz.
- Machado, A.F.P. et al. (2011). Medical devices registration by ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). *Clinics* (online), 66 (6), 1095-1096. Recuperado de http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322011000600029&lng=en&nrm=iso
- Mendes, G.; Branco, P. (2013). *Curso de direito constitucional*. 8. ed. São Paulo: Saraiva.
- Mendes, M.C.P., Pinheiro, R.O., Avelar, K.E.S., Teixeira, J.L., & Silva, G.M.S. (2008). História da farmacovigilância no Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia*, 89 (3), 246-251.

Recuperado de http://www.eurotrials.com/wp-content/uploads/2011/04/publicacao_ficheiro_154_1.pdf

- Mendonça, L.G., Leite, S.Q.M. (2007). Uso de desenho animado como estratégia de ensino de Boas Práticas de Fabricação em Farmácia para educação profissional técnica de nível médio In Encontro Nacional de Pesquisadores em Ensino de Ciências, 6, 2007, Florianópolis. *Anais do VI Encontro Nacional de Pesquisadores em Ensino de Ciências*. Florianópolis: UFSC. Recuperado de <http://www.nutes.ufrj.br/abrapec/vienpec/CR2/p1011.pdf>
- Menell P., Scotchmer, S. (2005 June). Intellectual property. *UC Berkeley Public Law Research Paper*, (741724).
- Nishioka, S.A., Sá, P.F.G. (2006). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (online), 52 (1), 60-62.
- Bermudez, J.A.Z., Oliveira, M.A., Chaves, G.C. (2004). Brazilian intellectual property legislation. In Bermudez, Oliveira. *Intellectual property in the context of the WTO TRIPS Agreement: challenges for public health*. WHO/PAHO Collaborating Center for Pharmaceutical Policies. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.
- Oliveira, E. A., Labra, M. E., & Bermudez, J. (2006, Nov.). A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cadernos de Saúde Pública*, 22 (11), Nov. Recuperado de http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So102-311X2006001100012&lng=en&nrm=iso
- Oliveira, J.R., Xavier, R.M.F., & Santos Júnior, A.F. (2013, Out./Dez). Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 22(4), 671-678.
- OMS – Organização Mundial da Saúde. (2002). *The uppsala monitoring centre. The importance of pharmacovigilance*. Safety Monitoring of medicinal products. Recuperado de <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>
- Piovesan, M.F. (2002). *A construção política da Agência Nacional de Vigilância sanitária*. 2002. Dissertação de Mestrado em Ciências, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
- _____, Labra, M.E. (2007). Institutional change and political decision-making in the creation of the Brazilian National Health Surveillance Agency. *Cadernos de Saúde Pública*, 23(6), 1373-1382.
- Quental, C; Salles Filho, S. (2006). Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 9 (4), 408-424. Recuperado de <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v9n4/01.pdf>
- Rapkiewicz, J. C., Grobel. R., & Freitas, E.C.T. (2012, Nov./Dez.). Manual para dispensação de medicamentos sujeitos a controle especial. *Boletim do Centro de Informação sobre Medicamentos*, (4), 24-35. Recuperado de http://www.crf-pr.org.br/uploads/noticia/9602/boletim_informativo.pdf

- Rocha, C.L.A. (1997). *República e Federação no Brasil: traços constitucionais da organização política brasileira*. Belo Horizonte, Del Rey.
- Rosina, M.S.G., Wang, D.W.L., & Campos, T.N. (2010). Access to medicines: pharmaceutical patents and the right to health. In SHAVER, L. *Access to knowledge in Brazil: New Research on Intellectual Property, Innovation and Development*, Bloomsbury Academy.
- Shadlen, K. (2011, June). The political contradictions of incremental innovation: lessons from pharmaceutical patent examination in Brazil. *Politics & Society*, (39), 143-174.
- Silva, G.H.T. (2006). Regulação sanitária no Brasil: Singularidades, avanços e desafios. In: Proença, J.D., Costa, P.V., & Montagner, P. (Org.), *Desafios da regulação no Brasil*. Brasília-DF: ENAP. Recuperado de http://portal.Anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ae2bbd00474593a19b70df3fbc4c6735/livro_desafios_regulacao.pdf?MOD=AJPERES
- Sykes, A.O. (2002, Feb.). TRIPs, Pharmaceuticals, developing countries, and the Doha "Solution". *Chicago Law & Economics, Olin Working Paper*, (140).
- Velásquez, G., Boulet, P. (1999). *Globalization and access to drugs*. Perspectives on the WTO/TRIPs Agreement. Health Economics and Drugs DAP Series No. 7, Revised. Geneva: WHO.
- Vieira, F.S. (2010, Fev.). Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 27 (2). Recuperado de http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000200010&lng=pt&nrm=iso

ANEXO A

Quadro. Evolução histórica da vigilância sanitária no Brasil.

Período	Fases de governo	Fatos institucionais
1808-1889	Do Reino ao Império Brasileiro	<p>1810: Regimento da Provedoria conforme modelo da polícia médica.</p> <p>1820: Criação da Inspetoria de Saúde Pública do Porto do Rio de Janeiro.</p> <p>1885: Reforma dos Serviços Sanitários do Império, divididos em serviço sanitário terrestre e serviço sanitário marítimo. Instituído o Conselho Superior de Saúde Pública com funções normativas.</p>
1889-1930	Primeira República	<p>1890: Conselho de Saúde Pública e Inspetoria Geral de Higiene.</p> <p>1891: Constituição de 1891 sob a égide do Ministério da Justiça e Negócios Interiores. Instituída a notificação compulsória de moléstias transmissíveis: febre amarela, cólera, peste, difteria, escarlatina, sarampo.</p> <p>1892: Laboratórios de Saúde Pública em São Paulo.</p> <p>1893: Serviço Sanitário dos Portos da República e Inspetoria Geral de Saúde dos Portos.</p> <p>1894: Instituto Sanitário Federal no Rio de Janeiro.</p> <p>1897: Diretoria Geral de Saúde Pública e início da organização dos serviços estaduais de higiene.</p> <p>1902: Notificação compulsória de doenças contagiosas sob os rigores do Código Penal.</p> <p>1903: Oswaldo Cruz (1903-1908) assume a Diretoria Geral de Saúde Pública (DGSP) com o primeiro objetivo de eliminar a febre amarela e a peste, em contexto de amplo programa de saneamento do centro urbano da cidade do Rio de Janeiro.</p> <p>1904: Vacinação obrigatória contra a varíola e reorganização dos Serviços de Higiene Administrativa.</p> <p>1920-1926: Reforma Carlos Chagas.</p> <p>1920: Criação do Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP) em substituição à DGSP.</p> <p>1923: Regulamento Sanitário Federal incorpora a expressão Vigilância Sanitária em referência ao controle sanitário de pessoas doentes ou suspeitas de ser portadoras de doenças transmissíveis, estabelecimentos e locais públicos.</p>
1946-1963	República Democrática	<p>1953: Criação do Ministério da Saúde (MS).</p> <p>1954: Criação do Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM).</p> <p>1961: Regulamentação do Código Nacional de Saúde, da análise laboratorial prévia e do registro de alimentos. Transformação do LCCDM em Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA).</p>

1964-1982	Regime Militar e transição à democracia	<p>1967: Decreto nº 200 – atribui ao Ministério da Saúde a formulação e coordenação da política nacional de saúde. Vigilância Sanitária passa a denominar as ações de controle sanitário nas áreas de portos e fronteiras.</p> <p>1971: Criação do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), pela Lei nº 5.648. O INPI se limitava à concessão de marcas e patentes e ao controle da importação de novas tecnologias.</p> <p>1973: Lei nº 5.991 dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, correlatos e dá outras providências.</p> <p>1976-1977: Reestruturação do Ministério da Saúde. Criação da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), organizada por divisões: Portos, Aeroportos e Fronteiras (DIPAF), Medicamentos (DIMED), Alimentos (DINAL), Saneantes e Domissanitários (DISAD), Cosméticos e Produtos de Higiene (DICOP). Transferência do LCCDMA para a Fundação Oswaldo Cruz.</p> <p>1981: Transformação do LCCDMA no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).</p>
1985-1994	Restauração democrática	<p>1988: Constituição Federal de 1988.</p> <p>1990: Lei Orgânica da Saúde (LOS): Instituição do SUS (Lei nº 8.080).</p> <p>1992: SNVS passa a denominar-se Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS).</p> <p>1994: Portaria MS/GM nº 1.565 estabelece as diretrizes do SNVS.</p>
1995-2009	Brasil Contemporâneo	<p>1999: Anvisa, (Lei nº 9.782).</p> <p>2000: Anvisa assume a secretaria executiva da CMED (Portaria nº 1.461)</p> <p>2001: Iª Conferência Nacional de Vigilância Sanitária (I CNVS).</p>

Fonte: Piovesan, 2007; Kornis et. al., 2011.

- Política de regulação de drogas e medicamentos no Brasil: panorama normativo e institucional

ANEXO B

Tabela. Empregados da Anvisa por idade.

Idade	Número de empregados (%)
Abaixo de 30	81 (4,1)
31 a 40	605 (30,8)
41 a 50	424 (21,6)
51 a 60	664 (33,8)
Acima de 60	190 (9,7)
Total	1.964 (100)

Fonte: Sistema Integrado de Administração de Recursos Humanos (SIAPE, 2014).

ANEXO C**Tabela.** Empregados da Anvisa por escolaridade.

Escolaridade	Número de empregados (%)
Analfabeto	0 (0)
Alfabetizado sem curso regular	0 (0)
Ensino Fundamental incompleto	5 (0,3)
Ensino Fundamental completo	71 (3,6)
Ensino Médio completo	438 (22,3)
Ensino Superior completo	353 (18)
Especialização	775 (39,5)
Mestrado	266 (13,5)
Doutorado e PhD	56 (2,9)
Total	1.964 (100)

Fonte: Sistema Integrado de Administração de Recursos Humanos (SIAPE, 2014).

ANEXO D

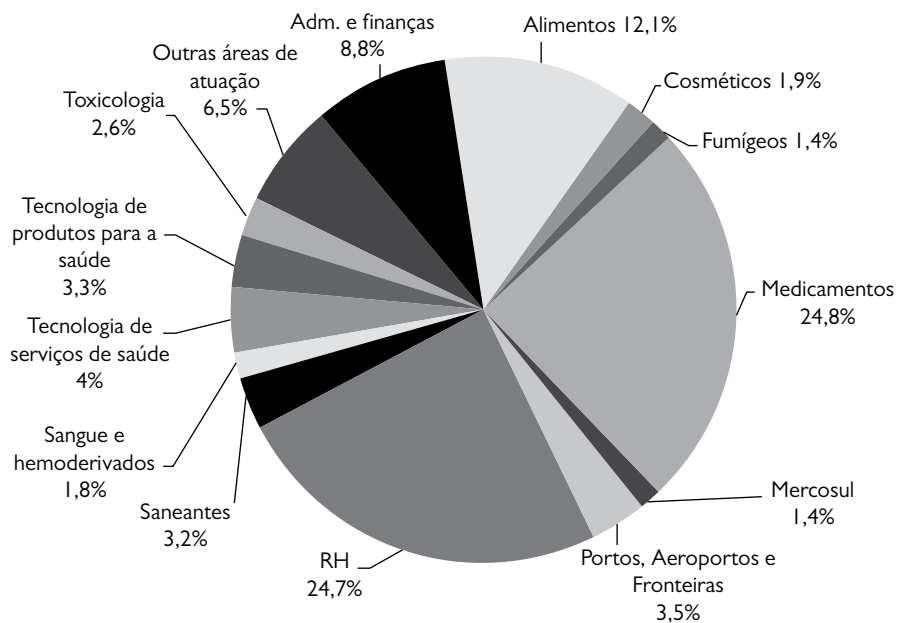


Figura. Composição das RDCs (1999-2008) (Kornis et. al., 2011).

ANEXO E

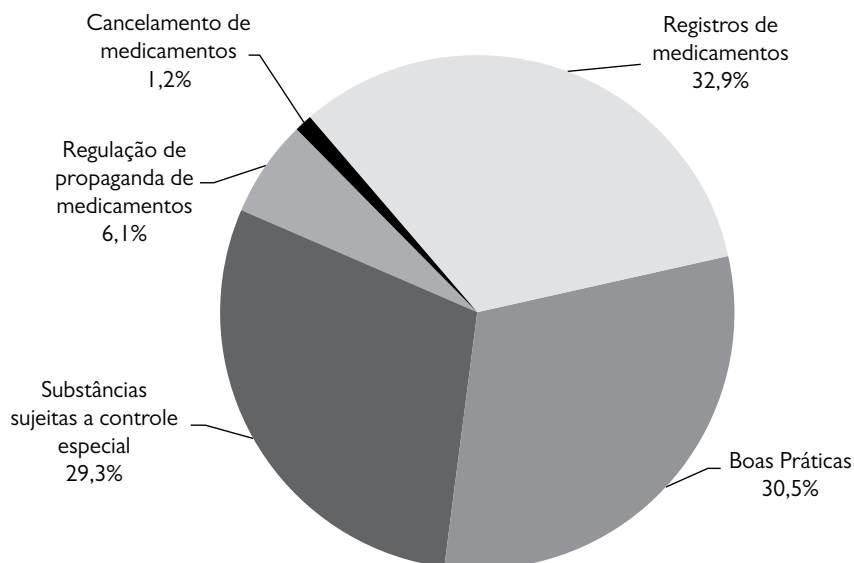
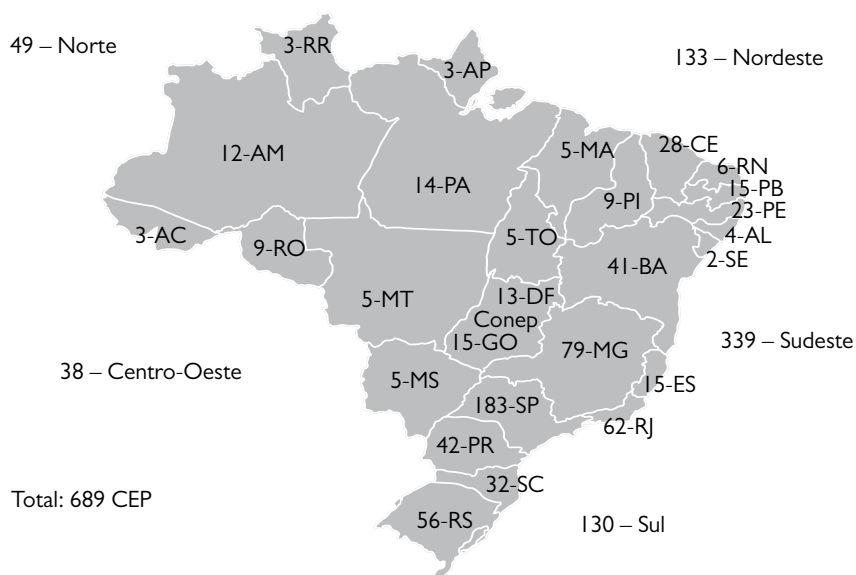


Figura. Composição das RDCs de medicamentos (1999-2008) (Kornis et. al., 2011).

ANEXO F



Fonte: Sistema Gestão Conesp/CNS/MS, outubro/2013.

Figura. Número de comitês de ética registrados no sistema CEP/Conep por região.

ANEXO G**Quadro.** Legislação.

Legislação	Data	Assunto	Regulação	Link
Constituição Federativa	05/09/1988	Instituições Brasileiras	Divisão Federativa, Processo Legislativo, Direitos Fundamentais, Valores Econômicos e Administração Pública.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm
Lei Complementar nº95	26/02/1998	Instituições Brasileiras	Dispõe sobre a elaboração, a redação, a alteração e a consolidação das leis, conforme determina o parágrafo único do Artigo 59 da Constituição Federal, e estabelece normas para a consolidação dos atos normativos que menciona. Código Penal.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/lcp/lcp95.htm
Decreto-Lei nº 2.848	07/12/1940	Código Penal		http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decretolei/del2848.htm
Lei nº 1.920	25/07/1953	MS		http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l1950-1969/l1920.htm
Decreto nº 68.806	25/06/1971	CEME	Institui a Central de Medicamentos (CEME). Revogada pelo Decreto 2.283/97.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1970-1979/D68806.htm
Lei nº 5.991	17/12/1973	Vigilância Sanitária	Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos e dá outras Providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm

Decreto nº 74.170	10/06/1974	Vigilância Sanitária	Regulamenta a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/An_tigos/D74170.htm
Lei nº 6.360	23/09/1976	Registro de Medicamentos e Licença de Funcionamento de Indústrias Farmacêuticas e Drogarias	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.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm
Lei nº 6.437	20/08/1977	Código de Saúde	Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6437.htm
Lei nº 8.080	19/09/1990	SUS e Política Nacional de Saúde	Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
Lei nº 8.078	11/09/1990	Código de Defesa do Consumidor	Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8078.htm

Lei nº 8.142	28/12/1990	CNS	Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do SUS e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8142.htm
Decreto nº 1.355	30/12/1994	Acordo TRIPS	Promulga a Ata Final que Incorpora os Resultados da Rodada Uruguai de Negociações Comerciais Multilaterais do GATT.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/An%20tigos/D1355.htm
Lei nº 9.279	14/05/1996	Lei de Propriedade Industrial	Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm
Lei nº 9.313	13/11/1996	SUS	Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9313.htm
Decreto nº 2.283	24/07/1997	CEME	Dispõe sobre a extinção do Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição (INAN) e a desativação da CEME e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1997/D2283.htm#art9
Lei nº 9.782	26/01/1999	SNVS, Anvisa e Política Nacional de Vigilância Sanitária	Define o SNVS, cria a Anvisa e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm

Lei nº 9.787	10/02/1999	SUS	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.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19787.htm
Decreto nº 3.029	16/04/1999	Anvisa	Aprova o Regulamento da Anvisa e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/D3029.htm
Medida Provisória nº 911-8	29/07/1999	Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio	Emenda a Lei nº 9.649, que estabelece a organização da Presidência e dos Ministérios.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/mpv/Antiga as/1911-8.htm
Decreto nº 3.201	06/10/1999	Licença Compulsória	Dispõe sobre a concessão, de ofício, de licença compulsória nos casos de emergência nacional e de interesse público de que trata o Artigo 71 da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/D3201.htm
Lei nº 10.196	14/02/2001	Propriedade Industrial	Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/LEIS_2001/L10196.htm

<p>Medida Provisória nº 123</p>	<p>26/06/2003</p>	<p>CMED</p>	<p>Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a CMED, altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.</p>	<p>http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posusol/regulacaodemercado/!ut/p/c5/r-ZDNIqlwEIWfxQfQBAjByAREBJ-G4UNBxEVFIERQXj64ZzZzWj6N113WXXru1UgBrOeaY9c066om-kDHEGMk60m64jKQWjrDELdlq5d1QIHQwO4AIFxC_Hxpjuki1dOnsfU8-Nb0UBvgpfQf-aU6C6fABfN3cplfgTTQeEg3XLhziUw5ddwai5kY4QT-o2T43YXxXxMQK1toaCLDDomvPBv5P_5v9EYiljNT4tW5qHLQPSaFBpDU0TctIxoPgb2_9nsx9KGS4ujUrYasWsvGvIAQIEY8FSRRnHglHK-OUdNgrqnG69ZORZ9X7_NRfgfS1GyKPEMIH9s1GsqT5sccuPldynP95PrY8wmXyym1NHJcq4r07NHaLldLYOtLdk-zlQO5aZu5fqj9Uhzpj7Fydktdc0GB_e8fWjaRRHIP2kjuv3E3]-wh9QbuuPZ-aYtaLrH5gKWfGuP3XNOY5Gdd11XLtm2XL-Ubzt8xsk4ScrgTLC_H7Gv0OCcMD49Hmzb9ubyzB0lC8WCipaxfg9Ke_8H0uspBU_UW9tbcLHSYF4vfMluN9pAII?ldmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/post+-+comercializacao+-+post+-+uso/regulacao+de+mercado/publicacao+regulacao+economica/medida+provisoria+n+123+de+26+de+junho+de+2003</p>
<p>Decreto nº 4.766</p>	<p>26/06/2003</p>	<p>CMED</p>	<p>Regulamenta a criação, as competências e o funcionamento da CMED.</p>	<p>http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2003/d4766.htm</p>
<p>Lei nº 10.742</p>	<p>06/10/2003</p>	<p>CMED</p>	<p>Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.</p>	<p>http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/110.742.htm</p>

Lei nº 11.343	23/08/2006	Sisnad	Institui o Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato20042006/2006/lei/11343.htm
Decreto nº 5.839	11/07/2006	CNS	Dispõe sobre a organização, as atribuições e o processo eleitoral do CNS e dá outras providências.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5839.htm
Lei nº 11.903	14/01/2009	Anvisa e SUS	Dispõe sobre o rastreamento da produção e do consumo de medicamentos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=15/01/2009&jornal=1&pagina=1&totalArquivos=80
Lei nº 11.972	06/07/2009	SUS e Boas Práticas	Altera a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, para dispor sobre as certificações de boas práticas para os produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Lei/11972.htm

Decreto nº 7.096	04/02/2010	Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio	<p>Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior; e dá outras providências.</p>	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato20072010/2010/Decreto/D7096.htm
Lei nº 12.401	28/04/2011	Conitec	<p>Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS.</p>	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm
Decreto nº 7.646	21/12/2011	Conitec	<p>Dispõe sobre a Conitec no SUS e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, e dá outras providências.</p>	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm
Decreto nº 8.065	07/08/2013	MS	<p>Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde e remaneja cargos em comissão.</p>	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8065.htm

Decreto nº 8.077	14/08/2013	Registro de Indústrias Farmacêuticas	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.	http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato20112014/2013/Decreto/D8077.htm
Resolução MS/CNS nº 196	10/10/1996	Pesquisa em Seres Humanos	Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=16/10/1996&jornal=1&pagina=50&totalArquivos=96
Resolução MS/CNS nº 251	07/08/1997	Pesquisa em Seres Humanos	Aprova as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.	http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html
Resolução MS/CNS nº 292	08/07/1999	Pesquisa Clínica	Regula pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior.	http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_99.htm

Resolução MS/CNS n° 304	09/08/2000	Pesquisa com População Indígena	Aprova padrões para a pesquisa clínica envolvendo populações indígenas.	http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_00.htm
Resolução MS/CNS n° 407	12/08/2008	CNS	Cria e regula o CNS.	http://conselho.saude.gov.br/apresentacao/regimento.htm
Resolução MS/CNS n° 435	12/08/2010	CNS	Altera dispositivos da Resolução n° 407/2008.	http://conselho.saude.gov.br/apresentacao/regim_ento_interno_16022011.Pdf
Resolução MS/CNS n° 446	11/08/2011	Conep	Dispõe sobre a organização, objetivos e o processo eleitoral da Conep e dá outras providências.	conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso446.DOC
Resolução MS/CNS n° 466	12/12/2012	Conep	Aprova diretrizes e regras para pesquisas envolvendo seres humanos.	http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf
Resolução RE n° 839	29/05/2003	Anvisa	Aprova diretrizes para alterações, adições e exclusões de notificações no pós-registro.	http://leis.com.br/legis/lacao2%5C893.pdf
Resolução RE n° 01	29/07/2005	Anvisa	Autoriza ad referendum os princípios de Estudos de Estabilidade.	http://www.Anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf
Resolução RE n° 1.170	19/05/2006	Anvisa	Aprova diretrizes para comprovação de bioequivalência de medicamentos.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?journal=1&pagina=101&data=24/04/2006

