

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Adriana Esteves Cavalcante Zenni

**O CENÁRIO DAS EXPORTAÇÕES E OS ASPECTOS
REGULATÓRIOS PARA INTRODUÇÃO DE
MEDICAMENTOS NA COMUNIDADE EUROPÉIA**

Florianópolis

2011

Adriana Esteves Cavalcante Zenni

**O CENÁRIO DAS EXPORTAÇÕES E OS ASPECTOS
REGULATÓRIOS PARA INTRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS
NA COMUNIDADE EUROPÉIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. João Batista Calixto

Florianópolis

2011

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

Z54c Zenni, Adriana Esteves Cavalcante
O cenário das exportações e os aspectos regulatórios para a introdução de medicamentos na Comunidade Européia [dissertação] Adriana Esteves Cavalcante Zenni ; orientador, João Batista Calixto. - Florianópolis, SC 2011.
114 p.: grafs., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

Inclui referências

1. Farmacologia. 2. Exportação - Europa. 3. Política farmacêutica - Europa. I. Calixto, João Batista. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

CDU 615

“A adequação efetiva de um produto ao uso é um
processo gradativo,
o envolvimento de todos no esforço pela qualidade
é um processo evolutivo por excelência”.
(Paladini, 2000)

“Mais importante do que tratar homens doentes
cumpre zelar por sua saúde”.
(Gilbreth, 1995)

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABIQUIFI:** Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos
- ABNT:** Associação Brasileira de Normas Técnicas
- AEAM:** Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos
- ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ATC:** Código Anatômico Terapêutico Químico
- BPF:** Boas Práticas de fabricação
- CE:** Comunidade Européia
- CEF:** Comitê das Especialidades Farmacêuticas
- cGMP:** *current Good Manufacturing Practices*
- DCI:** Denominação Comum Internacional
- DTC:** Documento Técnico Comum
- EC:** *European Comission* – Comissão Européia
- ECU:** *European Currency Unit* - Unidade de Conta Européia
- EMA:** *European Medicines Agency*
- FDA:** *Food and Drugs Administration*
- FFDCA:** *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*
- GMP:** *Good Manufacturing Practices* ou Boas Práticas de Fabricação
- MEDICAMENTO GENÉRICO:** medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência e cuja bioequivalência com este último tenha sido demonstrada por estudos adequados de biodisponibilidade.
- MEDICAMENTO ÓRFÃO:** medicamento utilizado no tratamento de doenças raras.
- MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA:** medicamento autorizado, nos termos do artigo 6º, em conformidade com o disposto no artigo 8º da Diretiva 2001/83 (CE).
- MS:** Ministério da Saúde
- NCM:** Nomenclatura Comum do Mercosul
- NEQ:** Novas entidades químicas
- OCDE:** Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Econômico
- OMC:** Organização Mundial do Comércio
- PNIFF:** Programa Nacional de Inspeção na Indústria Farmacêutica e Farmoquímica
- POP:** Procedimento Operacional Padrão
- RDC:** Resolução da Diretoria Colegiada

SNFM: Serviço Nacional de Fiscalização de Medicamento

SINDUSFARMA: Sindicato das Indústrias Farmacêuticas

SSP: Secretaria de Saúde Pública

OMS: Organização Mundial da Saúde

VISA: Vigilância Sanitária

RESUMO

O mercado farmacêutico brasileiro está cada vez mais competitivo com a entrada de novas indústrias e novos medicamentos. Com o intuito de expandir os negócios, as indústrias nacionais almejam seu crescimento pela comercialização de seus produtos em outros países. Para que os esforços sejam corretamente direcionados existe a necessidade de fazer uma análise criteriosa de quais mercados são promissores, já que em 2010 a balança comercial da cadeia farmacêutica apresentou um déficit que foi em média 0,5% de exportações contra 3% de importações de produtos farmacêuticos. No cenário mundial, a Comunidade Européia é um mercado muito atrativo para a indústria farmacêutica brasileira, pois não apresenta um alto grau de competição e os esforços locais em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos têm crescido a taxas insuficientes para manutenção de estratégias competitivas mais ofensivas. Para tanto, as indústrias brasileiras se deparam com barreiras regulatórias internacionais nem sempre esclarecidas que possam conduzir o setor com maior facilidade no alcance de seus objetivos. O respectivo estudo foi conduzido para elucidar o mercado promissor de investimento e aclarar as questões regulatórias.

Palavras-chave: Exportação, Europa, Guia Orientativo.

ABSTRACT

The Brazilian pharmaceutical market is increasingly competitive with the entry of new industries and new medicines. In order to expand business, domestic industries crave its growth by marketing its products in other countries. To properly direct the efforts, there is a need of careful analysis of which markets are promising, since in 2010 the pharmaceutical trade balance showed a deficit that was on average 0.5% of imports against 3% of exports of pharmaceutical goods. Globally, we have the European Community a very attractive market for the Brazilian pharmaceutical industry, because it does not have a high degree of competition and local efforts in research and development of new products have grown at rates insufficient to maintain more offensive competitive strategies. For this reason, the Brazilian industries are faced with international regulatory barriers that are not always well explained and may lead the industry with greater ease in achieving its goals. The study was conducted to elucidate the promising market for investment and clarify the regulatory issues.

Key-words: Exportation, Europe, Orientation Guide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exportações brasileiras de insumos farmacêuticos.....	17
Figura 2: Exportações brasileiras de medicamentos	18
Figura 3: Situação da balança comercial da cadeia farmacêutica.....	21
Figura 4: Evolução do mercado de genéricos no Brasil (Jan.-Dez., 2010)	46
Figura 5: Cadeia produtiva farmacêutica – importações e exportações de medicamentos e insumos farmacêuticos.....	53
Figura 6: Mercado Farmacêutico Brasil.....	54
Figura 7: Importações brasileiras de insumos farmacêuticos.....	55
Figura 8: Importações brasileiras de medicamentos	55
Figura 9: Participação percentual das Exportações de produtos Farmacêuticos.....	56
Figura 10: Participação percentual das Importações de Produtos Farmacêuticos nas Importações Totais do Brasil – Período: 1997-2010.....	56
Figura 11 - Descrição esquemática do processo de obtenção da autorização de registro.....	83

LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELA 1: Exportações e importações de Farmoquímicos (F) e Adjuvantes farmacotécnicos (AF) – US\$ milhões FOB ...	19
TABELA 2: Exportações e importações de Medicamentos – US\$ milhões FOB	19
TABELA 3: 10 Principais produtos importados, por códigos específicos da TEC – US\$ milhões FOB	20
TABELA 4: Top 20 – As 20 maiores indústrias de medicamentos do Mundo	48
TABELA 5: Participação dos Genéricos no mercado farmacêutico em outros Países	51
TABELA 6: Brasil Top 10 – As principais empresas farmacêuticas do país ...	51
TABELA 7: Brasil Top 10 – Principais produtos comercializados	52
QUADRO 1: Documento Técnico Geral (CTD) para Registro e Medicamentos na EMEA.....	75
QUADRO 2: Algumas características do processo de registro de medicamentos na EMEA e ANVISA.....	96

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
1.2 OBJETIVOS E METAS.....	23
1.2.1 Objetivos	23
1.2.2 Meta.....	23
1.2.3 Metodologia	23
2 BREVE HISTÓRIA DA ORIGEM DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL E DO SURGIMENTO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	26
2.1 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA E OS MEDICAMENTOS GENÉRICOS	38
3 O MERCADO FARMACÊUTICO MUNDIAL, CARACTERÍSTICAS E MUDANÇAS	48
3.1 O MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO	51
3.2 OS REFLEXOS DO SETOR NO COMÉRCIO MUNDIAL.....	54
4 O SURGIMENTO DA UNIÃO EUROPÉIA E OS TRATADOS INSTITUCIONAIS	60
4.1 A IMPORTÂNCIA DA UNIÃO EUROPÉIA PARA A POLÍTICA MUNDIAL E SUAS RELAÇÕES COM O BRASIL E O MERCOSUL	61
4.2 A QUESTÃO DA SAÚDE NA COMUNIDADE EUROPÉIA.....	63
4.3 EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMEA (UNIÃO EUROPÉIA).....	64
4.3.1 Procedimentos para a Concessão da Autorização de Comercialização de Medicamentos	68
4.3.1.1 <i>Procedimento Centralizado</i>	78
4.3.1.2 <i>Procedimento de Reconhecimento Mútuo</i>	81
4.3.1.3 <i>Etapas do Processo de Registro de Medicamentos na EMEA</i> ..	82
4.3.1.4 <i>Pagamento de Taxas</i>	84
4.4 PROCEDIMENTOS DE FABRICAÇÃO E IMPORTAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA COMUNIDADE EUROPÉIA	87
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
6 CONCLUSÃO	98
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
ANEXO	110

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A indústria farmacêutica é composta por vários conjuntos de atividades agrupadas de acordo com os diferentes conhecimentos técnicos necessários a sua operação (FURTADO; URIAS, 2009). Tais conjuntos dividem-se em:

- *Pesquisa e desenvolvimento (P&D) de agentes terapêuticos*: compreende a obtenção de novos agentes terapêuticos através de diferentes vias (química, extrativa ou fermentativa), conduzidas ao acaso, por triagem empírica, modificações moleculares ou sínteses planejadas. Envolve a identificação de moléculas-alvo com potencialidade terapêutica, além de uma extensa quantidade de testes e exames *in vitro* e *in vivo*, incluindo os ensaios clínicos em seres humanos (FURTADO; URIAS, 2009).
- *Produção industrial de fármacos (princípios ativos farmacêuticos)*: componentes centrais dos medicamentos, tanto em termos terapêuticos quanto tecnológicos. Essa etapa inicia-se pelo desenvolvimento do processo de produção, tendo em vista a eficiência e a rentabilidade econômica, utilizando-se laboratórios e plantas-piloto para definição dos parâmetros ótimos e a elaboração do projeto de engenharia (FURTADO; URIAS, 2009).
- *Produção de especialidades farmacêuticas*: consiste na elaboração de produtos em diferentes apresentações farmacêuticas (comprimidos, cápsulas, injeções, soluções parenterais, dentre outras). Trata-se de atividade tipicamente de transformação, na qual os fármacos recebem um tratamento físico (trituração, mistura, dissolução, compactação, entre outros), com poucas modificações de suas características químicas (FURTADO; URIAS, 2009).
- *Marketing e distribuição*: pelas características especiais que adquire a propaganda das especialidades farmacêuticas e por necessitar de recursos de linguagem técnica diferenciados, é

considerado um importante estágio da cadeia farmacêutica e como fator de competição da indústria (FURTADO; URIAS, 2009).

Para que a indústria funcione e cumpra com seus objetivos na totalidade, os conjuntos acima citados precisam ter entre si, certa independência técnica-produtiva, o que permite que estas atuem de forma mais ou menos integrada ou desintegrada, de acordo com as necessidades competitivas dos mercados em que atuam, mas restritas ao grau de desenvolvimento econômico e tecnológico dos países onde operam e pelo nível tecnológico relativo que elas já atingiram na geração/utilização dos conhecimentos inerentes a cada estágio (FURTADO; URIAS, 2009).

Desta forma, a abertura do mercado farmacêutico na década de 90, aliada à estabilidade monetária atingida pelo país, promoveu grande desenvolvimento da indústria farmacêutica, através da implantação de novas tecnologias e de novos fármacos que possibilitaram aos consumidores obter melhor qualidade de vida e tranquilidade durante o tratamento.

Tal crescimento foi gerado pelos grandes investimentos nas unidades fabris e, principalmente, pela aprovação pelo senado brasileiro da lei de patentes, em 1996, que propiciou a introdução de novos medicamentos no mercado interno brasileiro. No que se refere às inovações, observa-se que estas estão predominantemente nas mãos das empresas multinacionais, que atuam de forma globalizada, e investem grandes somas em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos.

Diante de tal crescimento, e pela utilização tão difundida e riscos inerentes a saúde, é de primordial importância que a comercialização de medicamentos seja altamente regulamentada, assim como o seu desenvolvimento e produção.

O medicamento é um produto com finalidade profilática, curativa, paliativa ou de fins diagnósticos, com especificidades relevantes concernentes aos componentes farmacoterapêuticos, econômicos, sociais, regulatórios e sanitários. Tais aspectos os condicionam legalmente ao seu registro em órgão regulador a fim de que possa ser realizado o acompanhamento, monitoramento e controle da qualidade, segurança e eficácia no mercado farmacêutico, dado aos aspectos de toxicidade e nocividade à Saúde Pública.

Assim, o registro de um medicamento é o instrumento por meio do qual a autoridade competente em vigilância sanitária no país, no uso

de suas atribuições específicas, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo, sendo que cada país possui um órgão regulamentador responsável pela análise e concessão de tais registros.

No Brasil, a competência legal para a concessão do registro de medicamento, suas alterações, suspensão e cancelamento, são atribuídas ao Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA/MS, atribuições estas concedidas pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 e Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976.

Já nos Estados Unidos, o órgão responsável pela concessão do registro de novos medicamentos é o FDA e na Comunidade Européia, o EMEA. A concessão do registro sanitário do medicamento, ou como é chamado na Comunidade Européia, a Concessão de Introdução de Medicamentos no mercado é o principal controle que estes órgãos possuem para controlar a entrada e a comercialização de medicamentos com qualidade assegurada e garantida.

Além do cumprimento das legislações específicas para a concessão de registros de medicamentos, respeitando-se sua categoria farmacêutica, a indústria farmacêutica deve como requisito essencial para a aprovação de sua solicitação cumprir com as chamadas Boas Práticas de Fabricação e Controle de medicamentos.

Em qualquer parte do mundo, a produção de medicamento está amparada nas normas de Boas Práticas de Fabricação - BPF vigentes no país. Estas estabelecem regras que devem ser seguidas impreterivelmente, regulando desde o desenvolvimento do produto, registro junto ao órgão regulador, passando pelas etapas produtivas do medicamento e ainda envolvendo a fase de comercialização onde este já se encontra disponível no mercado.

As Boas Práticas de Fabricação e Controle são adequações das técnicas operacionais de fabricação aos critérios de segurança e controle exigido para produção, segurança e ambiente. É um conjunto de ações que objetiva especialmente a qualidade, segurança de uso e eficácia nos produtos e serviços. A sigla BPFC engloba uma série de práticas que durante fabricação do produto vai protegê-lo contra danos, contaminações e ainda garantir ao cliente e à sociedade a aquisição de

um medicamento de alta qualidade, confiabilidade e segurança.

A adoção do *current Good Manufacturing Practices* (cGMP), torna-se obrigatório para os laboratórios que buscam viabilizar os planos de exportações e inserção nos países com alta regulamentação, visando o atendimento aos padrões e exigências das agências reguladoras internacionais, como o EMEA ou o FDA.

Em se tratando de exportações, a União Européia é o segundo maior bloco comercial importador de produtos brasileiros, ficando atrás da China, principal parceiro comercial do Brasil desde 2009. Em 2007, as importações de produtos brasileiros chegaram aos US\$ 45 bilhões, representando 0,8% do total importado. Em 2008, o total de importações foi de US\$ 53 bilhões, representando 0,9% do total e em 2009 foram de US\$ 36 bilhões, representando 0,8% do total (BRAZILTRADENET, 2011).

Em 2010, a exportação de medicamentos brasileiros chegou a US\$ 1,101 bilhão, contra US\$ 944 milhões em 2009, um crescimento de 16,6%. Já as exportações de insumos farmacêuticos (farmoquímicos e adjuvantes farmacotécnicos) atingiram US\$ 596,3 milhões em 2010, contra US\$ 441,7 milhões em 2009, registrando um expressivo aumento de 35% (ABIQUIFI, 2011).

Somados, os resultados das exportações das indústrias farmacêuticas e de insumos farmacêuticos o resultado foi de US\$ 1,697 bilhão em 2010, contra US\$ 1,385 bilhão em 2009 (crescimento de 22,5%), montante que revela a grandeza da cadeia farmoquímica-farmacêutica brasileira (ABIQUIFI, 2011).

Tomando como base os números do Ministério do Desenvolvimento, US\$ 1,697 bilhão em exportações em 2010 garante à cadeia farmoquímica-farmacêutica o posto de 14^a maior exportadora brasileira de produtos industriais e de 3^a maior exportadora de produtos industriais de alta tecnologia (ABIQUIFI, 2011).



Figura 1: Exportações brasileiras de insumos farmacêuticos

Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

Exportações brasileiras de medicamentos US\$ FOB Milhões – 2000 a 2010



Figura 2: Exportações brasileiras de medicamentos
Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

Entretanto, em se tratando de importações de medicamentos e insumos farmacêuticos o Brasil, estas ultrapassam em muito o valor das exportações brasileiras. Os laboratórios farmacêuticos nacionais detêm um dos maiores déficits setoriais da indústria brasileira, um resultado que poderá ser ampliado nos próximos anos. A inclusão de novos consumidores de medicamentos com a ascensão social das classes C e D, o envelhecimento da população e o maior diagnóstico de doenças ditas de primeiro mundo como câncer e diabetes poderão aumentar a demanda por remédios e piorar o desempenho da balança comercial da área, caso não sejam ampliados investimentos em inovação e desenvolvimento dos laboratórios (ABIFINA, 2010).

De acordo com Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (Abifina), em 2010, as importações de medicamentos, farmoquímicos e vacinas humanas chegaram a US\$ 6,7 bilhões, alta de 33% frente aos US\$ 5 bilhões em 2009. Já as exportações chegaram a US\$ 1,5 bilhão em 2010, mais 36% em relação aos US\$ 1,1 bilhão do ano anterior. Ou seja, o déficit chegou a US\$ 5,2 bilhões.

TABELA 1: Exportações e importações de Farmoquímicos (F) e Adjuvantes farmacotécnicos (AF) – US\$ milhões FOB

Ano	Produção local estimada			Exportações			Importações		
	F	AF	T	F	AF	T	F	AF	T
2006	424	106	530	221,6	64,4	286,0	1.114,4	41,6	1.156,0
2007	495	121	616	272,6	79,0	351,6	1.600,0	48,6	1.648,6
2008	565	123	688	341,2	80,7	421,9	2.021,6	65,3	2.086,9
2009	600	125	725	359,9	81,8	441,7	2.048,6	59,6	2.108,2
2010	866	139	1.005	514,8	81,5	596,3	2.362,2	59,5	2.421,7

Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

TABELA 2: Exportações e importações de Medicamentos – US\$ milhões FOB

Posição NCM	Exportações					Importações				
	2006	2007	2008	2009	2010	2006	2007	2008	2009	2010
3002	14,2	27,0	31,9	37,9	32,6	656,5	751,4	1.142,8	310,9	2.316,2
3003	4,3	8,3	10,5	11,2	12,2	82,8	73,7	82,6	68,8	99,4
3004	437,6	510,0	768,3	832,5	976,3	1.715,4	2.256,8	2.648,9	2.633,4	3.147,5
3006	13,5	19,2	52,6	63,4	80,4	35,8	34,2	48,3	37,2	52,3
Total	469,6	564,6	863,3	945,0	1.101,5	2.490,5	3.116,1	3.922,7	4.050,3	5.615,5

Na posição 3002 estão, basicamente, os derivados de sangue e as vacinas, retirando-se destas as de uso veterinário. Na posição 3006 foi considerado apenas o código 3006.60.00 (preparações químicas contraceptivas à base de hormônios ou de espermicidas).

Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

TABELA 3: 10 Principais produtos importados, por códigos específicos da TEC – US\$ milhões FOB

2008		2009		2010	
Acetato de alfa-tocoferol	53,6	Acetato de alfa-tocoferol	61,8	Acetato de alfa-tocoferol	65,9
Amoxicilina e seus sais	47,0	Vitamina C	33,2	Acetato de vitamina A	65,9
Vitamina C	39,6	Dipirona	29,3	Insulina	62,0
Acetato de ciproterona	29,0	Amoxicilina e seus sais	28,1	Dipirona	46,2
Ivermectina	23,1	Acetato de ciproterona	26,8	Vitamina C	36,4
Tetraciclina	16,9	Insulina	25,2	Acetato de ciproterona	35,9
Dipirona	16,5	Cetoprofeno	18,9	Amoxicilina e seus sais	35,2
Insulina	16,2	Ivermectina	17,8	Ivermectina	23,9
Brometo de butilescopolamina	15,7	Brometo de butilescopolamina	15,1	Cetoprofeno	19,4
Evonorgestrel	14,2	Levonorgestrel	12,7	Levonorgestrel	17,8

Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

O desequilíbrio entre importações e exportações no setor de saúde é fruto da abertura comercial da década de 1990 e, mais recentemente, do aumento do consumo com a entrada de classes sociais de menor renda no mercado. As indústrias farmacêuticas brasileiras não aguentaram a competição estrangeira e praticamente desapareceram. Além disso, o mercado farmacêutico e de prestação de serviços de saúde vêm crescendo num ritmo muito forte (30% em 2009, por exemplo), e como não há produção nacional, grande parte do setor é alvo de importação (ABIFINA, 2010).

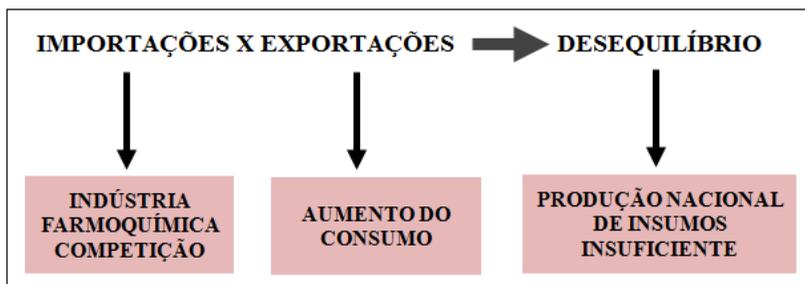


Figura 3: Situação da balança comercial da cadeia farmacêutica

Fonte: Adaptado de Abifina (2010).

O setor farmacêutico é altamente regulamentado, e, por esta razão, sujeito a alta incidência de barreiras técnicas. As regras que compõem o cenário regulatório, seja no Brasil ou nos países desenvolvidos, estão ficando cada vez mais restritas e exigentes, visto que o principal objetivo dos órgãos reguladores é a proteção da saúde humana, haja vista a finalidade institucional da ANVISA:

Promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados.¹

¹ANVISA. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/institucional/anvisa/apresentacao.htm>>. Acesso em: 28 out. 2009.

No Brasil as legislações de Boas Práticas de Fabricação são definidas pela agência reguladora ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária com o intuito de atualizar a RDC 210, de 04 de agosto de 2003, resolução anteriormente em vigor, publicou a Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010.

Trata-se de uma atualização da RDC 210/03, acompanhando o desenvolvimento de novas tecnologias ocorrido nos últimos anos, e a relevância de documentos nacionais e internacionais a respeito do tema. Ainda considerando as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), sobre Certificação de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, objeto do comércio internacional.