Instrução Normativa nº 06	18/04/2007	Anvisa	Aprova diretrizes de notificação de lotes-piloto de medicamentos.	http://www.google.com.br/url?sa=t&rc=1&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCsQFJAA&url=http%3A%2F%2Fwww.Anvisa.gov.br%2Fcdi_vulga%2Finformes%2F_2007%2F230407_instrucao_6.doc&ei=5ZYMU_ulMB8_lkAe_1YGADA&usq=AFQjCNH9SB11Y90_bA4EOriRikbKXhuw&sig2=7rylzlplIVOJNrl6ap4Hg&bvm=bv.61965928,d,eW0
Instrução Normativa nº 05	11/12/2008	Anvisa	Publica a "Lista de medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado".	http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/instrucao05_11_12_08.pdf
Instrução Normativa nº 02	30/03/2009	Anvisa	Revoga a IN nº 06/2007 e aprova novas diretrizes para a notificação de lotes-piloto de medicamentos.	http://www.abdir.com.br/legislacao/legislacao_a_bdir_1_4_09_1.pdf
Instrução Normativa nº 04	11/05/2009	Anvisa	Instrução de inspeção de Boas Práticas em Pesquisa Clínica.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=12/05/2009
Instrução Normativa nº 05	31/03/2010	Anvisa	Estabelece a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos.	Link 1: http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=14&pagina=91&data=05/04/2010Link2: http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/instrucao05_31_03_10.pdf
RDC nº 328	22/07/1999	Boas Práticas	Dispõe dos requisitos necessários para dispensação de produtos de saúde em farmácias e drogarias.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=14&pagina=14&data=26/07/1999

RDC nº 133	29/05/2003	SUS e Medicamentos Similares	Dispõe sobre o registro de Medicamentos Similares e dá outras providências.	http://www.direcaocons.ultonia.com.br/wpcontent/uploads/2012/11/2.1-Resolu%C3%A7%C3%A3o-MedicamentoSimilar-RDC-133.pdf
RDC nº 134	29/05/2003	Registro de Medicamentos	Dispõe sobre a adequação de medicamentos já registrados.	http://www.febratar.com.br/upload/up_images/134.pdf
RDC nº 135	29/05/2003	SUS e Medicamentos Genéricos	Aprova a regulação de drogas e medicamentos genéricos.	http://www.Anvisa.gov.br/hotsite/geneticos/legis/resolucoes/2003/135_03_rdc.htm
RDC nº 136	29/05/2003	Anvisa	Dispõe sobre registro de medicamentos.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=02/06/2003&jornal=1&pagina=30&totalArquivos=176
RDC nº 138	29/05/2003	Medicamentos Over The Counter	Dispõe sobre as categorias de dispensação de medicamentos.	http://www.ftoterapia.com.br/portal/images/resolucao138.pdf
RE nº 899	29/05/2003	Anvisa	Guia de validação dos métodos analíticos e bioanalíticos.	http://portal.Anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4983b0004745975da005f43fbc4c6735/RE_899_20_03_Determina+a+publica%C3%A7%C3%A3o+do+Guia+para+valida%C3%A7%C3%A3o+de+m%C3%A9todos+anal%C3%ADticos+e+bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES
RDC nº 219	20/09/2004	Pesquisa Clínica	Aprova a Regulação Técnica em Pesquisas Clínicas.	http://www.diariodasleis.com.br/busca/externo.php?numlink=1-9-342004-09-20-219
RDC nº 269	22/09/2005	Anvisa	Aprova a Regulação Técnica de Consumo Diário Recomendado de Vitaminas, Proteínas e Minerais.	http://portal.Anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1884970047457811857dd53fbc4c6735/RDC_269_2005.pdf?MOD=AJPERES
RDC nº 315	26/10/2005	Anvisa	Regula o registro e alterações de medicamentos biológicos já finalizados.	http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2005/res0315_26_10_2005.html

RDC nº 350	28/12/2005	Anvisa	Criação da Regulação Técnica para Vigilância Sanitária de produtos importados.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?journal=1&pagina=33&data=02/01/2006&http://tecanet.infraero.gov.br/cargaareal/principa/Informacoes/legislacao/RDC_350.pdf
RDC nº 80	11/05/2006	Fracionamento de Medicamentos	Dispõe sobre as condições em que se deve ocorrer o fracionamento de medicamentos.	http://www.Anvisa.gov.br/fracionamento/rdc.htm
RDC nº 199	26/10/2006	Medicamentos de notificação simplificada	Dispõe sobre medicamentos de notificação simplificada.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?journal=1&pagina=388&data=02/04/2007&http://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/res0199_26_10_2006.html
RDC nº 17	02/05/2007	Medicamentos Similares	Dispõe sobre os critérios de registro de Medicamentos Similares.	http://www.farmacia.ufg.br/uploads/130/original/RDC_17_de_2010.pdf
RDC nº 26	30/03/2007	Medicamentos Dinamizados	Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos.	http://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2012/rdc0026_11_05_2012.html
RDC nº 66	05/10/2007	Anvisa	Dispõe sobre os critérios e CBPF, divisão, distribuição, armazenamento de produtos farmacêuticos.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?journal=1&pagina=49&data=08/10/2007&http://www.brasilus.com.br/legislacoes/rdc/13913-66.html
RDC nº 39	05/06/2008	Pesquisa Clínica	Regulamenta as condutas nas pesquisas clínicas.	http://www.Anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisas/legis/rdc39_08.pdf
RDC nº 81	28/11/2008	Anvisa	Cria a Regulação Técnica na Vigilância Sanitária de importação de produtos farmacêuticos.	http://portal.Anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/02cd8800474597549fd3df3fbc4c6735/RDC+no++81+2008.pdf?MOD=AJPERES

RDC nº 96	17/12/2008	Anvisa	Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=18/12/2008&jornal=1&pagina=102&totalArquivos=176
RDC nº 04	10/02/2009	Farmacovigilância	Dispõe sobre as regras de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos.	http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html
RDC nº 44	17/08/2009	Boas Práticas	Dispõe sobre boas práticas para operação, dispensação e comercialização de produtos farmacêuticos e serviços em farmácias e drogarias. Alterada pela RDC nº 41/2012.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=788&data=18/08/2009http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/U_RDC-ANVISA-44_180809.pdf
RDC nº 47	08/09/2009	Anvisa	Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=31&data=09/09/2009
RDC nº 48	06/10/2009	Anvisa	Dispõe sobre os procedimentos gerais de alterações, inclusões, e suspensões e cancelamento de registros no pós-registro.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=60&data=07/10/2009

RDC nº 59	24/11/2009	Anvisa	Dispõe sobre a implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos e definição dos mecanismos para rastreamento de medicamentos, por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados e dá outras providências.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=25/11/2009&jornal=1&pagina=58&totalArquivos=104
RDC nº 71	22/12/2009	Anvisa	Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=75&data=23/12/2009
RDC nº 14	31/03/2010	Anvisa	Dispõe sobre os requisitos de registro de fitoterápicos.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=85&data=05/04/2010
RDC nº 17	16/04/2010	Anvisa	Dispõe sobre boas práticas de fabricação de medicamentos.	http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html
RDC nº 31	10/08/2010	Testes de Equivalência de Medicamentos	Regula as execuções de testes de bioequivalência e comparativos.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=36&data=12/08/2010http://www.icf.com.br/si/te/arquivos/downloads/r_esolucao-rdc-n-31-de-11-de-agosto-de-201019152129.pdf
RDC nº 55	16/12/2010	Anvisa	Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=110&data=17/12/2010

RDC nº 20	05/05/2011	Medicamentos Antimicrobianos	Regula os controles de medicamentos compostos por substâncias antimicrobianas, usados sob prescrição, isolados ou combinados.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=39&data=09/05/2011 http://www.crfma.org.br/site/arquivos/legislacao/resolucoesinstrucoesnormativasdaAnvisa/RDC%2020%202011.pdf
RDC nº 28	28/06/2011	Anvisa	Altera a RDC nº 81/2008 e aprova a nova Regulação Técnica de Vigilância Sanitária.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=39&data=30/06/2011 http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2011/res0028_28_06_2011.html
RDC nº 37	03/08/2011	Anvisa	Dispõe sobre diretrizes para substituição de testes de bioequivalências.	http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1c626d0040cb51e6952eb51b0133649b/rdc0037_03_08_2011.pdf?MOD=AJPERES
RDC nº 12	16/02/2012	Reblas	Cria a Reblas	http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/17853e804b571c30bb15bbaf8fcded4db/RDC12+de+2012.pdf?MOD=AJPERES&http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=23&data=22/02/2012
RDC nº 21	23/03/2012	Ministério da Saúde e Anvisa	Institui o Manual de Identidade Visual de Medicamentos do Ministério da Saúde e dá outras providências.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=104&data=29/03/2012
RDC nº 35	15/06/2012	Lista de Medicamentos	Dispõe sobre os critérios de inclusão e exclusão de medicamentos no Rename.	http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8e68348047fe3519bc9cbe9f306e0947/RDC+35+2010.pdf?MOD=AJPERES
RDC nº 36	27/06/2012	Pesquisa Clínica	Altera a RDC nº 39/2008.	http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2012/rdc0036_27_06_2012.html
RDC nº 41	26/07/2012	Boas Práticas	Altera a RDC nº 44/2009 e revoga a IN nº 10/2009.	http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2012/rdc0041_26_07_2012.html

RDC nº 54	10/12/2013	Anvisa SUS	Dispõe sobre a implantação do sistema nacional de controle de medicamentos e os mecanismos e procedimentos para rastreamento de medicamentos na cadeia dos produtos farmacêuticos e dá outras providências.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?journal=1&pagina=7&data=11/12/2013
Portaria nº 3.916	30/10/1998	Política Nacional de Medicamentos	Aprova a Política Nacional de Medicamentos.	http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html
Portaria nº 344	12/05/1998	Medicamentos Especiais	Aprova a Regulação Técnica de produtos e substâncias medicinais sujeitos a controle especial.	http://www.Anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/portaria_344_98.pdf
Portaria nº 399	22/02/2006	SUS	Dispõe sobre o Pacto Nacional pela Saúde.	http://intranet.saude.prefeitura.sp.gov.br/areas/crs/leste/regulacao/diretrizes/portaria%20GM%20No%20399-2006%20Pacto%20Pela%20Saude.pdf
Portaria nº 176	10/02/2014	Anvisa	Institui no âmbito da Anvisa o Comitê Gestor da Implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos - SNCM e dá outras providências.	http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?journal=1&pagina=31&data=11/02/2014



Regulatory policy for drugs and medication in Brazil: normative and institutional overview

Fernando Mussa Abujamra Aith^I
Ana Carolina Navarrete M. F. da Cunha^{II}
Felipe Angel Bocchi Castellaro^{III}
Darnise Francinne Lopes Soares^{IV}
Sueli Gandolfi Dallari^V

^I Professor at the Department of Preventive Medicine of the College of Medicine of Universidade de São Paulo. Vice Scientific Coordinator of the Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

^{II} Master candidate at the College of Law of Universidade de São Paulo. Researcher of Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

^{III} Graduation student at the College of Law of Universidade de São Paulo. Researcher of Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

^{IV} Pharmaceutical. Researcher of the Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

^V Full Professor of the College of Public Health of Universidade de São Paulo. Scientific Coordinator of the Health Law Research Center of Universidade de São Paulo.

I. INTRODUCTION

One of the characteristics of the State regulation is the interference by the State in economic and social activities for the purpose of defending public interests. Legal regulations in the field of public health care, or sanitation, is mainly focused on preventing risks to individual and collective health by means of preventive and/or repressive control measures.

Regulatory policies for drugs and medicines in Brazil are based on the Federal Constitution of 1988¹ and on the vast federal legislation. In addition, national regulatory policy on drugs and medicines is directly influenced by international regulations in effect, considering that the market for these products is extremely globalized. Thus, medicine regulations in Brazil should always be analyzed in context and in the light of its insertion into a globalized world.

The current concept of drugs and medicines in Brazil is legally defined by subsections I and II of Article 4 of Law n. 5.991/1973². This law covers substances or input materials for health or medicinal purposes, as well as products technically obtained or created for prophylactic, curative, palliative or diagnostic purposes.

Brazilian law makes a distinction between drugs for licit and illicit use. This paper is focused on the regulation of licit, or legal, drugs in Brazil. Control of the illicit use of drugs is regulated by the National Drug Policy System, created by Law n. 11.343/2006³. Regulation applicable to illicit drugs will not be covered in this work, except when it is tangentially necessary to deal with health violations, since, once a specific health law or regulation is broken, handling of that drug or medicine becomes illicit.

Health regulations related to drugs and medicines for legal use are intended to guarantee health safety by aiming for efficiency, quality and access. In the realm of the law, health regulations utilize state police powers, which includes the power to create regulatory norms, law and regulation enforcement norms, and rules to punish noncompliance with current law. The objective of

¹ Brasil. (1988, 05 de outubro). Congresso Nacional. Constituição da República Federativa do Brasil promulgada em 5 de outubro de 1988. *Diário Oficial da União*. Retrieved from https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm

² Brasil. (1973, 17 de junho). Lei n° 5.991. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm

³ Brasil. (2006, 23 de agosto). Lei n° 11.343. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (163), 2-7, 14 de agosto de 2006, Seção 1.

this paper is to present how the Brazilian state, aiming to reduce or eliminate possible risks or damage to health, regulates the processes of production and marketing drugs and medication, from the development and creation phase of such products, and on through their manufacture, packaging, distribution and dispensation. The State regulation of the drugs sector is done via guidelines, certifications, operating licenses, and protecting the economic exploration of new technologies, and establishing health infractions.

This paper presents an overview of drugs regulation in Brazil that will be discussed in three parts. The first will be the objective description of the regulatory scene governing pharmaceutical products for human use, as well as institutions responsible for creating norms and fulfilling them. We must briefly peruse the history of pharmaceutical regulations in Brazil in order to understand how and why drug policies in Brazil are established as they currently are.

The second part will focus on the main lines of drug policy, that is, the strategic areas of this policy, in order to measure its impact on the development of medicines and on their manufacture, distribution and market. Here we will cover national policy in which drug policies insert themselves, the way research is carried out in the country, the degree of patent protection granted by Brazilian law, and the description of procedures for the registration of medicines in Brazil, from the first clinical trials to distribution of medicines and the price controls in effect.

The third part of this paper will start from the descriptions given until then and move into analyzing limitations on current policy, and then put forth a few observations on its successes, and on some roadblocks to its implementation, especially with regards to research, manufacture or the market for medicines.

Summarily, this paper aims to understand and analyze health regulation policies in force on drugs and medicines currently in effect in Brazil, in light of the general principles of law and the globalized context in which this market fits into the current scenario. Health regulation policy will be analyzed in regards to its aspects of technique, transparency, social participation, effectiveness and efficiency, based on its objectives, guidelines and legal and institutional arrangements.

II. NORMATIVE AND INSTITUTIONAL FRAMEWORK OF DRUG AND MEDICINE REGULATIONS IN BRAZIL

This chapter provides an overview of the normative and institutional framework of drug and medicine regulations in Brazil, presenting the main institutions, laws, decrees, ordinances and resolutions that form the regulatory policy for these products in the country.

1. History of pharmaceutical regulation in Brazil

The first health regulation initiatives in Brazil date from 1808, when Brazil was still a Portuguese colony. The coming of the Portuguese royal family to Brazil, fleeing the advance of Napoleon Bonaparte, required a change in the relations between the colony and the metropolis, especially with regards to opening and the sanitation of ports, and concern with diseases such as malaria, smallpox and yellow fever (Silva, 2006, p. 216).

Since then, Brazil has always had sparse regulations on the matter, such as norms that organized public health innovations implemented by president Rodrigues Alves and General Public Health Director Oswaldo Cruz between 1902 and 1906. The measures, which included big urban reforms and public hygiene measures, ended up even sparking the Vaccine Revolt, when citizens rebelled against the mandatory smallpox vaccine championed by the state.

However, the systemic regulation of pharmaceutical products would only find its first more significant legal milestone in the decade of 1970, with the enactment of Law n. 5.991/1973. This law established controls on the marketing of drugs, medicines, pharmaceutical and related ingredients in all of the national territory.

Three years later, Law n. 6.360/1976⁴ came to complement regulations, including provisions on beauty products and toiletries, diet products and others, also setting the first rules on registration of such products, since the previous law only required licensing of the establishment to market, dispense, distribute, import and export.

Though it divided the powers required for state intervention into state and federal levels, the legislation of 1973 did not contain the idea of a system. The division of tasks among federative bodies was thought of only in the creation of Law n. 6.360/1976, which brought the requirement of coordinated action between the spheres of government, giving the Health Ministry oversight powers on the federal level, and health secretariats those powers on the state and city levels.

The Constitution of 1988 included health in the list of fundamental rights and created the Brazilian Unified Public Health System (original in Portuguese: Sistema Único de Saúde – SUS), establishing health and epidemiological oversight and the health of workers under its competence. Two years

⁴ Brasil. (1976, 23 de setembro). **Lei nº 6.360**. 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. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16360.htm

later, in 1990, the Brazilian Congress approved the Organic Health Law (Law n. 8.080/1990⁵), which reinforced these powers and expressly defined health oversight: “[the] set of actions that can eliminate, decrease or prevent risks to health and intervene in health problems arising from the environment, from the production and circulation of goods, and the rendering of services in the interests of health”.

This set came to encompass the control of consumer goods which are directly or indirectly related to health, including all stages and processes, from production to consumption, and control over the rendering of services directly or indirectly related to health (Article 6, paragraph 3, Law n. 8.080/1990).

Later on, health surveillance area would be structured in Direct State Administration by means of the Health Surveillance Secretary, hierarchically linked to the Ministry of Health, a model that was sustained until the end of the ‘90’s, when the State reform movement Brazil underwent sparked questions regarding the efficiency of performing oversight via the Health ministry and Secretaries. Such questions, combined with various occurrences involving failures in oversight⁶, led to criticism of the oversight model of Direct State Administration, and resulted in the creation of Anvisa and the National Health

⁵ Brasil. (1990, 19 de setembro). Lei nº. 8.080. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, (182), 1-5, 20 de setembro, Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm

⁶ Authors such as Silva (2006) place the process of transition from oversight actions by direct state administration to indirect administration (regulatory agencies) also as a result of the wear and tear of successive problem episodes: “In 1996, the National Toxic and Pharmacological Information System (Sinitox) registered 18,236 cases of human intoxication from medicines, characterizing the main cause of intoxication in human beings (28.51% of the total), exceeding all cases of intoxication from other agents, such as toxic agricultural agents, poisonous animals and household cleaning products. In 1997, 21,348 cases of drug intoxication were registered, 29.76% of records (Costa, 2004). In June of 1998, the scandal of women with undesired pregnancies due to the consumption of ineffective contraceptives became public (drugs produced with no active ingredient), better known as the case of “flour pills” (Brasil, 2005; Costa, 2004). Lamentably, this would not be the only case, since the Health Oversight found irregularities in the production of other contraceptives, such as blister packs with pills missing or with less than half the pills stated in the package, indicating failures in the manufacturing process of these products (Brasil, 2005). After these episodes, still in 1998, many falsified medicines and numerous irregularities were discovered. Legalized factories in poor operating conditions, clandestine distributors and drugstores involved in a complex and coordinated network that stole shipments of falsified medicines, and numerous irregularities. Legalized factories in poor operating conditions, clandestine distributors and drugstores involved in a complex and coordinated network that stole shipments of falsified medicines are some examples which reveal the severity of the crisis, and demonstrate the traditional shortcomings of the institutional apparatus existing until then” p. 224.

Surveillance System (original in Portuguese: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS) via Federal Law n. 9.782/1999⁷.

In order to explain in greater detail how the current set of institutions responsible for the health regulation of medicines and drugs in Brazil is structured, it is necessary to provide a brief preliminary explanation of the federative organization of Brazil.

2. Federative organization of Brazil and the division of material and legislative competencies in matters of health between the Union/Federal, States, Federal District, and City levels

The federative organization of Brazil, enshrined in the Constitution of 1988, expresses an operating method of the State with a decentralized administrative and political organization, built on a division of powers between the central government (Union/Federal), the regional governments (States and Federal District) and the local governments (Cities). In this organization, the federative states take part in the Union's deliberations, but do not have the right to secede.

Ever since the proclamation of the Republic in 1889, Brazil adopted the federative system influenced by the federalist system of the United States. However, the formation of Brazilian federalism was always centered on the Union, and though it has been changed over its historical evolution, until today, powers and competencies are centralized at the federal level. This centralization of powers on the Union was partially mitigated with the enactment of the Constitution of 1988, which expanded the federative decentralization, making the division of powers between the federative entities more evident, and determining that the Brazilian federation came to be constituted of three entities with political, administrative and financial autonomy: the Union, the States, and the Cities. In that regard, the Brazilian federal state has three, instead of two, federative levels of power: the Union, the federated States (26 States and the Federal District) and the Cities (5,570 Cities and the Federal District). The Federal District has the role of a hybrid federative entity, which combines state and city powers in its territory, which encompasses the Federal Capital, Brasília.

The division of powers between the federated entities was established by the Constitution of 1988, and defines private powers that the federated entities have in common. None of these federated entities can invade the competencies of the others, under penalty of violating the constitution, except, of course, for the predictive powers that are common to all, as will be explained below.

⁷ Brasil. (1999, 26 de janeiro). Lei nº 9.782. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm

The regulation of drugs and medicines in Brazil falls under the competencies related to health. In this sense, since health is a duty of the Brazilian state, it is necessary to understand, within our federative model, how the Federal Constitution divided the powers related to health between the Union, the States and the Cities.

Initially, it's worth noting that the competencies in the health field in Brazil can be classified into **material competencies** and **legislative competencies**. The legislative competency is the competence to issue legal norms which regulate and establish conduct regarding a certain activity; since the material competency is the competence to concretely exercise that activity.

As such, the **material competencies** are the entity's power to act in order to carry out public policy. It is the power to **act**. Therefore, it is the set of public actions and services that any federative entity is authorized to organize and carry out. In the case of the right to health, the material competences refer to the attribution of the federative entity to develop public health actions and services in benefit of the population. The duty to finance said public actions and services falls under the scope of material competencies. **Legislative competencies**, in turn, refer to the powers to create and issue legal norms aimed at regulating matters in the interest of health in Brazil.

The competencies in health matters in Brazil are defined in articles 23, II, and 24, XII, of the Constitution of 1988. These constitutional devices are important legal bases for public policies, to the extent that they regulate the material and legislative competencies of the federative entities in matters of protection and defense of health.

In regards to material competencies, Article 23, II, of the Constitution of 1988 establishes that it is the common competency of the Union, the States, the Federal District and the Cities to "take care of the health, public assistance, and protect and guarantee people with disabilities". In this way, all federative entities are responsible for performing actions and services designed for health care. The material competency to provide public health services in Brazil is common, that is, it is shared between the Union, States, and Cities. The Constitution itself lists a set of typical actions and services which should be provided by the federative entities in common within the scope of the SUS in its Article 200, and it's worth noting that subsection II establishes that it is the competency of the SUS health care system to "perform health and epidemiological surveillance actions, as well as for employee health".

With regards to legislative competencies, the Constitution of 1988 establishes in Article 24, XII, a common legislative competency between the Union, States, and Federal District in matters of health defense and protection. The Constitution text establishes: "It is up to the Union, the States, and the Feder-

al District to legislate concurrently on [...] social security, and the protection and defense of health”.

As such, the competency to produce legal norms in the scope of health (laws, decrees, ordinances, etc.) is up to the Union, the States, and the Cities. There is a hierarchical criteria underlying the concurrent legislative competencies. The Constitution establishes that “in the scope of concurrent legislation, the competency of the Union will be limited to establishing general norms,” clarifying that “the competency of the Union to legislate on general norms does not exclude the supplementary competency of the States” (Federal Constitution, Article 24, paragraphs 1 and 2). In the absence of federal law on general norms, the States may exercise full legislative competency in order to cater to its peculiarities (Federal Constitution, Article 24, paragraph 3). In this aspect, state laws will have their application limited to their territories. The Constitution also establishes that “the precedence of Federal law over general norms suspends the effectiveness of state law, when it is contrary to the latter”.

An analysis of said constitutional devices allows us to verify that, in regards to the method of production of legal norms regulating drugs and medicines in Brazil, there is an obvious supremacy in the legal norms of the Union when it comes to establishing norms in the general interest of health. So much so that state legislation, in regards to general norms, cannot go against federal legislation, under penalty of losing its validity and effectiveness.

On the other hand, in the absence of federal law, States have complete legislative competency, that is, the States can supplement federal legislation whenever it is necessary to defend the right to health. In the absence of general federal norms, the State may create its own general norms. If a federal law arises that establishes general norms, state legislation loses any effectiveness in matters in which it is contrary. That is the logic given by the Federal Constitution.

Regarding Cities, City Halls can also take part in producing Brazilian health law in a supplementary way, as provided by Article 30, II, of the Constitution of 1988: “It is the competency of the Cities [...] to supplement federal and state legislation where applicable”. Thus, it is up to City Halls to fill any gaps in regulations which may be necessary to cater to the peculiarities in each Brazilian city.

According to Carmem Lúcia Antunes Rocha, the concurrent competency established in Article 24 of the Constitution allows the possibility of double legislation on the same matter, in a type of legislative consortium. In that case, the Union handles the matter in general with the general norm:

The exercise of concurrent competency by the member state is completed by the supplementation of the matter in question. What can be supplemented is that which specifies, individualizes, the treatment

to the unique interests and conditions of the various member States. By supplementing that established in general in national legislation, by means of general norms, points are added which are not treated uniformly for the national State because they serve interests which are predominantly state or local (Rocha, 1997).

According to Dalmo Dallari:

[. . .] the Union can legislate on general health norms, establishing general principles and guidelines of mandatory observance by state and city legislators [. . .]. These norms, which must be kept within the limits of “general” or “principle” based norms, are mandatory for the Union, states, cities and administrative agents (Dallari, 2002).

The Constitution of 1988 did not, therefore, leave any space for the creation of doctrine or case law on the matter: the Union has the power to establish general norms; if there are no federal laws on general norms, States and cities have full legislative power to cater to their peculiarities; the precedence of federal law over general norms suspends the effectiveness of the latter in any way they are contrary to general norms established by the Union (naturally, city laws may not go against general norms established in their respective states).

Thus, we see that the Union has strategic importance in the process of institutionalizing national public health policy in Brazil, synchronizing the public actions and policies of the federative entities with regards to the objective of effecting the right to health in the country. In that sense, a study of federal regulatory institutions is of vital importance to measuring drug and medicine regulating policy in Brazil.

3. Federal regulatory institutions

The general principle that structures and gives health surveillance actions a reason to be is the principle of health safety, according to which the State must act to reduce health risks, or to manage the external effects inherent to health surveillance (De Seta, 2007). It is, therefore, this attempt to reduce risks that guides state organization and the conditioning of human activities that affect the environment, the production and circulation of goods and the provision of health-related services

In Brazil, this set of actions is done by means of a network of institutions of direct and indirect administration, which composes the SNVS. This system is headed by the Ministry of Health and the Anvisa, on the federal level, by the

state health agencies on the state level, and by health surveillances on the local or city level.

Currently, the exercise of health surveillance policy, which includes medicine policy, is done by the SNVS, composed of all institutions of Direct and Indirect Public Administration, in all spheres of government, which perform activities of regulation, control and oversight in health surveillance matters. The big creator of health policy in the SNVS, in terms of Law n. 9.782/1999, is the Health Ministry, but its actions are linked to the network of institutions that compose the SNVS, for which reason we will analyze more closely the role of the most relevant institutions that make up the drug and medicine regulation scenario in Brazil.

3.1. Health Ministry

The Health Ministry is an entity of the Direct Federal Administration, linked to the Executive Branch, whose primary role is aiding performing the competencies of the President of the Republic. The Health Ministry is led by the Health minister, whose powers are established by the Federal Constitution of 1988 (Article 87, single paragraph).

It predates the Federal Constitution of 1988, having been created by Law n. 1.920/1953⁸, but is currently regulated by Decree n. 8.065/2013⁹, which approves the regulatory structure of this Executive agency and stipulates its competencies. According to the Decree, its areas of competency are: the creation of national health policy; the coordination and surveillance of the SUS; environmental health and actions to promote, protect and recover individual and collective health, including that of employees and native peoples; provide information on health; provide ingredients critical to health; promote preventive actions in general, surveillance and health control of borders and maritime, river and aerial borders; health surveillance, especially related to drugs, medicines and food; and scientific and technologic research in the health field.

The Health Ministry's structure is extensive, given its wide-ranging competencies. For the purposes of this paper, it is necessary to highlight the role of some of the main agencies and institutions related to this Ministry: Anvisa; the National Commission of Incorporation of Technologies into the SUS (original in Portuguese: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec;

⁸ Brasil. (1953, 25 de julho). Lei nº 1.920. Cria o Ministério da Saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, p. 13.193, coluna 1. Revogado. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/1950-1969/L1920.htm

⁹ Brasil. (2013, 07 de agosto). Decreto nº 8.065. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde e remaneja cargos em comissão. *Diário Oficial da União*, 08 de agosto de 2013. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8065.htm

Article 2, III, “c”), the National Commission of Ethics in Research (original in Portuguese: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep), and the National Healthcare Council (original in Portuguese: Conselho Nacional de Saúde – CNS).

3.2. Brazilian National Health Surveillance Agency

Created by Law n. 9.782/1999 and regulated by Decree n. 3.029/1999¹⁰, Anvisa is a regulatory agency linked to the Health Ministry by means of a management contract.

The purpose of the institution is to protect the population’s health by means of the health control of the production and marketing of products and services subject to the health surveillance regime, including that of environments, processes, ingredients and technologies related to it. The Agency coordinates the SNVS, and is responsible for the control of ports, airports and frontiers, to prevent the dissemination of communicable diseases.

In addition to these tasks, Anvisa is also responsible for monitoring medicine prices¹¹, for the control, oversight and monitoring of the advertising and publicity of products under health surveillance. Among the competencies of Anvisa we highlight that of granting prior consent in the process of granting patents related to drugs and medicines, before they are granted by the National Institute of Intellectual Property (original in Portuguese: Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI).

Anvisa may delegate the performance of some of its competencies to the States, the Federal District or Cities, via the decentralization established by Law n. 8.080/1990, except for certain activities established in Article 7, paragraph 1 of the mentioned Law. However, in general, it is up to it to regulate, control and monitor products and services which involve a risk to public health. The physical dependencies, equipment and proceedings involved in the process of production of goods are also subject to the surveillance regime.

Since it is an autarchy¹², characterized by its technical and administrative independence, there is no hierarchical submission between Anvisa and the

¹⁰ Brasil. (1999, 16 de abril). Poder Executivo. Decreto nº 3.029. Aprova o Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (73), 37-38, 19 de abril de 1999, Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/D3029.htm

¹¹ In this task, it technically aids the Medicine Market Regulatory Chamber (original in Portuguese: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED), not just to monitor, but also to establish the price of new medicines in the country.

¹² An autarchy is a legal entity of Public Law instituted by an act, the object of which is certain activities, and thus has its own budgets. An autarchy has its own management, its own entities, properties, resources, business, interest, rights, powers and responsibilities (Bandeira de Mello, 2009).

Health Ministry. The control of its activities is stipulated by contract between it and the Health Ministry, via an administration contract that the Finance Ministry and the Ministry of Budget, Planning and Management also participate in. Every six months, Anvisa creates reports on the performance of its activities and sends them to the Health Ministry, the CNS and the Anvisa Consulting Board. If the contract is not fulfilled, the executive director of the agency is relieved by the President of the Republic, after the request of the Health Ministry.

Anvisa's management entity is the Collegiate Directory, composed by three to five members chosen by the President of the Republic, and later approved by the Federal Senate. The directors have a three-year mandate, and stability during that time. With each new mandate, a management contract is signed, stipulating the objectives and goals to be fulfilled by Anvisa, published in the *Official Daily Union Gazette* (original in Portuguese: *Diário Oficial da União*).

In addition to the Collegiate Directory, Anvisa also has a prosecutor, a magistrate and an ombudsman, and has a consulting council (Article 9). The Agency's management and administration are incumbent on the Collegiate Directory, headed by the executive president, named by the President of the Republic among the members of the Collegiate Directory, after approval from the Federal Senate. The mandate of the executive president is also three years, which may be renewed for the same length of time.

Lastly, with regards to financial autonomy, Anvisa receives funding directly from the National Treasury, allocated by the General Union Budget. In addition, it has its own revenue from the collection of fines and services arising from its oversight actions, which guarantees greater decision-making autonomy to it.

Having made this brief explanation of the main aspects of Anvisa, we will now describe other entities directly linked to the Health Ministry.

3.3. Brazilian National Health Council

Instituted by Law n. 8.142/1990¹³ and regulated by Decree n. 5.839/2006¹⁴, CNS is a permanent collegiate and decision-making entity which composes the

¹³ Brasil. (1990, 28 de dezembro). Lei nº 8.142. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (249), 4-5, 31 de dezembro de 1990, Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8142.htm

¹⁴ Brasil. (2006, 11 de julho). Decreto nº 5.839. Dispõe sobre a organização, as atribuições e o processo eleitoral do Conselho Nacional de Saúde - CNS e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, (132), 1-2, de 12 de julho de 2006, Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5839.htm

regulatory board of the Health Ministry. Its origin is linked to a big political organization in Brazil done in the '90's, about greater participation and social control, in the health policy guidelines.

Thus, the CNS was created to be a space where citizens can discuss creation and evaluate the performance of public health policies along with those responsible for the performance of these same policies.

For such, it is composed by government representatives, service providers, health care professionals, and users. According to Article 2 of the Decree n. 5.839/2006, it is the CNS' competency to formulate strategies and control National Health Policy, including in economic and financial aspects, and to create guidelines to be observed in health plans, and to monitor and control the actions of the private sector in the health field, and registering them, among other powers. Its resolutions bind managers and complement policy, deciding the paths by which it will be carried out, and evaluating its implementation by managers.

The composition and formation of the CNS was changed over time, and it now has 48 members, 24 of them being representatives of entities and social movements of SUS users; 12 representatives of health professionals' organizations, including the scientific community; six members representing the Federal government; one member representing the National Health Secretaries Council (original in Portuguese: Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass); a representative member of the National Council of Municipal Health Secretariats (original in Portuguese: Conselho Nacional de Secretarias Municipais da Saúde – Conasems); two members representing health care providers, and two members representing corporate entities with activities in the health field.

Before Decree n. 5.839/2006 went into force, the president of the Council was the Health Minister. The president of the CNS is elected from its members by secret vote in a meeting in which the new members take office, where only titular members vote. Member mandates are three years, with only one renewal being permitted.

The Council is allowed to create commissions on specific topics. The main function of commissions is to advise the CNS plenary via reports which contain relevant information to discuss public policies. There are currently 26 commissions in operation¹⁵.

¹⁵ Conselho Nacional de Saúde. *Comissões do Conselho Nacional de Saúde*. Retrieved from http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/index.html

The organization and functioning of the CNS are regulated by its internal regulations, approved by CNS Resolution n. 407/2008¹⁶, with some changes to its text made by Resolution n. 435/2010¹⁷. It describes the organizational structure of the CNS, composed by the Plenary, the Bureau Director, the Commissions and the Executive Office, in addition to determining their competencies.

The CNS also normally meets 12 times a year, and may meet extraordinarily, which may be required by the president or Plenary. Each member has the right to vote, and the Council's functioning quorum is an absolute majority (that is, 25 members). Any matter that obtains a majority of votes in its favor is considered approved.

The CNS can issue three types of documents via its deliberations: Resolutions, Recommendations and Motions. A resolution is a general regulatory act, that is, it is authoritative. A recommendation is a suggestion, a notice, not binding, regarding a topic which the CNS is not competent to deliberate on, but which it considers to be important to national health policy. A motion is a way for the CNS to demonstrate approval, recognition or repudiation over a certain subject or fact.

3.4. Brazilian National Commission on Ethics in Research

Conep is one of the twenty six commissions on topics in operation with the CNS. It is a collegiate instance, of a consulting and decision-making nature, and independent within the scope of its decision-making. It was created by Resolution n. 196/1996¹⁸, and is now regulated by MS/CNS Resolution n. 466/2012¹⁹.

CONEP has competency to examine the ethical aspects of research involving human beings, such as adapting and updating relevant norms, always con-

¹⁶ Brasil. (2008, 12 de setembro). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 407 de 12 de setembro de 2008b. Aprova o Regimento Interno do Conselho Nacional de Saúde. *Diário Oficial da União*, (47), p. 31-35, de 11 de março de 2009, Seção 1. Retrieved from http://conselho.saude.gov.br/apresentacao/regimento_alterado_14042011.pdf

¹⁷ Brasil. (2010, 12 de agosto). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 435, de 12 de agosto de 2010. Altera artigos do Regimento do Conselho Nacional de Saúde, aprovado pela Resolução Nº 407, de 12 de setembro de 2008, que trata das Comissões. *Diário Oficial da União*, (167), p. 106, de 31 de agosto de 2010, Seção 1. Retrieved from <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=31/08/2010&jornal=1&pagina=106&totalArquivos=144>

¹⁸ Brasil. (1996, 16 de outubro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução nº 196. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, (201), 21.082-5, Seção 1.

¹⁹ Brasil. (2012, 12 de dezembro). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução RE nº 466. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, (112), 59-61, de 13 de junho de 2013, Seção 1. Retrieved from <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

sulting society when it deems this necessary. Additionally, it is responsible for fostering and registering the ethics in research committees (CEP).

According to Resolution n. 466/2012, Conep is composed of 30 main members and five auxiliary members. The division of main members of the Conep follows this rule: eight representatives from the CNS; two representatives of the Office of Science, Technology and Strategic Ingredients from the Health Ministry; two representatives from the employee segment; and four representatives of the user sector. Main members have a four-year mandate. The position of a main member is not remunerated.

The composition of the commission is multi-disciplinary, and various health care professionals participate in it (doctors, nurses, dentists), representatives of users, researchers (biologists, teachers), lawyers (attorneys) and religious professionals (fathers, pastors).

Conep normally meets 12 times a year, with monthly meetings from January to December, and extraordinarily, when required. The content covered in the commission meetings is confidential, but Conep can hold seminars open to the public to debate and get into specific topics.

Conep is the national entity coordinating the national regulation system of clinical trials, and has decentralized local and/or regional agencies, called CEPs, accredited by the commission to implement national regulatory guidelines issued by the Conep. Thus, all research in Brazil involving human beings must be submitted for appreciation by the CEP/Conep System. This system uses mechanisms of inter-relationship between agencies, aiming to protect trial participants in an organized and decentralized manner by means of an accreditation process.

The CEPs are inter-disciplinary and independent collegiates of a consulting, decision-making and educational nature, linked to institutions and organizations that do research on human beings in Brazil. Ever since the implementation of the CEP/Conep system in 1996, the number of CEPs accredited by the Conep increased considerably, reaching the current 689 in all of Brazil. Each CEP has its own organization, but all must have at least seven members.

Thus, it is up to the CEP of a researching institution to issue a finding with justifications, regarding the research protocol that is its competency, after analysis, within a term of thirty days. If accepted, the respective CEP must send various documents that vary depending on the topic of research (whether special or not) to Conep, which has 60 days to state its position on the matter.

The CEP/Conep system is important, because it accredits the clinical trials of drugs, medicines and vaccines in Brazil. Previously, according to Resolution n. 196/1996, any trial that covered new drugs, medicines or vaccines had to

be protocolled and analyzed directly by the Conep. Ever since Resolution n. 251/1997²⁰ this competency was delegated to the CEPs. Thus, Conep's function went on to become much more one of controlling and handling data collected by the CEPs.

MS/CNS Resolution n. 466/2012 maintained most of the attributions of the CEPs, but even then, Conep has exclusive competency to approve the clinical protocols of **special** topics, such as: human genetics, human reproduction, treatment equipment and devices (registered in Brazil or not), new invasive treatment procedures, research involving indigenous peoples, research involving genetically modified organisms (GMO), embryo cells and organisms representing a high risk, including related organisms, the operation of biobanks for research purposes and internationally funded research, except those with the financing of Brazil's government.

3.5. Brazilian National Commission of Incorporation of Technology into the SUS

The Conitec created by means of Law n. 12.401/2011²¹ (which amended Law n. 8.080/1990) regulates therapeutic treatment and the incorporation of technology in health care within the scope of the SUS. Its composition, competency and operation were detailed by Decree n. 7.646/2011²² and by Article 53 of Decree n. 8.065/2013.

Conitec is a collegiate entity belonging to the Health Ministry whose main function is to advise the Health Ministry in incorporating, excluding and changing health care technologies via the SUS. The guidelines of its activities are: the technical and scientific knowledge available, protection of citizens, the rationality, efficacy, effectiveness and efficiency, and cost-benefit.

The competencies of Conitec are of extreme importance to incorporate drugs and medicines in the Brazilian public health care system, the SUS, and are

²⁰ Brasil. (1997, 7 de agosto). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS n° 251. Aprova as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. *Diário Oficial da União*, (183), 33-35, 23 de setembro de 1997, Seção 1.

²¹ Brasil. (2011, 28 de abril). Lei n° 12.401. Altera a Lei n° 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*, (81), 1-2, de 29 de abril de 2011. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm

²² Brasil. (2011, 21 de dezembro). Decreto n° 7.646. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (245), 03-05, de 22 de dezembro de 2011, Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm

determining in the consolidation of the National List of Essential Medicines (Rename), issued and updated periodically by the Health Ministry. In order to fulfill its institutional function, Conitec has various means to carry out its objectives (Article 4, single paragraph), and may request information and activities of other entities such as the Health Ministry, Anvisa, the Medicine Market Regulatory Chamber (original in Portuguese: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED), and others.

Its structure is composed of a Plenary and an Executive Office, the former being responsible for fulfilling the main function of the Council, of advising the Minister in the incorporation of technologies. The Plenary is composed of thirteen members, representatives of various agencies in the health field. The competency of the Executive Office is of extreme importance, as it handles prior analyses of administrative requirements presented to Conitec for the incorporation of technologies.

That incorporation process is governed by articles 15 to 28 of Decree n. 7.646/2011, and begins with a prior analysis of the requirements of the Executive Office, which, if it is in agreement, sends it for analysis by the Plenary. The Plenary produces a report sent by the Executive Office to the Secretary of Science, Technology and Strategic Ingredients for the Health Ministry for a decision, and must be submitted for public consultation for 20 days. The Secretary may also request a public hearing before making its decision. This process must be concluded within up to 180 days, and can be extended for another 90 days. The final decision of the Secretary can be appealed within ten days.

In a way, Conitec is a development of the health surveillance policy for drugs and medicines, since it is a strategic entity in defining national pharmaceutical assistance policy. Since the public sector is a big buyer and dispenser of medicines, Conitec's role in the policy of regulating medicines acquires special importance.

The pharmaceutical assistance policy currently in effect in Brazil obligates the State to provide citizens with medicines on a national list, known as Rename. In order to be added to this list, and consequently to the pharmaceutical assistance policy, pharmaceutical products must be analyzed by Conitec. And Conitec only analyzes products properly registered with Anvisa, creating a direct relation between Anvisa and Conitec, not only in regards to the necessary exchange of information, but mainly in regards to the incorporation of new health care technologies into the public and private Brazilian health care system.

3.6. Ministry of Development, Industry and Foreign Trade

Another federal government ministry in the policy of regulating drugs and medicines in Brazil is the Ministry of Development, Industry and Foreign

Trade, created by Provisional Measure n. 1911-8/1999²³, which amended Law n. 9.649/1998, and regulated by Decree n. 7.096/2010²⁴. The Ministry has various areas of competency, such as development policy for industry, trade and services; intellectual property; metrology; industrial normalization and quality; foreign trade policies and others.

The Ministry's organizational structure is extensive, being composed of the Minister's cabinet, various Executive offices, two councils (collegiate entities), and four autarchies, among them the INPI, the National Institute of Metrology, Standardization and Industrial Quality (original in Portuguese: Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial – Inmetro) and the National Development Bank (original in Portuguese: Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social – BNDES), a public company and one of the biggest financers of public investment in Brazil.

Finally, it's important to stress that the minister takes part in the Council of Ministers of the CMED, analyzed below.

3.7. Medicine Market Regulatory Chamber

The CMED was developed from the Chamber of Medicines in Law n.10.213/2001²⁵, and after Provisional Measure n. 123/2003²⁶ and Law n. 10.742/2003²⁷ came to be called this.

²³ Brasil. (1999, 29 de julho). Poder Executivo. Medida provisória nº 1.911-8. Altera dispositivos da Lei nº 9.649, de 27 de maio de 1998, que dispõe sobre a organização da Presidência da República e dos Ministérios, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, nº 145, p. 86-30 de julho de 1999. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/mpv/Antigas/1911-8.htm

²⁴ Brasil. (2010, 04 de fevereiro). Decreto nº 7.096. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 05 de fevereiro de 2010. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2010/Decreto/D7096.htm

²⁵ Brasil. (2001, 27 de março). Lei nº 10.213. Define normas de regulação para o setor de medicamentos, institui a Fórmula Paramétrica de Reajuste de Preços de Medicamentos - FPR, cria a Câmara de Medicamentos e dá outras providências. Revogada pela Lei nº 10.742/2003. *Diário Oficial Eletrônico*, (61), 1-2, de 28 de março de 2001, Seção 1.

²⁶ Brasil. (2003, 26 de junho). Medida Provisória nº 123. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (122), p. 6-7, 27 de junho de 2003, Seção 1.

²⁷ Brasil. (2003, 06 de outubro). Lei nº 10.742. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (194), p. 1, 07 de outubro de 2003, Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/10.742.htm

Currently the CMED is regulated by Decree n. 4.766/2003²⁸, and its objectives are to adopt, implement and coordinate activities related to the economic regulation of the medicine market, providing pharmaceutical assistance to the population, by means of mechanisms that stimulate the offering of medicines and competitiveness in the sector.

It is up to the CMED, among other acts necessary to achieve the objectives of economic regulation of the medicine market: define regulatory guidelines and procedures for the medicine market; establish criteria to establish and adjust medicine prices; define criteria to establish new product prices; set marketing margins for medicines to be obeyed by representatives, distributors, drugstores and pharmacies, including margins for private treatment at hospital units or other equivalent health care unit; suggest guidelines and procedures aimed at implementing medicine access policy; propose the adoption of legislation and regulation related to the economic regulation of the medicine market; give an opinion on regulations that involve the taxation of medicines; ensure the effective passing on of tax burden changes to medicine prices; suggest the signing of international agreements related to the medicine sector; monitor the medicine market, and may, for this, request information on production, input materials, ingredients, sales and other information deemed necessary to the exercise of this competency, which are in the power of people of public or private law; help protect the interests of medicine consumers; decide on the application of penalties.

The CMED is composed of the Council of Ministers, a technical body essential to the regulation of the pharmaceutical field, formed by the Ministers of Health, Civil House Head, Justice, Finance, and the Minister of Development, Industry and Foreign Trade.

The institutions presented herein are federal. However, its attributions were delegated for execution on the state and city levels. In the case of health surveillance, there is the state and city health surveillance, which make up an institutional network of surveillance, as provided by Law n. 9.782/1999, and mentioned briefly below.

4. State and city-level health regulation institutions

Health Surveillance, as the health sector that performs actions that cannot be delegated, and of a preventive nature, regarding health risks to which the pop-

²⁸ Brasil. (2003, 26 de junho). Decreto n° 4.766. Regulamenta a criação, as competências e o funcionamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. *Diário Oficial da União*, (122), 7, de 27 de junho de 2003, Seção1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2003/d4766.htm

ulation is exposed, is the exclusive competency of the public administration, and exercised by all three spheres of government. The Brazilian SNVS is composed of a set of entities of various federative levels.

On the state level, surveillance agencies are organized around the State Health Offices, and on the city level, around the City Health Offices. In addition to the offices, it is possible to see a variety of institutions responsible for surveillance, in accordance with the financial conditions and managing options of each State and city. Brazil currently has 5,570 cities.

In this system, it is up to the Union to define national health surveillance policy, follow and coordinate state and city health surveillance actions, render technical cooperation with them if needed, and more. Thus, federal institutions (especially Anvisa) are responsible for the coordination, management and support of State and City institutions.

576

Brazil has 26 federated member States plus the Federal District. It is up to the States and the FD to coordinate the State and District health surveillance systems, to advise and support cities, legislate in supplemental form, guide cities in creating regulatory acts to implement city health surveillance services, and more.

It is up to the cities to plan, implement and carry out health surveillance actions with the technical and financial cooperation of the States and the Union, to legislate in supplemental form on local matters, and to manage the Health Surveillance Information System.

Thus, the powers of States and Cities are concentrated on local oversight actions, that is, arising directly from manufacturing activity (pharmaceutical companies), distribution (wholesalers, transporters), and dispensation (pharmacies, drugstores).