Dentro do território brasileiro as regras de Boas Práticas de Fabricação seguidas pelas empresas multinacionais são as mesmas que as da indústria nacional, porém com um diferencial importante: as multinacionais têm a sua empresa matriz predominantemente localizada na Europa e nos Estados Unidos e são elas que determinam as Políticas de Qualidade e os chamados *guidelines* regulatórios e técnicos para a produção dos medicamentos em suas diversas plantas produtivas distribuídas pelos continentes, incluindo aquelas localizadas no Brasil.

Além disso, estes países possuem organizações governamentais e grupos técnicos que harmonizam as normas internacionais predominantes nesta área sendo compilados em um único texto que é adotado e seguido por todas as empresas da localidade.

O perfil do setor normatizador farmacêutico brasileiro tem como conduta absorver as regras anteriormente definidas principalmente pelo FDA, EMEA e OMS para somente depois serem implantadas pelas empresas nacionais. Considerando que as empresas nacionais estão sempre atrasadas na adoção dos critérios técnicos e regulatórios internacionais, tem-se que a empresa multinacional se coloca um passo a frente no avanço do mercado globalizado.

O fato é que as exigências feitas pela legislação brasileira para registro de produtos farmacêuticos não pode ser considerada por uma empresa nacional por ocasião do desenvolvimento de medicamentos para exportação e a problemática está no que as empresas nacionais devem fazer para atender as exigências das legislações internacionais e se manterem competitivas no mercado farmacêutico e expandir seus negócios.

Assim sendo, as indústrias farmacêuticas nacionais possuem um grande desafio: “Adequar a sua política de qualidade, desenvolvimento e registro de medicamentos às normas internacionais e implantá-las

imediatamente”.

1.2 OBJETIVOS E METAS

1.2.1 Objetivos

Frente à problemática referente à falta de métodos e Guias de Orientação que possibilitem as indústrias farmacêuticas nacionais ingressarem no mercado europeu de medicamentos com a obtenção da Autorização de Introdução de Medicamentos no Mercado do Órgão Regulador da União Européia, esta dissertação tem como principal objetivo analisar as principais normas em vigor utilizadas pelo EMEA - *European Medicines Agency* (União Européia) para esse fim.

Como resultado desta análise, tem-se como parte do objetivo principal do trabalho, a elaboração de um Guia Orientativo, uma compilação das principais legislações em vigor na Comunidade Européia a respeito da Concessão da Autorização e Introdução de novos medicamentos neste mercado, a fim de esclarecer e auxiliar a indústria farmacêutica nacional que deseja ingressar no mercado europeu de medicamentos, a obter a Autorização de Introdução de Medicamentos no Mercado do Órgão Regulador da União Européia.

No cenário das exportações, esta dissertação tem como objetivo geral avaliar a situação atual do mercado farmacêutico brasileiro e seu impacto no comércio internacional.

1.2.2 Meta

Dar subsídios para que as indústrias farmacêuticas brasileiras atendam os requisitos regulatórios necessários para obter a Autorização de Introdução de Medicamentos e conseqüentemente ingressarem no Mercado Europeu.

1.2.3 Metodologia

Trata-se de um trabalho dissertativo, realizado através de pesquisa bibliográfica de publicações, textos normativos e legislações regulatórias relativos à regulamentação de registro de medicamentos para uso humano.

As autoridades sanitárias selecionadas para o estudo foram: Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Brasil.

O estudo teve como fontes de dados para a sua realização a pesquisa documental. Foram consultadas às páginas eletrônicas das autoridades regulatórias: <http://www.ema.eu.int> (EMA) e <http://www.anvisa.gov.br> (ANVISA) visando à obtenção de informações oficiais das agências referentes ao processo de registro de medicamentos novos. A pesquisa foi feita também em livros, relatórios, revistas especializadas e em outros tipos de publicação que continham informações relevantes para a discussão do tema.

Como em toda a pesquisa, essa também foi um processo de construção, especialmente devido ao tema escolhido. São escassos os textos, artigos e livros sobre Vigilância Sanitária e principalmente sobre a regulamentação sanitária a que ficam sujeitos os fabricantes de medicamentos, tanto no Brasil quanto em qualquer outro país.

São raríssimos os autores que a estudam sob o olhar do fabricante de medicamentos e praticamente inexistem os que abordam todos os processos pelo qual passa o desenvolvimento de um medicamento até o seu registro e posterior comercialização, seja a nível nacional ou internacional.

Buscando conformar um marco teórico de referência geral para a análise do processo de desenvolvimento e registro internacional do medicamento, privilegiou-se a pesquisa sob o ponto de vista de autores como Bermudez (1995), Fiocchi e Miguel (2003), Furtado e Urias (2010), Hasenclever (2004), Mello (2002), Moretto (2001), Quental (2008), Rascop (2006), Ribeiro (2000), Silveira (2006).

Além destes autores, fez-se uma varredura nas legislações que regem o registro de medicamentos na União Europeia, de onde foram compiladas as informações e tópicos mais significativos a respeito deste tema. Estas legislações foram acessadas no site do EMA, de onde também foi retirada a maior parte das informações referente ao registro de medicamentos na Comunidade Europeia.

A legislação sanitária brasileira foi também consultada no intuito de se realizarem algumas comparações no que diz respeito às exigências feitas aos fabricantes de medicamentos pela Agência Brasileira e pela Agência Européia a fim de verificar se, o cumprimento das normas brasileiras seria suficiente para que tais indústrias conseguissem fabricar medicamentos com os níveis de qualidade satisfatórios para outras Agências reguladoras, no caso deste trabalho a EMEA.

Quanto ao referencial sobre Vigilância Sanitária no Brasil, foram fundamentais os trabalhos de Barros (2007), Bodstein (2000), Costa (1999), Oliveiras (1999), Rozenfeld (Org., 2000) e Lucchese (2001), dentre outros, que permitiram o delineamento histórico e técnico do tema e serviram também como fontes na reconstrução dos eventos que levaram à criação da ANVISA e ao contexto político do período.

Para tratar do surgimento da Comunidade Européia foram utilizados os trabalhos de autores como Duarte (2008), Saba (2002), Soares (2009), que tão bem analisaram em seus trabalhos os tratados institucionais que foram decisivos na criação da Comunidade Européia. E ainda, autores como Boniolo (2004), Cabral (2011), Pestana (2002) que trataram das relações da Comunidade Européia com os países do Mercosul.

Para versar sobre o surgimento da EMEA, buscou-se o referencial tratado no trabalho de autores como Barros (2004), Garattini e Bertelle (2004), além de toda a legislação disponível no site da EMEA sobre o referido assunto.

Ainda, importantes informações a respeito do mercado farmacêutico brasileiro e internacional foram retiradas dos sites de entidades que buscam acompanhar o perfil de importações e exportações de medicamentos e matéria-prima. Dentre eles destaca-se o IMS Health, Pró-Genéricos e a Contractpharma.

Com as abordagens dos capítulos, buscou-se contribuir para a reconstituição e análise da construção política das normas de Vigilância Sanitária que são utilizadas hoje pelos fabricantes de medicamentos a fim de garantir sua qualidade e segurança.

Privilegiou-se a metodologia de análise das legislações em vigor no Brasil e nos países da Comunidade Européia, por constituir em objeto ainda pouco explorado para a compreensão destas normas e a correta aplicação na indústria farmacêutica.

Como tudo, ou quase tudo, que acontece nos trabalhos de análise de leis, decretos e regulamentações, este trabalho baseia-se no entendimento obtido quando da leitura e análise das referidas legislações. Estas são continuamente reformuladas no caminho da

criação de políticas de qualidade e segurança de medicamentos enfrentados atualmente e frente ao surgimento de novos fatos e tecnologias que afetem diretamente o desenvolvimento e a fabricação de medicamentos.

Assim, algumas questões e discussões ficaram em aberto, esperando que futuras pesquisas acompanhem os desdobramentos da implementação de uma política de qualidade tão importante e uniforme na cadeia dos medicamentos substanciada em legislações fortalecidas pelas Agências reguladoras, tanto nacionais quanto internacionais.

2 BREVE HISTÓRIA DA ORIGEM DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL E DO SURGIMENTO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Ao longo da história da humanidade, as ações de promoção e prevenção da saúde tiveram lugar de destaque principalmente pelas descobertas que definiram os principais fatores de risco dos agravos que acometeram as populações durante muitos anos. Leis e regulamentos foram sendo escritos a partir de observações empíricas frente ao desenvolvimento das doenças, onde as populações buscavam incansavelmente a proteção da saúde e a continuidade da vida de seus habitantes.

As ações mais básicas de vigilância sanitária tiveram sua origem na Antiguidade, juntamente com a organização do homem em sociedades. A proteção à saúde, na civilização grega, já nasceu como atribuição do Poder Público, através dos encarregados pelo controle sobre o consumo de água nas cidades. Na Idade Média europeia, as práticas de vigilância sanitária foram estabelecidas pela necessidade de contornar os efeitos da ocupação sedentária humana, reclusa nos feudos e, posteriormente em consequência da concentração populacional, em torno dos primeiros burgos.

No Ocidente, já no início do século XIV e do renascentismo europeu, quando a civilização medieval começava a ser superada, ações mais efetivas e sistemáticas começavam a ser buscadas a fim de se prevenir e tratar as grandes epidemias. Posteriormente a isso, nos séculos XVII e XVIII, as ações de promoção da saúde, os novos conhecimentos, verdadeiras revoluções da ciência da época, passaram a ser aprimoradas e formaram a base do que hoje se conhece como ciência moderna.

Mas, durante os séculos XVIII e XIX, todos os produtos utilizados com finalidades curativas ou paliativas, eram feitos por artesãos, aprendizes sempre sob a supervisão dos mestres boticários. Tudo era feito de maneira manual e informal, não existia o conceito de qualidade tal como é conhecido atualmente e não havia nenhum cuidado ou preocupação com isso. O artesão era um especialista que tinha domínio completo de todo ciclo de produção, desde a concepção do produto até a pós-venda. Nessa época, o cliente estava próximo do artesão, explicando suas necessidades, as quais o artesão procurava atender, pois sabia que a comercialização de seus produtos dependia muito da reputação da qualidade, que, naquele tempo, era comunicada

boca a boca pelos clientes satisfeitos (BERGAMO, 2000).

Dentro do seu entendimento de qualidade, o artesão possuía elementos bastante modernos, como o atendimento às necessidades de seus clientes. Por outro lado, conceitos importantes para a área da qualidade moderna, como o de confiabilidade, conformidade, metrologia, tolerância e especificação, nem sequer eram imaginados. Além disso, o foco do controle de qualidade era o produto, não o processo, feito via inspeção de todos os produtos pelo artesão (MELLO; BARROS, 1997).

Entretanto, os sanitaristas e administradores desde a Idade Média e, principalmente, nas primeiras décadas do século XIX, já se preocupavam acerca da necessidade da criação de leis e regulamentos que norteassem estes assuntos. Em sua totalidade, os escritos propostos indicavam como fatores de abrangência a higiene da moradia e do ambiente, higiene de alimentos e bebidas, vestuário, saúde e o bem estar de mães e crianças, prevenção de doenças, tanto humanas quanto animais e a organização dos médicos e boticas. (ROSEN, 1994. In: LUCHESE, 2001).

Um dos primeiros setores a se organizar quanto ao tema da vigilância sanitária no Brasil foi o serviço de portos, que teve início no século XIX e se manteve até os anos 1970 (LUCHESE, 2001).

A chegada da família real no início do século XIX, em 1808, causou mudanças no cenário político que levaram ao desenvolvimento de ações de atenção à saúde a fim de controlar as moléstias e doenças, como a varíola, sarampo e a tuberculose, trazidas pelos próprios portugueses e, mais tarde a malária e a febre amarela, trazidas pelos escravos negros vindos da África (SILVEIRA, 2006). Assim, na tentativa de reduzir a mortalidade causada por estas doenças, deu-se início às ações públicas voltadas para o setor da saúde, sendo que algumas destas ações são consideradas precursoras das funções de vigilância sanitária, dentre as principais estão à organização de locais para atendimento dos enfermos e a preocupação com a regulamentação e fiscalização do exercício profissional (SILVEIRA, 2006).

Com relação à adoção de legislações a esse respeito, destaca-se a promulgação, em 1832, do Código de Posturas que definia o controle do ambiente de currais, cemitérios, abatedouros, açougues, mercados de alimentos, medicamentos e a vigilância do exercício profissional, das instituições na área da saúde e das fábricas. Em 1850, houve a formação da Junta Central de Higiene Pública que, em 1881, foi substituída pela Inspeção Geral de Higiene e Saúde Pública (SILVEIRA, 2006).

Entre as atribuições da Junta e da Inspetoria estava a inspeção e o controle de navios e da saúde nos portos. Em 1897, foi criada a Diretoria Geral de Saúde Pública, com a atribuição de dirigir os serviços sanitários de portos marítimos e fluviais; fiscalizar o exercício da medicina e da farmácia; realizar estudos sobre doenças infecto-contagiosas; organizar estatísticas demográfico-sanitárias e auxiliar os Estados. Sobre isso, em seu texto, Costa transcorre:

Os problemas de saúde pública permanecem, mas demarca-se nova etapa no modelo de organização sanitária no Brasil, de caráter marcadamente centralizador. E é esse modelo que, incorporando a nova reforma de 1886 permanece em vigência até quase o final do século. Apesar de tantos regulamentos, os serviços sanitários são precários e praticamente inexistentes na maior parte das províncias (MACHADO 1978). A proliferação de leis e reformas observa Costa (1985), indica que na prática as normas não chegam a ser plenamente cumpridas, tanto pela incapacidade administrativa dos serviços, que dispões de poucas verbas, quanto pela recusa da população ao controle sanitário oficial (COSTA, 1999, p. 110).

Com a forte expansão da urbanização e a criação de um ambiente de maior circulação, bem como o início das atividades industriais, as ações de vigilância sanitária foram sendo estruturadas, tendo como foco principal os meios de transporte e outros ambientes associados à movimentação de pessoas (SILVEIRA, 2006).

No Brasil República os estados passaram a utilizar os códigos sanitários e houve grande preocupação com o controle das doenças infecciosas. O início do século XX foi marcado pelas históricas campanhas da vacinação de varíola e febre amarela urbana e do combate à gripe espanhola. Neste período destaca-se a criação do Instituto Soroterápico de Manguinhos para a produção de vacinas e a atuação de Oswaldo Cruz e Carlos Chagas (SILVEIRA, 2006).

A segunda guerra mundial fortaleceu a entrada de grandes multinacionais no Brasil. Com isso a indústria farmacêutica cresceu vertiginosamente, resultando num aumento no número de farmácias em 50%, e também o aumento no consumo de medicamentos (LUCHESE, 2001; SILVEIRA, 2006).

Assim, com a identificação de novas fontes de risco à saúde, o desenvolvimento da ciência e a industrialização de medicamentos em

larga escala foram impulsionados, mas o despreparo profissional e operacional causou grandes catástrofes na saúde da população. Não só pelo uso destes medicamentos, que se tornaram fontes de risco a saúde e, como tal, foram tornados objetos de regulamentação e controle sanitário, mas também devido às contaminações cruzadas ou microbianas ocorridas principalmente durante a fabricação destes medicamentos e também devido à ausência de estudos farmacotécnicos e clínicos (LUCHESE, 2001; SILVEIRA, 2006).

Em 1946, a publicação do Decreto 20.397 regulamentou o funcionamento da indústria farmacêutica no Brasil. Toda indústria ou importadora deveria obter prévia licença do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicamento (SNFM) tendo na sua direção técnica um responsável legalmente habilitado. As especialidades farmacêuticas, produtos industrializados por laboratórios nacionais ou internacionais, deveriam obter licença no SNFM previamente à comercialização, com validade de dez anos. A concessão da licença baseava-se na comprovação de novidade ou aplicação terapêutica vantajosa para o produto, sendo que, de acordo com seu Art.63, § 1º, no período de dois anos após a publicação de sua licença em Diário Oficial da União, outras empresas poderiam requerer licença do produto similar aos já existentes (DIAS, 2005).

A revisão da legislação industrial farmacêutica ocorreu em 1976, com a publicação da Lei 6.360, regulamentada em 1977, pelo Decreto 79.094. Esta legislação passou por diversas modificações e permanece ainda em vigência, tendo instituído o conceito de “registro de medicamento”. Quanto aos critérios para este registro, a principal modificação se constituiu na exigência de comprovação de eficácia e segurança do produto. No entanto, a revisão legal de registro de medicamentos similares ocorreu apenas em 1999, através da Lei 9.782, alterando a redação do Art.21 da Lei 6.360/76 (DIAS, 2005).

O período de 1976 a 1999 foi marcado por poucas, mas significativas, mudanças anunciadoras de uma nova época regulatória para o setor industrial farmacêutico, destacando-se o Regulamento Técnico para Registro de Medicamento, a Instrução Normativa n º 1 de 1994, o Programa Nacional de Inspeção na Indústria Farmacêutica e Farmoquímica (PNIFF) e o aprimoramento do regulamento para medicamento sob controle especial estabelecido, com a publicação da Portaria 344 de 1998, a qual continua vigente atualmente, com diversas atualizações em relação a publicação original (DIAS, 2005).

-A instituição do registro de medicamentos como sendo a

autorização concedida por um órgão governamental especializado, para que um medicamento seja produzido e comercializado, bem como toda a normatização existente para o cumprimento das BPF, está vinculado a uma série de acontecimentos que causaram mortes e danos de diversos graus e em diferentes partes do mundo.

Dos casos originados pelo uso em larga escala de produtos farmacêuticos industrializados com efeitos lesivos a saúde da população é amplamente mencionado pela importância para a conformação da área de regulamentação e controle sanitário de medicamentos, a utilização do Elixir de Sulfanilamida que, em 1937, matou mais de uma centena de pessoas nos Estados Unidos. Este produto foi desenvolvido por Massengil e seus colaboradores com a finalidade de ser um poderoso agente anti-infeccioso para tratar afecções da garganta. A fórmula deste produto continha dietilenoglicol, um poderoso e perigoso solvente industrial. Ao todo 107 pessoas, a maioria crianças, morreram por intoxicação com dietilenoglicol (KAWANO et al., 2006).

Outro caso que chamou a atenção e comoveu o mundo pela sua gravidade e dramaticidade, ocorrido em vários países inclusive na Europa e no Brasil, foi o das vítimas da talidomida, no final dos anos 50. Essa tragédia resultou em avanço da legislação para proteger a saúde dos consumidores no mundo inteiro, inclusive no Brasil.

A Talidomida foi sintetizada na Alemanha Ocidental, em 1953, e introduzida no mercado deste país em outubro de 1956 pelos pesquisadores da Chemie Grunenthal, H. Wirth e N. Mueckler, como parte de um programa de desenvolvimento de novas substâncias com propriedades anti-histamínicas no tratamento de alergias. Estudos em animais falharam na confirmação desse efeito, mas, comprovaram uma propriedade potencial capaz de induzir sono profundo e duradouro, confirmando sua eficácia como um fármaco sedativo e hipnótico, sem provocar efeitos colaterais no dia seguinte (SALDANHA, 1994).

A Talidomida, então, era um sedativo popular na Europa e Japão, onde era prescrita para mulheres grávidas, como antiemético, no alívio de enjoos matinais. Foi utilizada por milhões de pessoas, em 46 países, convertendo-se em um dos fármacos mais populares da década de 50. No princípio dos anos 60, os pesquisadores demonstraram ser ela, a responsável direta pelo nascimento de bebês com malformações congênitas. Entretanto, o medicamento mais seguro da época, considerado a jóia da indústria farmacêutica alemã, não conseguiu manter sua hegemonia, pois, a partir de 1959, os médicos relataram o aumento da incidência de nascimento de crianças com defeitos estruturais, ausência das extremidades superiores, como os ossos rádio,

ulna e úmero, com maior frequência e, às vezes, malformações nas extremidades inferiores. Esta deformidade foi caracterizada como focomelia, por relacioná-la com a forma externa das focas. Relataram também, amelia, ausência completa de braços e/ou pernas e oligodactilia ou polidactilia, ausência ou má formação dos dedos das mãos e pés (SILVEIRA; PARDINHO; GOMES, 2001).

Nos Estados Unidos, aonde a talidomida não chegou a ser licenciado em razão de exigências sobre segurança impostas por uma funcionária da agência regulatória americana, o FDA saiu desse episódio fortalecido, passando a assumir a coordenação de todas as atividades relativas à política de regulação de medicamentos naquele país, a partir da emenda Kefauver-Harris de outubro de 1962 (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999).

Estudos de eficácia de novos e antigos medicamentos foram regulamentados por essa agência, passando a ser exigidos para o registro de fármacos. Adicionalmente, foi conferida autonomia ao FDA para cassar licenças dadas a medicamentos cuja segurança e eficácia viesse a ser contestadas, passando a ser exigido o cumprimento de um longo e rigoroso processo de comprovação da segurança e eficácia de cada substância candidata a medicamento (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999).

A questão da qualidade e principalmente da segurança dos medicamentos introduzidos no mercado passou a ser encarada com outros olhos pelos órgãos regulatórios de todos os países e, isso criou a necessidade de definições conceituais e a criação de agências sanitárias, além de forçar os produtores de medicamentos a buscar ferramentas e conhecimento para produzir medicamentos com comprovação científica quanto a sua segurança e eficácia.

Todos estes fatos, além de muitos outros, foram determinantes para a estruturação do campo da regulamentação de medicamentos. A racionalidade da liberação para o consumo de medicamentos passou a exigir a determinação de situações clínicas, indicações de seus benefícios em relação aos riscos e, sobretudo de parâmetros de eficácia e segurança.

Devido à necessidade, a OMS passou a desenvolver, em meados da década de 60, o primeiro documento sobre as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Entretanto, a oficialização deste documento ocorreu somente em 1975 através da Resolução WHA 28.65. A atualização desta norma veio a ocorrer apenas em 1994 na 24ª Assembléia Mundial da OMS.

Para Moretto (2001), as *Good Manufacturing Practices* (GMP) ou Boas Práticas de Fabricação) surgiram em 1963, como uma recomendação do FDA e não possuía efeito legal, era apenas uma recomendação.

As primeiras regulamentações na área de medicamentos surgiram no Brasil no início do século XX, período em que se faziam muitas denúncias sobre a qualidade dos medicamentos e dos alimentos presentes no mercado nacional, como descrito por Monteiro Lobato em 1918:

Em matéria de drogas nem é bom falar. Iodofórmio adulterado com enxofre. Emetina fabricada com sais de quina. Quinino e aspirina feitos com lactose. Óleos minerais e medicinais clarificados com ácido sulfúrico impuríssimo, contendo arsênico. E, cúmulo, 914 em ampolas que não passa de finíssimo fubá de milho amarelo. São Paulo virou o paraíso da fraude bromatológica. Indefesa como está a cidade, confiada a uns fiscais que fiscalizam para si, os desalmados envenenam-se por todas as vias e amontoam fortunas colossais à custa da saúde alheia. São duas coisas que, arre! Valem a pena: falsificar e fiscalizar (LOBATO, 1964 apud ROZENFELD, 1998).