In addition to State and City health surveillance offices, there is considerable variety between the agencies responsible for evaluating policies. The use of councils as an instrument to control and create health policies is a juridical reality in Brazil. In addition to the CNS, there are other collegiate instances at the State and City levels, more aimed at local interests, which are the State and City health Councils.

There are also councils to technically and politically represent the administrators of various national federative entities, such as the Conass and the Conasems.

III. NATIONAL PUBLIC POLICIES THAT DEFINE AND REGULATE DRUGS AND MEDICINES IN BRAZIL

The various institutions and entities of the Brazilian State responsible for regulating pharmaceuticals in Brazil act in accordance with the current Constitution and legislation. The national policy regulating drugs and medicines fol-

lows the lines and guidelines established in the norms, and research done has identified some strategic normative poles that structure this policy.

A regulatory and institutional analysis demonstrates the fact that Brazilian drugs and medicines regulatory policy is formed by a set of various public policies, especially those related to the structuring and organization of the public health system. Thus, in order to understand the policy regulating drugs and medicines, it is necessary to understand the set of public policies that influence and make up medicine regulations in Brazil. These public policies guide government actions and offer guidelines to society and the regulated sector. The public agents responsible for implementing regulatory policy on drugs and medicines should follow national health-related policy.

Public policy means the process of choosing the means that will be used to achieve the given objectives, organizing the participation of both public and private agents (Bucci, 1997, p. 95). The regulatory structure of public policies, even if resulting from an initiative of the Executive Branch, lies primarily with the Legislative Branch, which defines public policy by means of laws. Additionally, public policy is regulated and detailed by the Executive Branch by means of decrees, ordinances or resolutions.

Brazil has policies related to drugs and medicines that were created by federal laws and decrees, guiding the government with detailed programs, projects and activities. The regulatory definition of public policy promotes administrative coordination, organizes public resources and guides the regulated sector.

The main federal public policies related to regulatory policy on drugs and medicines are: the National Health Policy, National Health Surveillance Policy and the National Medicine Policy.

1. National Health Policy

Article 5, II, of Law n. 8.080/1990 provides that the National Health Policy is one of the objectives of the SUS²⁹. It is presented as a general policy for health, or an **ends** policy, which requires the formation and implementation of **means** policies to accomplish. These means policies (also called instruments) must be coordinated with the general policy by adopting strategic decisions that are aligned to the goals of the general policy (Bucci, 1997, p. 95).

From this perspective, the National Health Policy represents the framework of public health policy and encompasses various national public policies di-

²⁹ Article 5: "The objectives of the Unified Health System (SUS) are: [...] II – the formation of a health policy intended to promote, in the social and economic fields, compliance with the provisions set forth in § 1 of article 2 of this law; [...]"

rected at different areas of Brazilian health and sanitary surveillance, such as: Primary Healthcare Policy, Sanitary Surveillance Policy, Occupational Health Policy, Elderly Health Policy, Male Health Policy, Female Health Policy, amongst others.

The National Health Policy of Brazil is made up of a set of normative instruments. It is more a group of policies rather than a single, unified policy. Its underlying principles are provided for in Article 198³⁰ of the Constitution of 1988 and in the law that created the SUS – Law n. 8.080/1990. The core of the National Health Policy is set out in GM/MS [Minister's Office/Ministry of Health] Ordinance n. 399/2006³¹ which contains the health system's operating guidelines and provides for the different policies that comprise the National Health Policy.

Ordinance GM n. 399/2006 is known as the “Pact for Health” because it was created through a landmark agreement between the three main bodies charged with overseeing management of the SUS – the Ministry of Health, the Conass and the Conasems. According to the Ordinance:

The following document defines the pact agreed between the three administrative bodies responsible for managing the SUS. It is based on a set of common principles which, while being coherent with the operational diversity, respects local and regional differences, combines previous pacts, reinforces organization of regional health surveillance by implementing mechanisms for co-management and regional planning, strengthens spaces to promote social inclusion and mechanisms for public control over policy making, measures access of the population to comprehensive healthcare and wellness, redefines the regulatory, planning and evaluation standards, values the macro-function of technical cooperation between the managers and proposes tripartite financing which stimulates fairness in transfers between trusts.

³⁰ Article 198. “The public health services and actions are part of a regional and hierarchical network which forms a unified system that is organized in accordance with the following directives: I – decentralization, with a single administrative board at each government level; II – provision of comprehensive healthcare, prioritizing preventive initiatives but not to the detriment of care services; III – community participation”.

³¹ Brasil. (2006, 22 de fevereiro). Portaria nº 399/GM. Consolida o SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Pacto pela Saúde. Retrieved from <http://intranet.saude.prefeitura.sp.gov.br/areas/crsleste/regulacao/diretrizes/Portaria%20GM%20No%20399-2006%20-%20Pacto%20Pela%20Saude.pdf>

The pact has three dimensions: the pact for life, the pact to defend the SUS and the SUS management pact.

The first dimension establishes the policies considered SUS priorities in 2006: elderly health, breast and cervical cancer, infant and maternal mortality, emerging and endemic pathogens (dengue fever, Hansen's disease, malaria, tuberculosis and influenza), the promotion of health and wellness and primary healthcare.

The second dimension aims to strengthen the SUS as a State policy, as opposed to a government policy, through the combined efforts of the federal bodies. The strategies proposed in Ordinance GM n. 399/2006 are: linking the concepts of health and citizenship; regulation of Constitutional Amendment n. 29, which establishes health financing in Brazil.

The third dimension defines the SUS management guidelines. This part of the pact determines how the SUS will be decentralized and regionalized, how it will be financed, how the healthcare system will be structured and social inclusion and participation in policy making. This dimension also defines the responsibilities of the federal bodies with respect to regionalization, planning, regulation, control and monitoring, amongst others.

The national health policy comprises a group of diverse policies which includes the regulation of drugs and medicines through the National Health Surveillance Policy and, specifically, the National Medicines Policy, which will be discussed in more detail later in this paper.

2. The National Health Surveillance Policy and the National Health Surveillance System

Before the current national health surveillance system was created, surveillance initiatives and services were overseen by the Health Surveillance Secretariat under the Ministry of Health. The system was generally considered to be inefficient, unstructured and centralizing. To quote,

[. . .] the structure of the Health Surveillance Secretariat was unfit for purpose; 63% of states did not have suitably qualified personnel, 33% lacked equipment, vehicles, appropriate legislation or information about the units to be inspected and 58% did not supervise healthcare at municipal level. There were insufficient agents in 66% of the municipalities audited (De Seta 2007).

The problems and issues regarding efficiency, management and transparency of this system were reflected in various cases of drug counterfeiting, such as the "corn starch birth control pill" scandal. Issues such as counterfeit

drugs, price controls on medicines, domestic and local production of medicines and incentives for generic drugs were debated in the Chamber of Deputies by the Parliamentary Commission of Inquiry into Medicines between November 1999 and June 2000 (Brasil, 2000). Many of the Commission's findings formed the basis of the Brazilian SNVS, a decentralized and coordinated system to oversee health surveillance. Anvisa and CMED were also created within this context.

The National Health Surveillance Policy, consolidated in the Health Surveillance Master Plan, follows five pillars, shown below (Chart 1).

Chart 1. Pillars of the Health Surveillance Master Plan.

Pillar I	Organization and management of the SNVS, within the scope of the SUS.
Pillar II	Regulatory action: inspection and monitoring of products, services and premises.
Pillar III	Health Surveillance within the context of comprehensive healthcare.
Pillar IV	Production of knowledge through research and technological development.
Pillar V	Creation of health awareness: mobilization, participation and monitoring.

Source: Ordinance n. 1.052/2007³².

With respect to the organization of the SNVS, the guidelines defined by the plan are intended to increase management capacity of its constituent bodies at the municipal, state and federal government levels by defining the relationships between each area, by establishing their respective responsibilities and through the adoption of instruments and mechanisms to ensure greater efficiency, efficacy and effectiveness.

The national policy for health surveillance is coordinated at federal level through the SNVS. The assignments and duties of the SNVS are provided for in Article 2 of Law n. 9.782/1999. Thus, the SNVS is comprised of all public actions performed by the institutions and bodies of the Direct and Indirect State Administration, the individual States, the Federal District and the Municipalities with respect to the surveillance of health-related products, substances and services, as well as in the area of health and safety surveillance at ports, airports and national borders.

This system is coordinated by the Federal Union through the Ministry of Health and the Anvisa but is executed by all the government bodies (Federal, State and Municipal) jointly, in accordance with the provisions set forth in

³² Brasil. (2007, 08 de maio). Ministério da Saúde. Portaria nº 1.052. Aprova e divulga o Plano Diretor de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, (88), 33-6, de 09 de maio de 2007.

Law n. 8.080/1990. As part of the National Health Policy, the SNVS follows the same principles and guidelines as the SUS, in accordance with Article 7 of Law n. 8.080/1990³³. In this way, the policy for regulating drugs and medicines in Brazil, which is an integral part of the Health Surveillance Policy, must observe, where applicable, the principles of universality, integrality, equity, decentralization and hierarchicalization of the health services and social participation.

The regulatory processes which implemented to define health surveillance policy are currently being revised in order to make them more open to community participation. Anvisa is bringing its regulatory practices increasingly closer to the rules proposed by Supplementary Law n. 95/1998³⁴, which provides guidelines for wording laws in Brazil. This approximation will undoubtedly organize its regulatory practices more rationally.

3. The National Medicines Policy

The national medicines policy, pursuant to Law n. 8.080/1990, is an essential part of the national health policy. Approved through Ordinance n. 3.916/1998, this policy serves as a guideline for all medicine-related actions in Brazil.

The objective of this policy to guarantee the necessary drug safety, efficacy and quality standards, in addition to promoting public access to and rational use of essential drugs. It also provides guidelines and defines priorities re-

³³ Article 7: "The public health sector actions and services, and the services outsourced to or insured by the private health sector which comprise the Unified Health System (SUS), are performed in accordance with the guidelines set out in article 198 of the Federal Constitution and in compliance with the following principles: I – universality of access to healthcare services at all levels; II – integrality of healthcare, which is defined as the articulated and permanent preventive and curative actions and services, both individual and collective, required for each case across all levels of complexity; III – preservation of the autonomy of individuals in defense of their physical and moral integrity; IV – equality in healthcare, without prejudices or privileges of any kind; V – the individual's right to information about their health; VI – dissemination of information about potential of the health services and how they are used; VII – use of epidemiology to establish priorities, allocation of resources and strategic planning; VIII – community participation; IX – administrative-political decentralization, with a single governing board at each government level: a) emphasis on decentralization of services towards local governments; b) regionalization and hierarchicalization of the health service network; X – integration of the healthcare, environmental and basic sanitation actions at executive level; XI – amalgamation of financial, technological, material and human resources of the Federal Union, the States, the Federal District and Municipalities in the provision of healthcare services to the population; XII – decision-making capacity of the services at all healthcare levels; and XIII – organization of the public services to prevent duplicate means to achieve identical ends".

³⁴ Brasil. (1998, 26 de fevereiro). Lei Complementar nº 95. Dispõe sobre a elaboração, a redação, a alteração e a consolidação das leis, conforme determina o parágrafo único do art. 59 da Constituição Federal, e estabelece normas para a consolidação dos atos normativos que menciona. *Diário Oficial da União*, (39), p. 2-3, 27 de fevereiro de 1998, Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/lcp/lcp95.htm

lated to legislation – including the regulation – inspection, control and quality assurance, procurement, acquisition and distribution, the rational use of medicines, the development of human resources and scientific and technological development.

The National Medicines Policy has eight directives, presented in the Chart 2.

As mentioned above, Brazil has an essential medicines list (Rename) which includes all the drugs distributed by the public health network as part of the

Chart 2. Structuring directives of the National Medicines Policy.

Directive 1: Adoption of a list of essential medicines (Rename)	Creation and continuous updating of the Rename to promote a selection of heavily prescribed drugs in the country, reducing costs, stimulating development and increasing access for the population.
Directive 2: Regulation of drug surveillance	Define the responsibilities of the federal-level manager of the medicines register and the operating permit of pharmaceutical companies. All other health surveillance actions must be decentralized towards the state and municipal managers.
Directive 3: Realignment of pharmaceutical care	For greater decentralization of management, broader and distribution of medicines and the promotion of the rational use of medicines.
Directive 4: Promotion of the rational use of medicines	Through educational actions discouraging self-medication, restricting certain professionals from prescribing and dispensing medicines, incentives for generic drugs.
Directive 5: Scientific and technological development	Through integration between universities, research centers and drug manufacturing companies. Promotion of phytotherapy research on Brazilian plants and generic drugs.
Directive 6: Promotion of drug manufacturing	In particular those drugs comprising the Rename, through modernization, increased efficiency and production capacity of the pharmaceutical industry. Incentives for generic drugs and price reduction.
Directive 7: Drug safety, efficacy and quality assurance	Through Anvisa inspection and supervision actions as well as through systemization of the regulatory framework.
Directive 8: Development and training of human resources	Through continuous and effective pooling between the ministries of Health and Education.

pharmaceutical intervention programs. In addition to the Rename, States and cities, in light of their political and administrative autonomy, may define their own list of essential medicines to be distributed in their healthcare systems. The differences between lists are due to the different morbidity and mortality rates in the various regions of the country.

Adoption of a national list of essential drugs and medicines is an important strategy for broadening access to drugs across the entire population. The wid-

er distribution as a result of the Rename is expected to have a domino effect on the pharmaceutical manufacturers, given that Brazil is one of the biggest buyers on the global market. The definition of the Rename is strategically positioned within the drugs and medicines regulatory policy in Brazil because it defines which products will be distributed to the entire Brazilian population by the State through public health services.

IV. STRATEGIC PILLARS OF THE POLICY FOR THE REGULATION OF DRUGS AND MEDICINES IN BRAZIL

In addition to the broad national policies which guide the policy for regulating drugs and medicines, the study also identified the principal strategic pillars that organize the current regulation of these products in this country. They include the drugs and medicines registration process, research ethics in clinical trials in human beings, observance of good practices, protection of industrial and intellectual property and price controls.

This section will identify and examine the strategic axes that make up the national policy for regulating drugs and medicines.

1. Research ethics and clinical trials in human beings

After outlining the main policies addressing the manufacture, dispensing, distribution and control of pharmaceutical products in Brazil, we now need to analyze the process defined in those policies for a given product to move from the trial phase to the marketing phase.

Before a drug or medicine can be registered and authorized for sale in Brazil, a clinical trial in human beings must be conducted. Anvisa's Collegiate Board Resolution RDC n. 39/2008³⁵ defines a clinical trial as any investigation in human beings which involves therapeutic and diagnostic intervention using products that have already been registered or which are apt for registration, intended to discover or evaluate the pharmacodynamic, pharmacokinetic, pharmacological, clinical and/or other effects of the product(s) investigated, and/or identify adverse events caused by the product investigated, verifying its safety and/or efficacy, which may support its registration or alteration of its current registration in the Anvisa database.

Trials are classified into four groups: human pharmacology studies (Phase I), therapeutic or prophylactic exploratory studies (Phase II), therapeutic or prophylactic confirmatory studies (Phase III) and post-marketing trials (Phase IV).

³⁵ Brasil. (2008, 05 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 39. Aprova o Regulamento Para A Realização De Pesquisa Clínica e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (107), de 06 de junho de 2008, Seção 1.

As part of the Drugs and Medicines Regulatory Policy, clinical trials play an important role in the development of new technologies. As a systematic study of drugs and medicines involving consenting human subjects, trials must be conducted in strict compliance with the specific guidelines in order to evaluate the effects and possible adverse effects of the product being investigated. Additionally, given that this type of research is conducted in human volunteers, clinical trials must respect the ethics codes and laws in the country where they are conducted.

All regulation and supervision of activities involving clinical trials in Brazil is managed and controlled by the Ministry of Health and Anvisa, which oversees the importation of medicines used in the clinical trials and administered to patients participating in such trials in Brazil. Anvisa also monitors the export of biological materials when they are needed for patients in other countries. In order to formalize any clinical study in Brazil, authorization must be obtained from the respective Research Ethics Committee (REC), from, in some cases, the Conep and from Anvisa.

MS/CNS n. 196/1996 was the first resolution to address clinical trials in Brazil. It was followed by MS/CNS n. 251/1997, which provides for the different trial phases (Phases I, II, III and IV), clearly defining their structures and classifications. Both of these resolutions created the National Information System for Research Ethics (original in Portuguese: Sistema Nacional de Ética em Pesquisa – Sisnep), responsible for the assessment and evaluation of clinical trials involving human beings in Brazil. The system was later changed through Resolution MS/CNS n. 466/2012, which determines that all drugs tested in humans must be passed by an ethics committee directly associated with the Conep, which together comprise the mentioned CEP/Conep System.

With respect to the ethical aspects of clinical trials in human subjects, Resolution MS/CNS n. 466/2012 addresses the protection of the trial subjects, guarantees subject autonomy and ensures that subjects can withdraw from the trials at any time. It also establishes the procedures for obtaining informed consent and the guidelines for managing the risks and benefits associated with the trial. Furthermore, item III.2-n determines that the benefits of the trial must be shared with the subjects, “either in the form of social benefits, access to the trial procedures, products or agents”.

Specific regulations govern trials conducted in special populations, such as indigenous peoples. Resolution MS/CNS n. 304/2000³⁶ regulates clinical stud-

³⁶ Brasil. (2000, 9 de agosto). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução MS/CNS nº 304. Aprovar as seguintes Normas para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos – Área de Povos Indígenas. Retrieved from http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_oo.htm

ies involving traditional and indigenous communities and sets out protective measures to safeguard against violation of their cultural rights and traditions.

While Resolution n. 466/2012 sets out the general guidelines of the clinical trial protocol, RDC n. 39/2008 and RDC n. 36/2012³⁷ create specific rules for preparing the special unified report for execution of clinical trials in Brazil. These documents provide the definitions of the different components of the trial (such as sponsors, subjects) and the documentation that must be submitted when applying for authorization to conduct a clinical trial.

The most important documents for obtaining authorization and formalizing any clinical trial in Brazil are: (a) the Special Communicate (SN); (b) the Research Protocol; (c) the Importation License (IP); and (d) the Informed Consent Form (ICA).

RDC n. 39/2008 defines the Special Communicate as a document issued by Anvisa which grants the authorization required to conduct a given research protocol in Brazil. This document is essential because it authorizes the conduction of the clinical trial in Brazil.

The Research Protocol describes the objectives, design, methodology, statistical considerations and organization of the study. This document describes the clinical trial to be conducted and provides important information which Anvisa should be made aware before the trial commences.

The Import License is an electronic application submitted by the importer or their legal representative through the Integrated Foreign Trade System (original in Portuguese: Sistema Integrado de Comércio Exterior – Siscomex) for non-automatic licensing procedures to evaluate compliance with the requirements to import merchandise under sanitary surveillance. This application must be approved so that the investigational drug can be imported for use in the clinical trial.

The Informed Consent Form is a document through which the study subject or patient confirms he or she voluntarily consents to take part in a given clinical trial after having been informed of the nature of the study, i.e., the objectives, duration, adverse effects, etc. The ICF must be handwritten, dated and signed by the study subject and/or her or his legal representative. It must be formalized without defects and worded in accordance with Brazilian ethics standards and international guidelines.

The procedure necessary to conduct a clinical trial in accordance with Brazilian legislation can be found in the information about the documents relevant

³⁷ Brasil. (2012, 27 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 36. Altera a RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (124), 207, 28 de junho de 2012, Seção 01.

to clinical trials. The first stage of a clinical trial is to prepare the Trial Protocol, which must be submitted to and approved by the respective research ethics committee (CEP) or by the Conep. Following this, the protocol must be submitted for evaluation by ANVISA, which, if approved, will issue the Special Communicate authorizing the conduction of the clinical trial and the necessary IP. These licenses may be assessed in parallel with the research protocol or after it has been approved.

RDC n. 36/2012 amended the wording of RDC n. 39/2008 to create a simplified process to evaluate clinical trial applications when the trial has already been evaluated and approved by a health surveillance agency in any of the following countries: United State (Food and Drug Administration – FDA), Europe (European Medicines Agency – EMA), Japan (Pharmaceuticals and Medical Devices – PMDA), Australia (Therapeutics Goods Administration – TGA) or Canada (Health Canada). The simplified process may also be applied when the trial has already started recruiting trial subjects in another country which is participating in the same trial. The simplified process is not applicable to clinical trials of vaccines and anti-retrovirus drugs.

Resolution MS/CNS n. 292/1999³⁸ regulates trials conducted in Brazil which involve non-Brazilian parties. It determines that all multicenter trials must be represented by a Contract Research Organization (CRO), *i.e.*, a Brazilian-registered company hired by the sponsor or investigator-sponsor which wholly or partially assumes the responsibilities of the clinical trials sponsor before Anvisa. Additionally, there must be a responsible researcher present in Brazil, as well as a research institute that holds its registered head office in Brazil and has been approved by the respective REC. The REC must submit the trial protocols for evaluation by Conep (CEP/Conep System) if the trial subject is within the competence of this body, in accordance with Resolution n. 466/2012 outlined above.

Good clinical research practices (GCRP) are of fundamental importance for the development of clinical trials and, through them, the execution of all procedures, based on rights and obligations of both the companies and individuals, is assured. The GCRP are provided for in Normative Instruction (NI) n. 04/2009³⁹.

³⁸ Brasil. (1999, 08 de julho). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. *Resolução MS/CNS n° 292*. Regulates studies coordinated outside Brazil with foreign partner or that include remittances outside Brazil of biologic materials. English version. Brasília, Ministério da Saúde. Retrieved from http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_99.htm

³⁹ Brasil. (2009, 11 de maio). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Instrução Normativa IN n° 04. *Diário Oficial da União*, (88), 173, 12 de maio de 2009, Seção 1.

After concluding the trial, the trial-end findings must be submitted to the Brazilian Network of Analytical Laboratories (original in Portuguese: Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde – Reblas), which is a group of public and private sector laboratories authorized by Anvisa to evaluate the reliability of the clinical trial.

The Reblas is responsible for the standardization and harmonization of the metrological and sanitary criteria required by Anvisa. Reblas was created in 1999 with the objective of providing laboratory services relevant to products under sanitary surveillance, in compliance with the principles of laboratory analyses quality management and good laboratory practices. The current REBLAS regulation is established by RDC n. 12/2012⁴⁰, which, in addition to the metrological safety requirements of the trials, stipulates the exact measurements they must present, the trials that are proposed and must be performed by the laboratories and the activity of the health surveillance agency with respect to the health and sanitary risks included in the evaluation service relevant to the health and safety permit.

Additionally, all clinical trials (Phases I, II, III and IV) underway or finalized in Brazil must be registered by their coordinator, sponsor or representative in the Brazilian Registry of Clinical Trials (original in Portuguese: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – REBEC), in accordance with RDC n. 36/2012, which replaces RDC n. 39/2008. The Rebec is a virtual platform that provides access to information about clinical trials in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and the WHO. Clinical trials should only be registered in the system after they have been approved by a research ethics committee and before any patients have been recruited. The information in the Rebec is part of the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

The positive outcomes of clinical trials, known as scientific innovation, are protected by laws which allow them to be used productively. The following item presents a brief description of the system implemented to protect industrial property in Brazil, which was set up to allow new pharmaceutical products to be marketed while guaranteeing patent protection for the inventor.

2. Industrial property and the drug and medicine patent protection policy

Obtaining the patent is the second possible stage of the product's pre-marketing development. The patent is a right granted to the inventor to

⁴⁰ Brasil. (2012, 16 de fevereiro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 12. Dispõe sobre a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS). *Diário Oficial da União*, (26), 24-25, de 22 de fevereiro de 2012, Seção 1.

market their invention exclusively for a given period of time in a given market. By granting exclusive marketing rights, the patent allows the person who developed the new technology to obtain a financial return in exchange for public disclosure of the outcome of the new technology. The patent is, therefore, an incentive for companies and industries to market technological advances and thereby stimulate social and economic development (Menell, 2005).