Este período é caracterizado pelo crescimento econômico do país, impulsionado pela produção de café e o aquecimento do comércio internacional. As cidades portuárias receberam atenção especial: era necessário que suas estruturas sanitárias estivessem em condições adequadas, pois eram rotas de exportação de produtos para várias partes do mundo e porque assim favoreciam a vinda de imigrantes para o aumento da força de trabalho. Mas os problemas sanitários não foram resolvidos de imediato e epidemias, como a febre amarela, tornaram-se sérias ameaças à população e à economia do país (COSTA, 2004).

Em 1967, ocorreu uma reforma administrativa no Brasil, que ocasionou redefinição das áreas e competências dos ministérios. O Ministério da Saúde passou a ser responsável pela política nacional de saúde e houve um incremento nas ações de prevenção da vigilância dos portos e fronteiras e controle de medicamentos, alimentos e drogas. Em 1970, foi criada a Secretaria de Saúde Pública (SSP) (MORETTO, 2001).

Em 1968, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou um documento equivalente que se difundiu por todos os países membros. Em 1969, a OMS divulgou oficialmente o que se denominava *Good*

Manufacturing Practices (GMP), como um informe que representava apenas a opinião de um grupo de especialistas internacionais e não um critério da organização. A partir de 1973 as GMP passaram a ter amparo legal nos Estados Unidos da América (EUA), obrigando as empresas a cumprir tais recomendações sob pena de serem punidas caso não as cumprissem. Desde então a norma vem sendo constantemente revisada e atualizada, o que levou a se assumir a sigla CGMP – *Current Good Manufacturing Practices* (MORETTO, 2001).

As Boas Práticas de Fabricação acabaram dividindo-se em duas versões: americana e a européia. Nos Estados Unidos os requisitos mínimos de garantia da qualidade foram estabelecidos pelo código 21 da regulamentação federal. A regulamentação está sob a autoridade do FFDCA – *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* e a fiscalização são conduzidas pelo FDA – *Food and Drug Administration*. Já na Europa, a Comissão Européia (*European Commission-EC*) publicou o documento *Good Manufacturing Practice for Medical Products* (GMP) in the *European Communities*, o qual todos os países membros do Mercado Comum Europeu devem seguir (MORETTO, 2001).

A adoção de inspeções periódicas nas indústrias farmacêuticas a fim de verificar se as normas de qualidade estavam sendo cumpridas, foi instituído pelo FDA na década de 70 em decorrência dos inúmeros casos de septicemia registrados. Fica assim comprovado que a inspeção completa da produção, durante a fabricação de medicamentos, garante ao consumidor a qualidade dos medicamentos que recebe. Nenhuma operação deve ser deixada ao acaso quando as substâncias fabricadas podem ser decisivas para salvar vidas ou para recuperar ou conservar a saúde (MORETTO, 2001).

No Brasil, as leis referentes à atuação da Vigilância Sanitária no controle de medicamentos e outros produtos e as leis que configuravam as infrações em relação à legislação sanitária foram criadas na década de 70, isso porque as empresas farmacêuticas multinacionais que possuíam parque fabril no país já adotavam as regras internacionais de BPF (MORETTO, 2001).

Estas legislações tiveram como base e suporte técnico a legislação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Na década de 90 criaram-se as leis que dispunham sobre a proteção do consumidor, a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e sobre a restrição à propaganda de produtos farmacêuticos (FIOCCHI; MIGUEL, 2009).

O projeto de criação da ANVISA começou a ser esboçado em

1994 e ganhou força política no final da década de 1990. Inicialmente desenhado para abranger apenas a regulação de alimentos e medicamentos, como é o caso da agência norte-americana, Food and Drug Administration (FDA), o projeto de criação da agência de vigilância sanitária foi ampliado para abranger a regulação de produtos e serviços de interesse da saúde. (ANVISA, 2006).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi criada em janeiro de 1999, após aprovação do Poder Legislativo através da Lei nº 9.782, em substituição a Secretaria de Vigilância Sanitária que era subordinada ao Ministério da Saúde. (ANVISA, 1999). De acordo esta lei, em síntese, compete a ANVISA dentre outras atividades:

- Autorizar e cancelar o funcionamento de empresas de fabricação, distribuição, importação e comercialização dos produtos sujeitos a vigilância sanitária, entre eles, medicamentos, alimentos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes, etc. É ainda incumbência da ANVISA, controlar e fiscalizar estes produtos.

- Conceder e cancelar o certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação.

- Interditar, como medida de vigilância sanitária, os locais de fabricação, controle, importação, armazenamento, distribuição e venda de produtos e de prestação de serviços relativos a saúde, em caso de violação da legislação pertinente ou risco iminente a saúde.

- Proibir a fabricação, a importação, o armazenamento, a distribuição e a comercialização de produtos e insumos, em caso de violação da legislação pertinente ou de risco iminente a saúde.

A ANVISA é uma agência reguladora com total independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira, vinculada ao Ministério da Saúde e regulada por um Contrato de Gestão entre essas partes. Além disso, a Agência exerce o controle de portos, aeroportos e fronteiras e a interlocução junto ao Ministério das Relações Exteriores e instituições estrangeiras para tratar de assuntos internacionais na área de vigilância sanitária (ANVISA, 2007).

O segundo eixo de competências da ANVISA diz respeito à atividade regulatória. Esta consiste basicamente em normatizar, controlar e fiscalizar produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde (SILVA, 2004).

É a ANVISA que confere o caráter federativo no âmbito do Sistema, quer dizer, produto passível de registro somente é produzido, e comercializado no país com a anuência da agência. A ANVISA executa diretamente inspeção, por meio de seus servidores nas áreas de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados, que apenas de forma

supletiva pode ser exercida pelos estados, Distrito Federal e municípios. Além disso, em circunstâncias especiais de risco à saúde ela pode atuar diretamente nos territórios das demais instâncias do sistema (SILVA, 2004).

Além disso, a ANVISA partilha com as Secretarias de Vigilância Sanitária – VISAs estaduais e municipais – competência para a fiscalização de estabelecimentos da seguinte forma: as Secretarias detêm a competência específica de fiscalização corriqueira das empresas que realizam essas atividades, e a ANVISA exerce a fiscalização quando da concessão de suas autorizações e de seus certificados, podendo, ainda, agir em cooperação com as Secretarias em regime de competência concorrente (SILVA, 2004).

A atividade permanente da Vigilância com base no controle de qualidade consagrou-se com a criação de Lei nº 6.360/76, a chamada Lei da Vigilância Sanitária. O Ministério da Saúde, através do decreto nº 79.056 teve sua estrutura reformulada e o campo de controle sanitário passou à condição de Secretaria Ministerial, surgindo então a Secretária Nacional de Vigilância Sanitária. Em 1977, a criação da Lei 6.437 promoveu a atualização das disposições penais e administrativas e promulgou instrumentos que são utilizados ainda hoje pela Vigilância Sanitária no exercício de suas funções que são: aplicação de autos de infração, notificações, defesa, impugnação, apreensão de amostras, inutilização de produtos e cancelamento de registros (COSTA E ROZENFELD, 2000).

No que se refere ao BPF, o GMP editado pela Comissão Européia só foi parcialmente traduzido e editado em 1994, por técnicos especialistas do Ministério da Saúde e da Secretaria da Vigilância Sanitária. Desta forma a versão brasileira e a versão européia são muito semelhantes, visto que a referência básica utilizada para a elaboração do manual brasileiro teve como base principal a documentação emitida pela OMS, que utilizou o modelo da Comissão Européia como referência (FIOCCHI; MIGUEL, 2009).

A primeira norma brasileira voltada para as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos foi a Portaria SVS/MS nº 16, de 6 de março de 1995, formulada a partir de normas internacionais de controle de qualidade de produtos e de processo que determinava a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos o cumprimento destas diretrizes. Esta norma foi atualizada pela publicação, da resolução RDC 134 de 13 de julho de 2001 que oficializou as boas práticas de fabricação recomendadas pela OMS e estava em acordo com as

determinações do Mercosul. As empresas farmacêuticas vêm desde então buscando cumprir todos os seus itens (FIOCCHI; MIGUEL, 2003).

A resolução RDC 134/2001, determinou que todos os fabricantes de medicamentos deveriam cumprir as diretrizes estabelecidas por este regulamento técnico. Além disso, criou os critérios de avaliação, com base no risco potencial de qualidade e segurança, inerentes aos processos produtivos de medicamentos. Esta resolução determinou também que a inobservância ou desobediência às normas das boas práticas de fabricação configura infração de natureza sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na legislação (FIOCCHI; MIGUEL 2003).

No que diz respeito à evolução, este assunto sempre esteve em constante transformação, por isso, no intuito de atualizar a legislação a ANVISA publicou a RDC 210, de 04 de agosto de 2003, com o objetivo de acompanhar o desenvolvimento de novas tecnologias, e a relevância de documentos nacionais e internacionais a respeito do tema, atender as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre certificação de qualidade de produtos farmacêuticos, objeto do comércio internacional, e pela necessidade de se padronizar as operações da Vigilância Sanitária (FIOCCHI; MIGUEL 2003).

A RDC 210/2003 foi criada pela Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV do Regulamento da ANVISA. Foi aprovada pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. “11”, inciso I, alínea “B”, 1º do Regimento interno, e pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000. Considerou ainda, a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976; o Decreto nº 79.094, de 05 de janeiro de 1977; e a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 (BRASIL, 2003).

A RDC 210/2003 consolidou as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, reafirmando que os medicamentos registrados somente devem ser produzidos por fabricantes licenciados, detentores de autorização para fabricação, que tem as suas atividades regularmente inspecionadas pelas Autoridades Sanitárias Nacionais competentes (BRASIL, 2003).

Este regulamento de BPF foi, até sua última atualização em 2010, referência na inspeção de instalações da fábrica, dos processos de produção e controle de qualidade e como material de treinamento dos inspetores na área de medicamentos, assim como, no treinamento de profissionais responsáveis pelo processo de produção e controle de

qualidade nas indústrias (BRASIL, 2003).

Entretanto, apesar de todos os esforços, até os dias de hoje perdura a idéia de que vigilância sanitária é uma prática de fiscalização restrita às instalações físicas, à emissão de licenças ou alvarás, à verificação das habilitações profissionais e a outros fatores voltados para uma avaliação de estrutura, pejorativamente conhecida como “vigilância de piso e parede” ou “prática burocrática e cartorial”.

A avaliação estrutural parte da premissa de que as instalações, equipamentos, higiene, etc., podem resultar em processos mais adequados, o que é uma verdade, porém não suficiente. Assim, para avaliação de estrutura, processo e resultados, podemos considerar a Tríade de Donabedian, a mais utilizada para avaliação dos serviços de saúde, descrita por Avedis Donabedian, em meados de 1960, a qual conceituou três aspectos dessa abordagem: a estrutura, o processo e o resultado assistencial (DONABEDIAN, 1988).

Na Tríade de Donabedian, os resultados institucionais que podem ser decorrentes do cuidado prestado, da consequência de sua falta ou não conformidade, tem-se os seguintes conceitos:

- Estrutura: referem-se às características relativamente estáveis, como condições físicas, organizacionais, equipamentos, recursos humanos.
- Processo: conjunto de atividades desenvolvidas nas relações de produção em geral.
- Resultado: obtenção das características desejáveis dos produtos ou serviços, sem erros, imperfeições ou nocividades; melhoria do meio ambiente e trabalho, ou mudanças obtidas no estado dos pacientes ou quadro sanitário, que podem ser atribuídas ao cuidado consumido ou tecnologias introduzidas.

Percebe-se então que a soma dos fatores da Tríade de Donabedian, pode ser utilizada para o entendimento do complexo arcabouço regulatório existente atualmente para a concessão de registro de medicamentos. Uma das principais dificuldades encontradas pela indústria farmacêutica após o desenvolvimento do produto é produzir o medicamento em larga escala – milhões de unidades – sem que as características e especificações sejam desviadas, e a qualidade perdida.

Assim, a análise da solicitação de registro do medicamento inclui a avaliação da capacidade de produção que a indústria solicitante apresenta para produzir o medicamento, por isso que o cumprimento das BPF é primordial e de fundamental importância para que a indústria seja capaz de produzir medicamentos de qualidade assegurada sendo assim

competitivos para ingressar no mercado internacional.

2.1 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA E OS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

No início do desenvolvimento da indústria farmacêutica no Brasil, a atividade de produção de medicamentos seguia o modelo artesanal, feita por manipulação de fórmulas oficinais. Este modelo predominou até a terceira década do século XX, desde a sua origem na segunda metade do século XIX (FURTADO; URIAS, 2009).

Os produtos biológicos (vacinas, soros, extratos e vitaminas naturais) tiveram seu desenvolvimento estimulado durante esse período. Em nível mundial, enquanto no Brasil a maioria dos medicamentos ainda era obtida a partir de produtos naturais, incrementou-se a elaboração de produtos biológicos, sendo essa produção incentivada pelos avanços na microbiologia (BERMUDEZ, 1992).

No Brasil, nesse período houve um grande impulso para a implantação de instituições de pesquisa e produção, motivadas em grande parte pelas doenças endêmicas que constituíam um grave problema de saúde pública (FURTADO; URIAS, 2009).

Um dos fatores que contribuíram para a expansão da produção nacional de medicamentos foi à transferência de pesquisadores de instituições biomédicas públicas para a iniciativa privada, seja como fundador de empresas farmacêuticas, seja como diretores científicos, assistentes científicos ou pesquisadores. Essa rede de relações entre as instituições de pesquisa, criadas no âmbito da saúde pública, influenciou a formação de um segmento da indústria farmacêutica voltado para a produção de produtos biológicos, baseada na pesquisa, no controle de qualidade do produto, no desenvolvimento de novos produtos e no planejamento de uma rede de distribuição e comercialização (FURTADO; URIAS, 2009).

Parte do sucesso dessa trajetória inicial pode ser atribuída à permissividade do sistema de patentes, pois os conhecimentos relevantes estavam livremente disponíveis através da bibliografia de domínio público. De certa forma, a política de saúde pública, por meio de suas instituições executoras da política sanitária, tais como os serviços de desinfecções e de vacinação, e a institucionalização das ciências biomédicas, através de institutos de pesquisa científica, tiveram como produto não intencional a difusão dos conhecimentos de bacteriologia e

imunologia e consolidação de grandes produtores de vacinas (RIBEIRO, 2001).

A partir do final da Segunda Guerra mundial ocorreu uma inflexão na trajetória de desenvolvimento do setor farmacêutico brasileiro. O paradigma tecnológico baseado na síntese química e nos antibióticos foi se tornando dominante na indústria. A obtenção de medicamentos por sínteses químicas, começada na primeira metade do século XX, difundiu o princípio de ação seletiva das drogas e a partir da década de 1930 foram introduzidos processos de fermentação para o desenvolvimento de produtos terapêuticos. Os avanços tecnológicos observados durante as décadas de 1940 e 1950 resultaram no desenvolvimento de uma grande quantidade de novos produtos. No plano global, os laboratórios farmacêuticos incorporaram o processo de integração vertical, associando à produção de matérias-primas à pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos produtos, à formulação e à comercialização (BERMUDEZ, 1995).

As empresas farmacêuticas brasileiras, no entanto, prosseguiram no padrão tecnológico dos produtos biológicos, um segmento no qual as grandes empresas estrangeiras não tinham presença significativa (RIBEIRO, 2001). Embora tenham atingido elevados padrões de excelência no padrão original, que combinava ciência e produção, a mudança de paradigma dominante transformou radicalmente as possibilidades da indústria farmacêutica local, elevando sua dependência em relação à indústria química e petroquímica internacional (FURTADO; URIAS, 2009).

O auge da indústria farmacêutica no Brasil ocorreu na década de 1930, mas a ausência da necessária infraestrutura da indústria química impediu uma efetiva integração e verticalização de suas empresas, como ocorreu nos países mais desenvolvidos (BERMUDEZ, 1995).

Do final da Segunda Guerra Mundial até o final da década de 1960, o setor farmacêutico brasileiro não foi objeto de políticas públicas que visassem seu desenvolvimento científico e tecnológico. O Código de Propriedade Industrial, promulgado em dezembro de 1945, promoveu a exclusão da patenteabilidade de invenções relativas a produtos farmacêuticos, bem como de matérias ou substâncias obtidas por meio de processos químicos (FURTADO; URIAS, 2009). Tal política não foi associada a uma política setorial robusta no que se refere às diretrizes do governo para esse setor industrial (BERMUDEZ, 1995).

Assim, a trajetória aparentemente vigorosa que os laboratórios nacionais delinearam nos anos iniciais de sua formação da indústria não

prosseguiu e o grau de defasagem em relação ao setor em nível global aumentou progressivamente (FURTADO; URIAS, 2009).

Aliado a isso, as medidas de estímulo à entrada de capital estrangeiro da política econômica executada na década de 1950 contribuíram decisivamente para o processo de desnacionalização da indústria farmacêutica brasileira e para um aumento da dependência nacional na produção de insumos farmoquímicos. Dentre essas medidas, destacam-se duas: as medidas 70 e 113 da Superintendência da Moeda e Crédito (Sumoc) (FURTADO; URIAS, 2009).

A Instrução 70, de 15/10/1953, instituiu taxas múltiplas de câmbio, diferenciando os produtos em cinco categorias, incluindo os produtos e insumos farmacêuticos entre os de taxas mais baixas (FURTADO; URIAS, 2009). Esse instrumento favoreceu a importação de matérias-primas farmacêuticas, sobretudo pelas empresas transnacionais (BERMUDEZ, 1995).

A Instrução 113, de 17/01/1955, por sua vez, tornou mais difícil para as empresas nacionais mobilizarem os recursos necessários para entrar no campo da produção básica. Essa medida permitia a importação de máquinas e equipamentos na base das taxas de câmbio livre que eram na época 30% mais baixas do que as cotações do dólar-importação. Contudo, a situação financeira na maioria dos laboratórios nacionais era precária, tornando impraticável sua participação nos leilões de divisas para realizar essas importações. Assim, para que fosse possível se beneficiar desse instrumento – importante no que se refere à atualização tecnológica das instalações fabris – parte dos laboratórios nacionais precisou associar-se às empresas de capital estrangeiro, pois não havia financiamento industrial em moldes satisfatórios nem para a movimentação normal da produção, nem para os equipamentos das fábricas (FURTADO; URIAS, 2009).

E o Estado brasileiro, no transcurso do desenvolvimento da indústria farmacêutica local, foi incapaz de moldar uma trajetória que efetivasse a ciência e a tecnologia como motores de seu progresso. Bermudez (1995), ao analisar a indústria farmacêutica brasileira, verificou que um ponto comum em todas as propostas ou formulações de política de medicamentos no país era a redução da dependência externa. Entretanto, a constituição de uma política tecnológica para a capacitação em química fina deveria atentar tanto para a interação dos agentes de pesquisa com o setor produtivo, bem como para a delimitação e sequenciamento de ações dos diferentes agentes de governo (FURTADO; URIAS, 2009).

Neste período, verificou-se a existência de dois grandes conjuntos

de produtos farmoquímicos. O primeiro, denominados *commodities*, remete a produtos relativamente antigos, com mercado de especialidades farmacêuticas consolidado, com patentes extintas ou em vias de extinção, preços estáveis e disponibilidade alternativa no mercado internacional. O segundo conjunto representa as novas entidades químicas e é constituído por produtos lançados há pouco tempo seus países de origem, ainda sob proteção de patentes, com mercados restritos, mas com elevadas taxas de crescimento, com pouca ou nenhuma disponibilidade internacional e com alto valor unitário (FURTADO; URIAS, 2009).

Em 1988, se o Brasil reconhecesse patentes, apenas 3% dos produtos aqui comercializados estariam protegidos. As políticas empregadas no país, ao focarem nos produtos mais consumidos e, por conseguinte maiores responsáveis pela dependência externa priorizaram os fármacos do primeiro grupo. De certo modo, as políticas direcionaram esforços em substituir importações de produtos economicamente inviáveis, pois, para esse grupo de produtos, não dava para competir por preços com os fornecedores já estabelecidos no mercado internacional (FURTADO; URIAS, 2009).

É importante destacar, que os insumos farmacêuticos e os medicamentos propriamente ditos, estão diretamente ligados á saúde pública e constituem bens essenciais à efetivação de um direito humano fundamental: o direito à saúde. Como se sabe a Declaração Universal dos Direitos Humanos dispõe expressamente que:

(...) toda pessoa tem direito a um nível de vida suficiente para lhe assegurar e à sua família a saúde e o bem-estar, principalmente quanto à alimentação, ao vestuário, ao alojamento, à assistência médica e ainda quanto aos serviços sociais necessários, e tem direito à segurança no desemprego, na doença, na invalidez, na viuvez, na velhice ou noutros casos de perda de meios de subsistência por circunstâncias independentes as sua vontade.

No Brasil, a formulação e execução de políticas econômicas e sociais que visem, entre outros, estabelecerem condições que assegurem acesso universal às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde é de responsabilidade do Estado (BRASIL, 1990). Neste contexto, insere-se a política nacional de medicamentos, cujo propósito é garantir o acesso da população aos medicamentos

considerados essenciais, bem como a sua necessária segurança, eficácia e qualidade (BRASIL, 1998).

Entretanto, apenas dois tipos de medicamentos eram produzidos no Brasil até o final da década de 1990: os chamados de medicamentos inovadores e as cópias destes medicamentos, conhecidos como similares (QUENTAL et al., 2008).

No Brasil, os medicamentos são chamados inovadores pelo fato de serem lançados originalmente pelas empresas líderes da indústria farmacêutica mundial, com marca própria e de conhecimento disseminado, registrados junto ao órgão federal responsável pela vigilância sanitária, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados cientificamente. Pode-se dizer que esta é uma denominação errônea, uma vez que a maioria se encontra fora do período de proteção patentária, sendo, portanto, fruto de esforços de inovação já explorados (QUENTAL et al., 2008).

Já as chamadas cópias destes medicamentos, conhecidos popularmente como “similares”, contem os mesmos princípios ativos, na mesma concentração e forma farmacêutica que o medicamento inovador, sendo normalmente lançadas por empresas de porte médio e pequeno, com alta predominância de capital nacional, firmas marginais do ponto de vista da liderança e da estrutura empresarial, que lançam marcas próprias e que competem nas “franjas” do mercado farmacêutico (QUENTAL et al., 2008).

O Acordo *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS), da Organização Mundial do Comércio (OMC), propiciou importantes mudanças nas normas internacionais referentes aos direitos de propriedade intelectual. Este tratado estabelece um padrão mínimo de proteção a propriedade intelectual, ou seja, “as disposições do Trips constituem padrões mínimos de proteção que devem ser adotados pelos Estados-Partes, em suas legislações nacionais” (DOMINGUES, 2005). A seção 5 do Acordo Trips (artigos 27 e 34), regula os diversos aspectos relacionados às patentes farmacêuticas, que constituem a mais importante forma de direito de propriedade intelectual das indústrias farmacêuticas (DOMINGUES, 2009).

Assim, em 1996, o Governo Federal aprovou a Lei de Propriedade Industrial Brasileira (Lei 9.279/96), que passou a vigorar plenamente em 1997 – pois o Brasil renunciou voluntariamente ao período de adaptação previsto no acordo TRIPS (Questões Referentes à Propriedade Intelectual Relacionadas com o Comércio, na sigla em inglês), assinado em 1994. Com isso, instituíram-se novas regras de proteção aos direitos de propriedades para patentes, inclusive aos

produtos farmacêuticos (FURTADO; URIAS, 2009).

A partir do momento em que se passou a reconhecer patentes para produtos e processos farmacêuticos, tornou-se inviável copiar produtos que ainda se encontram no período de proteção (FURTADO; URIAS, 2009). Esta prática é aplicável às indústrias farmacêuticas e consiste na cópia ou no uso de um invento por terceiros sem o consentimento do detentor da patente, para experimentos com o propósito de obter a aprovação para a comercialização de medicamentos similares e genéricos quando vencida a patente, o que facilita a produção destes medicamentos, na medida em que permite aos fabricantes comercializarem seus produtos quase que em seguida a expiração da patente de medicamentos de outros laboratórios (DOMINGUES, 2005).

No Brasil, o inciso VII do artigo 43 da Lei nº 9.279/96, prevê a possibilidade do uso de uma patente sem o consentimento de seu titular no caso de atos destinados exclusivamente à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro do produto objeto da patente, após a expiração dos prazos de vigência da patente (DOMINGUES, 2005).

Atualmente, embora expressivo, o consumo de medicamentos, no Brasil, é desequilibrado, tendo em vista o custo que estes representam para o consumidor. De acordo com a pesquisa realizada pelo Cetelem (Agência de Crédito ao Consumidor, fundadora da *joint-venture* brasileira, Carrefour Administradora de Cartões de Crédito), os gastos dos brasileiros com medicamentos mantiveram-se praticamente estáveis desde 2006, representando em média 35% do total das despesas (CETELEM, 2010).

Com o intuito de garantir a oferta de medicamentos à população brasileira e assegurar que estes medicamentos tivessem qualidade e custo baixo, fomentando o acesso da população aos medicamentos, criou-se, em 1998, uma Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) no Congresso Nacional enfocada na indústria farmacêutica e no embate do governo para a redução de preços no setor (DIAS; LIEBER 2006).

Ainda que a implementação dos medicamentos genéricos tenha como marco a Portaria nº. 3.916, de 30 de outubro de 1998, o inquérito levantado pela Comissão, prestou-se como um dos deflagradores do processo de implantação, tendo em vista que política de medicamentos genéricos é internacionalmente reconhecida como um mecanismo de redução de preços de medicamentos (DIAS; LIEBER, 2006).

Dentre os objetivos apresentados pela Portaria nº 3.916/98, está a promoção do uso de medicamentos genéricos. Esta portaria determinou

que o gestor federal identificasse os mecanismos necessários para atingir essa finalidade e, três meses após a sua publicação, ocorreu a publicação da Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, alterando a Lei nº 6.360/76 e instituindo a Política de Medicamentos Genéricos. Com isso, foram traçadas as diretrizes, normas e critérios para sua implantação, revogando o Decreto nº 793/93 (DIAS; LIEBER, 2006).

A Lei nº 9.787/99 institui a política de medicamentos genéricos no Brasil, definidos como:

medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.

Sua intercambialidade com o medicamento de referência é assegurada por testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência realizados por laboratórios credenciados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e sua qualidade pelo monitoramento das unidades produtivas quanto ao atendimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), de acordo com a RDC nº 17/2010.

A lei dos medicamentos genéricos obriga que as aquisições de medicamentos e as prescrições médicas, no âmbito do SUS, adotem a denominação do princípio ativo, que, nas compras de medicamentos, via processos licitatórios para serem distribuídos pelas Unidades de Saúde do SUS, se dê preferência ao medicamento genérico quando houver igualdade de preço e demais condições de aquisição; além disso obriga a ANVISA a editar, periodicamente, a relação dos genéricos já registrados no país (QUENTAL et al., 2008).

Ao lado disso, o apoio do governo aos medicamentos genéricos, através do esclarecimento da população e da sua promoção junto aos seus diversos públicos e às farmácias, levou a seu sucesso no mercado. O varejista, pressionado pela demanda, abriu espaço para os medicamentos genéricos (QUENTAL et al., 2008).

Em 10 anos de presença no mercado brasileiro (1999-2009), a indústria de genéricos investiu perto de US\$ 170 milhões na construção e modernização de plantas industriais no Brasil. Desde o início do programa dos genéricos, as maiores indústrias deste setor no mundo iniciaram movimento de vendas de seus produtos no país e estudos para a instalação de plantas industriais no mercado local, contribuindo

decisivamente para a ampliação da oferta para os consumidores (PRÓGENÉRICOS, 2011).

O programa serviu também para o fortalecimento da indústria brasileira. Hoje, entre as 6 maiores empresas farmacêuticas no país, 4 são brasileiras. São empresas que apresentam crescimento acelerado e as 4 produzem genéricos (PRÓGENÉRICOS, 2011).

No mercado de medicamentos Genéricos no Brasil, por origem de capital, cerca de 88% são empresas nacionais, 3,6 % indianas, 1,8% alemã, 5,1% suíça, 1,1% americana e 0,3% canadense (PRÓGENÉRICOS, 2011). Os medicamentos genéricos são, oficialmente, no mínimo 35% mais baratos que os medicamentos de referência. Na prática, na venda ao consumidor são em média 50% mais baratos (PRÓGENÉRICOS, 2011).

Os medicamentos genéricos são comercializados a preços mais reduzidos do que os medicamentos de marca, pois como a patente não se encontra mais em vigor, os fabricantes não precisam investir e pesquisa e desenvolvimento. Assim, os medicamentos genéricos representam um importante instrumento para a redução de preços do mercado e para a melhoria do acesso da população aos remédios de que necessita (DOMINGUES, 2005).

Além disso, ressalta-se que o medicamento genérico também supera outro problema que reduz a competição no mercado farmacêutico: a assimetria de informação (DOMINGUES, 2005).

No Brasil, de acordo com dados do IMS Health de julho de 2010, os genéricos responderam por 20,6% das vendas em unidades no conjunto do mercado farmacêutico. Em países como Espanha, França, Alemanha e Reino Unido, onde o mercado de genéricos já se encontra mais maduro, a participação desses medicamentos é de 30%, 35%, 60% e 60%, respectivamente. Nos EUA, mercado onde os genéricos têm mais de 20 anos de existência, o índice é de aproximadamente 60% de participação em volume (PRÓGENÉRICOS, 2011).

Na Figura 4, vê-se a evolução do mercado de genéricos no Brasil no ano de 2010:

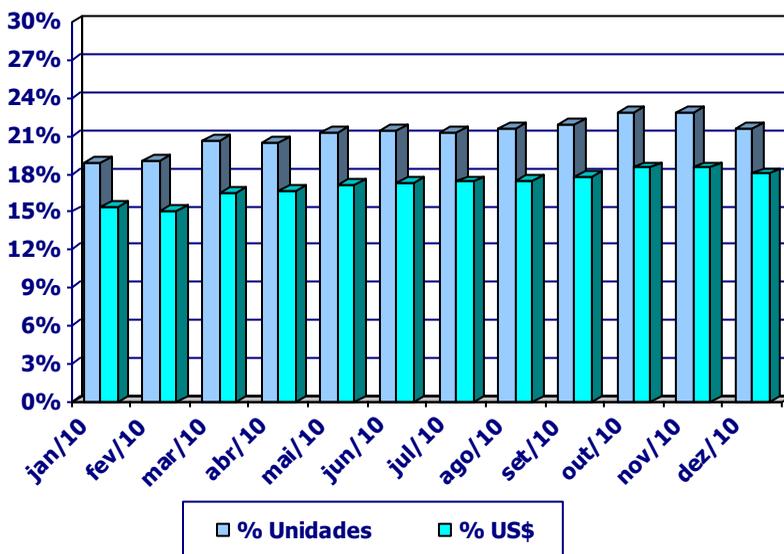


Figura 4: Evolução do mercado de genéricos no Brasil (Jan.-Dez., 2010)
Fonte: IMS HEALT (2010)

Existem no mercado brasileiro medicamentos genéricos para o tratamento de doenças do sistema cardiocirculatório, anti-infecciosos, aparelho digestivo/metabolismo, sistema nervoso central, anti-inflamatórios hormonais e não hormonais, dermatológicos, doenças respiratórias, sistema urinário/sexual, oftalmológicos, antitrombose, anemia, antihelmínticos/parasitários, oncológicos e contraceptivos, ou seja, já é possível tratar com os medicamentos genéricos a maioria das doenças conhecidas.

A crescente participação dos medicamentos genéricos desloca a competição da lógica comercial para o binômio preço-qualidade no mercado farmacêutico. Os medicamentos genéricos são “cópias” perfeitas dos medicamentos de referência. Sobre eles não recaem os custos de P&D e sua comercialização requer gastos substancialmente menores com *marketing*, pois são remédios cuja qualidade terapêutica já é suficientemente conhecida e foram comprovadas por órgãos e métodos especializados. Como consequência, chegam a preços mais baixos aos consumidores do que os medicamentos de marca (FURTADO; URIAS, 2009).

Importante mencionar que quanto a menção de ser uma “cópia” perfeita devo dizer que se houvesse um estudo aprofundado nas características intrínsecas físico-químicas dos produtos, nem sempre

poderíamos afirmar com tanta certeza tratar-se de uma cópia "perfeita". Trata-se de relato pessoal baseado na experiência de trabalho.

3 O MERCADO FARMACÊUTICO MUNDIAL, CARACTERÍSTICAS E MUDANÇAS

Em âmbito internacional a indústria farmacêutica se caracteriza por ser um oligopólio diferenciado baseado nas ciências, sendo a diferenciação de produtos pautada no esforço de P&D por um lado, e na força de *marketing*, por outro (GADELHA, 2002).

As empresas que lideram o setor são de grande porte e atuam de forma globalizada no mercado mundial, havendo interdependência entre as estratégias perseguidas no interior de cada grupo nos distintos mercados nacionais e entre os diferentes competidores (GADELHA, 2002).

TABELA 4: Top 20 – As 20 maiores indústrias de medicamentos do mundo

RANKING	EMPRESA	FATURAMENTO (US\$ BILHÕES)
1	PFIZER	45, 448
2	SANOFI-AVENTIS	40, 871
3	NOVARTIS	38, 455
4	GLAXOSMITHKLINE	36, 746
5	ASTRAZENECA	31, 905
6	MERCK & CO	26, 929
7	JOHNSON & JOHNSON	22, 250
8	ELI LILLY & CO	20, 629
9	BRISTOL-MYERS SQUIBB	18, 808
10	ABBOT LABORATORIES	16, 486
11	TAKEDA CHEM. IND.	14, 204
12	BOEHRINGER-INGELHEIM	14, 027
13	TEVA PHARMA	13, 814
14	BAYER SCHERING	13, 344
15	ASTELLAS	10, 509
16	DAIICHI-SANKYO	9, 757
17	EISAI	8, 441
18	OTSUDA	7, 717
19	GILEAD SCIENCES	6, 469
20	MYLAN	5, 015

Fonte: CONTRACTPHARMA (2011).

Nota: Valores baseados nos rendimentos referentes a 2009

A liderança de mercado é exercida em segmentos de mercados particulares (classes terapêuticas, entre outros cortes possíveis), mediante diferenciação de produtos. As barreiras à entrada nesta indústria são, assim, decorrentes das economias de escala relacionadas às atividades de P&D e de *marketing*, não sendo predominante a competição via preços (GADELHA, 2002).

A concentração de mercado é resultado de inúmeras fusões e aquisições de empresas. Este processo é muito, e principalmente, influenciado pelos custos elevados em pesquisa e desenvolvimento, exigências de novas tecnologias, além dos gastos com testes clínicos necessários para comprovar e garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos.

Estas empresas estão normalmente sediadas nos EUA e Europa, principalmente Alemanha, França, e Suíça onde, desde 1980, já se observam processos de fusão e incorporação entre empresas. Isso advém da necessidade percebida por estas empresas de se incorporarem positiva e pró-ativamente na economia globalizada, almejando também a hegemonia do setor.

Assim, o sucesso no setor industrial farmacêutico depende da capacidade inovadora do laboratório, tanto no desenvolvimento de novos fármacos, quanto nas estratégias de crescimento. A maioria das empresas incentiva, em sua matriz, a atividade em pesquisa e o que faz com que estas empresas tenham liderança de mercado em segmentos particulares, como farmoquímicos, biofármacos, determinadas classes terapêuticas e produtos intermediários. Assim, a importância dos fármacos sintetizados é muito grande, tanto na composição deste mercado, quanto na perspectiva de inovação terapêutica (LICKS; RIETZ, 2004).

Dentre as principais tendências que marcam o padrão atual de concorrência e organização produtiva da indústria farmacêutica internacional é possível destacar:

- mudanças associadas aos vetores de crescimento do mercado global de produtos farmacêuticos;
- aumento nas pressões competitivas enfrentadas pelos grandes laboratórios farmacêuticos decorrentes da concentração no vencimento de patentes;
- declínio na produtividade das atividades de P&D: Redução no ritmo de registro de novos produtos com características inovadoras;

- crescente competição dos medicamentos genéricos: intensificação no processo de fusões e aquisições entre empresas produtoras de medicamentos genéricos;
- mudanças no Marco Regulatório associados às pressões crescentes de consumidores.

No que se refere ao primeiro ponto, de acordo com estimativas recentes (IMS, 2010), as vendas de produtos farmacêuticos nos principais mercados emergentes devem atingir um montante de 300 US\$ bilhões até 2017, o que corresponde atualmente ao total das vendas conjuntas nos cinco principais mercados da Europa e América do Norte.

Em 2008, as vendas globais da indústria farmacêutica atingiram um montante de US\$ 773 bilhões (IMS, 2009). Neste período, os sete mercados farmacêuticos mais importantes da América Latina – Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Peru e Venezuela – contribuíram com cerca de US\$ 40 bilhões das vendas globais, enquanto o mercado norte americano contribuiu com cerca de US\$ 300 bilhões desse total. Entretanto, no decorrer dos últimos anos, o mercado latino-americano e demais mercados emergentes apresentaram taxas de crescimento muito superiores aquelas verificadas nos mercados da América do Norte e Europa. Entre as razões deste crescimento, saliente-se o comportamento das demandas internas, ampliação dos sistemas nacionais de saúde, crescimento das exportações no âmbito dos acordos bilaterais de comércio exterior e a ampliação do mercado de medicamentos genéricos (IMS, 2009)

Em se tratando de medicamentos genéricos, o mercado mundial destes medicamentos cresce aproximadamente 17% ao ano e movimenta em torno de US\$ 80 bilhões, com crescimento previsto para 2012 em torno de US\$ 120 bilhões. No mercado mundial, os Estados Unidos têm especial destaque, com vendas de genéricos da ordem de US\$ 22 bilhões. Os genéricos correspondem a 60% das prescrições nos EUA e custam de 30% a 80% menos que os medicamentos de referência. De acordo com o Relatório do *Congressional Budget Office*, CBO (1998), os consumidores norte-americanos economizam entre 8 e 10 bilhões de dólares ao ano com a aquisição de medicamentos genéricos (PROGENÉRICOS, 2011).

As autoridades na França, Espanha, nos Estados Unidos e em outros mercados passaram a exigir medidas que trouxessem as versões genéricas dos produtos farmacêuticos para o mercado mais rapidamente a fim de ajudar a deter a tendência de elevação dos preços dos produtos farmacêuticos. Além disso, o vencimento das validades das patentes de

vários medicamentos de marca de sucesso está previsto para os próximos anos, deixando um total de US\$ 30 bilhões em vendas anuais suscetíveis à concorrência dos genéricos (PROGENÉRICOS, 2011).

TABELA 5: Participação dos Genéricos no mercado farmacêutico em outros países

PAÍS	% EM UNIDADES	% EM VALOR
E.U.A	60	13
ALEMANHA	60	26
REINO UNIDO	60	26
CANADÁ	45	22
FRANÇA	35	14
ESPANHA	30	13

Fonte: IMS / PMB – MAT JUNHO 2009

3.1 O MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO

Em 2009, as dez principais empresas farmacêuticas brasileiras apresentaram elevado crescimento, de acordo com os dados apresentados na tabela 6.

TABELA 6: Brasil Top 10 – As principais empresas farmacêuticas do país

RANKING		US\$		Ind.
	Empresas	Million	Cresc.	Evol.
1	EMS CORP	953	11,8%	100,2
2	SANOFI-AVENTIS	769	11,4%	99,8
3	ACHE	701	14,5%	102,6
4	MEDLEY	696	15,1%	103,1
5	NOVARTIS CORP	552	5,4%	94,4
6	EUROFARMA	489	26,6%	113,4
7	BAYER CORP	483	1,8%	91,2
8	PFIZER	374	0,6%	90,1
9	JOHNSON+JOHNSON CO	348	3,4%	92,6
10	GSK CORP	316	6,8%	95,7

Fonte: IMS / PMB – MAT ABRIL 2009

TABELA 7: Brasil Top 10 – Principais produtos comercializados

RANKING			US\$		Ind.
		Empresas	Million	Cresc.	Evol.
1	DORFLEX	SANOFI-AVENTIS	113	14,4%	102,5
2	CIALIS	LILLY	94	7,5%	96,3
3	NEOSALDI NA	NYCOMED PHARMA	76	3,5%	92,7
4	VIAGRA	PFIZER	74	2,0%	91,4
5	LIPITOR	PFIZER	67	18,2%	105,9
6	TYLENOL	JOHNSON+JOHNSON	63	-12,3%	78,6
7	CRESTOR	ASTRAZENECA BR	61	47,8%	132,5
8	DIOVAN HCT	NOVARTIS CORP	56	19,8%	107,3
9	YASMIN	BAYER CORP	54	-14,2%	76,9
10	NEXIUM	ASTRAZENECA BR	49	31,8%	118,1

Fonte: IMS / PMB – MAT ABRIL 2009

Este fato foi altamente influenciado pela redução generalizada das alíquotas de importação no Brasil. Isto alavancou as importações de medicamentos e, conseqüentemente, reduziu a demanda pela fabricação interna e das margens de lucros das empresas nacionais, bem como a elevação dos preços das matérias-primas.

Todos estes altos e baixos fez com que a quantidade de medicamentos comercializados aqui na década passada reduzisse. O total interno de unidades vendidas caiu em 17%, sendo bem possível que o investimento das indústrias locais tenha reduzido drasticamente, visto a facilidade em se importar o medicamento pronto.

Em 2010 o déficit da balança comercial da cadeia farmoquímica-farmacêutica atingiu US\$ 6,339 bilhões, contra US\$ 5,057 bilhões em 2009, correspondendo a um aumento de 25% (ABIQUIFI, 2010).

Dois motivos colaboraram para o aumento deste déficit:

- 1- Com o dólar depreciado, provavelmente algumas empresas aproveitaram o momento para renovar e ampliar os seus estoques de medicamentos prontos; e, principalmente,
- 2- As compras, por parte do governo brasileiro, de derivados do sangue e de vacinas para serem utilizadas na campanha nacional de vacinação contra a gripe H1N1.

Não existe uma estatística oficial que registre o aumento dos gastos do governo com a compra de vacinas contra a gripe H1N1, mas esse custo recai sobre o valor das importações dos produtos

classificados na posição NCM 3002 (derivados do sangue e vacinas), que foi responsável, sozinho, por um aumento de US\$ 1 bilhão nas importações em 2010 (ABIQUIFI, 2010).

Cadeia produtiva farmacêutica – importações e exportações de medicamentos e insumos farmacêuticos

US\$ FOB Milhões – 2005 a 2010

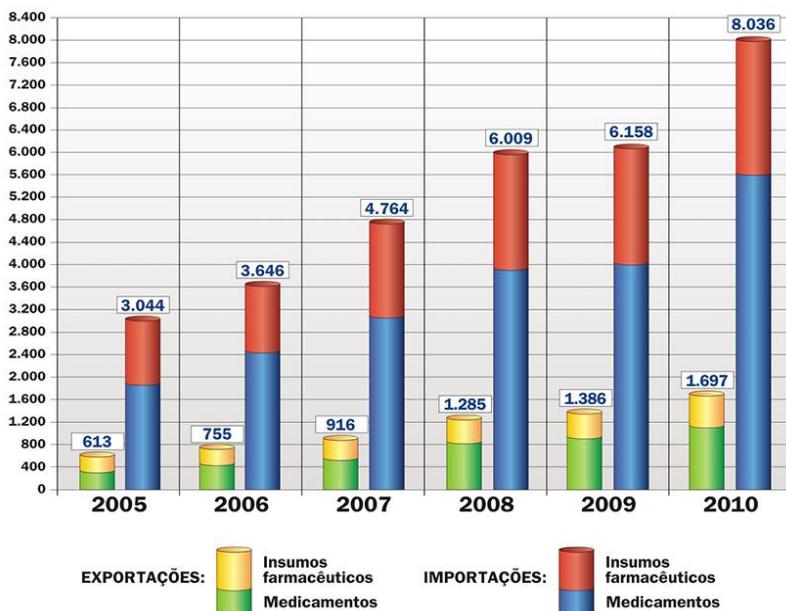


Figura 5: Cadeia produtiva farmacêutica – importações e exportações de medicamentos e insumos farmacêuticos

Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

O crescimento do déficit da balança da cadeia farmoquímica-farmacêutica, é, em grande parte, decorrente de ações tomadas pelo governo para o atendimento do SUS e campanhas de vacinação a nível nacional. Portanto, não deve ofuscar o sucesso do esforço exportador empreendido pelas indústrias farmacêuticas e de insumos farmacêuticos brasileiras (ABIQUIFI, 2010).

Com relação ao mercado interno brasileiro, este vem apresentando crescimento crescente desde 1997, conforme mostra o Figura 6. Este fator contribui para alavancar os investimentos da indústria farmacêutica nacional em inovações tecnológicas a fim se

tornarem competitivas com as indústrias farmacêuticas de outros países e criarem formas de aprimorar a qualidade de seus produtos para que estes possam conquistar os mercados internacionais.