The study of patents is extremely important for the pharmaceutical industry, as posited by Shadlen:

[the] products in this sector are marked by both high levels of replicability and low levels of functional substitution. High levels of replicability mean that it is comparatively simple for one firm to produce an identical version of a drug invented by another firm; the barriers to doing so are not technological and financial, but rather legal. [...] Low levels of functional substitution mean that patients with one condition (e.g., hypertension) cannot ordinarily be treated with medicines for other conditions (e.g., reflux), nor can pharmaceutical firms that produce hypertension drugs do so using use molecules for treating reflux; and in each therapeutic class the range of appropriate alternatives is often limited (Shadlen, 2011).

2.1. The history of industrial property in Brazil

Brazil adopted its first patent protection policies with the arrival of the Portuguese royal family in Rio de Janeiro in 1808. In 1886, Brazil was one of 16 countries that signed the 1883 Paris Convention and adopted the principles that guided industrial property rights throughout the 19th and 20th Centuries. The Paris convention allowed the signatory countries to adopt their own policies with regard to industrial property in order to favor their economic development. 1945 saw the ratification of the Industrial Property Code which was created to consolidate the legislation governing patents and which excluded food, pharmaceutical and chemical substances, materials or products from the list of inventions that could be patented.

With the implementation of new international treaties for patents, in particular the TRIPS Agreement, foreign pharmaceutical companies put pressure on Brazil to change and update its legislation in accordance with the parameters of the Agreement. As a result, two years after incorporating the TRIPS Agreement

through Decree n. 1.355/1994⁴¹, a new law came into force (Law n. 9.279/1996⁴²), the Industrial Property Law (IPL). As a result, Brazil gradually abandoned its incorporation of the obligations of the TRIPS Agreement given its status as a developing nation, Brazil could (in accordance with Article 65 of the TRIPS Agreement, transitional arrangements) extend the period of incorporation until the year 2000.

With the introduction of the new Law, Brazil began granting patents to food, pharmaceutical and chemical substances, items and products that had previously been in the public domain and of which, therefore, generic versions could be manufactured. In this case, Brazil did not use the entire transition period allowed by the Agreement, which had granted until January 2005 (Rosina, Wang & Campos, 2010).

After 1996, the number of drug patents increased considerably (Figure 1), which increased the prices and a reduced the sale of generic drugs and population access to healthcare. Some people considered this to be a mistake given its increased the price of medicines in the same year that Brazil promulgated Law n. 9.313/1996⁴³, which obliged the SUS to dispense anti-retrovirus drugs free of charge (Rosina, Wang & Campos, 2010).

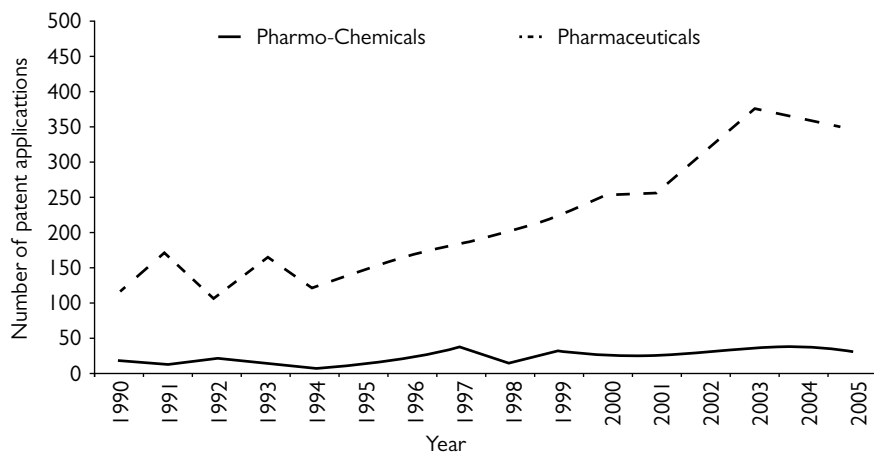


Figure 1. Patent applications in Brazil (pharmacy-chemicals and pharmaceuticals) (Shadlen, 2011).

⁴¹ Brasil. (1994, 30 de dezembro). Decreto nº 1.355. Promulga a Ata Final que Incorpora os Resultados da Rodada Uruguai de Negociações Comerciais Multilaterais do GATT. *Diário Oficial da União*, (248), 31 de dezembro de 1994. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D1355.htm

⁴² Brasil. (1996, 14 de maio). Lei nº 9.279. Regula os direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. *Diário Oficial da União*, (93), 1-14, 15 de maio de 1996, seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm

⁴³ Brasil. (1996, 13 de novembro). Lei nº 9.313. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. *Diário Oficial da União*, (222), 1, 14 de novembro de 1996, Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19313.htm

The IPL underwent some important changes such as the inclusion of subsection VII of Article 43 (through Law n. 10.196/2002⁴⁴) which implemented the **Bolar exemption**⁴⁵ in Brazil, which allows a company to perform all the procedures and tests necessary to register a drug before the patent has expired. This exemption therefore allows the generic drug to be launched in the market as soon as the patent expires, and thereby stimulating greater competition, lower prices and broader access (Oliveira; Chaves; Epztein, 2004).

Another important alteration to the IPL was the inclusion of Article 229-C which determined that Anvisa must give “prior approval” that the patent application for pharmaceutical products and processes conforms to the rules of patentability. This prior assessment and approval by Anvisa must be performed before the INPI deliberates whether to approve a new patent.

Two points of view must be considered when deliberating the question of whether or not to patent incremental innovations. One of them argues that patenting incremental innovations stimulates development of new technologies and motivates the sectors to develop new and better products. The other argues that there is a possibility that such patents may block generic competition given that they do not satisfy the novelty or inventive activity criteria of patents. The question is both technical and political since it could give rise to conflicts between different views about innovation. One is more flexible (flexible patenting to stimulate innovation) and the other is more stringent (stricter patenting rules to protect the interests of the general public in areas such as public health and access to medicines).

The relationship between the INPI and Anvisa is still not well articulated and is permeated by this underlying conflict between the two points of view described above. One of the biggest obstacles to articulation between the INPI and Anvisa lies in the fact that they lean towards opposing points of view on **incremental innovations**.

2.2. Pipeline patents

With the IPL, Brazil also adopted the pipeline patents (articles 229 to 231, IPL), not required by the TRIPS Agreement, which allow retroactive patent protection. The pipeline patents allowed objects that had previously not been pat-

⁴⁴ Brasil. (2001, 14 de fevereiro). Lei n° 10.196. Altera e acresce dispositivos à Lei n° 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 16 de fevereiro de 2001. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/LEIS_2001/L10196.htm

⁴⁵ The name “Bolar” derives from a lawsuit litigated in the US between Roche Products Inc. and Bolar Pharmaceuticals Co. in 1984.

entable (foods, medicines and chemical products) to be reassessed by a simplified administrative review because the object had already been patented abroad (Rosina, Wang & Campos, 2010).

The arguments against this policy are based on the possibility that the administrative procedure for granting patents in other countries might be more flexible than in Brazil and, furthermore, the plausible theory that such products have already lost one of the essential requirements for patentability - that of novelty (thus eliminating the reason for the patent). Additionally, the pipeline patents resulted in increased public spending on medicines, in particular anti-retrovirus drugs to treat HIV/AIDS.

The Brazilian patenting system is still dominated by applications from foreign companies, as shown in Figure 2.

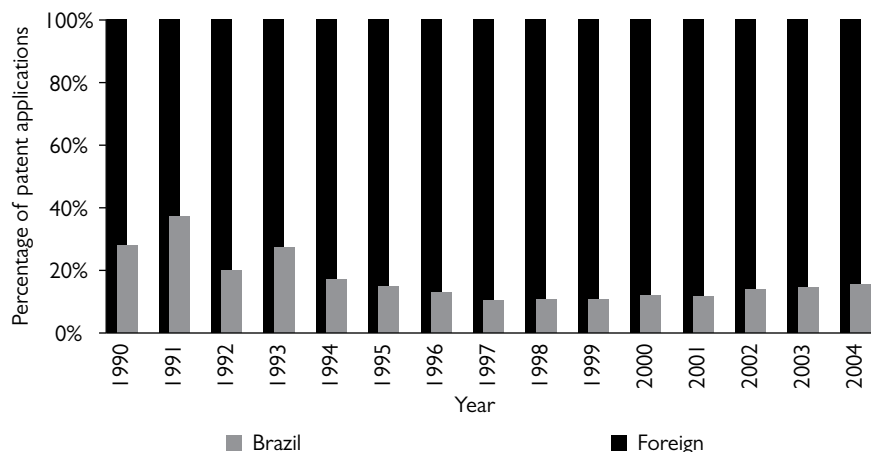


Figure 2. Percentage of applications for pharmaceutical patents in Brazil (Shadlen, 2011).

2.3. Administrative procedure for obtaining patents

Pharmaceutical products are protected under the IPL when they are patented as an invention. For it to be patentable, the invention must meet certain criteria, such as novelty, inventive activity (ingenuity) and industrial application, as defined by the law. The patent for an invention is granted for a term of 20 years, counted from the date the application was submitted to the INPI.

The patent application is regulated by the provisions set out in chapter III of this Law. The application must contain a clear and complete description of the purpose of the invention in such a way that it can be performed by a technician in the field, as well as the application, with its claims, must be adequately

substantiated given that the protection of patent is limited what is claimed. The patent application is kept confidential for a term of 18 months, counted from the date of submission or priority, although the applicant may request publication before this term has expired (Article 30). After the technical inspection, the INPI will issue its decision on whether the application is patentable or not. For pharmaceutical products, granting of the patent also requires prior approval by the Anvisa⁴⁶, as described.

To the holder of the patent, there is a guaranteed right to compensation for the unauthorized exploitation of his or her object as well as the right to voluntarily license the exploitation of his invention to third parties. However, in situations stipulated by law such license is compulsory, i.e., independent of the consent of its holder. A compulsory license may occur when the patent holder exercises the rights arising from it improperly, supported by law, administrative or judicial decision. There is also compulsoriness regarding license in cases of: lack of exploitation of the patent for lack of local production, except in cases of economic impossibility, when importing is allowed; marketing that does not satisfy the market needs. In these cases, the application may only be made within three years of the grant of the patent. A compulsory license may only be requested by a party with a legitimate interest and that has the technical and economic capacity to carry its efficient operation.

If the application is based on the abuse of patent rights, it is up to the plaintiff to prove it (Article 73). However, if the claim be based on the lack of exploitation of the patent, then it is up to the patent holder to prove exploitation (Article 73).

To the patent holder, it is possible to exclude the grant of a compulsory license as long as he or she justifies disuse for legitimate reasons, or certifying the completion of serious and effective preparations for exploitation. It is also possible to justify non-exploitation due to the lack of manufacturing or marketing obstacles of a legal nature.

In addition to these cases, there may be a compulsory license in cases of national emergency or public interest declared, officially, by the Federal Executive Branch, provided that the patent holder does not meet this re-

⁴⁶ "When an application for a pharmaceutical patent is led, INPI first analyzes whether it meets patentability and formal requirements, as determined by the Brazilian Industrial Property Act. The applications are then sent to ANVISA for a separate analysis. This second stage of review is intended to guard against the danger that a weak examination process could lead to patent evergreening." (Rosina, Wang & Campos, 2010).

quirement (Article 71). Decree n. 3.201/1999⁴⁷ regulates the grant in these exceptional cases.

A patent may be terminated in accordance with Chapter XI of the IPL (Article 78), due to the end of its validity term, due to the resignation of its holder; by forfeiture; by failure to pay the annual fee to the INPI. With the expiration of the patent, its object falls within the public domain.

Even with the legal patent protection, pharmaceutical products are not yet able to integrate the market. For acceptance, Anvisa stipulates twofold obligations. The first one is related to the productive capacity of the person concerned in manufacturing the product. He or she must follow good manufacturing and control practices and control (GMCP), and obtain operating licenses for the production line, with the appropriate health entities (state and municipal health surveillance agencies). The second one relates to the registration of the drug with Anvisa, which involves subjecting the product to a process of analysis by the Agency, which, if completed, generates a registration of this drug and its market entry.

3. Good Manufacturing Practices for Medicinal Products

The historical milestone of the incorporation of best practices in the Brazilian regulatory landscape occurred at the 28th World Health Conference sponsored by the WHO. Based on the recommendations from this conference, the Health Surveillance Secretariat of the Ministry of Health issued Ordinance n. 16/SVS/MS, considered the regulatory framework of GMPs in Brazil.

Later, three other ordinances relating to good practices were launched: Federal Decree n. 348/1997⁴⁸, which deals with GMPs and Control for toiletries, cosmetics and perfumes; SVS/MS Ordinance n. 327/1997⁴⁹, which deals with GMPs and

⁴⁷ Brasil. (1999, 06 de outubro). Poder Executivo. Decreto n° 3.201. Dispõe sobre a concessão, de ofício, de licença compulsória nos casos de emergência nacional e de interesse público de que trata o art. 71 da Lei n° 9.279, de 14 de maio de 1996. *Diário Oficial da União*, 22 de dezembro de 1999. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/D3201.htm

⁴⁸ Brasil. (1997, 08 de agosto). Poder Executivo. Portaria SVS/MS 348 de 18/8/1997. Determinar a todos os estabelecimentos produtores de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, o cumprimento das Diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico - Manual de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF e C) para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme o Anexo I da presente Portaria. *Diário Oficial da União*, de 19 de Agosto de 1997 - p. - seção 1. Retrieved from http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1997/prto348_18_08_1997_1.html. Revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 48 de 25 de outubro de 2013.

⁴⁹ Brasil. (1997, 08 de julho). Poder Executivo. Portaria n° 327/SNVS/MS, de 30 de julho de 1997. Determinar a todos os estabelecimentos produtores de Saneantes Domissanitários, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelos Regulamentos Técnicos - Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF e C), conforme o Anexo I da presente Portaria. *Diário Oficial da União*, 7 de agosto de 1997. p. - seção 1. Retrieved from http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/U_PT-SNVS-327-300797.pdf. Revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 47 de 25 de outubro de 2013.

Control for establishments manufacturing household cleaning products; SVS/MS Ordinance n. 326/1997⁵⁰, which deals with GMPs for manufacturing and industrializing food establishments.

Currently the standard that governs the GMPs for medication is RDC n. 17/2010⁵¹. The objective of the GMPs is to ensure that all products are handled consistently within quality parameters. The GMPs are Anvisa's benchmarks for the inspection of the manufacturing processes and facilities, and quality control within industries (Dutra, 2011).

Good manufacturing practices include good production practices, which are production operations that must follow Standard Operating Procedures (SOPs) that are written, clearly defined, approved and in accordance with the approved registration, in order to obtain products that are within the required quality standards.

With regards to the production environment, the GMPs for medication intended to guarantee health and safety at work, in order to ensure quality in the manufacturing and handling of medication, reducing failures of human nature due to the lack of standardization. Usually, GMPs for medication are set by Anvisa through its resolutions or through the quality parameters established by the Brazilian Association of Technical Standards (original in Portuguese: Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT).

The good manufacturing practices certifications (GMPC) are required for the proper functioning of the company from manufacturing to distribution and dispensing of medicines in general, just as with the quality assurance of the products and methods.

RDC n. 66/2007 establishes the criteria for granting certification of good manufacturing practices. Such criteria are subdivided into fields such as distribu-

⁵⁰ Brasil. Portaria n° 326 SVS/MS, de 30 de julho de 1997. A Secretária de Vigilância Sanitária do MS aprova o regulamento técnico sobre as condições higiênic-sanitárias e de boas práticas de fabricação para estabelecimentos produtores/industrializados de alimentos. *Diário Oficial da União*. Brasília, 1 de agosto de 1997; (146):16560; PT 1, Seção 1, Retrieved from <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/cf430b804745808a8c95dc3fbc4c6735/Portaria+SVS-MS+N.+326+de+30+de+Julho+de+1997.pdf?MOD=AJPERES>

⁵¹ Brasil. (2010, 16 de abril). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 17. Estabelece os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano durante as inspeções sanitárias. *Diário Oficial da União* (73), 94-110, de 19 de abril de 2010, seção 1. Retrieved from http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2010/reso017_16_04_2010.html

tion and storage of medication, pharmaceutical supplies, health products, cosmetics, perfumes, toiletries and disinfectants⁵².

The GMP certificate lasted up to a year, but Federal Law n. 11.972/1999 expanded the validity time to two. The registration process includes the certification of the GMPs, i.e., to initiate the procedure, the company must submit its GMP certification, although its validity period may be less than the registration's. If the period of validity of the GMP is smaller than the period of validity of the registration, it is possible for the company to have a registered medication and an expired GMP certificate. It is up to the inspection efficiency of Anvisa and the disposition of the companies to maintain their certification updated throughout the period of validity of the registration, the compliance with the standards of safety and efficacy of pharmaceutical products as well as maintain greater control over possible health risk factors involving good practices.

4. Operating permits for pharmaceutical industries

An authorization is an act within the purview of Anvisa, which includes permission for companies to carry on activities under the health surveillance plan, as established by Law n. 6.360/1976⁵³ and Law n. 5.991/973, regulated by Decree n. 8.077/2013 and RDC n. 01/2010⁵⁴ from Anvisa.

To obtain the authorization it is necessary to prove the fulfillment of all specific technical and administrative requirements established by Brazilian regulation⁵⁵.

Any company undertaking activities such as extraction, production, manufacturing, processing, synthesis, purification, fractioning, packaging, storage,

⁵² Brasil. (2007, 05 de outubro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 66. Dispõe sobre os critérios para concessão de certificação de boas práticas de fabricação, fracionamento, distribuição e/ou armazenamento de medicamentos, insumos farmacêuticos, produtos para saúde, cosméticos, perfumes, produtos de higiene e saneantes. *Diário Oficial da União*, (194), 49, de 08/10/2007, Seção 1.

⁵³ Brasil. (1976, 23 de setembro). Lei nº 6.360. 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. *Diário Oficial da União*. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm

⁵⁴ Brasil. (2010, 13 de janeiro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 1. Dispõe sobre os critérios para petição de Concessão, Renovação, Cancelamento a pedido, Alteração, Retificação de Publicação e Reconsideração de Indeferimento da Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) dos estabelecimentos de comércio varejista de medicamentos: farmácias e drogarias. *Diário Oficial da União*, (9), 59-60, de 14 de janeiro de 2010, Seção 1. Retrieved from <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/01/2010&jornal=1&pagina=59&totalArquivos=84>

⁵⁵ Brasil. (2013, 14 de agosto). Decreto nº 8.077. 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. *Diário Oficial da União*, (157), 18-19, de 15 de agosto de 2013. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm

import or export of goods like medicine, drugs, pharmaceuticals and related supplies, toiletries, cosmetics, perfumes, household cleaners and products for aesthetic correction is subject to approval from Anvisa and the health authorities of the respective Federal Unit in order to act lawfully on the market.

The establishments (pharmacies and drugstores) that wish to sell products to the public are also subject to approval by Anvisa. There are two types of operating authorization: Authorization for Joint Operation (original in Portuguese: Autorização de Funcionamento Comum – AF) and Authorization for Special Operation (original in Portuguese: Autorização de Funcionamento Especial – AE).

Authorization AF shall be required by establishments wishing to market manufactured drugs in their original packaging, including prescription drugs present in Ordinance n. 344/1998⁵⁶. Now, the special authorization AE shall be required by the following establishments, whenever they use controlled substances present in the same Ordinance: pharmaceutical, veterinary and pharmochemical industries (including veterinary); public and private pharmacies; importers and distributors that sell drugs or controlled substances; developers of planting, growing and harvesting of plants activities in which controlled substances can be extracted; educational and research establishments; pharmacies that already have the AF and which use controlled substances for the manipulation of their medication.

The initial analysis of the documents and the verification of the technical, legal and operational capacity required for authorization are made by the State or Municipal health authorities, within 60 days. It is important to highlight amongst these many requirements to obtain the authorization for operation, certificates of good practices play an important role in the measurement of technical and operational quality.

Companies can only start their activities after their authorization is published in the *Official Daily Union Gazette*. Both authorizations for operation (AF and AE) are valid for one year and must be renewed after expiration of the deadline. It is important to note that the obtainment of the operating permits is previous activities that incorporate the registration process.

5. Registration of medicines

By virtue of Law n. 6.360/1976, no pharmaceutical product can be industrialized, displayed for sale or delivered to the consumer without proper registra-

⁵⁶ Brasil. (1998, 12 de maio). Ministério da Saúde. Portaria nº 344. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, Ministério da Saúde. Retrieved from http://www.Anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf

tion with the competent health agency (Article 12). Thus, to enter the Brazilian market, a particular pharmaceutical product must be registered with Anvisa. The registration is an extremely complex phase, which requires proof of certifications of good practices and licenses for functioning and operating by one who intends to manufacture, import or offer a product for sale.

The registration of medicines and drugs is strategically inserted into the National Medicines Policy, provided for in Decree n. 3.916/1998 of the CNS. Among the guidelines of the medicines policy is the health regulation for medications, which includes the “authorization for the operation of companies and establishments, as well as restrictions and eliminations of products that may prove to be inadequate for use, in compliance with the information from pharmacovigilance”⁵⁷.

The National Medicines Policy also states that “health surveillance acts will gradually be decentralized and transferred to the direct executive responsibility of states and municipalities”. The only exception to this decentralization is the drug registration and authorization for the operation of companies, that the policy states are the inalienable responsibility of the federal manager.

Registration is granted upon request by the interested party and is valid for five years⁵⁸ after the promulgation in the *Official Daily Union Gazette*. The application must contain the formula of the product composition, indicating the ingredients and their respective dosage (Article 12, paragraph 9, Law n. 6.360/1976).

Upon its enactment, the organ responsible for the registration of medication and health control still was the Ministry of Health. Today, this responsibility is assigned to Anvisa. To obtain registration and renewal, the company may petition Anvisa for a technical-administrative dossier with information about the product. Upon verification of the main aspects related to the production process, quality control, testing of safety and effectiveness, the process is finished and the drug enters the market.

5.1. Procedure for drug and medicine registration: general requirements

Inside Anvisa, the department responsible for evaluating and checking the registration is the General Management for Medicine⁵⁹, which is divided into

⁵⁷ Brasil. (1998, 30 de outubro). Ministério da Saúde. Portaria n° 3.916. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, (215-215E), 18-22, 11 de outubro de 1998, Seção 1.

⁵⁸ In the case of diet medication, the period is two years (Article 12, Paragraph 2, Law n. 6.360/1976).

⁵⁹ Inside GGMed there still is the Controlled Products Unit (Unidade de Produtos Controlados - Uproc) and the Pharmacovigilance Unit (Unidade de Farmacovigilância - Ufarm). The latter two do not have any assignment of jurisdiction to analyze the registration.

five specific managerships: New Drugs, Research and Clinical Trials Management; Similar Drugs Management; Generic Drugs Management; Exempt, Herbal and Homeopathic Medication Management; Blood and Biological Products Unit Management.

The general procedure for the registration of pharmaceutical products is divided into three steps: (1) **pre-registration**: steps preceding the request protocol such as, for example, previous clinical trials for new medication; (2) **registration**; and (3) **post-registration**: mandatory measures to be adopted after registration provided for in Article 13 of Law n. 6.360/1976 and specific regulations of each product. In general, the registration of drugs and medication in Brazil is valid for five years. Renewal is required after this period.

The procedure varies depending on the kind of medication intended to be registered. The general requirements for the submission of an application to Anvisa are provided for in Article 16 of Law n. 6.360/76, comprising:

- (a) the information about its composition and use, assessment of its nature and the determination of the degree of safety and efficacy required;
- (b) submission of samples for analysis and experiments;
- (c) when there is new substance in the composition of the medication, the delivery of the sample together with the chemical and physico-chemical data that identify it;
- (d) the evidence why the establishment believes it is duly equipped and maintains a qualified personnel for handling of the substance (or a contract with qualified third parties for this purpose);
- (e) the presentation of the product price charged by the company in other countries, the acquisition value of the active ingredient of the product, the cost of treatment per patient, the potential number of patients being treated, and the price one seeks to charge in the domestic market, with the description of its tax burden;
- (f) the breakdown of the proposed sale of the product, including expenses foreseen with the sales effort and with marketing and advertising;
- (g) a list of all existing substitute products on the market, together with their respective prices.