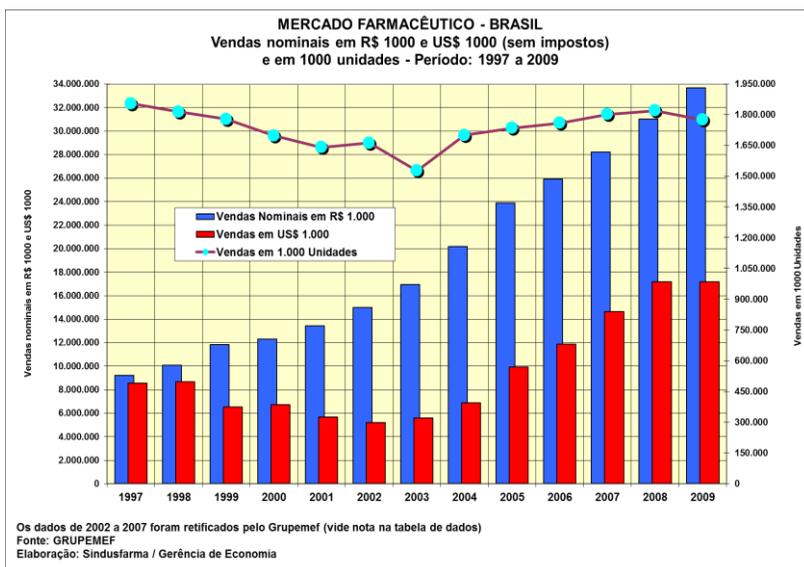


Figura 6: Mercado Farmacêutico Brasil

Fonte: Adaptado de GRUPEMEF/SINDUSFARMA

3.2 OS REFLEXOS DO SETOR NO COMÉRCIO MUNDIAL

Cerca de 500 unidades fabris espalhadas pelos cinco continentes do planeta exportam medicamentos hoje para o Brasil, número maior do que as empresas fabricantes no País. Com crescimento de quase 30,5% em relação a 2009, as importações brasileiras de medicamentos e de insumos farmacêuticos atingiram US\$ 8,036 bilhões em 2010, contra US\$ 6,158 bilhões em 2009. Responderam por essa elevada soma, o aumento das importações de insumos farmacêuticos para US\$ 2,421 bilhões em 2010, contra US\$ 2,108 bilhões em 2009 (crescimento de 14,8%) e, principalmente, o aumento das importações de medicamentos para US\$ 5,615 bilhões em 2010, contra US\$ 4.050 bilhões em 2009 (crescimento de 38,6%) (ABIQUIFI, 2010).

Importações brasileiras de insumos farmacêuticos US\$ FOB Milhões – 2000 a 2010



Figura 7: Importações brasileiras de insumos farmacêuticos
Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

Importações brasileiras de medicamentos US\$ FOB Milhões – 2000 a 2010

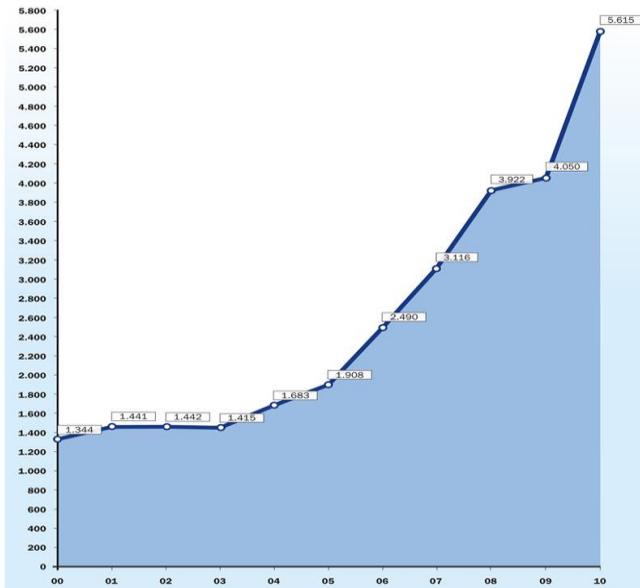


Figura 8: Importações brasileiras de medicamentos
Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

De acordo com os dados do Sindusfarma (Sindicato das Indústrias Farmacêuticas), o setor farmacêutico ainda apresenta uma participação muito pequena no comércio exterior brasileiro. As suas exportações não chegam a meio ponto percentual (0,5%) em média do total de exportações enquanto que as importações representam em média 3% das importações totais brasileiras no período de 1997-2010, conforme pode ser observado nos Figuras 9 e 10, a seguir:



Figura 9: Participação percentual das Exportações de produtos Farmacêuticos

Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

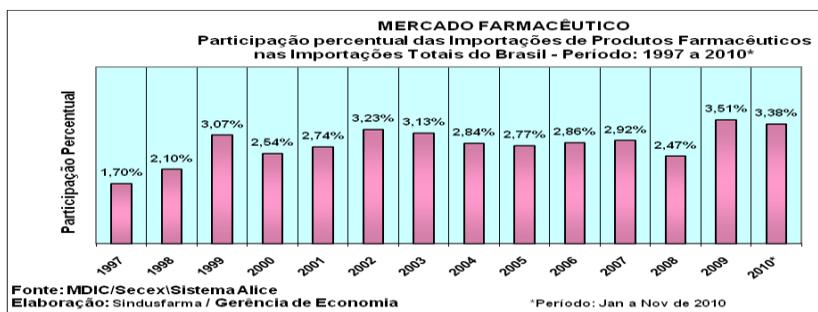


Figura 10: Participação percentual das Importações de Produtos Farmacêuticos nas Importações Totais do Brasil – Período: 1997-2010

Fonte: Adaptado de Abiquifi (2010).

Na década de 90, a estabilidade monetária atingida pelo Brasil, aumentou as importações, favorecidas na época pela taxa cambial sobrevalorizada. Conseqüentemente, houve a substituição do produto nacional pelo importado o que acabou agravando as condições do mercado de trabalho e acentuou a dependência externa do setor, devido principalmente a desestimulação nos investimentos nacionais.

Atualmente, os grandes investimentos em P&D, bem como na qualidade dos medicamentos produzidos deixam os medicamentos produzidos no Brasil apto a serem exportados atendendo aos requisitos internacionais de qualidade.

A União Européia (EU) tem desenvolvido esforços para elevar a competitividade empresarial de sua indústria farmacêutica, reconhecendo, de um lado, que as empresas americanas possuem vantagens competitivas na geração, organização e sustentabilidade dos processos inovativos e, por outro, que os mercados europeus não apresentam grau de competição desejado e os esforços locais de P&D têm crescido a taxas insuficientes para a manutenção de estratégias competitivas mais ofensivas.

Entre as recomendações da Comissão da Comunidade Européia para o fortalecimento da indústria farmacêutica da EU, podem ser citadas:

- Atualização dos marcos regulatórios, com especial destaque para a presteza na aprovação da comercialização de novos medicamentos, sem perda do rigor técnico (LIMA, 2005).
- Maior suporte ao desenvolvimento de novos medicamentos, elevando a proteção às novas descobertas (LIMA, 2005).
- Menor controle estatal e maior uniformidade entre os membros da EU na definição dos preços de medicamentos e nos reembolsos dos programas públicos de saúde; busca-se dar maior liberdade de preços à indústria enquanto as negociações entre os governos e os laboratórios não estiverem concluídas; para os medicamentos não comercializados pelo setor público (ou não-reembolsáveis aos consumidores) recomenda-se a liberdade de preços (LIMA, 2005).
- Aprovar com antecedência (de 2 anos) a entrada futura de medicamentos genéricos nos mercados imediatamente após a caducidade das patentes, de forma a rapidamente reduzir as despesas dos sistemas públicos de saúde e melhorar as condições dos consumidores, evitando-se iniciar todo o

processo apenas após o final da vigência da proteção patentária (LIMA, 2005).

- Fortalecimento do sistema nacional de inovação europeu, o qual enfrenta como adversidades: a não-integração e falta de cooperação entre os subsistemas nacionais, e a falta de articulação público-privada. Para superar estes obstáculos, sugere-se: elevar os gastos com P&D para 3% do PIB da EU e implementar a legislação patentária da EU e a proteção legal para bioinvenções, impedir a perda de pesquisadores qualificados, criação de um Centro europeu de prevenção e controle de doenças a partir de 2005, fortalecimento de pesquisas sobre doenças atualmente negligenciadas e a implementação de um plano de ação para ciências da vida e biotecnologia (envolvendo treinamento de recursos humanos, oferta de recursos financeiros, formação de rede de pesquisa em biotecnologia e elevação da escala empresarial) (LIMA, 2005).
- Há uma preocupação quanto à fraca proteção patentária dos novos países membros e a possibilidade de importações originárias de fora da EU penetrarem o mercado europeu a partir destes países, devido às distorções de preços (LIMA, 2005).
- O desenvolvimento de indicadores de desempenho para permitir o acompanhamento da evolução da competitividade industrial e da redução das assimetrias entre os estados membros. Os indicadores deverão acompanhar as condições de oferta e demanda, bem como o aparato regulatório e os fatores macroeconômicos, ou seja, todas as esferas contidas nos três níveis de competitividade: empresarial, estrutural e sistêmico (LIMA, 2005).
- Disponibilidade e eficácia dos produtos farmacêuticos para doenças prioritárias na comunidade Européia e a identificação das doenças para as quais não sejam atendidas estas condições (LIMA, 2005).
- Regulamentação quanto à prescrição e uso racional dos medicamentos, por parte de profissionais e pacientes (LIMA, 2005).

Isso comprova que se trata de um mercado muito atrativo para as indústrias farmacêuticas. Diante disso, as indústrias farmacêuticas brasileiras buscam cada vez mais ampliar suas atividades, mirando nos

mercados internacionais, principalmente a Europa, a fim de alavancar o crescimento da empresa com as exportações de medicamentos.

4 O SURGIMENTO DA UNIÃO EUROPÉIA E OS TRATADOS INSTITUCIONAIS

A unificação entre os povos foi sempre uma das ambições dos povos europeus, visto que durante séculos, a Europa se deparou com diversas e frequentes guerras das quais resultaram significativas perdas humanas. A proposta da criação de uma União Européia foi feita inicialmente em 1929 por Aristides Briand (DUARTE, 2008).

O Plano Marshall, apresentado na Universidade de Harvard, em 5 de junho de 1947, contribuiu decisivamente para a concretização da idéia. Nessa tônica, os Estados Unidos, através do Plano Marshall (nome do então Secretário de Estado, George Marshall), ofereceram ajuda financeira para reconstrução da economia Européia. Assim, a Europa, utilizando os vastos recursos postos à sua disposição, conseguiu reconstituir-se rapidamente ingressando numa era de prosperidade (SABA, 2002).

Em 9 de maio de 1950, Robert Schuman, Primeiro-Ministro francês dos Negócios Estrangeiros, sugeriu colocar toda sua produção de carvão e de aço da França e da Alemanha sob o controle de uma Alta Autoridade, ao mesmo tempo em que o órgão assim criado ficaria acessível aos demais países europeus (SABA, 2002).

Deste modo, nasceu em 1951, a Comunidade Européia do Carvão e do Aço, a CECA, através desta proposta conhecida como Declaração Schuman, a qual é considerada o começo da criação do que é hoje a União Européia. A CECA foi composta por seis países membros: Alemanha Ocidental, Bélgica, França, Itália, Luxemburgo e Países Baixos. Outros países, além dos seis foram convidados a participar, mas sem resultados (SABA, 2002).

Após o sucesso do Tratado de CECA, em 25 de março de 1957 foi assinado o Tratado de Roma que criou a Comunidade Européia da Energia Atômica (EURATOM ou CEEA) (SABA, 2002).

Em fevereiro de 1986, surgiu o Ato Único Europeu, cujo objetivo central era a constituição de uma futura União Européia (SABA, 2002). Neste Ato ocorreu a criação do mercado interior, definido como espaço sem fronteiras internas, sendo a livre circulação de mercadorias, pessoas, serviços e capitais entre os Estados-Membros (DUARTE, 2008).

Em 7 de fevereiro de 1992, na cidade holandesa de Maastricht era firmado então o texto do Tratado Constitutivo da União Européia (TUE) (igualmente conhecido como Tratado de Maastricht) tendo como

destaque a constituição solene de uma União Européia (SABA, 2002).

O Tratado de Nice entrou em vigor em 1º de fevereiro de 2003, e estabeleceu novas regras que definem a dimensão das instituições da União Européia, bem como o seu funcionamento e na seqüência, de seu alargamento em 2004 para 25 Estados-Membros e em 2007 para 27 Estados-Membros (SOARES, 2009).

As competências da UE e das comunidades que lhes são atribuídas por parte dos estados-membros são designadas pelo Tratado de Maastricht. O primeiro pilar atribui a União as competências tradicionalmente comunitárias como a livre circulação de mercadorias, serviços, pessoas e capitais. O segundo e terceiro pilares, ampliam a atuação *ratione materiae* da UE, em relação às anteriores competências comunitárias (SABA, 2002).

4.1 A IMPORTÂNCIA DA UNIÃO EUROPÉIA PARA A POLÍTICA MUNDIAL E SUAS RELAÇÕES COM O BRASIL E O MERCOSUL

A UE responde por quase um terço da economia global, e por mais de 40% do comércio mundial. Apresenta menos de 1% da superfície total e cerca de 6% da população do planeta. Atualmente, dos cinco membros permanentes que compõem o Conselho de Segurança das Nações Unidas, dois são integrantes da UE e, dentre os 12 idiomas mais falados no mundo encontram-se cinco línguas Européias oficiais: inglês, espanhol, português, francês e o alemão. Isso ilustra a importância do papel que a UE e seus estados-membros desempenham no atual cenário internacional, qualquer que seja o critério adotado (BONIOLO, 2004).

Em se tratando de Brasil, a presença Européia na formação e desenvolvimento do Brasil remonta a um período superior a cinco séculos. Desde o descobrimento os europeus constituem parte da formação do povo, cultura, tradições e do desenvolvimento econômico do Brasil (BONIOLO, 2004).

As relações econômicas entre o Brasil e a Europa, existem praticamente desde a assinatura do Tratado de Roma em 1957 e criação da Comunidade Econômica Européia (CEE) e foram formalizadas em 1960 (BONIOLO, 2004).

Atualmente esta parceria vem enfrentando inúmeras dificuldades.

A principal é saber qual o momento certo para se referir ao Brasil especificamente ou ao Mercosul de forma geral. Desde a desvalorização cambial de 1999, o Mercosul deixou de ser o processo de integração e implementação comercial entre as duas maiores potências sul-americanas para tornar-se uma união aduaneira agonizante (PESTANA, 2002).

O Mercosul e a União Européia assinaram, em dezembro de 1995, o "Acordo-Quadro Interregional de Cooperação", instrumento de transição para uma futura "Associação Interregional" entre os dois agrupamentos regionais, cujo pilar básico seria a implementação de um programa de liberalização progressiva dos fluxos comerciais recíprocos. O Acordo-Quadro, de natureza ampla e aberta, contemplava objetivos de aproximação e cooperação nas mais variadas áreas (comércio, meio ambiente, transportes, ciência e tecnologia e combate ao narcotráfico, entre outros) (PESTANA, 2002).

Embora a União Européia tenha sido a inspiradora do Mercosul, cabe reconhecer a existência de profundas diferenças entre as duas organizações. O Mercosul preconiza a instituição de um mercado comum, através de uma união aduaneira e da livre circulação dos bens e das pessoas, enquanto a União Européia preconiza uma união econômica e monetária, além da concretização da integração econômica e política (BONIOLO, 2004).

São muito diferentes também os fatores que levaram à associação: na Europa, a conjuntura do pós-guerra; no Cone Sul, a conjuntura da globalização e interdependência. Na Europa, razões de ordem político-militar (controle do uso do carvão e do aço) e de ordem econômica e social (pobreza e carência de produtos alimentares); na América do Sul, razões de ordem essencialmente econômica. Há ainda diferenças estruturais e orgânicas: o Mercosul assenta-se no princípio da intergovernabilidade e da igualdade jurídica e funcional dos Estados partes, enquanto a UE assenta-se no institucionalismo e no princípio da proporcionalidade e da desigualdade funcional dos Estados membros, com órgãos representativos dos governos e órgãos próprios da organização (BONIOLO, 2004).

Pelo lado empresarial, o fenômeno da globalização avança firmemente na medida em que se ampliam os meios de comunicação e se generaliza o uso da informatização, levando as relações comerciais e financeiras a não respeitarem fronteiras nem barreiras na realização de negócios, onde se apresentem as oportunidades (PESTANA, 2002).

Diante deste quadro, os interesses governamentais e empresariais se somam ao esforço comum pela abertura de mercados e expansão das

transações, sob as regras impostas pela OMC e OCDE, sobretudo. Nesse contexto, estreitam-se as relações econômicas entre o Mercosul e a União Européia, tendo em conta o caráter complementar dos estágios de desenvolvimento dessas regiões, com imenso potencial de negócios. As ações que viabilizam a mais ampla cooperação entre os dois blocos regionais estão se intensificando. Nesse sentido, o Brasil pode e deve exercer especial papel, pelo fato de deter maior peso específico no Mercosul e assim tem tudo para assumir a liderança das iniciativas (CABRAL, 2011).

Vê-se, portanto, que as relações Mercosul a União Européia podem ser incrementadas consideravelmente através da exploração intensiva das oportunidades que oferecem os mercados situados no Leste Europeu, evidentemente desde que haja suficiente empenho nesse sentido (CABRAL, 2011).

As tendências atuais no Brasil reforçam a percepção de que nosso país se transformou em um dos mais importantes eixos econômicos e comerciais do mundo em desenvolvimento. Esta importância soma-se a uma percepção também crescente de que o Brasil é um ator político confiável, capaz de definir tendências e influenciar decisivamente nas grandes decisões internacionais, entre os chamados mundos desenvolvidos e em desenvolvimento (PESTANA, 2002).

As negociações entre o Brasil e a UE estavam paralisadas desde 2004, mas foram retomadas em 2010 pelo interesse que o Parlamento Europeu tem de regularizar algumas questões de ordem sanitária como as patentes dos medicamentos genéricos, pois a Europa tem apreendido carregamentos desses medicamentos, por não aceitar o rompimento das suas patentes (BONIOLO, 2004).

4.2 A QUESTÃO DA SAÚDE NA COMUNIDADE EUROPÉIA

Na questão de saúde pública, cada país da União Européia é livre para decidir a sua política de saúde em função do contexto e das tradições nacionais. Mas todas as políticas de saúde Européias partilham de determinados valores comuns, designadamente o direito a uma saúde pública de elevado nível e a igualdade de acesso a cuidados de saúde de qualidade. Por conseguinte, os países europeus trabalham juntos para enfrentar desafios comuns que vão desde o envelhecimento das populações à obesidade. A União Européia também está empenhada em

integrar as questões da saúde em todas as suas políticas (MOSSIALOS, 1998).

As doenças não conhecem fronteiras, especialmente num mundo globalizado. Uma ação comum traz uma mais-valia, sobretudo quando se enfrentam ameaças como a epidemia da gripe ou o bioterrorismo. A União Européia possui ainda normas comuns em matéria de gêneros alimentícios seguros e de rotulagem nutricional, de segurança de equipamentos médicos, dos produtos derivados do sangue e dos órgãos e da qualidade do ar e da água (MOSSIALOS, 1998).

Em se tratando de medicamentos, a Comunidade vem enfrentando a falta de introdução de inovações terapêuticas no mercado e a demora na introdução de novos medicamentos genéricos. De acordo com os dados de um Inquérito realizado para alavancar os motivos da ausência destes medicamentos, em uma amostra de medicamentos que perderam a exclusividade no período compreendido entre 2000 e 2007 em 17 Estados-Membros, o inquérito permitiu concluir que os cidadãos tiveram de aguardar mais de sete meses após a expiração das patentes para obter acesso a medicamentos genéricos mais baratos, o que aumentou em 20% as suas despesas de saúde.

Os atrasos em nível da introdução dos genéricos no mercado são importantes, uma vez que dois anos após a sua entrada no mercado são, em média, 40%, mais baratos do que os medicamentos originais. A concorrência por parte dos produtos genéricos resulta assim em preços substancialmente mais baixos para os consumidores. O inquérito demonstrou que as empresas de medicamentos inovadores trabalham, tanto quanto possível, para prolongar a vida comercial dos seus produtos e impedir, enquanto possível, a entrada de genéricos.

O inquérito confirma ainda o declínio em nível dos medicamentos inovadores lançados no mercado e aponta para a existência de práticas das empresas, que são susceptíveis de contribuir para este fenómeno.

4.3 EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMEA (UNIÃO EUROPÉIA)

A Agência Européia de Medicamentos (EMEA) foi criada pelo Regulamento nº 2309/93 da Comunidade Económica Européia (CEE), mas suas atividades só foram iniciadas em fevereiro de 1995. É um organismo que visa informar a Comissão Européia do momento em que

os medicamentos para uso humano e veterinário estão prontos a ser introduzidos no mercado. Controla os respectivos efeitos secundários indesejáveis e formula pareceres científicos. A sua sede localiza-se em Londres, no Reino Unido (BARROS, 2004).

A EMEA é uma das dezesseis agências especializadas (agências comunitárias) existentes atualmente no âmbito da Comunidade Européia, organismos públicos criados por meio da legislação Européia que possuem personalidade jurídica própria e têm por objetivo a realização de tarefas de natureza técnica, científica ou gerencial (GARATTINI; BERTELLE, 2004).

O "triângulo institucional" formado pelo Conselho da União Européia, Parlamento Europeu e Comissão Européia é responsável pela elaboração da legislação (diretivas, regulamentos e decisões) que se aplica em toda a União Européia e, de forma geral, a Comissão Européia propõe a legislação que é então adotada pelo Conselho e pelo Parlamento. No âmbito da União Européia, a EMEA está subordinada à Diretoria Geral de Empresas da Comissão Européia e não à Diretoria de Saúde Pública e as suas atividades são regulamentadas pela legislação Européia (GARATTINI; BERTELLE, 2004).

É de responsabilidade da Agência a coordenação dos recursos científicos existentes postos a disposição pelos Estados-membros, tendo em vista a avaliação, a fiscalização e a farmacovigilância dos medicamentos (BARROS, 2004).

A EMEA é composta por um conselho de administração e por um grupo técnico. O conselho de administração é formado por dois representantes de cada Estado-Membro, dois representantes da Comissão Européia e dois representantes indicados pelo Parlamento Europeu. O grupo técnico é composto por dois comitês científicos, responsáveis pela elaboração dos pareceres sobre questões relacionadas à avaliação dos produtos farmacêuticos para uso humano, o *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP), e para uso veterinário, o *Committee for Veterinary Medicinal Products* (CVMP) Européia (GARATTINI; BERTELLE, 2004).

- **Comitê dos Medicamentos de Uso Humano:** responsável pela elaboração do parecer da Agência sobre qualquer questão relativa à avaliação dos medicamentos para uso humano.

- **Comitê dos Medicamentos de Uso Veterinário:** responsável pela elaboração do parecer da Agência sobre qualquer questão relativa à avaliação dos medicamentos para uso veterinário.

- **Comitê dos Medicamentos Órfãos**

- **Comitê dos Medicamentos a Base de Plantas**

- **Comitê das Terapias Avançadas**

- **O Comitê Pediátrico**

- Um Secretariado destinado a fornecer apoio técnico, científico e administrativo aos comitês e assegurar uma coordenação adequada entre eles.

- Um Diretor Executivo e um Conselho de Administração.

Desde a primeira normativa, no âmbito da UE, versando sobre o setor farmacêutico, e que data de 1965, nas três décadas subsequentes, a legislação tem buscado, crescentemente, fazer com que haja a harmonização da regulamentação de medicamentos para que os produtos contribuam para que sejam alcançados os mais elevados níveis de saúde possíveis (BARROS, 2004).

Em 1975, as Normativas 318, 319 e 320 pretendem fazer chegar a todos os pacientes da UE os benefícios dos medicamentos inovadores, introduzindo procedimentos para o reconhecimento mútuo pelos Estados-Membro das autorizações de comercialização outorgadas em nível nacional. Em função disto se cria o *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) e, mais adiante, o *Pharmaceutical Committee* (PC). Tendo como referência o interesse em facilitar o livre intercâmbio de mercadorias, são dados, dessa forma, os primeiros passos para gestar-se um único mercado farmacêutico comunitário (BARROS, 2004).

O CPMP é formado por dois representantes de cada país que compõe a União Européia (EU), indicados por seus governantes. A União Européia é atualmente formada por vinte e cinco países: Alemanha, Bélgica, França, Itália, Luxemburgo, Países Baixos, Dinamarca, Irlanda, Reino Unido, Grécia, Espanha, Portugal, Áustria, Finlândia, Suécia, Chipre, República Tcheca, Estônia, Hungria, Letônia, Lituânia, Malta, Polônia, Eslováquia e Eslovênia (EUROPA, 2011).

Dentre as principais funções do CPMP estão à avaliação dos pedidos de registro de medicamentos feitos pela Indústria Farmacêutica e a emissão do parecer, favorável ou não ao registro do medicamento para a Diretoria Geral de Empresas da Comissão Européia. O CPMP pode solicitar o apoio de consultores externos para a resolução de questões mais complexas relativas aos medicamentos.

Em meio século, a institucionalização da UE se consolidou mais e mais, perseguindo os seus membros os propósitos dos fundadores. Nos seus primórdios, a Comissão tinha o papel de propor, o Parlamento Europeu, o de prestar consultoria, o Conselho de Ministros, o de decidir e a Corte de Justiça, o de interpretar, atribuições, de alguma maneira

modificada pelo *Single European Act* (1986), pelo *Maastricht Treaty on European Union* (1992) e pelo *Treaty of Amsterdam* (1997), visando ultrapassar as fronteiras do ‘econômico’, para incluir a ‘saúde pública’, a ‘pesquisa’, a ‘política social’ e a ‘proteção ambiental e do consumidor’ (EUROPEAN COMMISSION, 2000).

A Unidade Farmacêutica, parte do *Enterprise Directorate-General*, da Comissão Européia (CE), objetiva assegurar um alto nível de proteção à saúde pública, engendrar um mercado farmacêutico único, assim como propiciar um ambiente estável para a inovação farmacêutica. Entre as atribuições da mencionada Unidade se destacam:

- Processo decisório (proposições de decisões relacionadas a autorizações e vigilância de produtos medicinais; formulação de orientações para implementação das decisões comunitárias).
- Política industrial (incentivo à inovação, competição e transparência no mercado farmacêutico).
- Política externa (promover a harmonização internacional; negociar acordos de reconhecimento mútuo com terceiros países; buscar cooperação com países da Europa do Leste e Central).

A EMEA passou a ter existência formal a partir da aprovação pelo Conselho da EU, Regulamento (EEC) 2309/93, de 22.07.1993 (EUROPEAN COMMISSION, 2000).

A Agência, cuja institucionalização representa o ápice de iniciativas de variada amplitude que a precederam, tem a responsabilidade de coordenar os recursos científicos disponíveis para a avaliação e supervisão de medicamentos, seja de uso humano, seja de uso veterinário (EUROPEAN COMMISSION, 2000).

Data de 1995, o início de funcionamento da EMEA e do novo sistema de autorização. Com base nas resoluções preparadas pela EMEA, a CE autoriza a comercialização de novos produtos e atua como árbitro, caso haja discordância entre Estados membros, com respeito a algum medicamento específico (EUROPEAN COMMISSION, 2000).

Faz parte da missão principal da EMEA contribuir para a prevenção e promoção da saúde através da (o):

- Mobilização de recursos científicos em toda a UE a fim de realizar avaliação de alta qualidade dos novos medicamentos, oferecer assessoria aos programas de investigação e desenvolvimento e proporcionar informação útil aos usuários e profissionais de saúde.

- Estabelecimento de procedimentos eficazes e transparentes que possibilitem o acesso universal aos novos medicamentos mediante uma única autorização Europeia de comercialização.
- Controle da segurança dos medicamentos de uso humano e veterinário, particularmente através de uma rede de farmacovigilância e o estabelecimento de limites de segurança quanto aos resíduos em animais destinados à alimentação.

Entre as tarefas da EMEA, destacam-se:

- Prover assessoria aos Estados-membro e às instituições comunitárias em temas relativos à segurança, qualidade e eficácia dos produtos de uso humano e veterinário.
- Propiciar a existência de um grupo de trabalho de âmbito internacional a fim de possibilitar uma avaliação única através dos procedimentos de autorização estabelecidos.
- Institucionalizar procedimentos ágeis, transparentes e eficientes para autorização, vigilância e, quando apropriado, retirada de produtos do mercado europeu.
- Assessorar as empresas na condução da pesquisa farmacêutica.
- Implementar os mecanismos de supervisão dos medicamentos existentes (atividades de inspeção e de farmacovigilância).
- Criar bancos de dados e serviços de comunicação eletrônica em consonância à necessidade de promover o uso racional dos medicamentos.

A Agência tem personalidade jurídica. Goza em todos os Estados-Membros da mais ampla capacidade jurídica reconhecida às pessoas coletivas pelas legislações nacionais, podendo, designadamente, adquirir ou alienar bens móveis e imóveis e estar em juízo (EUROPEAN COMMISSION, 2000).

A responsabilidade contratual da Agência é regulada pela lei aplicável ao contrato em causa. O Tribunal de Justiça das Comunidades Europeias é competente para se decidir com fundamento em cláusula compromissória constante de um contrato celebrado pela Agência (EUROPEAN COMMISSION, 2000).

4.3.1 Procedimentos para a Concessão da Autorização de Comercialização de Medicamentos

Passamos a discorrer sobre a obtenção da Autorização de Comercialização de Medicamentos em suas principais etapas nas quais foram compilados num Guia Orientativo (ANEXO).

Para que a empresa consiga fabricar e exportar medicamentos para a União Europeia é necessário que seja solicitado a EMEA uma Autorização para Comercialização de Medicamentos, em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano, ou ainda, os Regulamentos (CE) nº 726/2004, Regulamento (CE) nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de 2006, relativo aos medicamentos de uso pediátrico e com o regulamento (CE) nº 1394/2007.

Este sistema passou a funcionar em 1995, para o que são oferecidas duas alternativas: o procedimento centralizado e o procedimento de reconhecimento mútuo. A escolha do tipo de procedimento irá depender da categoria de registro do medicamento que se deseja comercializar.

Um mesmo medicamento só pode ser objeto de uma autorização única para um mesmo titular. Todavia, a Comissão autorizará um mesmo requerente a apresentar à Agência mais de um pedido para esse medicamento caso existam razões objetivas e justificadas relacionadas com a saúde pública relativamente à disponibilização do medicamento aos profissionais de saúde e/ou doentes, ou por razões de comercialização.

Nenhum dos medicamentos abaixo descritos pode ser comercializado na Comunidade Europeia sem que tenham recebido autorização. São eles:

- Medicamentos obtidos através de um dos seguintes processos tecnológicos: tecnologia de DNA recombinante; expressão controlada dos genes que codificam proteínas biologicamente ativas em procariotas e eucariotas, incluindo células transformadas em mamíferos; métodos com hibridomas e anticorpos monoclonais;
- Medicamentos que contenham uma nova substância ativa que não tenha sido autorizada em nenhum dos estados membros e cuja terapêutica seja o tratamento de uma das seguintes

patologias:

- Síndrome de imunodeficiência adquirida,
- Neoplasias,
- Doenças neurodegenerativas,
- Diabetes,
- Doenças auto-imunes e outras disfunções imunitárias,
- Doenças virais.

Caso o medicamento não se enquadre nas definições acima, também precisa de autorização para ser comercializado se:

- O medicamento contiver uma substância ativa nova que até 2009 não era autorizada na Comunidade;
- - O requerente demonstrar que esse medicamento constitui uma inovação significativa no plano terapêutico, científico ou técnico, ou que a concessão de uma autorização em conformidade com os regulamentos, apresenta interesse para os doentes.

Quando o medicamento representa grande interesse do ponto de vista da saúde pública, principalmente quando se refere a uma inovação terapêutica, o requerente pode solicitar um procedimento de avaliação acelerado para o seu produto, devendo o pedido ser devidamente fundamentado. Se o CPMP aceitar o pedido, o prazo para emissão do parecer para a Comissão Européia é reduzido de 210 dias para 150 dias (EMEA, 2004).

Os medicamentos genéricos de um medicamento de referência autorizado pela Comunidade Européia podem ser autorizados pelas autoridades competentes dos estados membros em conformidade com o disposto na Diretiva 2001/83 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 06/11/2001 (EMEA, 2001).

Para que o medicamento genérico receba a autorização, o resumo das informações a cerca do medicamento deve ser exatamente igual ao do medicamento referência aprovado, exceto para as informações referentes as indicações ou dosagens, ou ainda se o medicamento referência estiver sob proteção patentária no momento da comercialização do medicamento genérico (EMEA, 2001).

Ainda, o medicamento genérico deve ser comercializado com o mesmo nome em qualquer um dos estados-membro em que a solicitação tenha sido apresentada, para isso devem ser consideradas as DCI (EMEA, 2001).

O pedido de autorização de comercialização de medicamentos será avaliado por uma comissão, chamada de Comitê de Especialidades Farmacêuticas. O Comitê foi instituído através do Art. 8, da Diretiva

CEE 75/319. O comitê é responsável pela formulação do parecer da agência relativo a quaisquer questões referentes a aceitabilidade dos processos apresentados de acordo com o procedimento centralizado, a autorização, as modificações, a suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano (EMEA, 1975).

O chamado grupo de coordenação é composto por um representante por Estado-Membro, nomeado por um período de três anos renovável. Os membros do grupo de coordenação podem fazer-se acompanhar por peritos (EMEA, 1975).

O grupo de coordenação estabelece o seu regulamento interno, que entrará em vigor após parecer favorável da Comissão e deverá ser de conhecimento público (EMEA, 1975).

Sempre que um medicamento tiver obtido autorização inicial de introdução na Comunidade Européia, quaisquer dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações adicionais, bem como quaisquer alterações e extensões, devem também receber uma autorização nos termos do parágrafo anterior ou serem incluídas na autorização inicial de introdução no mercado (EMEA, 2001).

Considera-se que todas estas autorizações de introdução no mercado fazem parte da mesma autorização de introdução no mercado global (EMEA, 2001).

As autorizações de introdução no mercado são publicadas no Jornal Oficial da União Européia com indicação da data de concessão e do respectivo número de inscrição no registro comunitário, bem como da DCI, da substância ativa do medicamento, da forma farmacêutica e do código ATC (EMEA, 2009).

As autorizações concedidas valem por um período de 5 anos, sendo renovável após passar por uma reavaliação da relação risco-benefício pela autoridade competente do Estado-Membro de autorização. Após a concessão, o titular da autorização deve informar a Agência as datas de comercialização efetiva dos medicamentos que foram autorizados (EMEA, 2009).

Ainda, é de responsabilidade do titular informar a Agência qualquer interrupção da comercialização do medicamento, tanto temporária quanto definitiva. Salvo em situações especiais esta notificação deve ser feita dois meses antes da interrupção da comercialização (EMEA, 2009).

Para proceder com a renovação, o titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer à autoridade competente uma

versão consolidada do processo no que respeita à qualidade, segurança e eficácia, incluindo todas as alterações introduzidas desde que foi concedida a autorização de introdução no mercado, pelo menos seis meses antes de a autorização de introdução no mercado vencer (EMEA, 2009).

Uma vez renovada, a autorização de introdução no mercado é válida por um período ilimitado, a menos que a autoridade competente, por motivos justificados relacionados com a farmacovigilância, decida prever uma renovação adicional de cinco anos (EMEA, 2009).

A autorização caducará nos três anos a seguir à sua concessão caso não seja seguida da efetiva comercialização do medicamento autorizado no Estado-Membro que o autorizou (EMEA, 2009).

Quando um medicamento autorizado e comercializado por um determinado período, anteriormente introduzido no mercado do Estado-Membro que o autorizou, deixar de se encontrar efetivamente no mercado durante três anos consecutivos, a autorização concedida para esse medicamento é cancelada (EMEA, 2009).

A autorização de introdução no mercado só pode ser concedida ao requerente estabelecido na Comunidade Européia, sendo o titular da autorização responsável pela introdução do medicamento no mercado. A designação de um representante não exclui o titular da autorização de introdução do mercado da sua responsabilidade jurídica. Desta forma para as empresas estrangeiras que desejarem exportar medicamentos para os estados da Comunidade Européia precisam ter um representante residente em alguns dos países membros da Comunidade (EMEA, 2009).

Os fabricantes de medicamentos que desejam solicitar o registro de seus produtos na EMEA devem entregar o dossiê do produto contendo informações referentes à qualidade, segurança e eficácia do medicamento e estas informações devem estar organizadas em módulos (referentes à qualidade, segurança e eficácia) que compõem o Documento Técnico Geral (CTD) (Quadro 1) para o Registro de Medicamentos de Uso Humano (COMISSÃO EUROPÉIA, 2002).

- Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- Nome do medicamento;
- Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes do medicamento, compreendendo a menção da sua denominação comum internacional (DCI) recomendada pela OMS, caso exista uma DCI para o medicamento, ou a menção da denominação química relevante;

- Avaliação dos riscos que o medicamento poderia apresentar para o ambiente. Esse impacto deve ser estudado e, caso a caso, devem ser previstas disposições particulares que visem limitá-lo.
- Descrição do modo de fabricação
- Indicações terapêuticas, contraindicações e reações adversas;
- Posologia, forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade;
- Fundamentos na base de quaisquer medidas preventivas e de segurança a adotar no armazenamento do medicamento, na sua administração a doentes e na eliminação de resíduos, bem como indicações dos riscos potenciais do medicamento para o ambiente;
- Descrição dos métodos de controle utilizados pelo fabricante;
- Resultados dos ensaios:
 - farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos),
 - pré-clínicos (toxicológicos e farmacológicos),
 - clínicos.
- Descrição circunstanciada do sistema de farmacovigilância e, se for o caso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;
- Comprovação de que os ensaios clínicos realizados fora da União Européia respeitam os requisitos éticos da Diretiva 2001/20/CE;
- Um documento que demonstre que o fabricante está autorizado a produzir medicamentos no seu país;
- Cópias de toda e qualquer autorização de introdução no mercado do medicamento em questão emitida por outro Estado-Membro ou país terceiro, bem como uma lista dos Estados-Membros em que se estiver a proceder à análise de pedidos de autorização;
- Cópias do resumo das características do produto proposto pelo requerente em conformidade com o artigo 11 da Diretiva 2001/83 (CE), ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro em conformidade com o artigo 21 da Diretiva 2001/83 (CE); cópias do folheto informativo proposto nos termos do artigo 59 da Diretiva 2001/83 (CE) ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro nos termos do artigo 61 da Diretiva 2001/83 (CE);

informações pormenorizadas sobre toda e qualquer decisão de recusa de autorização, quer na Comunidade quer num país terceiro, e respectiva fundamentação.

- Estas informações devem ser atualizadas com regularidade;
- Uma cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão ao abrigo do Regulamento (CE) n° 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos, acompanhada de uma cópia do respectivo parecer da Agência;
- Prova de que o requerente dispõe dos serviços de uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância e dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reação adversa que ocorra, quer na Comunidade, quer num país terceiro.
- Os documentos e as informações relativos aos resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos devem ser acompanhados de resumos pormenorizados elaborados em conformidade com o disposto no artigo 12 da Diretiva 2001/83 (CE).

QUADRO 1: Documento Técnico Geral (CTD) para Registro e Medicamentos na EMEA

QUALIDADE	SEGURANÇA	EFICÁCIA
<p>1-Princípio Ativo: Informações sobre o fabricante, processo de obtenção da substância, critérios de aceitação de resultados, descrição do processo de validação; Caracterização da substância ativa: estrutura e isomerismo; Controle de qualidade: processos analíticos e estudos de estabilidade. 2- Dados sobre o Medicamento: Descrição e composição Desenvolvimento Farmacêutico: composição das formulações usadas nos ensaios clínicos e descrição dos perfis de dissolução destas formulações; Processo de produção: controle em processo, processo de validação, controle de qualidade dos excipientes e estudos de estabilidade do medicamento.</p>	<p>1-Sumário Não-Clínico: deve fornecer um resumo compreensivo dos resultados dos testes não-clínicos com os seguintes tópicos: Farmacologia: resultados farmacodinâmicos primários e secundários, segurança farmacológica, interações farmacodinâmicas do medicamento; Farmacocinética: métodos analíticos e dados sobre absorção, distribuição, metabolismo, excreção e interações farmacocinéticas do medicamento; Toxicologia: estudo de toxicidade de dose única, toxicidade de dose múltipla, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva e tolerância local. 2-Panorama dos Estudos Não-Clínicos Deve apresentar uma avaliação integrada e crítica dos dados farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos obtidos a partir dos ensaios não-clínicos com o medicamento. Interpretação dos dados, relevância clínica dos resultados, relação entre os dados obtidos nos ensaios de segurança e os aspectos de qualidade do medicamento e implicações dos resultados não-clínicos para o uso seguro do medicamento em seres humanos.</p>	<p>1-Sumário Clínico: resumo detalhado da informação clínica obtida dos estudos clínicos: resultados dos estudos individuais, comparação dos resultados entre os estudos e persistência de eficácia e/ou efeitos de tolerância ao medicamento; 2-Panorama Clínico: documento que fornece as análises críticas, as conclusões e implicações dos dados apresentados no Sumário Clínico, as limitações e sucessos do processo de desenvolvimento do medicamento e os resultados dos estudos clínicos. Breve sumário do conhecimento científico existente que dá suporte à investigação do uso do medicamento para a indicação clínica proposta; metodologia adotada para o ensaio clínico; declaração de conformidade com as Boas Práticas Clínicas; Avaliação dos benefícios e riscos a partir dos estudos clínicos, informando como os dados de segurança e eficácia subsidiam a definição da dose e indicação terapêutica proposta; questões não resolvidas durante o processo de desenvolvimento do medicamento; fundamentos das informações contidas na bula.</p>

O solicitante de registro de medicamento na EMEA é obrigado a fornecer também os dados sobre a comercialização do medicamento em outros países, qualquer resultado novo ou diferente sobre a segurança do medicamento e sobre as ações regulatórias relacionadas à segurança do mesmo. Além destas informações, o solicitante deverá também apresentar no CTD as conclusões sobre os riscos e benefícios do medicamento, quando o mesmo é comparado com alternativas farmacológicas disponíveis para tratamento da doença ou com nenhum tratamento farmacológico, quando esta for uma opção clinicamente aceitável.

No caso de medicamentos que contenham substâncias ativas presentes na composição de medicamentos já comercializados, mas que ainda não tenham sido associadas para fins terapêuticos, deve ser fornecido os resultados dos novos ensaios pré-clínicos ou clínicos relativos à associação (EMEA, 2004).

Em cumprimento a alínea i) do nº 3 do artigo 8º, da Diretiva 2001/83 (CE) e sem prejuízo das leis relativas à proteção da propriedade industrial e comercial, o requerente não é obrigado a fornecer os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos se demonstrar que o medicamento é um genérico de um medicamento de referência que seja ou tenha sido autorizado nos termos do artigo 6º da Diretiva 2001/83 (CE) há, pelo menos, oito anos num Estado-Membro ou na Comunidade (EMEA, 2001).

Considera-se como medicamento genérico um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência e cuja bioequivalência com este último tenha sido demonstrada por estudos adequados de biodisponibilidade. Os diferentes sais, ésteres, éteres, isômeros, misturas de isômeros, complexos ou derivados de uma substância ativa são considerados uma mesma substância ativa, a menos que difira significativamente em propriedades relacionadas com segurança e/ou eficácia, caso em que o requerente deve fornecer dados suplementares destinados a fornecer provas da segurança e/ou da eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância ativa autorizada (EMEA, 2001).

As diferentes formas farmacêuticas orais de liberação imediata são consideradas como uma mesma forma farmacêutica. O requerente pode ser dispensado da apresentação dos estudos de biodisponibilidade, se puder demonstrar que o medicamento genérico satisfaz os critérios pertinentes definidos nas diretrizes pormenorizadas na matéria (EMEA, 2001).

Os medicamentos genéricos autorizados nos presentes termos só podem ser comercializados 10 anos após a autorização inicial do medicamento de referência. Entretanto este prazo poderá ser ampliado para onze anos se, nos primeiros oito desses dez anos, o titular da autorização de introdução no mercado obtiver uma autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas que, na avaliação científica prévia à sua autorização, se considere trazerem um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes (EMEA, 2001).

A não obrigatoriedade da apresentação dos ensaios pré-clínicos e clínicos citados acima é igualmente aplicável quando o medicamento de referência não tiver sido autorizado no Estado-Membro em que tenha sido apresentado o pedido relativo ao medicamento genérico. Neste caso, o requerente deve indicar no pedido o nome do Estado-Membro em que o medicamento de referência está ou foi autorizado (EMEA, 2001).

Entretanto, para os medicamentos que não se enquadrem na definição de medicamento genérico citada acima, ou em que a bioequivalência não possa ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade, ou no caso de alterações da ou das substâncias ativas, das indicações terapêuticas, da dosagem, da forma farmacêutica ou da via de administração relativamente às do medicamento de referência, os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados devem ser apresentados (EMEA, 2001).

A pedido da autoridade competente do Estado-Membro em que o pedido tiver sido apresentado, a autoridade competente do outro Estado-Membro deve transmitir, no prazo de um mês, a confirmação de que o medicamento de referência está ou foi autorizado, bem como a composição completa do medicamento de referência e, se necessário, as demais documentações relevantes (EMEA, 2001).