The registration should be directed to the specific management within General Management for Medication and then analyzed by a technician from Anvisa. Upon approval of the medication registration request, it is published in the *Official Daily Union Gazette*, thus granting to the medication a numerical coding of 13 digits, which should be indicated in its packaging. The procedure is scheduled for a maximum duration of 90 days from the documentation de-

livery date at the specific managership (Article 7 of Decree n. 8.077/2013). The deadline for similar medication is 120 days, and for generic medication, 180.

In addition to these general rules, Anvisa separates the registration procedures according to the type of medication. Next, we analyze each modality, highlighting the main differences from one procedure to another.

5.2. Notification for *herbal*⁶⁰ drugs

In Brazil, some substances may be marketed without necessarily going through an industrial process, as is the case of plants containing substances responsible for therapeutic action. Such are known as medicinal plants, sold intact, crushed or pulverized after collection, stabilization and drying processes. They are different from phytotherapeutic medication because they are not the result of an industrial process. In addition, they are products whose sales are exempt from medical prescription.

Medicinal plants are not registered as medication, they must be notified to Anvisa. It is a simpler procedure, made through an electronic application. One who intends to market medicinal drugs must submit to Anvisa the description of the drug in pharmacopoeias recognized by Anvisa, for technical-scientific publication or by report. Such description should contain the phytochemical prospectus and the Thin Layer Chromatography (TLC), or other chromatographic method that guarantees the identity of the plant-based drug. The applicant must also submit the organoleptic characteristics, the degree of division (grain size) of the drug, its content of total ash and moisture content/loss due to drying, the macroscopic and microbiological contaminants and the limit test for heavy metals.

5.3. Registration of new medicines

They are the innovative medicines⁶¹, that constitutes reference, and their active principles may be synthetic or semi-synthetic. Their registration is regulated by RDC n. 136/2003⁶².

⁶⁰ Here we use the term **drugs** because this is the nomenclature used by Anvisa to deal with substances or raw materials for drug function, as opposed to **medicine** which consists in the final product, the result of the industrial processing of that substance. In English this separation is meaningless, which is why we will translate as substances or rough material.

⁶¹ Herein is the exclusion of specific medication, or parenteral solutions for small and large volume such as water for injection, among others.

⁶² Brasil. (2003, 29 de maio). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 136. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. *Diário Oficial da União*, (104), 30-31, 02 de junho de 2003, Seção 1

The new medication pre-registration procedure is unlike any other, since the proof of efficiency and innovation must be taken prior to registration, through clinical studies and research protocols.

During pre-registration, it is necessary to present protocols for clinical research, in the case of a national new product. In Brazil, new medication can be registered even if their clinical studies have not been performed here, the applicant must submit the research protocol and the results of the Phase III clinical study.

If the Phase III study was conducted with a new product manufactured in the country, you must also submit the notification for the production of pilot batches, according to the specific guide⁶³.

To register a new medication, the interested party must present documents proving their regular operation and capacity to manufacture the medication. Herein are the company's operating license (Sanitary Permit), the certificate of technical responsibility issued by the Regional Board of Pharmacy and the notification of the production of pilot batches⁶⁴, if applicable, as well as the certificate of GMP for the production line in which the medication will be manufactured.

Anvisa also requires submission of a report containing general information about the product, such as the report of pre-clinical testing for toxicity, mutagenic activity and oncogenic potential, evidence of therapeutic efficacy in the order (Phases I, II and III), and in the case of medication combinations, studies on the relative bio-availability amongst the associated active ingredients and each active ingredient, amongst other measures.

Once registered, the new medication shall be considered the reference product, and is a part of a list made available by Anvisa, which qualifies it as a benchmark for quality, safety and efficacy for the records of similar and generic medication in Brazil. This means that such medication shall be considered in the pharmaceutical and bioequivalence parameter testing.

After registration there can be more obligations, especially if the end product shows results that could not be obtained during the registration. There is a guide for Performing Changes and Additions in the post-registration of the medication⁶⁵.

⁶³ According to the Guide for the reporting of pilot batches for medication, published in Normative Instruction (Instrução Normativa, IN) no. 06/2007 and no. 02/2009.

⁶⁴ IN n° 06/2007.

⁶⁵ Resolution n. 839 of May 29th, 2003 published guidelines for changes, modifications, additions, notifications and cancellations after the registration. RDC n. 48/2009 also stipulates the technical protocol for changes, additions, suspensions, cancellations and reactivations in post-registration.

Highlighted amongst the obligations applicable in post-registration are: the completion of control by Anvisa of the marketable lots; the final evaluation and results of the long-term stability of the three batches made during the submission with the final statement of the validity of the care and conservation; and the presentation of data on Phase IV studies, if any.

In the last year of the five-year period of the validity of the registration, the company must follow the procedures for renewal, presenting to Anvisa, amongst other documents, proof of sale of the medication in their lifetime, the latest version of the package insert present in commercial packaging; the listing of all changes or inclusions in post-registration occurred during the last period of the validity of its registration; data from Phase IV studies, if any.

New medication are under a more rigorous procedure in Brazil, presenting a complete list of legal and public obligations which must be obeyed before sale in the country.

5.4. Registration of similar medicine

Similar medicines are identical medication to a reference medication, diverging only in the size or shape of the product, its validity, its packaging, labeling, excipients and vehicle. It should always be identified by a business and brand name. They appeared before the regulation of generics and have a different legal treatment.

During pre-registration there is a mandatory prior analysis of the list of medication available reference on the Anvisa website, especially regarding prescription concentration and pharmaceutical form for the product to be registered. An import license shall be required for *in vitro* and *in vivo* assays and a submission of the notification of pilot batches, following the specific guide, as in the pre-registration of new medication. The presentation of clinical research protocols is, however, dispensed, once dealing with medication that is not innovative, identical to the reference medication.

The registration shall contain, in addition to standard documentation (forms, fee collection, operating license, company's operating license, certificate of technical responsibility issued by the Regional Board of Pharmacy, and certificate of good manufacturing practices and quality control, full technical report production for pharmaceutical form, with the components of the master formula, the identification of the amount of each substance and the description of the production process, and mandatory adoption of a trademark or brand name, except in cases provided for in specific legislation.

The focus of Anvisa is proof of identity and quality of the components of the medication, reserving the right to require at any time new evidence of identity and quality of the components, or even evidence of pharmaceutical

equivalence or relative bioavailability, if facts occur that justify the additional evaluations.

Products which are biological, immunotherapical, derived from human plasma and blood and phytotherapical are not accepted as similar and must be registered in their own categories.

5.5. Registration of generic medication

Generic medication are products interchangeable with the reference medicinal product, i.e., are therapeutic equivalents of a medication, with the same effects, with the same effectiveness, quality and safety. They are prescribed by Law n. 9.787/1999 and its registration is governed by RDC n. 135/2003⁶⁶.

The pre-registration of generics is identical to the procedure for similar medication: The interested party should consult the list of reference drugs in the Anvisa website, submit Import License and Notice for production of pilot batches, etc. However, with the absence of a reference product to the generic one to be registered, the company must file a request to Anvisa indicating the reference medication.

The procedure for registration is also similar to that of similar medication, but there is no mandatory adoption of the trade name or brand as in the case of similar.

In the post-registration measures we find a different procedure than the one for similar medication. The company must now prove that the distribution of the first three production batches for the collection of samples and submit the results and final evaluation of the study of the long term stability of the first three batches produced.

With changes in the medication, they should be described and approved according to the specific guide⁶⁷. Failure to submit amendments to Anvisa shall be penalized with the cancellation of the registration.

⁶⁶ Brasil. (2003, 29 de maio). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 135. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. *Diário Oficial da União*, (154), 100-103, 08 de dezembro de 2003, Seção 1.

⁶⁷ Resolução n° 839/2003 (Brasil. (2003, 29 de maio). Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução RE n° 839. *Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos"*; revoga a Resolução RE n° 475/2002. Brasília, Ministério da Saúde. Retrieved from <http://lawes.com.br/legislacao2%5C893.pdf>) and RDC n° 48/2009 (Brasil. (2009, 06 de outubro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária– ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 48. Aprova o Regulamento Técnico para os procedimentos de alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamento pós-registro de medicamentos. *Diário Oficial da União*, (192), 60-67, de 07 de outubro de 2009, Seção 1.)

For renewal of the registration, the procedure is the same as for similar medication. However, in the case of imported medication, there is an specific procedure in RDC n. 135/2003⁶⁸.

In the case of generics, Anvisa may also request at any time a new bioequivalence or pharmaceutical equivalence study, if the pharmaceutical equivalence between generic and reference is challenged by evidence.

There shall be no admission as generic of medication that is exempt from registration, parenteral solutions for small and large volume, products that are biological, immunotherapeutic, derived from human plasma and blood, products obtained through biotechnology, except for antibiotics, fungicides and others, phytoterapeutic, medication containing vitamins and minerals, antiseptics for hospital use, oral contraceptives and endogenous of oral use, products with radiological contrast and for diagnostic purposes, medication exempt from medical prescription, other than those mentioned in item 10 of RDC 135/2003⁶⁹.

5.6. Registration of biological and haemotherapeutic medication

Biological medicinal products are defined as those containing molecule with known biological activity, already registered in Brazil, and which must have gone through all the stages of manufacture (formulation, filling, lyophilization, labeling, packaging, storage, quality control and release of the lot of the biological product for use). The registration of these medication is due in RDC n. 55/2010⁷⁰.

To be registered in Brazil, biological medication must necessarily have been registered and approved for use in its country of manufacture.

⁶⁸ “[...] 4.8. for imported medication: a) copy of the Certificate of Good Manufacturing Practices for the Packaging line, issued by ANVISA to the facility of the company applying for the registration, in the case of bulk products or in its primary packaging; b) copy of the Certificate of Good Manufacturing Practices and Control, for at least one production line, issued by ANVISA to the facility of the company applying for the registration, in the case of import of bulk product or in its primary packaging, in which the registration applicant has authorization to manufacture medicinal products or who needs to outsource its distribution/storage and/or packaging; c) for imported medication, copies of the reports of the physico-chemical, chemical, microbiological and biological control quality made by the importer in Brazil”.

⁶⁹ “[...] IV - Medication that shall not be accepted as generic: Not to be admitted for the purpose of registration of generic medication: 10. medication exempt from medical prescription, except: 10.1. simple antacids, antacids with antiphetics or carminatives, simple and carminative antiphetics; 10.2. non-narcotic analgesics; 10.3. non-steroidal anti-inflammatory of topical use; 10.4. expectorants, cough sedatives; 10.5. topical antifungals; 10.6. muscle relaxants; 10.7. oral and topical antiparasitics; 10.8. antihistamines; 10.9. antispasmodics”.

⁷⁰ Brasil. (2010, 16 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 55. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (124), 110-124, de 17 de dezembro de 2010. Seção 1.

There are differences in the procedure depending on whether the biological product is new or not. In the first case the new product is registered by means of individual development and in the second, by studies of non-inferiority or via development by comparability.

The registration through individual development requires the submission of all data relating to the development, production, quality control, safety and efficacy of the product. It is a procedure that starts from scratch on the accumulation of information about the registration of the medication. It shall be required, in this case, the presentation of a complete file (including Phase I, II and III clinical studies).

The interested party may, however, submit non-inferiority studies demonstrating efficacy and safety. In this case, the file is not complete, and the registration is going to be of a not-new biological product.

In the case of development for comparability, the regulatory pathway used does not start from scratch, but is based on comparability studies to prove quality, efficacy and safety.

RDC n. 55/2010 provides for different procedures for plasma-derived products and vaccines.

The renewal of registration must be made before the expiration of the last year of the five-year period of its validity. For renewal, Anvisa requires, in addition to submission of the required documents for new medication (forms, instructions, long-term tests, etc.), the approval of the price of the medication by the CMED for medication subject to market regulation.

5.7. Specificity of phytotherapeutic medication

Phytotherapeutic is medication made exclusively from plant-based drugs and active constituents. Their definition and regulation of registration are in RDC n. 14/2010⁷¹. Therein, not comprising phytotherapeutics is medication that contain isolated active substances, from any source, neither associations of the same with plant-based extracts.

The regulation of the registration of phytotherapeutics is more sparse than other medicinal species. While RDC n. 14/2010 provides all of the necessary requirements for registration, RDC n. 48/2009 regulates the procedure for the

⁷¹ Brasil. (2010, 31 de março). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 14. Estabelece os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, (63), 85-87, de 05 de abril de 2010, Seção 1.

post-registration of phytotherapeutics. Now IN n. 05/2010⁷² introduces the list of bibliographical references for the evaluation of the safety and efficacy of phytotherapeutics and IN n. 05/2008⁷³, contains a list of the phytotherapeutics of simplified registration. RE n. 90/2004⁷⁴, in turn, published the guide for the performance of pre-clinical toxicity tests on phytotherapeutics and RE n. 91/2004, the guide for the performance of changes, additions, notifications and cancellation after the registration of phytotherapeutics.

It is about a medicinal species of extremely pulverized regulation, which hinders the understanding of the procedure. The rationale for this pulverization, even though the studies for the stability and validation of phytotherapeutics follow the general regulations established by Anvisa for medications, it is the complexity of its composition, which in theory, would have led to the need to adopt specific guidelines, in language that would enable easy interpretation and serve as guidance for the Agency.

Although the efficacy and safety of phytotherapeutics is proven, it shall be mandatory to affix the words “Medication registered based on traditional use and is not recommended for long-term use” to the leaflet, packaging or advertisement.

During the post-registration, if changes occur to the medication, the regulation applicable is not general. There shall be a guide for making changes and additions specific to post-registration for phytotherapeutic medication, provided for in RE n. 91/2004. For renewal of registration, RDC n. 14/2010, determines the requirement for the presentation of the pharmacovigilance reports in Brazil. Anvisa adopts the Periodic Safety Update Report (PSUR) from the International Conference on Harmonization (ICH) as the main model, pursuant to RDC n. 04/2009⁷⁵. This allows existing medicinal associations to provide all

⁷² Brasil. (2010, 31 de março). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Instrução Normativa nº 05. Estabelece a Lista de Referências Bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos Fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, (63), 91, de 05 de abril de 2010, Seção 1.

⁷³ Brasil. (2008, 11 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Instrução Normativa nº 05. Publica a Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Reanagistro Simplificado. *Diário Oficial da União*, (242), 56, de 12 de dezembro de 2008, Seção 1.

⁷⁴ Brasil. (2004, 16 de março). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Especial RE nº 90. Determina a publicação do Guia para realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. *Diário Oficial da União*, (53), 34-35, de 18 de março de 2004, Seção 1. Retrieved from <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=18/03/2004&jornal=1&pagina=34&totalArquivos=100>

⁷⁵ Brasil. (2009, 10 de fevereiro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 04*. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Retrieved from http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html

of the data on safety, efficacy and quality, and compel the company to never provide information of each plant-based species separately.

5.8. Medicines exempt from registration

In Brazil, some kinds of medicines are exempt from registration prior to their marketing. This item will highlight the main species of medication exempt from registration.

5.8.1. Medicines in experimental phase

Medication in experimental use are exempt from registration pursuant to Article 24 of Law n. 6.360/2976. The law provides that in the case of new medication, still in experimental use, registration is not necessary. The ethical implications of medication usage in experimental stage, however, especially related to patients with serious diseases, led to the holding, by Anvisa, of Public Consultation n. 32/2011⁷⁶. After nearly two years of discussion, the Consultation spawned the development of a program for medication usage in the experimental stage for some groups of patients, in three different modalities: Extended use, compassionate use and post-study supply program. This usage is now provided for and regulated by RDC n. 38/2013⁷⁷.

Extended use is intended for patients who were excluded from the clinical trial “for lack of access or who did not meet the criteria for inclusion or exclusion, and for whom the physician deems access to treatment necessary” (Article 11 of RDC n. 38/2013). This is a license for collective use (on many patients). Data from extended use can complement clinical research for the study medication, is incorporated to the set of information to be provided to Anvisa. To be admitted as to its extended use, the product should be at least in Phase III (expanded therapeutic study).

Compassionate use, on the other hand, is intended for a single patient. The release by Anvisa for this use is therefore personal and nontransferable. In this mode of use without registration, the product has to submit scientific evidence related to the disease, and that its use is indicated. The medicine can be in any stage of clinical development, provided that there is data indicating

⁷⁶ Brasil. (2011, 28 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta Pública nº 32. Submete à consulta pública a proposta de resolução que dispõe sobre os programas de acesso.

⁷⁷ Brasil. (2013, 12 de agosto). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 38. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. *Diário Oficial da União*, (155), p. 48-52, de 13 de agosto de 2013, Seção 1.

potential treatment success and which proves the seriousness of the disease and the absence of registered treatments available (Article 14).

The criteria for admission, by Anvisa, of compassionate or extended use of a medication are provided in Article 5 of RDC n. 38/2013, and include:

- I - severity and stage of disease;
- II - no satisfactory alternative therapy in the country for the clinical condition and its stages;
- III - severity of clinical signs and presence of comorbidities; and
- IV - assessment of risk-benefit ratio of the medication requested.

Finally, the use of the medication in the post-study, unlike the previous two methods, is intended for the research subjects. This program was created to clarify and give greater effect to the provisions of MS/CNS Resolution n. 466/2012, Item III.2-n, which determines the requirement to “ensure to the research participants the benefits of the project, in terms of social return, access to procedures, products or research agents”. According to Article 15 of RDC n. 38/2013, the assessment of the benefit of the patient in relation to risk and use of the product is the responsibility of the physician in charge of the access program or the clinical research.

Law n. 6.360/76 provides a duration of up to three years of the use of experimental medication without registration. The period of use, in any of the embodiments described above, must be approved by Anvisa, based on the recommendation given by the physician responsible for the evaluation of the program or by the clinical research. Each year the sponsor must inform Anvisa about the progress of the programs and of an eventual discontinuation of the treatment ahead of the deadline provided for and approved by Anvisa.

5.8.2. Importing of medication by individuals

Besides the use of medication in experimental stage, Anvisa also authorizes the use of unregistered medication when imported by an individual. This importing must be intended solely for personal use and was regulated by RDC n. 81/2008^{78,79}.

⁷⁸ Brasil. (2005, 28 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 350. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Vigilância Sanitária de Mercadorias Importadas. *Diário Oficial da União*, (1), 33, de 02 de janeiro de 2007, Seção 1

⁷⁹ Brasil. (2008, 28 de novembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 81. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. Republicada no *Diário Oficial da União*, (216), 36, de 06 de novembro de 2008, Seção 1. Retrieved from <http://portal.Anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/02dd8800474597549fd3df3fbc4c6735/RDC+no+81+2008.pdf?MOD=AJPERES>

The importing of unregistered drugs is permitted only when done by an individual for personal use, in a quantity and frequency consistent with the purpose and duration of treatment, and as long as there is no intent of commerce or service provision to third parties.

This type of importing is authorized by a medical prescription written in Portuguese when possible, or, if in a foreign language, accompanied by a translation featuring the translator's signature and identification. The prescription must contain information concerning the identification and the domicile of the patient, the product dosage and frequency of treatment (limited to 180 days), the date and signature of the prescriber, his or her domicile and, in the case of a Brazilian professional, his or her membership in the Professional Board.

Although importing for individual use without registration is allowed, it does not extend to medication based on medicinal substances contained in Ordinance n. 344/1998 of the Ministry of Health, dealing with narcotics, psychotropics, immunosuppressants, retinoic substances for systemic use, among others as well as medication with specific usage restrictions.

Likewise, RDC n. 28/2011⁸⁰, which amended provisions of RDC n. 81/2008, prohibits the importing of tissues and cells intended for therapeutic purposes not authorized by the technical area with jurisdiction at Anvisa. It also prohibits the importing of products imported by express or postal mail or international air parcel that do not have identification in their primary or secondary original shipping packaging.

There is also the case of the products that are destined for tests, but not regularized by Anvisa, and which contain substances of which the proof of safety and efficacy has not been established. In this case, the authorization is case by case, being submitted to the analysis of the customs authority (Article 3 of RDC n. 28/2011).

5.8.3. Simple notification drugs

Resolution n. 199/2006 dispenses with registry for drugs that do not require medical prescription, listed in an attachment to that Resolution. Instead of registry, the company wishing to commercialize the product has to make a web application to Anvisa called a *Simple Notification*. The notification carries

⁸⁰ Brasil. (2011, 28 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 28. Altera dispositivos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008, que aprovou o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, (124), 39, de 30 de junho de 2011, Seção 1.

no charges, but the company should have authorization to function, allowing it to manufacture or import the drug.

Simple Notification is valid for five years and needs to be renewed within the same periods of Law n. 6.360/76 (Article 12). In the event of suspension of manufacture of the product, the company should advise Anvisa, also by filing a petition on the internet.

The registry of a drug is part of a system of control of quality, efficacy and safety of pharmaceutical products based on the adoption of quality standards. After obtaining registry of the drug with Anvisa, the product enters the market, but its sale is subject to restrictions relating to the setting of its price, advertising, distribution and dispensation.

6. Pharmacovigilance

According to the WHO, pharmacovigilance comprises activities related to “detection, evaluation, comprehension and prevention of the adverse effects or any other problems relating to drugs” (OMS, 2002). This encompasses a wide view, involving not only adverse reactions, but all and every adverse event related to the drugs. Consequences of drug use may, indeed, be unknown and cause great impacts on the health of a given community, requiring studies that are not limited to clinical trials carried out before they enter the market. To be implemented, actions of pharmacovigilance are structured around notification centers.

In Brazil, in spite of the discussion of adverse effects having attracted great emphasis in 1961, with the effects of thalidomide on malformation of fetuses, the legislation that followed was not effective in the control of adverse effects of drugs and presented few possibilities of innovation in the situation (Mendes, Branco, 2013, p. 249). Only in 1998, with the creation of the National Drugs Policy, through Ministerial Order n. 3916/1998, was there a concern to promote rational use of drugs. This was developed, in 1999, with the creation of the National Pharmacovigilance System, linked to Anvisa.

This system is managed by the Pharmacovigilance Unit (original in Portuguese: Unidade de Farmacovigilância – Ufarm), one of the units comprising Anvisa’s Post-Sale Health Products Safety Management Unit. The system of information is fed by voluntary notifications from users or from hospitals that are members of the Sentinela Hospitals Network original in Portuguese: Rede de Hospitais Sentinela).

When an adverse drug reaction (ADR) is detected, health professionals, SUS users or clients of the private system can make a spontaneous notification through a web form. Such notifications are collected through the National Notices System for Health Surveillance (original in Portuguese: Sistema Na-

cional de Notificações para a vigilância Sanitária – Notivisa), created by SAS/MS Ministerial Order n. 1.660/2009⁸¹. The system required registry and identification of the notifying party, and also his or her full details of qualification in the case of professionals in services of the various health bodies and health institutions such as Anvisa, State and Municipal Health Surveillance bodies, State and Municipal Health Departments, Public Health Laboratories (original in Portuguese: Laboratórios de Saúde Pública – Lacen), and universities and research centers (Oliveira et. al. 2013).

As well as Notivisa, information on ADRs can also be obtained through the Sentinelas Hospitals network, a network of hospital and collaborating entities throughout the country which carry out medical procedures and have the necessary infrastructure and knowledge for notification of adverse events in relation to drugs and other inputs (Souza apud Mendes et. al.2008, p. 249). The objective of the network is to obtain qualified information and, at the same time, make it possible to carry out health supervision operations in hospitals at the same location (Mendes et.al. 2008, p. 249).

The notifications are then directed to the National Drugs Monitoring Center (original in Portuguese: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos – CNMM) created by Health Ministry Ministerial Order GM n. 696/2001 and amended by Ordinance n. 834/2013⁸²; CNMMh has its headquarters in an Ufarm and it analyses the national flow of notifications of suspicion of adverse reactions to drugs and articulates this information with the International Monitoring Program headquartered at the Uppsala Monitoring Center, in Sweden. The aim of this work is “early identification of a new adverse reaction or increased knowledge of an infrequently-described adverse reaction that has a possible relationship of causality with drugs that are sold” (Article 3 of Ministerial Order GM n. 696/2001).