A Agência informa de imediato o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado quando o Comitê for do parecer que:

- a) O pedido não satisfaz os critérios de autorização; ou
- b) O resumo das características do medicamento proposto pelo requerente ou pelo titular da autorização de introdução no mercado em conformidade com o artigo 11º deve ser alterado; ou
- c) A autorização deve ser concedida sob certas condições, atendendo às condições consideradas essenciais para uma utilização segura e eficaz do medicamento, incluindo a

farmacovigilância; ou

- d) A autorização de introdução no mercado deve ser suspensa, alterada ou revogada.

No prazo de 15 dias a contar da recepção do parecer, o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado pode notificar à Agência, por escrito, a sua intenção de requerer a revisão do parecer. Nesse caso, deve apresentar à Agência a fundamentação pormenorizada do requerimento de revisão no prazo de 60 dias a contar da recepção do parecer (EMEA, 2001).

Se o parecer for favorável à concessão ou à manutenção da autorização de introdução no mercado do medicamento em questão, serão anexados ao parecer os seguintes documentos:

- a) O projeto de resumo das características do medicamento, nos termos do artigo 11º;
- b) As eventuais condições a que a autorização esteja sujeita, na aceção da alínea c) do artigo 4;
- c) A exposição pormenorizada de quaisquer condições ou restrições recomendadas em relação à utilização segura e eficaz do medicamento;
- d) A rotulagem e o folheto informativo proposto (EMEA, 2001).

As autoridades sanitárias responsáveis pela fiscalização das empresas produtoras dos medicamentos registrados na EMEA são as autoridades dos Estados-Membro que concederam a autorização de fabricação do medicamento. A inspeção nestas empresas pode ser realizada durante o processo de avaliação do pedido de registro do medicamento.

Os critérios adotados pela agência europeia para desenvolvimento e registro de medicamentos na União Europeia são influenciados atualmente pelo processo de harmonização dos regulamentos técnicos sanitários, descrito anteriormente. Desta forma, os manuais elaborados pela EMEA para orientação das empresas farmacêuticas contêm regras para a fabricação e registro de medicamentos que já foram harmonizadas com outros países.

4.3.1.1 Procedimento Centralizado

O procedimento centralizado deve ser solicitado sempre que se deseja autorização para a comercialização de medicamentos resultantes

de biotecnologia; medicamentos de terapia avançada; medicamentos órfãos e medicamentos que contenham uma substância ativa inteiramente nova e cujas indicações terapêuticas sejam o tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida, das neoplasias, de doenças neurodegenerativas, da diabetes, de doenças autoimunes e de outras disfunções imunitárias, bem como as doenças virais (EMEA, 2001).

O Procedimento Centralizado de Autorização é facultativo para: os outros medicamentos que contenham uma substância ativa nova; os medicamentos que representem uma inovação terapêutica, científica ou técnica ou interesse a nível comunitário (EMEA, 2001).

No procedimento centralizado, após a empresa dar entrada do requerimento diretamente na EMEA, esta indica um relator e um co-relator, designados pelo Comitê Científico que elaboram uma primeira opinião. Uma vez chegado o relatório ao CPMP, os comentários ou objeções preparados nesta instância são comunicados à empresa requerente (EMEA, 2001).

O relator e co-relator atuam como intermediários do demandante, responsabilizando-se, inclusive, pelo relatório final do qual constam, igualmente, uma síntese das características do produto, o conteúdo da bula e do material de embalagem.

Concluída a avaliação, o CPMP emite uma opinião favorável ou desfavorável. A Agência dispõe, então, de 30 dias (o tempo total delimitado para o processo de avaliação é de 210 dias) para emitir sua opinião a ser dirigida à Comissão que, por sua vez, conta com período similar (30 dias) para elaborar um esboço de decisão. Tem início a segunda etapa do procedimento de autorização: o processo de tomada de decisão (EMEA, 2001).

O esboço antes referido recebe a opinião do *Standing Committee on Medicinal Products*. Os Estados-membro têm entre 15 a 30 dias para, respectivamente, devolver eventuais comentários de natureza linguística ou técnico-científicas (EMEA, 2001).

Se a decisão é de aprovação, a Secretaria Geral da Comissão comunica aos Estados-membro e à empresa a que se outorgue a autorização, em seus respectivos idiomas, sendo, por fim, a mesma publicada no Jornal oficial da CE (EMEA, 2001).

Com vista à concessão de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento em mais do que um Estado-Membro, o requerente deve apresentar um pedido baseado num processo idêntico nesses Estados-Membros. O processo deve incluir as informações e os documentos referidos nos artigos 8º, 10º, 10o-A, 10o-B, 10o-C e 11º, da

Diretiva 2001/83 (CE) (EMEA, 2001).

Os documentos apresentados devem incluir uma lista dos Estados-Membros envolvidos pelo pedido.

Se o medicamento tiver já recebido uma autorização de introdução no mercado no momento do pedido, os Estados-Membros envolvidos reconhecerão a autorização de introdução no mercado concedida pelo Estado-Membro de referência. Para tal, o titular da autorização de introdução no mercado solicita ao Estado-Membro de referência que prepare um relatório de avaliação sobre o medicamento ou, se necessário, que atualize um relatório de avaliação existente.

O Estado-Membro de referência prepara ou atualiza o relatório de avaliação no prazo de 90 dias a contar da recepção de um pedido válido. O relatório de avaliação, bem como o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo aprovado são enviados aos Estados-Membros envolvidos e ao requerente.

Se o medicamento não tiver recebido autorização de introdução no mercado no momento do pedido, o requerente solicitará ao Estado-Membro de referência que prepare um projeto de relatório de avaliação, um projeto de resumo das características do medicamento e um projeto de rotulagem e de folheto informativo (EMEA, 2001).

O Estado-Membro de referência prepara estes projetos no prazo de 120 dias a contar da recepção de um pedido válido e transmite-os aos Estados-Membros envolvidos e ao requerente (EMEA, 2001).

No prazo de 90 dias após a recepção dos documentos, os Estados-Membros envolvidos aprovam o relatório de avaliação e o resumo das características do medicamento, bem como a rotulagem e o folheto informativo, e dão conhecimento deste fato ao Estado-Membro de referência. Este constata o acordo geral, encerra o procedimento e dá conhecimento deste fato ao requerente (EMEA, 2001).

Cada Estado-Membro em que tenha sido apresentado um pedido de concessão de autorização toma uma decisão em conformidade com o relatório de avaliação, o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo aprovados, no prazo de 30 dias a contar da constatação do acordo (EMEA, 2001).

Para medicamentos para uso humano, também se deve prever o acesso facultativo ao procedimento centralizado nos casos em que o recurso a um procedimento único constitua benefício o paciente (EMEA, 2001).

Este procedimento deve continuar a ser facultativo para os medicamentos que, apesar de não pertencerem às categorias referidas anteriormente, constituam uma inovação terapêutica. Também é

conveniente permitir o acesso a esse procedimento em relação aos medicamentos que, apesar de não serem inovadores, possam implicar benefícios para a sociedade ou para os pacientes, se forem autorizados à partida a nível comunitário, como por exemplo, certos medicamentos de venda não sujeita a prescrição médica (EMEA, 2001).

Esta possibilidade pode ser alargada aos medicamentos genéricos autorizados pela Comunidade desde que a harmonização atingida na altura da avaliação do medicamento de referência e os resultados dessa avaliação sejam integralmente preservados (EMEA, 2001).

4.3.1.2 Procedimento de Reconhecimento Mútuo

É usado para a solicitação de registro da maior parte dos medicamentos. Por meio deste procedimento uma empresa farmacêutica solicita a autorização para registro de seu medicamento à autoridade sanitária oficial de determinado país da União Européia e, obtendo o registro, a empresa pode solicitar a aprovação para a comercialização do medicamento em outros países da Comunidade, baseando-se no princípio do reconhecimento mútuo entre os países que compõe a União Européia. Quando um Estado-Membro não reconhece o registro para comercialização de um medicamento registrado em outro país da Comunidade, a EMEA assume o papel na arbitragem deste processo, cabendo à Comissão Européia tomar a decisão final a partir do parecer emitido pela EMEA (EMEA, 2001).

No caso do procedimento de reconhecimento mútuo, de início, um requerimento é feito à agência pertinente em um dos Estados-membros, sendo os demais notificados (EMEA, 2001).

Uma vez que um Estado-membro decide avaliar o pedido (passa a partir daí a ser designado ‘Estado-membro de referência’) difunde essa decisão aos demais Estados (Estados-membros interessados) para os quais também tenham sido apresentados requerimentos que, de imediato, suspendem seus processos específicos de avaliação e aguardam que se processe no ‘Estado-membro de referência’. Terminado o procedimento neste último, todos os demais Estados são comunicados, contando, cada um, com 90 dias para o reconhecimento. No caso de alguns deles se negar a reconhecer a autorização nacional original, os argumentos apresentados são avaliados pelo CPMP, que atuará como árbitro (EMEA, 2001).

4.3.1.3 Etapas do Processo de Registro de Medicamentos na EMEA

O procedimento para registro de medicamentos na EMEA pode ser resumido nas seguintes etapas (GARATTINI; BERTELLE, 2004):

1) Etapa de Validação: até o 15º dia após o recebimento do pedido de registro o secretariado da EMEA verifica se o dossiê apresentado pelo solicitante contém todas as informações necessárias à avaliação técnica.

2) Avaliação do CPMP: dois membros do CPMP são selecionados como relatores (indicados geralmente pelo fabricante e pelo próprio CPMP). Estes relatores são responsáveis pela coordenação das atividades de avaliação do dossiê, pelo contato com o fabricante, pela solicitação de informações necessárias durante o processo de avaliação e pela apresentação do relatório de avaliação à equipe do CPMP. O CPMP emite o parecer para a Comissão Européia geralmente 7 meses após a entrada do pedido de registro na EMEA.

3) Decisão da Comissão Européia: a Comissão Européia tem três meses após o recebimento do parecer do CPMP para decidir se concorda ou não com o Comitê. A decisão é obtida por consenso entre os integrantes ou pelo voto da maioria (aproximadamente 300 dias após a entrada do pedido de registro na EMEA).

4) Nos casos em que o pedido de registro é negado, a empresa pode entrar com recurso que será avaliado pelo CPMP depois de terem sido indicados dois relatores, reiniciando o processo.

Descrição esquemática do processo de obtenção da autorização de registro (Figura 11):

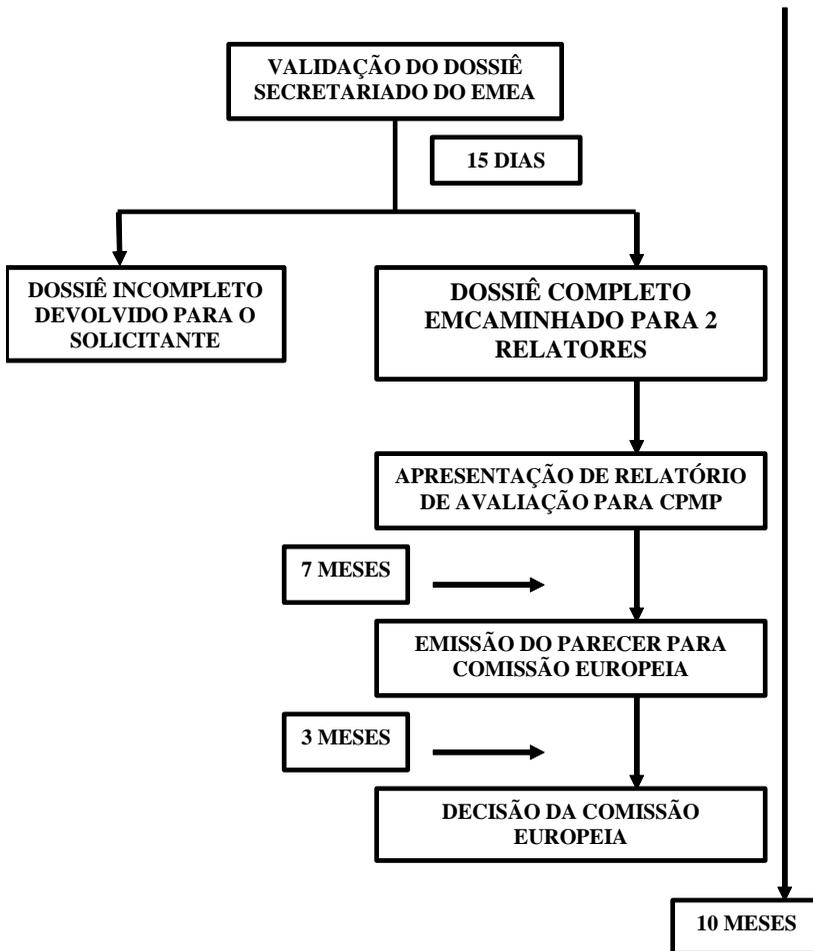


Figura 11 - Descrição esquemática do processo de obtenção da autorização de registro
 Fonte: Adaptado de Garattini; Bertelle (2004)

Após a autorização para registro, os resultados da avaliação do dossiê são resumidos em um documento denominado Sumário de Características do Produto (SPC). Também é elaborado um Relatório Europeu de Avaliação Pública (EPAR) para o medicamento registrado que fica disponível na página eletrônica da EMEA.

Quando o fabricante é incapaz de fornecer dados suficientes sobre o medicamento que pretende registrar (indicação clínica do novo

medicamento é pouco conhecida e rara, os conhecimentos científicos sobre a doença e o medicamento são insuficientes, etc) a EMEA pode conceder uma aprovação temporária. Neste caso o fabricante assume o compromisso de fornecer, durante o período de comercialização do produto, dados suficientes para a obtenção do registro definitivo (EMEA, 2004).

4.3.1.4 Pagamento de Taxas

As receitas da Agência são constituídas pela contribuição da Comunidade e pelas taxas pagas pelas empresas pela obtenção e manutenção de autorizações comunitárias de introdução de medicamentos na comunidade e por outros serviços prestados pela Agência (EMEA, 2005).

Para determinar os valores das taxas a ser paga pelos requerentes a Agência baseia-se no porte da empresa. Desta forma a fim de evitar que a situação financeira das micro e pequenas empresas fiquem enfraquecidas durante a avaliação do pedido de introdução no mercado, as taxas de pagamento para estas empresas são diferenciadas (EMEA, 2005).

As taxas cobradas pela Agência levam em consideração:

- o serviço de análise efetivamente prestado pela Agência;
- o montante das taxas previstas no Regulamento (CE) n° 297/95 não deve constituir elemento determinante para o requerente da autorização,
- sempre que for possível optar entre um procedimento centralizado e um procedimento nacional;
- a taxa de base deve ser definida como o montante cobrado no momento do pedido inicial de autorização de um medicamento, acrescido de uma taxa por cada unidade de dose e/ou apresentação farmacêutica, sendo conveniente, estabelecer um limite máximo;
- deve ser fixada uma taxa suplementar para os pedidos relativos a medicamentos já autorizados, a fim de atender ao trabalho e despesas suplementares resultantes da decisão de o requerente escalonar os seus pedidos;
- a taxa deve ser reduzida para os pedidos que possam ser acompanhados de um dossiê reduzido por força do disposto

no capítulo nº 2, ponto 8, do artigo 4º da Diretiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes aos medicamentos;

- a análise das alterações, dos termos das autorizações existentes que não careçam de uma avaliação integral da qualidade, segurança e eficácia do medicamento deve ser taxada de acordo com a complexidade das respectivas alterações e a carga de trabalho que efetivamente ocasionam, ou seja, a uma tarifa muito inferior à utilizada para um pedido normal;

Os valores das taxas a serem cobradas para o procedimento centralizado são:

- **Taxa integral:** 200.000 euros. Trata-se da taxa cobrada pelos pedidos de autorização comunitária de colocação no mercado de um dado medicamento, acompanhado de um processo completo. A esta taxa acrescem 20 000 euros por cada unidade de dose e/ou forma farmacêutica suplementar de um mesmo medicamento apresentadas em simultâneo com o pedido inicial de autorização. Esta taxa acrescida de 5.000 euros por cada apresentação suplementar de uma mesma unidade de dose e de uma mesma forma farmacêutica, caso seja apresentada em simultâneo com o pedido inicial de autorização.

- **Taxa reduzida:** 100.000 euros. A taxa reduzida é aplicável a um pedido de autorização comunitária de colocação no mercado de um dado medicamento em relação ao qual não seja obrigatória a apresentação de processo completo, ao abrigo das disposições derogatórias previstas no capítulo nº 2, ponto 8, do artigo 4º da Diretiva 65/65/CEE. A esta taxa acrescem 20.000 ecus por unidade de dose e/ou forma farmacêutica suplementar de um mesmo medicamento apresentadas simultaneamente com o pedido inicial de autorização. Esta taxa acrescida de 5.000 euros por cada apresentação suplementar de uma mesma unidade de dose e de uma mesma forma farmacêutica, caso seja apresentada em simultâneo com o pedido inicial de autorização.

- **Taxa de extensão:** 50.000 euros. Esta taxa será cobrada por cada pedido suplementar de autorização comunitária de colocação de um dado medicamento no mercado, estabelecida para uma unidade de dose e/ou forma farmacêutica após ter sido apresentado à Agência um primeiro pedido de autorização.

- **Taxa de alteração do tipo I:** 5.000 euros. Esta taxa é cobrada em caso de alterações menores.

- **Taxa de alteração do tipo II:** 60.000 euros. Esta taxa é cobrada em caso de alterações maiores.

- **Taxa de renovação:** 10.000 euros. Esta taxa é cobrada pela análise dos novos dados disponíveis sobre o produto a proceder-se à renovação quinquenal obrigatória das autorizações comunitárias de colocação no mercado de um medicamento para cada unidade de dose e/ou forma farmacêutica.

- **Taxa de inspeção:** 15.000 euros. É um montante uniforme cobrado por qualquer inspeção efetuada no território comunitário ou fora da Comunidade. No que respeita às inspeções efetuadas fora da Comunidade, cobrar-se-ão ainda despesas de deslocação, com base nos custos efetivos.

- **Taxa de transferência:** 5.000 euros. Esta taxa é cobrada pela mudança do titular de cada autorização de comercialização abrangida pela transferência.

- **Taxa de arbitragem:** 40.000 euros. É um montante uniforme pago pela empresa interessada à Agência pelos seus serviços de arbitragem em caso de desacordo entre os Estados-membros sobre o reconhecimento mútuo de uma autorização nacional ou sobre o reconhecimento mútuo de uma alteração de tipo II a introduzir numa autorização nacional existente. Este montante é cobrado igualmente no momento da aplicação, por iniciativa da pessoa responsável pela colocação no mercado, dos procedimentos previstos nos artigos 11º e 12º da Diretiva 75/319/CEE.

O pagamento das taxas será efetuado em euros ou na moeda nacional de um dos Estados-membros segundo as taxas de conversão adaptadas diariamente pela Comissão, nos termos do Regulamento (CEE) nº 3180/78. O conselho de gestão da Agência pode, todavia, fixar taxas de conversão mensais com base nas taxas precedentes (EMEA, 1978).

4.4 PROCEDIMENTOS DE FABRICAÇÃO E IMPORTAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA COMUNIDADE EUROPÉIA

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que a fabricação dos medicamentos no seu território esteja dependente da titularidade de uma autorização. Exige-se igualmente a autorização de fabrico quando os medicamentos sejam fabricados para a exportação

(EMEA, 2001).

A autorização referida é exigida tanto para o fabrico total ou parcial como para as operações de divisão, acondicionamento ou apresentação (EMEA, 2001).

Todavia, a autorização não é exigida para as preparações, divisões, alterações de acondicionamento ou apresentação, quando tais operações forem executadas, unicamente tendo em vista a distribuição a retalho, por farmacêuticos numa farmácia ou por outras pessoas legalmente habilitadas nos Estados-Membros a efetuar tais operações (EMEA, 2001).

A autorização referida é igualmente exigida num Estado-Membro para as importações provenientes de países terceiros (EMEA, 2001).

Para obter a autorização de fabricação, os requerentes devem satisfazer pelo menos os seguintes requisitos:

- a) especificar os medicamentos e as formas farmacêuticas a fabricar ou a importar assim como o local do seu fabrico e ou do seu controlo;
- b) dispor, para a sua fabricação ou importação, de locais, de equipamento técnico e das possibilidades de controle apropriadas e suficientes que respondam às exigências legais que o Estado-Membro em causa prevê, tanto do ponto de vista do fabrico e do controlo como da conservação dos medicamentos.
- c) dispor pelo menos uma pessoa qualificada.

A pessoa qualificada deve ser titular de um diploma, certificado ou outro título comprovativo de um ciclo de formação universitária ou de um ciclo de formação reconhecido como equivalente pelo Estado-Membro em causa, abrangendo uma duração mínima de quatro anos de ensino teórico e prático numa das disciplinas científicas seguintes: farmácia, medicina, medicina veterinária, química e tecnologia farmacêuticas e biologia (EMEA, 2001).

Contudo, a duração mínima do ciclo de formação universitária pode ser de três anos e meio quando o ciclo de formação for seguido de um período de formação teórica e prática com a duração mínima de um ano incluindo um estágio de pelo menos seis meses numa farmácia aberta ao público e findar com um exame de nível universitário (EMEA, 2001).

Sempre que, num Estado-Membro, coexistam dois ciclos de formação universitária ou reconhecidos como equivalentes por esse Estado, em que um tenha a duração de quatro anos e o outro de três

anos, o diploma, certificado ou outro título que comprove o ciclo de formação universitária ou reconhecido como equivalente de três anos é considerado como preenchendo a condição de duração prevista no primeiro parágrafo desde que os diplomas, certificados ou outros títulos que comprovem os dois ciclos de formação sejam reconhecidos como equivalentes por esse Estado (EMEA, 2001).

A pessoa qualificada deve ter exercido, durante pelo menos dois anos, numa ou em várias empresas que tenham obtido uma autorização de fabrico, as atividades de análise qualitativa dos medicamentos, de análise quantitativa das substâncias ativas, assim como de ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos (EMEA, 2001).

A duração da experiência prática pode ser diminuída de um ano sempre que o ciclo de formação universitária tenha uma duração de pelo menos cinco anos, e de um ano e meio quando esse ciclo de formação tenha uma duração de pelo menos seis anos (EMEA, 2001).

No caso de medicamentos importados de um país terceiro, quando existam acordos adequados entre a Comunidade e o país exportador que garantam que o fabricante do medicamento aplica normas de boa prática de fabrico, no mínimo equivalentes às fixadas pela Comunidade, e que os controlos de qualidade foram efetuados no país exportador, a pessoa qualificada pode ser dispensada da responsabilidade de efetuar tais controlos novamente (EMEA, 2001).