7. Measures for rational use of drugs

Drugs and medications have an ambivalent nature. They are an indispensable asset to health, but at the same time they have an aspect of merchandise. They are sold, for a price, and as such, are subject to the laws of the market (and the failings of those laws). If their consumption were regulated only by supply and demand, the consequences of the effect of bad use of drugs and medications could be very damaging to individual and collective health. A classic example

⁸¹ Brasil. (2009, 22 de julho). Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.660.

⁸² Brasil. (2013, 14 de maio). Ministério da Saúde. Portaria nº 834. Redefine o Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos no âmbito do Ministério da Saúde. *Diário Oficial da União*, (92), p. 34-35, de 15 de maio de 2013, Seção 1.

is the case of antimicrobial medications, the inappropriate use of which can lead to development, by natural selection, of more resistant strains of bacteria within a population, making the medication which was until then available useless. In the same way, if the relationship of purchase and sale were the only one used as the entry point for pharmaceutical assistance, this could result in only those people who have financial strength being able to achieve access to a given treatment. Thus it is highlighted States' role as regulator of the access to drugs in the country. This regulation is made by the free distribution of essential medicines listed in the Rename and by the control of the market in terms of price, quality, safety and efficacy of the products.

For this reason, beyond the prior control on availability of pharmaceutical products in the market, which is carried out through registry, Anvisa adopts other measures of control with the objective of rationalizing the use of drugs and medications, through the preparation of rules for advertising of those products, their availability and traceability. Once pharmaceutical products have been made available in the market, they have to obey special conditions of sale, packaging, dispensation and advertising, the purpose of which is to inform and facilitate their handling by patients and the parties dispensing them.

7.1. Control of prices of drugs

The market in medications is characterized by innumerable failings (oligopolies, asymmetries of information) which need to be corrected through state regulation, aiming to ensure safe access to these goods, and also the competitiveness of the sector. In Brazil, the markets have been regulated since 1962, when the Administrative Economic Law Council (original in Portuguese: Conselho Administrativo de Direito Econômico – CADE) was created, to avoid market concentration, and oligopolies.

Control of prices of drugs was implemented in 1970, when the Interministerial Prices Council, responsible for setting the prices of medications in the country, was at the head of policy for control of prices. In 1990 this Council was abolished and the Brazilian government began to control only companies' profit margins (Godoy, 2004). However, the growth of prices extrapolated limits and gave rise to a crisis, leading to a new control and the creation of the Economic Monitoring Department (original in Portuguese: Secretaria de Acompanhamento de Econômico – SEAE). This model, however, was not capable of controlling abusive increases in prices of drugs in Brazil, and in 2001, Federal Law n. 10.213/2001 created CMED. This Chamber has undergone innumerable changes since its creation and at present it comprises representatives of the Ministries of Health, Justice, Finance and Development, and the Civil House

Head. Today, Federal Law n. 10.742/2003⁸³ and the normative resolutions of CMED organize the control of prices of drugs in Brazil.

According to these rules, the adjustment of prices is annual and must obey a ceiling calculated on the basis of a group of economic factors. Thus, as ordered by Article 4 of Law n. 10.742/2003, the limit of prices must obey the Extended National Consumer Price Index (original in Portuguese: Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo – IPCA Index), a productivity factor, an intra-sector adjustment factor and an inter-sector adjustment factor.

So as to maintain an *a priori* control on the prices of drugs, Law n. 6.360/1973, amended by Law n. 10.742/2003, lays down that the information on cost and price of drugs must be presented to Anvisa as part of registry. Thus, for the calculation of the price, CMED will use the information supplied to Anvisa at the time of the request for registry, or for its renewal.

As well as the regulation of prices, there are restrictions governing advertising of pharmaceutical products. There are minimum standards for content and form of publication of advertising which must be obeyed, as described below.

7.2. Advertising of drugs

Drugs are considered to be a common asset of health, and their use can have a drastic impact on the health and wellbeing of their consumers. Because of this, advertising of drugs is subject to special rules, set out in RDC n. 96/2008⁸⁴. In Brazil advertising directly to consumers is allowed for medications that can be sold without prescription. Those which are sold only on medical prescription, on the other hand, which have a red or black band on their label, may only be advertised to health professionals that are authorized to prescribe (doctors, dentists or veterinary doctors), or to dispense (pharmacists).

The information contained in advertising for drugs must be complete, clear and formulated in a way that does not highlight only the beneficial aspects of the product, since every drug has inherent risks in its use. Information contained in advertising communications must be supported by research, and may not be associated with words in the imperative (take, use, do).

⁸³ Brasil. (2003, 06 de outubro). Lei n° 10.742. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (194), p. 1, 07 de outubro de 2003, Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/10.742.htm

⁸⁴ Brasil. (2008, 17 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 96. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. *Diário Oficial da União*, (246), 102-105, de 18 de dezembro de 2008, Seção 1.

Advertising for drugs has to obey the requirements of form and content specified in Article 27 and subsequent articles. These include obligatory inclusion of: the commercial name of the drug; the name of its active substance, in accordance with the Brazilian Common Denomination (original in Portuguese: Denominação Comum Brasileira – DCB) or International Non-proprietary Names (INN); its Anvisa regulation number; indications and counter-indications; dosage; precautions and warnings; classification of the product in relation to prescription and dispensation; and for printed advertising communication, the date on which it was printed.

RDC n. 96/2008 regulates not only advertising of drugs sold under medical prescription, but also those sold freely. For the latter specifically, the RDC prohibits the use of expressions such as “demonstrated in clinical trials”, or “scientifically proven”, or any suggestion that the drug is the only treatment available (Article 26).

As well as the regulation by Anvisa, there are advertising regulations in the Consumer Defense Code (original in Portuguese: Código de Defesa do Consumidor – CDC, Law n. 8078/1990⁸⁵). Article 4 of the CDC establishes the following principles: (a) recognition of the vulnerability of the consumer in the consumer market; (b) government action aiming to effectively protect the consumer; and (c) guarantee of products and services with appropriate standards of quality, safety, durability and performance.

Article 31 lays down that the supply of products or services must “ensure correct, clear, precise, and ostensible information in the Portuguese language about its characteristics, qualities, quantity, composition, price, guarantee, periods of validity and origin [...], and also about the risks that it presents to health and safety”.

It prohibits what is called misleading or abusive advertising – the former is defined as advertising that contains information that is entirely or partially false, able to lead the consumer into error; the latter is defined as advertising that could lead the individual to put his or her own health at risk. Title II of the CDC creates the crime, subject to a fine and between two and six months’ imprisonment, of omission of “ostensible words or signs about the noxious or dangerous nature of products, from packaging, coverings, containers or advertising” (Article 63). It also punishes, with a fine and imprisonment of three months to one year, any person who makes or promotes “advertising

⁸⁵ Brasil. (1990, 11 de setembro). Lei nº 8.078. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, (176), p. 133-140, 12 de setembro (repblicado com retificação em 10 de janeiro de 2007). Seção 1. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18078.htm

that such person knows or should know to be misleading or abusive” (Article 67). The punishment is even heavier if the advertising is “capable of inducing the consumer to behave in a way that is prejudicial or dangerous to his or her health or safety”. Finally, the CDC imposes a penalty on any person who omits to organize the scientific information that is the basis of the item of advertising, the penalty being imprisonment of one to six months, or a fine.

The objective of the CDC is to protect the party that is more vulnerable in the relationship, the consumer. Indeed, fraudulent or abusive advertising applied by some suppliers constitutes a tremendous health risk. The law also prohibits any supplier of products or services from abusing the weakness or ignorance of the consumer, taking into account his or her age, health, or social condition, for the purpose of imposing the purchase of a product upon him or her.

At present, there is an increasingly strong debate on advertising published on the internet, which is more difficult to control. Pharmaceutical products, like any other products, are offered on sites, and, even in spam-type e-mails. There is no guarantee that such products have registry, or that they are not falsified, adulterated, offered with incorrect concentration, or contaminated. What is found is a great difficulty in carrying out control of this form of advertising. The protection that exists today is not specific for advertising on the internet, but [there is] analogous application of the provisions of the Civil Code and of the Anvisa regulation.

As well as the content of advertising, the control of the sale of pharmaceutical products also covers their labelling, which is required to obey specific standards of form and minimal informative content.

7.3 Prescription of drugs

The prescription is the instrument through which a therapeutic treatment is determined. The act of prescribing brings together a series of formal requirements, and raises questions of an ethical and economic nature that merit careful coverage.

According to the interpretation, jointly, of the code of medical ethics (Resolution n. 1.931/2009⁸⁶ of the Federal Medical Council) and Law n. 5.991/1973, acts which involve diagnoses, prognoses and those relating to therapy can only be carried out by doctors. Because it is an act carried out under this privilege, as part of therapy, prescriptions can be given only by doctors, dentists, and veterinary surgeons. Under Article 35 of Law n. 5.991/1973, all prescriptions must be

⁸⁶ Brasil. (2009, 17 de setembro). Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.931. Aprova o Código de Ética Médica. *Diário Oficial da União*, (183), p. 90-92, de 24 de setembro de 2009, Seção 1.

written in a legible manner, containing name and address of the patient, the name of the medicine, concentration and quantity, the way in which the drug is to be used, the name and official register number of the doctor and the date and signature of the doctor.

Prescriptions vary in accordance with the type of drug prescribed. Thus, there are the following types: (a) a simple prescription, used to prescribe anodyne medications and red-label drugs; and (b) special control prescriptions, used to prescribe red label drugs with specification of retention of the prescription, and medication subject to special control, such as retinoid substances for topical use, immunosuppressants and antiretroviral drugs, anabolic substances, antidepressants and others.

Among the special-control prescriptions one should mention: (a) the blue-color or B prescriptions, used to prescribe drugs that contain psychotropic substances, listed in Ministerial Order n. 344/1998; (b) the yellow-colored or A prescriptions used for narcotic or psychotropic drugs; (c) the special prescription for retinoids, with validity of 30 days; (d) the special-notification prescription for thalidomide; e) the prescription for antiretroviral substances, for which there is a specific form specified by the Sexually Transmissible Diseases/AIDS Minister of Health Program; (f) the prescription for anabolic agents, under Law n. 9.965/2000⁸⁷, which must contain the ICD (International Classification of Diseases) code, and the Brazilian tax number (CPF) of the issuing doctor; (g) antimicrobial prescriptions, regulated by Anvisa RDC n. 44/2010⁸⁸, with validity for ten days from their issue which must be prescribed on forms (special or common control prescriptions, issued in two copies) and; h) the renewable prescription, for chronic patients, which aims to avoid the patient having to travel frequently to health centers and hospitals solely to acquire prescriptions.

Drugs that require special control must be prescribed in two copies, one being obligatorily retained at the pharmaceutical establishment.

The ethical and economic outlooks intertwine at various points, in the act of prescribing a drug. From the ethical point of view, the act of prescription enjoys the guarantee of freedom of action for the doctor. This liberty, however, is not unlimited, since the doctor must at all times take into consideration the

⁸⁷ Brasil. (2000, 27 de abril). Lei n° 9.965. Restringe a venda de esteróides ou peptídeos anabolizantes e dá outras providências. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9965.htm

⁸⁸ Brasil. (2009, 17 de agosto). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 44. 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. *Diário Oficial da União*, (157), 78-81, de 18 de agosto de 2009, Seção 01.

patient's autonomy, the principle of doing no harm, and the principle of benevolence specified in the Code of Medical Ethics. This fact has a major impact in relation to the choice of one specific treatment to the detriment of another, and the factors that lead to the choice of the treatment.

To avoid abuse in the influence of economic factors in the act of prescription, the Code of Medical Ethics establishes, in its Article 68, that the exercise of the medical profession must take place with total independence in relation to the organizations that sell medical prescription products. Even so, relationships in advertising of drugs are very little controlled, especially in relation to transparency.

Transfers of funds from entities that sell drugs to doctors are still seen as something which comes under the individual liberty of doctors, and the free initiative of companies, and there is little discussion about the ethical implications of these relationships in the ambit of the choice of treatment. Also, successive lawsuits demanding supply of drugs by the State have resulted in several public health units setting internal rules to limit the freedom of prescription of their doctors.

Another important question relates to drug substitution. When giving a prescription, the doctor may either prescribe a reference medicinal product, which authorizes its substitution by a generic or similar treatment, or limit the treatment only to only the standard form of treatment. In the first case, the prescription, without specification of a single treatment, authorizes the pharmacist to dispense either a generic or a non-generic drug. However, if the doctor believes that the reference product is essential, he must expressly specify in the prescription that it may not be substituted.

The act of prescription also has a significant economic component. The pharmaceutical market has the peculiarity of being always intermediated by a technician and it has several asymmetries of information, especially those that are established in the doctor-patient relationship and in the relationship between the pharmaceutical company and the doctor.

In the first case the patient has less knowledge about the activity of the substances prescribed, their possible adverse effects and the importance of adhering to the treatment. In this relationship the patient to whom a given drug is prescribed can have virtually no knowledge of the product, although he or she buys it and consumes it (Mota et. al. 2008).

7.4 Labelling of drugs

Labelling comprises both the information contained on the packaging and the information available on the package leaflet of pharmaceutical products. There are two main rules governing labelling: RDC n. 47/2009, which pres-

ents the technical regulation for package leaflets, and RDC n. 71/2009⁸⁹, which deals specifically with the packaging of registered pharmaceutical products. The objective is that the pharmaceutical companies should present labels and packaged leaflets in the most comprehensible form and the form that is most useful to consumers.

These the end of requirements have the aims of: appropriate identification of the product during its dispensation; its correct storage; tracing of the drug from its manufacture up to consumption; and finally, orientation on safe and rational use of the drug, setting out all the necessary information and warnings and instituting alerts for specific health risk groups, such as diabetics, those with celiac disease, those with allergies, pregnant women, etc.

Thus, labels and package leaflets must contain alerts about careful conservation of the drug, and data about its period of validity, including the reduced time after its opening, all of these being for the purpose of alerting the citizen and the health professional about the conditions of the product.

RDC n. 71/2009 establishes general rules for the packagings of drugs, such as obligatory presentation of its commercial name, active principle substances, care to be taken with the product, its period of validity, its volume or weight, the pharmaceutical form, the name and address of the company owning the registry, and the following phrases: “All drugs should be handled out of reach of children”, in capitals; and “For information to the patient, indications, counter-indications and precautions: see the package leaflet”; or “Information for the health professional, indications, counter-indications and precautions: see package leaflet”.

Specific information, in turn, varies according to whether the products are exempt from prescription, given under prescription or contain controlled substances. In the first of these cases, the packaging must contain the expression “follow the instructions for manner of use correctly; if the symptoms do not disappear seek medical orientation”. The packaging should also present its indication of treatment according to the active principle and therapeutical class, with indications of age, counter-indications, and the phrase “demand the package leaflet” in capitals. In drugs that require medical prescription, the packaging must contain a red band on the lower third of its exterior, with the following phrase in capitals: “Sold under medical prescription”. In the latter case, of drugs that contain substances under special control, as specified in

⁸⁹ Brasil. (2009, 22 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 71. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. *Diário Oficial da União*, (245), 75-80, de 23 de dezembro de 2009, Seção 1.

Ministerial Order n. 344/1998, the packaging must contain a black band on the lower third of its exterior.

There are also specifications related to generic drugs. The upper part of the packaging must contain the word “generic medication”, and the lower third of the exterior of the packaging must be a yellow band.

Governing provision of information about pharmaceutical products not destined for commercial use, RDC n. 21/2012⁹⁰ states that all drugs acquired by the Ministry of Health for distribution in the SUS shall follow a standard visual pattern on their packaging. Labels must highlight and emphasize the name of the active principle of the drug, and not the commercial name, in such a way as to encourage health professionals to use the technical name of the products, and also to simplify the identification of the drugs, avoiding possible errors in delivery or use of those products. The purpose of this information is to provide greater facility and identification of drugs distributed by the public system. RDC n. 21/2012 determines, thus, that labels must contain essential information relating to the correct use of the products, their means of administration, the proper way to conserve them, and the restrictions on their use, among other matters.

7.5 Dispensation of drugs

Law n. 5.991/1973 regulates health control of the sale of pharmaceutical products and adopts as a definition of dispensation “the act of supply to the consumer of drugs, medications, pharmaceutical and related inputs, whether remunerated or otherwise”.

According to the law, dispensation of pharmaceutical products is an act allowed only by pharmacies (farmácias), drug retailers (drogarias), medication posts (postos de medicamento), mobile units, and drug dispensaries.

Under Law n. 5.991/1973, a pharmacy is described as an establishment that handles magisterial or officinal formulae, sales of drugs, medications, and pharmaceutical and related inputs, including both dispensation and private service in a hospital unit or any other equivalent medical assistance unit. Drug retailers are establishments that dispense and sell drugs, medications, pharmaceutical and related inputs in their original packagings. Medication posts and mobile units are establishments whose purpose is exclusively the sale of industrially produced drugs in their original packaging that are on a list prepared by the

⁹⁰ Brasil. (2012, 28 de março). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 21. Institui o Manual de Identidade Visual de Medicamentos do Ministério da Saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (62), 104-112, de 29 de março de 2012, Seção 1.

federal health body, published in the official press, to serve localities that do not have a pharmacy or drug retailer. Finally, a drug dispensary is defined as the department located in small hospital units for supply of medications.

It is obligatory for the pharmacist to be present in all pharmacies and drug retailers during the whole of the establishment's opening hours.

Anvisa established the technical regulations governing Good Dispensing Practices of medications in pharmacies and drug retailers through RDC n. 328/1999⁹¹. This resolution lays down that establishments must provide the proper physical infrastructure and dispensing facilities, and also their structure of human resources, documentation, and application of injectable substances.

Also, RDCs n. 44/2009 and n. 41/2012⁹² renewed, and more clearly transmitted, the rules for retailing of medication and products in pharmacies and drug retailers, and requalified the provision of services practiced in these establishments by introducing minimum criteria and conditions of performance of the Good Manufacturing Practices for health control of the functioning, dispensation and selling of products and the provision of pharmaceutical services in pharmacies and drug retailers.

These resolutions apply to all pharmacies and drug retailers located in Brazilian territory, including public pharmacies, medicine posts and mobile units. Some medications require control of dispensation and sale. The pharmacist is the party responsible for dispensation of psychotropic medications or those under special control established by Ministerial Order n. 344/1998, and this dispensation should take place only after being authorized following analysis of the doctor's prescription, retention of prescriptions and filling in of the specific books of prescriptions for each classification of drugs.

Anvisa published RDC n. 20/2011⁹³, a rule that governs control of antimicrobial drugs and establishes new and more rigid rules for dispensing of these prod-

⁹¹ Brasil. (1999, 22 de julho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 328. Dispõe sobre requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias. *Diário Oficial da União*, (141-E), 14-35, de 26 de julho de 1999, Seção 1.

⁹² Brasil. (2012, 26 de julho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 41. Altera Resolução RDC N° 44, de 17 de agosto de 2009, que 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, e revoga a Instrução Normativa IN n° 10, de 17 de agosto de 2009. *Diário Oficial da União*, (145), 59, de 27 de julho de 2012. Retrieved from <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=59&data=27/07/2012>

⁹³ Brasil. (2011, 05 de maio). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 20. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. *Diário Oficial da União*, (87), 39-41, de 09 de maio de 2011, Seção 1.

ucts, not only in pharmacies and drug retailers, as was the case in the original version of the Resolution, but also in public pharmacies, with the objective of avoiding inappropriate use of these drugs.

According to RDC n. 20/2011, antimicrobial drugs may only be dispensed with retention of the second copy of the prescription, and the person dispensing (the pharmacist) may not accept prescriptions that are later than the period of validity established in the resolution. The prescription may be issued only once, and in obedience to the form prescribed for the treatment, including sale in fractional parts, if necessary. As to the specific procedure, the RDC lays down that at the moment of dispensing, the two copies of the prescription must contain the date of the dispensation, the quantity administered and the signature of pharmacists proving the prescription was filled, on the back of the prescription.

7.6. Traceability of drugs

All and every drug prepared, produced, dispensed or sold on Brazilian territory will be managed through the National Drug Control System (original in Portuguese: Sistema Nacional de Controle de Medicamentos – SNCM) created by Law n. 11.903/2009⁹⁴. Its rules are the result of the consolidation of research carried out jointly by the Inter-institutional Work Group, comprising representatives of the Ministries of Health, Justice, Development, Industry and Foreign Trade, and Anvisa itself.

The tracing of drugs was regulated also by RDC n. 59/2009⁹⁵, which was created to enable traceability of the whole chain of pharmaceutical products using technology to capture, store and transmit electronic data. That RDC was subsequently revoked by RDC n. 54/2013⁹⁶. Under the new rule, all the pharmaceutical product companies are responsible for the formation of a Unique Drugs Identifier (original in Portuguese: Identificador Único de Medicamentos – IUM),

⁹⁴ Brasil. (200a, 14 de janeiro). Lei n° 11.903. Dispõe sobre o rastreamento da produção e do consumo de medicamentos por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados. *Diário Oficial da União*, (10), 1, de 15 de janeiro de 2009, Seção 1.

⁹⁵ Brasil. (2009, 24 de novembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 59. Dispõe sobre a implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos e definição dos mecanismos para rastreamento de medicamentos, por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (225), 58-59, de 25 de novembro de 2009, Seção 1.

⁹⁶ Brasil. (2013, 10 de dezembro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n° 54. Dispõe sobre a implantação do sistema nacional de controle de medicamentos e os mecanismos e procedimentos para rastreamento de medicamentos na cadeia dos produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (240), 76-77, de 11 de dezembro de 2013, Seção 1.

to be placed on the packaging of all pharmaceutical products made available in the country. Each number will correspond to a two-dimensional barcode, which will make possible the identification of the drug's packaging box by data capture, irregularities such as falsification, adulteration and smuggling of drugs, and also spread of illegal sales.

The law that created the SNCM established a period of three years for its implementation. However, it is not yet active. In January of this year, after innumerable discussions through public hearings, a consensus was reached on the period for implementation of the tracing system, of up to two years, in at least three lots of drugs manufactured by each manufacturing company in Brazil. To facilitate progress on these issues, Ministerial Order n. 176/2014⁹⁷ created the Implementation Management Committee of the SNCM, a management committee specifically delegated by Anvisa to manage and implement the tracing of pharmaceutical products. This is a body with decision power, able to decide the principal technical criteria for the operation of SNCM, promote coordination of the sectors involved, and cooperate in promotion of the information that is basic to implementation of the SCNM, with restrictions applying to those not clarified by the specific resolution.

8. Health inspection and infringements

The regulation by the state includes, as well as the establishment of rules for the practice of certain activities, the organization of inspection services to ascertain whether the rules are being obeyed and, if they are not, taking of the appropriate measures to force compliance with the rules that have been set.

Regulation of drugs and medications in Brazil covers: the preparation of regulatory rules relating to health; inspection of compliance with health duties; and application of sanctions in the event of non-compliance with the health legislation. The state regulation includes, thus, the possibility of the State restraining individual rights and liberties for the purpose of ensuring compliance with the law and punishing those that violate the health rules.

8.1. Inspection

Decree n. 8.077/2013 establishes, in its Article 13, the activities of control and monitoring, and prerogatives of the inspectors that are inherent to those activities:

⁹⁷ Brasil. (2014, 10 de fevereiro). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Portaria nº 176. Institui no âmbito da Anvisa o Comitê Gestor da Implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos - SNCM e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, (29), 31-32, de 11 de fevereiro de 2014, Seção 1.

Article 13. Agents in the service of health oversight, in their activities of control and monitoring, shall have, among others, the following attributions and prerogatives:

I - free access to the locations where the activities subject to health control, specified in Art. 2 of this Decree, take place, at any phase, and to the related documents and data;

II – the right to carry out routine inspections, and inspections to ascertain health infringements, and to issue any related notices;

III – the right to collect samples necessary for control or inspection analyses, and to issue any related notices;

IV – the right to check compliance with the health and hygiene conditions required from employees in relation to the activities referred to by Art. 2;

V – the right to check the source and the health conditions of products;

VI – the right to prohibit operation, partially or totally – with issuance of the respective public document – of establishments in which an activity specified in Art. 2 of this Decree is carried out, and also to restrict movement of lots of products due to non-compliance with the applicable health legislation;

VII – the right to order and inspect immediate destruction of products in cases where their adulteration or deterioration is flagrant and to apprehend or prevent movement of the remainder of the lot; and

VIII – the right to open and rule on an administrative proceeding, as provided for by Law 6437 of August 20, 1977.

The exercise of these activities is divided between the federal entities, in contrast to the registration of drugs, in which the competency for exercise of the activities of grant belongs to the Nation.

Federal Law n. 5.991/1973 lays down that it shall be incumbent upon the States and Municipalities to inspect establishments for the purpose of verifying their conditions of licensing and operation.

Law n. 6.360/1976 specifies in its Article 69 that the competency between the federal entities shall be divided as follows:

(a) The competency belongs with the federal health body when the product is in transit between units of the federation, by inland watercourse, lake, sea, or air means of transport that are under the control of federal bodies; when it is an imported or exported product; when it is a case of collection of samples for analysis of prior control and inspection;

(b) The States, Territories and the Federal District have the competency: for products that are manufactured or delivered to consumption in their respective area; in relation to industrial or commercial establishments, facilities or equipment; in relation to transport on roads, watercourses or lakes in the area of their jurisdiction; and in cases of collection of samples for inspection analysis.

Ministerial Order n. 399/2006 of the Health Ministry, which created the National Health Pact, established the Municipalities as the entity privileged with “assuming the management and execution of actions of inspection in health carried out in the local area, including actions of epidemiological, health and environmental supervision, in accordance with the rules in force and established agreements”.

Indeed, considering the legislation above and the decentralization proposed by Ministerial Order n. 399/2006, it is concluded that the activities of inspection are carried out principally by the federated bodies – the municipal and state entities. On this question, Lucchese (2006, p. 39), states that it is the local individual-state component of the Brazilian system of surveillance (SNVS) that executes the principal actions of inspection of the national system, as well as technical cooperation between municipalities. The latter, in turn, are responsible for the execution of local actions of inspection, in accordance with their scale and technical capacity.

However, the federal sphere still retains inspection activities. Within its institutional structure, Anvisa has the General Management Department for Inspection, Monitoring of Quality, Control and Inspection of Inputs, Drugs and Products, and Advertising (original in Portuguese: Gerência-Geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos e Produtos, Propaganda e Publicidade – GGIMP). This body, created by

Ministerial Order n. 937/2012⁹⁸, is responsible for carrying out of inspections throughout the whole of the production chain of drugs, especially those produced on production lines.

Among the competencies of the GGIMP are the power to propose, to the Collegiate Director Board of Anvisa, the concession, repeal or alteration of licenses to function, and certificates for GMP Control, Distribution and Storage; arrangement of the means necessary for monitoring of quality and inspection of drugs (among other products) and also of advertising of products subject to health supervision; and the coordination of the activities of observing and finding infringements of the health supervision legislation and opening of administrative proceedings to ascertain infringements of the federal health legislation, within its area of competence. From the description of these activities, it is seen that the GGIMP retains a role of promoter, but not of executor, of actions of inspection.

As well as the GGIMP, Notivisa, a pharmacovigilance information system already introduced, is also used as an instrument of inspection, through the receipt of accusations.

Although it may appear that this distribution of competencies is organized in a harmonious way, it is necessary to observe that there is a superimposition of inspection actions, which can lead to a certain confusion for the establishments that are inspected. Further, due to the differing technical and financial conditions of the federated entities, the actions of inspection may be distributed unequally, so that some municipalities with less resources may lack personnel or financial support to carry out their attributions.

In any event, if any irregularities are found during an inspection, and notice is served on the establishment, the process of application of penalties for infringement of health rules is begun.

8.2. Health infractions, criminal infractions and unlawful acts under civil law applied to drugs and medications in Brazil

Infractions involving production, importation and dispensation of drugs produce consequences in the penal sphere, in the civil sphere and in the administrative (health) sphere.

⁹⁸ Brasil. (2012, 18 de junho). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Portaria nº 937. Altera a Portaria nº 354, de 11 de agosto de 2006, que aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *Diário Oficial da União*, (117), p. 47-48, de 19 de junho de 2012, Seção 1.

Those in the criminal area are specified in: Decree-Law n. 2.848/1940⁹⁹ (the Penal Code), which allocates a section (a “Title”) of its text to crimes against public health; Law n. 11.343/2006, which deals with the use of drugs; and Law n. 8.078/1990 (the Consumer Code), which also provides for penalties for conducts relating to advertising and information in relation to drugs.

The crimes of the Penal Code related to drugs are expressed in articles 273 to 278. They are the crimes of falsification, corruption, adulteration or alteration of a product which is destined for therapeutic or medicinal purposes; employment of a prohibited process or of a forbidden substance; sale of a product or substance in the conditions of the two previous articles; handling of a substance the purpose of which is for falsification; and handling of other substances that are dangerous to public health.

Federal Law n. 11.343/2006, which deals specifically with “substances or products capable of causing dependency” (Article 1, single paragraph), prohibits the handling or manufacture of drugs without authorization or not in accordance with a provision of law or regulation.

The Consumer Code, in turn, presents the penal infractions relating to the use of advertising of pharmaceutical products. Articles 63 and 64 of the Code punish the absence of ostensible phrases or signs, and omission to the competent authorities of information about the dangerous or harmful nature of products. The penalty varies from imprisonment for six months to one year, and a fine.

Article 66 of this Code punishes, with three months to one year of imprisonment, any person who makes a false or misleading statement, or omits information about the characteristic nature, quality, quantity, safety, performance, durability, price or guarantee of a product. A person who sponsors supply offered in misleading terms is subject to the same penalties.

Since the Consumer Defense Code requires all advertising to present scientific support, it punishes, in its Article 69, anyone who organizes “the factual, technical or scientific data that provide the base for the advertising”. The penalty is imprisonment, from one to six months, or a fine. There are also criminal categories for abusive or misleading advertising, which have been dealt with above in the item on advertising.

Due to their nature, such infractions are investigated and established by a police authority, although the health or consumer protection¹⁰⁰ authority

⁹⁹ Brasil. (1940, 31 de dezembro). Decreto-lei n° 2.848. Código Penal. *Diário Oficial da União*. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del2848.htm

¹⁰⁰In Brazil there is the Consumer Protection and Defense Foundation (Procon) the purpose of which is to represent consumers’ interests.

may verify the occurrence of the crime and inform the police authority, and the application of penalties is carried out by the courts, involving fine, or imprisonment, or both.

Infringements of a health nature, in turn, are provided for: by Law n. 6.360/1976, in its articles 62 to 67; in Law n. 6.437/1977¹⁰¹; in Article 10 of Law n. 9.782/1999, which created Anvisa; and in Law n. 11.105/2005¹⁰².

Law n. 6.437/1977 establishes punishment of health infractions, which can vary from light to serious and extremely serious, in accordance with the infraction, and the quantity of attenuating or aggravating circumstances. The possible penalties are specified in its Article 2: warning; fine; apprehension of the product; destruction of the product; prohibition of access to the product; suspension of sales and/or manufacture of product; cancellation of product registry; partial or total prohibition of access to or operation of the establishment; prohibition on advertising; cancellation of the company's authorization to operate; cancellation of the establishment's license to trade; intervention in the establishment that receives public funds from any sphere; imposition of a rectifying message; and suspension of advertising.

A health infringement gives rise to a series of punitive government reactions, which are often in more than one field (health, criminal or civil).

In the case of an administrative health proceeding, during the inspection, when an irregularity is found, the fiscal authority prepares an infringement notice to put the event on record and begin the process. When an irregularity is found, application of the penalty takes place only after completion of the process in which a conviction judgment takes place. The health administrative proceeding has its own rules, specified in Law n. 6.437/1977, but it is governed by the principles of administrative proceedings, such as the principle of official procedure, full defense, right of reply, the principle of motive, and the principle of plurality of instances (Lima e Costa, 2009).

¹⁰¹ Brasil. (1977, 20 de agosto). Lei nº 6.437. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 24 de agosto de 1977. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16437.htm

¹⁰² Brasil. (2005, 24 de março). Lei nº 11.105. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 10 do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei no 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória no 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 50, 60, 70, 80, 90, 10 e 16 da Lei no 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/11105.htm

Law n. 9.784/1999¹⁰³ complements the rules on administrative proceedings, specifying their manner and time. This law establishes: who may instigate a proceeding (ex-officio by the competent authority or at the request of the interested party); who is an authority responsible for continuing the proceedings (competency created by law or set by delegation); the impediments and suspicions relating to the investigative function; the communication of the acts (always made by post with advice of receipt, telegram or other methods that ensure that the interested party is made aware); the duty of motive incumbent on the Public Administration (every public act must have a motive and must have a strict relationship with the motivation); the general rules on periods of expiry (starting on the day of the official notice, excluding the first day, and including the last); and the provisions for appeals against decisions by hierarchically lower levels.

Unlawful civil acts, in turn, are non-compliances with Law n. 10.406/2002¹⁰⁴ (the Civil Code) and Law n. 8.078/1990 (the Consumer Code) and involve the responsibility (liability) of manufacturers and suppliers. They are founded on the idea that to every duty, there corresponds an obligation, and every obligation corresponds to a responsibility (Brasil, 2006, p. 113). Art. 927 of the Civil Code states that “any person who, by an unlawful act, causes damage to another shall be obliged to make reparation for it”.

From this provision of legislation is born the duty of reparation in the case of material or moral damages arising from violation of a duty, or from the assumption of a risk. The civil liability is personal; it results in an individual obligation upon persons for damages that they cause as a result of an act that was not lawful. The Consumer Code has a section dealing with protection of health and safety, which stipulates that

products and services placed in the consumer market shall not cause risks to the health or safety of consumers, except those considered normal and predictable as a result of their nature and appropriate use, and suppliers are, in every event, obliged to give the necessary and appropriate information in respect thereof.

The Consumer Code also imputes to the manufacturer, the producer and the importer the liability for damages or failings of the product, and also for insuf-

¹⁰³ Brasil. (1999, 29 de janeiro). Lei nº 9.784. Regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal. *Diário Oficial da União*. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19784.htm

¹⁰⁴ Brasil. (2002, 10 de janeiro). Lei 10.406. Institui o Código Civil. *Diário Oficial da União*. Retrieved from http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/10406.htm

ficient information about its use (Article 18). The liability in this case is of a civil nature and may only be imputed through the courts, through establishment of the loss or damage caused to the consumer.

The liability for civil damages may be acted upon: individually, by the consumer, or by the user (when the use of a drug takes place in public health premises); by bodies of the state such as the Federal Public Attorneys or Procon; or by organizations of civil society (non-governmental organizations, civil associations, etc.). Such bodies may sue the party that caused the alleged loss or damage through collective actions (Civil Public Actions, Popular Actions, Collective Actions for mandamus, among others). Brazil has been improving its civil procedure to cover the guardianship of trans-individual interests, and collective legal actions are becoming an increasingly important instrument for mediation of large-scale conflicts.

628

The developments resulting from criminal, administrative and civil infractions complete the cycle of restrictions on individual liberties inherent to the protection against health risk. They underline and strengthen compliance with the health rules, giving them strength.

Like many of the actions of health oversight and control of the drugs market, the punishments arising from court and administrative proceedings are structured in a very fragmented system of rules, which makes their comprehension as a whole difficult. For example, the penal sanctions relating to the handling of pharmaceutical products are expressed in more than three different laws (the Penal Code, the Consumer Code, and Law n. 11.343/2006).

At the same time, it is necessary to recognize that the various different natures of the punishments justify a varied basis of rules. These and other reflections are referred to in the following section, of final considerations.

V. FINAL CONSIDERATIONS

The policy for regulation of drugs and medications in Brazil has a very wide base of rules, and some specificities related to its execution that merit deeper understanding and discussion.

Since the 1988 Federal Constitution, the framework of rules related to these products has grown exponentially. The panorama that orients the rule-making resolutions of Anvisa comprises a large number of federal laws. It becomes very clear that the group of rules of law relating to drugs and medication in Brazil is extremely fragmented. This situation is an obstacle in any attempt to gain a full understanding of the profile of the regulatory policy on pharmaceutical products.

As well as being fragmented, the rules of law that comprise this regulatory panorama are mutually superimposed, rarely indicating their exact applica-

bility clearly. The creation of a new regulatory act for a given matter may or may not repeal the prior act, without, however, expressly mentioning it, which makes the study of the object difficult.

The efforts to improve this regulatory policy should also consider other material aspects, such as the obstacles arising from the federal system and the institutional fragmentation of the execution of the policy. Health Surveillance in Brazil is a federally-shared competency, divided between the federal government, the governments of the States, and the municipalities. The organization of the Brazilian Health Surveillance System has to harmonize the public services that make up the system at all the federal levels. The Health Ministry and Anvisa play a very important role in the coordination of this process.

Another important aspect to be analyzed relates to the different public policies that dialog with each other and orient the policy of regulation of drugs and medications. In Brazil, the universal health system created in 1988 placed Brazil's public health policy in the position of being one of the country's most important policies for development. As a result, it is extremely important that regulation of drugs and medications in Brazil should follow the principles and guidelines put forward by this public health policy.

There is also a need for inter-sectorial approaches to the development of successful health policies, including the policy of regulation of pharmaceutical products. The political and economic fields play an important part in this regulatory policy. Health supervision deals with the various characteristics of the drugs and medications sold in the country, inspecting not only the quality, efficacy and safety of the products, but also the dispensation, price, advertising, importation and exportation of pharmaceutical products.

Finally, the regulatory policy for drugs and medications in the country also needs to enter into a more successful dialog with the international regulatory policies for these products. In today's globalized world it is difficult to organize an effective regulatory environment without taking into consideration the experiences of regulations established by multilateral international organizations and by other countries.

The objective of this paper is to offer a broad introduction to the Brazilian Policy on Regulation of Drugs and Medications, presenting the reader with the bases of the regulation currently in force, so as to enable the development of deeper discussions on Brazilian policies, or on the strategic lines of the existing regulation, with a view to its permanent improvement.

References

- Acquaviva, M.C. (2010). *Teoria geral do Estado*. 3. ed. Barueri, SP: Manole, 2010.
- Atik, J., Lidgard, H.H. (2007). Embracing price discrimination: TRIPS and the suppression of parallel trade in pharmaceuticals. *Loyola-LA Legal Studies Paper*, (8), Jan.
- Bandeira de Mello, C.M. (2008). *Curso de direito administrativo*. 26. ed. São Paulo, Malheiros Ed.
- Brasil. (2000). *Relatório da CPI de medicamentos*. Relator: Deputado Ney Lopes. Retrieved from http://www.crf-mt.org.br/arqs/materia/1362_a.pdf
- _____. (2006). Ministério da Saúde. *Manual de direito sanitário com enfoque na vigilância em Saúde*. Brasília, Ministério da Saúde. Retrieved from http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_direito_sanitario.pdf
- Bucci, Maria Paula Dallari. Políticas públicas e direito administrativo. *Revista de Informação Legislativa*. Brasília a. 34, n. 133, p. 89-98, jan./mar. 1997. Retrieved from http://ftp.unisc.br/portal/upload/com_arquivo/politicas_publicas_e_direito_administrativo.pdf
- Carvalho, Ana C. B., Balbino, Evelin E., & Maciel, Artur. (2008). Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18 (2), 314-319. Retrieved from <http://www.scielo.br/cgi-bin/wxis.exe/iah/?IsisScript=iah/iah.xis&base=article^dlibrary&format=iso.pft&lang=p&nextAction=lnk&indexSearch=AU&exprSearch=Maciel,%20Artur>
- Cerqueira, D.M. (2011). *Legislação e normatização dos medicamentos biológicos no Brasil*. 41 slides. Slides generated by PowerPoint Software. Retrieved from <http://pt.slideshare.net/espacogirassol/apresentao-a-regulao-brasileira-de-produtos-biologicos-03-2011>
- Conselho Nacional de Saúde. *Comissões do Conselho Nacional de Saúde*. Retrieved from http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/index.html
- Dallari, D. A. (2006). Normas gerais sobre saúde: Cabimento e limitações. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Programa Nacional de Controle da Dengue: amparo legal à execução das ações de campo – imóveis fechados, abandonados ou com acesso não permitido pelo morador*. 2. ed. Brasília/DF: Ministério da Saúde.
- De Deus, F. J. T., De Sá, P. F. G. (2011). *Evolução da normatização de boas práticas de fabricação (bpf) e o seu impacto na qualidade de medicamentos comercializados no Brasil*. Coordenação de Pós-graduação em Lato Sensu da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia. Retrieved from <http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/FERNANDO%20JUSTINO%20TORRES%20DE%20DEUS.pdf>
- De Seta, M.H. (2007). *A construção do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária: uma análise das relações intergovernamentais na perspectiva o federalismo*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

- Dutra, V.C. (2011). *Boas práticas de fabricação de medicamentos*. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro – REDETEC. Rio de Janeiro. Retrieved from <http://sbrt.ibict.br/dossie-tecnico/downloadsDT/NTYoNw==>
- Epstein, R.A., Scott, Kieff F. (2011). Questioning the Frequency and Wisdom of Compulsory Licensing for Pharmaceutical Patents. *University of Chicago Law Review*, (78), 71.
- Gelder, A.V. Et Stevens, P. (2010). *The compulsory license red herring*. London: International Policy Network, November.
- Godoy, M.R, Oliveira, A.L.R, & Câmara, M.R.G. (2004). *O controle de preços na indústria farmacêutica no Brasil*. Fortaleza, Escritório Técnico de Estudos Econômicos do Nordeste. Retrieved from <http://www.bnb.gov.br/content/aplicacao/ETENE/Anais/docs/2004-o-controle-.pdf>
- Kornis, G.E.M., Braga, M.H., Fagundes, M., & Baumgratz De Paula, P.A. (2011). A regulação em Saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008. *Revista de Saúde Coletiva*, (21), 1077-1101.
- Lima, Y.O.R, Costa, E.A. (2009). O processo administrativo no âmbito da vigilância sanitária. In Costa, E.A., (Org.), *Vigilância Sanitária: temas para debate* [online]. Salvador: EDUFBA, 237 p. Retrieved from <http://books.scielo.org/id/6bmrk/pdf/costa-9788523208813-11.pdf>
- Lucchese, Geraldo. (2006). A vigilância Sanitária no Sistema Único de Saúde. In DE Seta, M. H., Pepe, V.L.E., & Oliveira, G.O (Org.), *Gestão e vigilância sanitária: modos atuais do pensar e fazer*. Rio de Janeiro, Fiocruz.
- Machado, A.F.P et al. (2011). Medical devices registration by ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). *Clinics* (online), 66 (6), 1095-1096. Retrieved from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322011000600029&lng=en&nrm=iso
- Mendes, G.; Branco, P. (2013). *Curso de direito constitucional*. 8. ed. São Paulo: Saraiva.
- Mendes, M.C.P, Pinheiro, R.O., Avelar, K.E.S., Teixeira, J.L., & Silva, G.M.S. (2008). História da farmacovigilância no Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia*, 89 (3), 246-251. Retrieved from http://www.eurotrials.com/wp-content/uploads/2011/04/publicacao_ficheiro_154_1.pdf
- Mendonça, L.G, Leite, S.Q.M. (2007). Uso de desenho animado como estratégia de ensino de Boas Práticas de Fabricação em Farmácia para educação profissional técnica de nível médio In Encontro Nacional de Pesquisadores em Ensino de Ciências, 6, 2007, Florianópolis. *Anais do VI Encontro Nacional de Pesquisadores em Ensino de Ciências*. Florianópolis: UFSC. Retrieved from <http://www.nutes.ufrj.br/abrapec/vienpec/CR2/p1011.pdf>
- Menell P, Scotchmer, S. (2005 June). Intellectual property. *UC Berkeley Public Law Research Paper*, (741724).

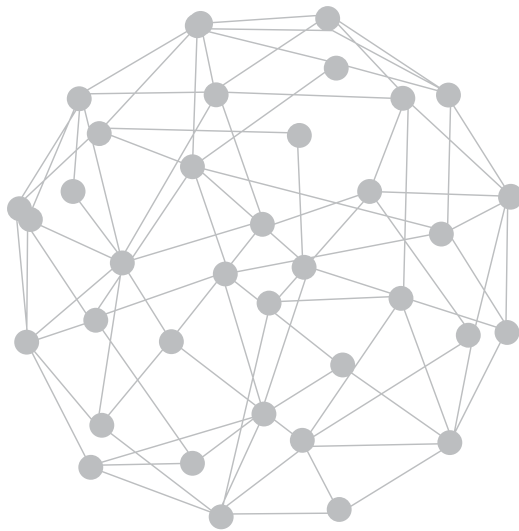
- Nishioka, S.A., Sá, P.F.G. (2006). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (online), 52 (1), 60-62.
- Bermudez, J.A.Z., Oliveira, M.A., Chaves, G.C. (2004). Brazilian intellectual property legislation. In Bermudez, Oliveira. *Intellectual property in the context of the WTO TRIPS Agreement: challenges for public health*. WHO/PAHO Collaborating Center for Pharmaceutical Policies. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.
- Oliveira, E. A., Labra, M. E. & Bermudez, J. (2006, Nov.). A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cadernos de Saúde Pública*, 22 (11), Nov. Retrieved from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So102-311X2006001100012&lng=en&nrm=iso
- Oliveira, J.R., Xavier, R.M.F. & Santos Júnior, A.F. (2013, Out./Dez). Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 22(4), 671-678.
- OMS - Organização Mundial da Saúde. (2002). *The uppsala monitoring centre. The importance of pharmacovigilance*. Safety Monitoring of medicinal products. Retrieved from <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>
- Piovesan, M.F. (2002). *A construção política da Agência Nacional de Vigilância sanitária*. 2002. Dissertação de Mestrado em Ciências, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
- _____, M.F., Labra, M.E. (2007). Institutional change and political decision-making in the creation of the Brazilian National Health Surveillance Agency. *Cadernos de Saúde Pública*, 23(6), 1373-1382.
- Quental, C; Salles Filho, S. (2006). Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 9 (4), 408-424. Retrieved from <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v9n4/01.pdf>
- Rapkiewicz, J. C., Grobel. R., & Freitas, E.C.T. (2012, Nov./Dez.). Manual para dispensação de medicamentos sujeitos a controle especial. *Boletim do Centro de Informação sobre Medicamentos*, (4), 24-35. Retrieved from http://www.crf-pr.org.br/uploads/noticia/9602/boletim_informativo.pdf
- Rocha, C.L.A. (1997). *República e Federação no Brasil: traços constitucionais da organização política brasileira*. Belo Horizonte, Del Rey.
- Rosina, M.S.G., Wang, D.W.L., & Campos, T.N. (2010). Access to medicines: pharmaceutical patents and the right to health. In SHAVER, L. *Access to knowledge in Brazil: New Research on Intellectual Property, Innovation and Development*, Bloomsbury Academy.
- Shadlen, K. (2011, June). The political contradictions of incremental innovation: lessons from pharmaceutical patent examination in Brazil. *Politics & Society*, (39), 143-174.
- Silva, G.H.T. (2006). Regulação sanitária no Brasil: Singularidades, avanços e desafios. In: Proença, J.D., Costa, P.V., & Montagner, P. (Org.), *Desafios da regulação no Brasil*.

Brasília-DF: ENAP. Retrieved from http://portal.Anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ae2bbd00474593a19b70df3fbc4c6735/livro_desafios_regulacao.pdf?MOD=AJPERES

Sykes, A.O. (2002, Feb.). TRIPs, Pharmaceuticals, developing countries, and the Doha "Solution". *Chicago Law & Economics, Olin Working Paper*, (140).

Velásquez, G., Boulet, P. (1999). *Globalization and access to drugs*. Perspectives on the WTO/TRIPs Agreement. Health Economics and Drugs DAP Series No. 7, Revised. Geneva: WHO.

Vieira, F.S. (2010, Fev.). Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 27 (2). Retrieved from http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000200010&lng=pt&nrm=iso



Esta obra foi composta com as famílias tipográficas:
Thesis Serif, Gill Sans e Avant Garde.

Miolo impresso sobre suporte Pólen 70g/m².

Capa impressa sobre suporte Duo Design 300g/m².