A autoridade competente pode suspender a fabricação ou a importação de medicamentos provenientes de países terceiros, suspender ou revogar a autorização para uma categoria de preparações ou para o conjunto de preparações no caso de violação dos artigos 42º, 46º, 51º e 112º da Diretiva 2001/83, quais sejam: quando as informações prestadas pelo requerente não sejam verídicas; quando o processo de fabricação do medicamento for realizado em local ou em equipamentos diferentes do informado no dossiê de solicitação de autorização; quando o requerente não possuir uma pessoa com formação adequada conforme disposto no artigo 48 da Diretiva 2001/83. Quando o titular da autorização não disponha de pessoal treinado e qualificado; não informar a troca da pessoa responsável pelo processo ou quando esta pessoa não disponha de condições técnicas e operacionais para a execução do trabalho; quando as normas de Boas Práticas de Fabricação não estiverem sendo cumpridas (EMEA, 2001).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução do conceito da qualidade na indústria farmacêutica passou por muitos processos e está diretamente ligado a evolução humana e a fatos históricos.

A forma de controle dos processos de fabricação de medicamentos evoluiu sendo que antes eram feitos em locais impróprios sem o menor controle sanitário e hoje são manipulados, embalados, acondicionados em grandes e modernas instalações sob um rigoroso controle e fiscalizados por órgãos competentes.

Para tanto, foi preciso ocorrer vários incidentes acompanhado de mortes e até mesmo tragédias com a população para ter início a uma regulamentação no setor. Em 1946, o Brasil só podia contar com o Serviço Nacional de Fiscalização de Medicamento que emitia uma licença previa a comercialização de medicamento. Com o passar dos anos, diga-se 1976, surgiu o conceito de registro de medicamento que de fato foi fortalecido com a chegada da Lei dos Genéricos e com a criação ANVISA no final da década de 90.

O processo de construção da ANVISA dá-se em um contexto de intensa reformulação política e econômica nacional e internacional, de estabilização da economia interna, de reorganização das forças políticas e sociais e de reestruturação radical do sistema de saúde brasileira.

De maneira geral, as Agências Reguladoras têm um grande desafio de assegurar que os fabricantes de medicamentos sigam os padrões nacionais e internacionais de boas práticas de fabricação e qualidade dos produtos farmacêuticos.

As regras sanitárias foram surgindo e evoluindo nos diferentes países, mas o diferencial técnico do capital humano é que fortaleceu a regulamentação americana justificando o rigor das normas do FDA.

Da mesma forma, também a Comunidade Européia possui rigor na sua conduta, porém além do conhecimento técnico, saiu fortalecida pela sua capacidade de organização, pela harmonização de entendimentos entre os países membros e principalmente pela política de assessoria as indústrias já na condução da pesquisa farmacêutica, ou seja, antes da obtenção efetiva do registro do medicamento.

Ao analisarmos a atual situação regulatória do Brasil, verifica-se que existe a necessidade de mais rigor técnico na análise dos processos referentes aos medicamentos. Isso porque a legislação brasileira, embora tenha avançado muito nos últimos anos e ter se equiparado às

legislações internacionais de qualidade, a capacitação técnica pode ser melhorada para que os entendimentos frente às legislações sejam equiparados aos das agências internacionais.

Diante disso, podemos afirmar que, se as normas brasileiras e a capacitação técnica dos agentes reguladores tivessem acompanhado a evolução do conhecimento, talvez hoje estivéssemos no mesmo patamar de órgãos como o EMEA e FDA e, da mesma forma, o agente regulado.

Temos a relatar que o constante interesse da indústria farmacêutica nacional no crescimento financeiro através da expansão de mercado é que nos faz avaliar criteriosamente como está o atual cenário das exportações em nosso país e quais os critérios regulatórios que permeiam as empresas do setor, assegurando ao investidor, a escolha de um caminho que possa dedicar seus esforços na garantia de bons frutos.

Temos ainda que as decisões sócio-econômicas associadas aos fatos ocorridos nos fazem compreender o porquê das instituições governamentais dos diferentes países possuírem características peculiares. Características estas que algumas vezes influenciam no ritmo da expansão da indústria do conhecimento e da transformação.

No que se refere aos critérios regulatórios, a solicitação do registro de um medicamento no Brasil, de modo geral, se resume no encaminhamento de estudos realizados, avaliação destes e publicação da sua aprovação. Tal situação favorece que o cumprimento das normas de BPF dentro da indústria corra em paralelo a vida do registro de um medicamento, deixando uma grande lacuna a mercê da atitude de cada indústria. O que se exige é que as normas de BPF seja o norteador das atividades da indústria inclusive no desenvolvimento do medicamento.

A produção farmacêutica brasileira como indústria teve destaque principalmente com a produção de vacinas. Com a transferência de pesquisadores de instituições públicas para a iniciativa privada e ausência de regras que protegessem os direitos de propriedade intelectual, houve uma migração para a produção de cópias e estagnação do desenvolvimento de pesquisas. Soma-se a situação a falta de infraestrutura da indústria química que impediu uma efetiva integração e verticalização das empresas brasileiras, como ocorreu nos países mais desenvolvidos, levando a um aumento da dependência do mercado externo.

Mesmo neste panorama a indústria farmacêutica brasileira teve um crescimento, porém não perdurou por muito tempo devido à falta de uma política setorial robusta, que aliada as baixas taxas cambiais, favoreceu a entrada de empresas de capital estrangeiro e aumentou a dependência do setor quanto aos insumos farmoquímicos importados.

Atualmente observa-se um enorme desequilíbrio da balança comercial para o setor de fármacos e medicamentos com déficit no setor que atingiu valores substanciais nos últimos anos. Mesmo que o desejo seria a redução desta dependência, não houve um planejamento (política de estado para o setor) de longo prazo com vistas à capacitação técnica e tecnológica tanto para insumos quanto para novos medicamentos. Alguns esforços foram direcionados para este sentido, mas infelizmente pouco se avançou.

Somente após o Governo Federal ter aprovado a Lei de Propriedade Industrial Brasileira (Lei 9.279/96), a cópia dos produtos farmacêuticos tornou-se inviável, interrompendo confecção desordenada das cópias e obrigando a indústria a retomar o seu desenvolvimento em pesquisa.

Com o objetivo de promover uma melhoria no acesso da população aos medicamentos baseado na política de preços reduzidos é que foi publicada a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 instituindo os Medicamentos Genéricos no Brasil. Hoje, os genéricos correspondem a 20,6% das vendas em unidades no conjunto do mercado farmacêutico enquanto que nos países da Europa este índice já está muito mais avançado chegando a um percentual de até 60%. Este montante poderia ser ainda maior se não esbarrasse no despreparo técnico e administrativo da ANVISA, não generalizado, mas muito marcante.

Mesmo que em passos lentos, mas crescente, observa-se a participação dos medicamentos genéricos no mercado, levando a competição comercial para o binômio preço-qualidade e ainda com o entendimento de que estes medicamentos são “cópias” perfeitas dos medicamentos de referência.

Não podemos deixar de mencionar também que no binômio preço-qualidade do medicamento, nem sempre existe um equilíbrio, ou seja, preço reduzido com qualidade mantida. E se houvesse um estudo aprofundado nas características intrínsecas físico-químicas dos produtos, nem sempre poderíamos afirmar com tanta certeza tratar-se de uma cópia "perfeita".

Devemos enfatizar ainda que a política dos medicamentos genéricos é muito importante para o país, mas ela necessita ser tecnicamente aperfeiçoada e cabe ao órgão regulador, diga-se ANVISA, realizar o seu próprio aperfeiçoamento e normatizar imediatamente.

Das exportações, inicialmente, temos que o mercado farmacêutico mundial é liderado por empresas de grande porte que atuam de forma globalizada. Tais empresas se colocam a frente no

mercado, dentre outros motivos, principalmente por realizar investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos e marketing.

Já no Brasil, os investimentos em pesquisa e desenvolvimento têm ocorrido, mas não com força suficiente para mudar a situação. O que temos é uma redução generalizada das alíquotas de importação que alavancou tanto a compra no mercado externo de medicamentos quanto de matérias-primas, conseqüentemente reduziu a demanda pela fabricação interna e as margens de lucros das empresas nacionais.

A facilidade em se importar o medicamento pronto e a matéria-prima resultou em aumento crescente no déficit da balança comercial da cadeia farmoquímica-farmacêutica na ordem de 25% de 2009 para 2010.

Atualmente o Brasil passa por uma fase de mudanças regulatórias onde foi instituída a obrigatoriedade do registro de insumos farmacêuticos quando importados e a certificação de BPF de seus fabricantes. Tal medida causou preocupação, mas está sendo implantada conforme um cronograma estabelecido pela ANVISA. Isto é, em médio prazo teremos uma nova fase de regulamentação, baseada no monitoramento da qualidade dos insumos utilizados pelas indústrias nacionais, mas que por outro lado, servirá de estímulo ao desenvolvimento da indústria farmoquímica local.

De acordo com os dados do Sindusfarma, o setor farmacêutico ainda apresenta uma participação muito pequena no comércio exterior sendo que as suas exportações não chegam a uma média de meio ponto percentual (0,5%) do total de exportações enquanto que as importações representam em média 3% do total ocorrido no período de 1997-2010.

Os investimentos em pesquisa somados a qualidade dos medicamentos produzidos no Brasil os tornam aptos a serem exportados atendendo aos requisitos internacionalmente exigidos.

A União Européia tem desenvolvido esforços para elevar a competitividade empresarial de sua indústria farmacêutica, pois tanto os esforços em P&D quanto o grau de competição do mercado têm crescido a taxas insuficientes para a manutenção de estratégias ofensivas. Contudo, várias medidas foram adotadas para o fortalecimento desta estratégia. Em sendo o segundo maior bloco comercial importador de produtos brasileiros e contando com a morosidade do crescimento competitivo do setor farmacêutico, a União Européia torna-se um mercado muito atrativo para o investidor.

Para conseguir adentrar no mercado europeu, a indústria nacional deve se dedicar as questões regulatórias e avaliar criteriosamente o funcionamento do EMEA. As atividades do EMEA são reguladas pelo

órgão responsável pela direção das empresas no âmbito da União Européia, a Diretoria Geral de Empresas, e não pelo órgão responsável pela área de saúde, a Diretoria Geral de Saúde e Proteção do Consumidor.

Como a agência Européia tem por função o controle sanitário dos medicamentos que entram na Comunidade Européia, seria mais apropriado, do ponto de vista da saúde pública, que o EMEA estivesse subordinado aos interesses da Diretoria Geral de Saúde e Proteção do Consumidor ao invés de estar ligada à Diretoria Geral de Empresas.

As atividades de inspeção sanitária são realizadas no âmbito da Comunidade Européia pelas autoridades sanitárias dos países que fornecem as informações necessárias ao desenvolvimento das atividades no EMEA, a exemplo também do que ocorre com o registro de medicamentos entre os países do Mercosul.

QUADRO 2: Algumas características do processo de registro de medicamentos na EMEA e ANVISA

CARACTERÍSTICA	EMEA	ANVISA
Verificação do dossiê antes da avaliação técnica	Etapa de validação do dossiê	Não ocorre
Inspeção nos locais de fabricação durante a avaliação do pedido de registro	Inspetores das autoridades sanitárias dos Estados- Membro	A inspeção é feita no momento da renovação do certificado de boas práticas de fabricação – CBPF, a cada dois anos, ou em casos em que se julgar necessário
Prazo legal para decisão sobre o registro	210 dias para emissão do parecer para a Comissão 300 dias para decisão da Comissão	90 dias
Registro acelerado de medicamentos	Inovações terapêuticas - revisão do dossiê em 150 dias	Não há
Renovação do registro de medicamento	Cinco anos após o registro. A partir de então tem validade ilimitada.	A cada 5 anos
Exigências de dados de segurança do produto no período pós- registro	Dados sobre comercialização em outros países e ações regulatórias sobre a segurança do produto Riscos e benefícios comparados a outros medicamentos ou a nenhum tratamento farmacológico	Na renovação do registro a empresa deve apresentar os estudos de Fase IV (se houver) e também os dados de farmacovigilância. Estes últimos podem ser requisitados pela ANVISA antes do prazo para renovação.

Fonte: Adaptado de EMEA e ANVISA (2010)

O quadro acima revela algumas diferenças importantes com relação ao processo de registro de medicamentos entre o EMEA e a ANVISA. Quanto à inspeção dos locais de produção dos medicamentos, durante o período de avaliação do dossiê para registro, verificou-se que esta etapa não consta nas normas brasileiras analisadas.

Ao protocolar o pedido de registro de um medicamento novo, a empresa deve apresentar o Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC), emitido pela agência reguladora do país onde se deseja comercializar o medicamento, para a linha de produção na qual o produto será fabricado ou a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para emissão do Certificado.

O prazo legal para concessão do registro também merece destaque. Dentre as duas agências a ANVISA possui legalmente o menor prazo para decidir sobre a aprovação ou não do registro, 90 dias, entretanto, na prática, este prazo não é cumprido, e as indústrias farmacêuticas chegam a esperar mais de dois anos pela aprovação do registro de um medicamento no Brasil.

O processo acelerado de registro de medicamentos não é previsto legalmente no Brasil. Em fevereiro de 2004 a GEPEC disponibilizou na página eletrônica da ANVISA seu posicionamento quanto ao tema. Segundo a GEPEC, tal mecanismo de aprovação exige acompanhamento rigoroso, uma vez que é condicionado à apresentação de evidências adicionais de eficácia e segurança e, atualmente, a ANVISA não está estruturada e organizada para realizar este tipo de monitoramento. Considerando os aspectos relacionados à segurança dos medicamentos e os argumentos apresentados pela GEPEC, realmente se torna mais adequado à realidade brasileira que este tipo de procedimento não esteja sendo realizado na ANVISA.

A situação da EMEA para registro de medicamentos é particular, pois, como visto, para ser registrado no EMEA o medicamento deve pertencer a um dos grupos apresentados anteriormente ou o solicitante do registro deve demonstrar que o medicamento constitui uma inovação significativa, capaz de justificar uma concessão de registro comunitário. Este fato, porém, não descarta a possibilidade de que alguns destes medicamentos estejam registrados em alguns países da União Européia.

Atualmente a América Latina é o principal destino das exportações brasileiras de produtos farmacêuticos, havendo pelo menos duas principais explicações para isso. Por um lado, uma parte das exportações brasileiras para a região pode ser explicada pela concentração da produção de algumas linhas mundiais de empresas estrangeiras com operações no país. Essa tendência se mostra importante à medida que o Brasil se consolida como sede regional dessas empresas e contribui decisivamente para o abastecimento de mercados próximos, não apenas de produtos finais, mas também de insumos, matérias-primas e materiais para embalagens.

Por outro lado, temos observado um crescente interesse das empresas de capital nacional em expandir suas operações para além das fronteiras do país, sobretudo com relação aos medicamentos genéricos. Este interesse vai além da proximidade geográfica e cultural e pode ser uma das formas que irão superar as deficiências da balança comercial brasileira.

No caso da América Latina, esta pode ser definida como a principal área de expansão dos mercados das empresas locais como resultado das margens de preferência tarifárias estabelecidas pela rede de acordos de livre comércio assinados pelo Brasil na região e do nível regulatório exigido pela ANVISA, que muitas vezes possibilita a obtenção de licenças nos países vizinhos sem que haja a necessidade de grandes ajustes nos produtos e nos processos fabris.

Contudo, em ambos os casos as exportações brasileiras são em sua grande maioria de produtos finais com pouca agregação de conteúdo tecnológico.

Em sendo um grupo atrativo (Comunidade Européia) é fato que existem muitas e as mais variadas legislações disponibilizadas pela agência européia e a indústria brasileira tem um grande desafio regulatório, pois não pode contar com um guia orientativo que seja um compilado destas regras e que direcione os primeiros passos para inserir o medicamento nacional no mercado europeu.

Desta forma, foi criado um Guia Orientativo que se encontra em anexo para que possa acelerar este processo de inserção da indústria brasileira neste mercado promissor.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se, que a evolução das regras sanitárias, associadas com as inúmeras tragédias ocorridas com o uso de medicamentos pela população, foram primordiais para a evolução dos conceitos de qualidade, segurança e eficácia utilizados pelas agências reguladoras que normatizam o registro de medicamentos em todo o mundo.

Também foram determinantes para o fortalecimento dos órgãos reguladores o fato de reconhecerem a importância que a regulamentação imposta por eles representa para os conceitos de qualidade sendo cumpridos pelas indústrias farmacêuticas.

Os dados apresentados referentes ao cenário das importações e exportações mostram que a indústria farmacêutica brasileira possui capacidade para alavancar os investimentos, podendo ser através de inovação ou mesmo pela expansão do mercado dos genéricos, de modo a torná-las cada vez mais competitivas no âmbito internacional. Além disso, a qualidade dos produtos fabricados os torna aptos a ser exportados, de modo que tal crescimento contribuirá para equilibrar a balança comercial brasileira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIFINA. **Estatísticas de mercado.** Disponível em: <<http://www.abifina.org.br/saldocom.asp>>. Acesso em: 09 mar. 2011.

ABIQUIFI. **Estatísticas de mercado.** Disponível em: <http://www.abiquifi.org.br/mercado_estatisticas.html>. Acesso em: 09 mar. 2011.

BERMUDEZ, J. **Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro.** Cadernos de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 1994. Jul-Set. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v10n3/v10n3a16.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2010.

BONIOLO, E. da E. **Relações entre Mercosul e União Européia e as consequências para o Brasil – Uma resenha.** Revista Geo-paisagem, 2004. Jan-Jun. Disponível em: <<http://www.feth.ggf.br/Mercosul.htm>>. Acesso em: 27 fev. 2011.

BRASIL. Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999. Aprova o Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Publicado no DOU de 19.4.99.** Decretos. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Casa Civil. Presidência da República. Disponível em: <www.planalto.gov.br>. Acesso em: 27 fev. 2011.

_____. Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001. Altera o Decreto no 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976. **Publicado no DOU de 11.10.2001.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/decretos/3961_01.htm>. Acesso em: 27 fev. 2011.

_____. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. **A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica.** Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia.

_____. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas,

os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica**. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2000g.

_____. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica**. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia.

_____. 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. **A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica**. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia. 2000.

_____. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica**. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia. 2000.

_____. Medida Provisória nº 2.049-20, de 29 de junho de 2000. 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. **Subchefia para Assuntos Jurídicos. Casa Civil. Presidência da República**. <www.planalto.gov.br/ccivil/mpv/2049-20.htm>.

_____. Medida Provisória nº 1.814, de 26 de setembro de 1999. Altera dispositivos da Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. Medidas Provisórias em Tramitação anteriores a EMC nº 32, de 11.9.2001. **Subchefia para Assuntos Jurídicos. Casa Civil. Presidência da República**. <www.planalto.gov.br/ccivil/mpv/2049-20.htm>.

_____. Medida Provisória nº 2.000-17, de 09 de junho de 2000. Altera dispositivos da Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. **Subchefia para Assuntos Jurídicos. Casa Civil. Presidência da República.** <www.planalto.gov.br/ccivil/mpv/2049-20.htm>.

_____. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. **Diário Oficial da União. Ministério da Saúde**, Brasília, DF, 10 de nov. de 1998.

_____. Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. **Diário Oficial da União. Ministério da Saúde**, Brasília, DF, 14 ago. 2003. Seção 1 p. 24-50.

_____. Resolução RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010. **Diário Oficial da União. Ministério da Saúde**, Brasília, DF, 19 abr. 2010.

BARROS, A. P. **Saúde, Sociedade e Imprensa: A visibilidade do cidadão na cobertura da Vigilância Sanitária.** 2007. 191 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília, Brasília – DF, 2007.

BARROS, J. A. C. 2004. **A EMEA: breve histórico.** Disponível em: <http://www.healthyskepticism.org/global/books/section/a_emea_breve_historico>. Acesso em: 20 jan. 2011.

BERMUDEZ, J. A. **Indústria farmacêutica, estado e sociedade.** São Paulo: Hucitec, 1995. 204 p.

BODSTEIN, R. de A. Complexidade da ordem social contemporânea e redefinição da responsabilidade pública. In: ROZENFELD, S. (Org.). **Fundamentos da Vigilância Sanitária.** Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000. p. 63-97.

CABRAL, M. **Mercosul - União Européia.** Disponível em: <<http://www.cons-gen-romania-rio.com/mercosul.htm>>. Acesso em: 15 fev. 2011.

CÂMARA AMERICANA DE COMÉRCIO (AMERICAN CHAMBER OF COMMERCE). AMCHAM. 2009. **Relatório sobre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.** Disponível em: <<http://www.amcham.com.br/repositorio-de-arquivos/relatorio-anvisa-2009>>. Acesso em: 03 mar. 2011.

CETELEM. **Pesquisa do perfil do consumidor brasileiro 2010**. Disponível em: <http://www.cetelem.com.br/portal/Sobre_Cetelem/Observador.shtml>. Acesso em: 12 mar. 2011.

CONTRACTPHARMA. **Top 20 Pharmaceutical Companies Report, 2010**. Disponível em: <<http://www.contractpharma.com/articles/2010/07/2010-top-20-pharmaceutical-companies-report>>. Acesso em: 12 mar. 2011.

COSTA, E. A. **Vigilância sanitária: proteção e defesa da saúde**. São Paulo: Editora Hucitec/SOBRAVIME, 1999. 460 p.

D'ARCY, F. **União européia, instituições, políticas e desafios**. Rio de Janeiro: Konrad Adenauer Stiftung, 2002.

DECLARAÇÃO UNIVERSAL DOS DIREITOS HUMANOS. Disponível em: <http://www.onu-brasil.org.br/documentos_direitos_humanos.php>. Acesso em: 26 mar. 2011.

DIAS, R. A. Legislação. **Fármacos & medicamentos**. São Paulo, a. 4, n. 36, p. 20-32, set. 2005.

DIAS, C. R. C.; LIEBER, N. S. R. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n. 22, p. 1661-1669, ago. 2006. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n8/14.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2011.

DOMINGUES, R. V. **Patentes farmacêuticas e acesso a medicamentos no sistema da organização mundial: a aplicação do Acordo Trips**. São Paulo: Lex Editora: Aduaneiras, 2005.170 p.

DONABEDIAN, A. The quality of care: how can it be assessed? **Jama**, 260: 1743-8.1988.

DUARTE, M. 2008. **Surgimento da união Européia e tratados institucionais**. Disponível em: <<http://jusvi.com/artigos/32817>>. Acesso em: 09 mar. 2011.

EMA. Regulamento (CE) Nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004. Estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. **Jornal Oficial da União Europeia**. 30 abr. 2004.

_____. Regulamento (CE) Nº 2049/2005 da Comissão, de 15 de dezembro de 2005. Estabelece, em conformidade com o disposto no Regulamento (CE) n.o 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, normas relativas ao pagamento de taxas à Agência Europeia de Medicamentos pelas micro, pequenas e médias empresas bem como à prestação de assistência administrativa a essas empresas. **Jornal Oficial da União Europeia**. 16 dez. 2005.

_____. Regulamento (CE) Nº 297/1995, do Conselho, de 14 de dezembro de 1998. 1995. Relativo às taxas cobradas pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. **Jornal Oficial da União Europeia**. 15 fev. 1995.

_____. Regulamento (CE) Nº 2743/98, do Conselho, de 15 de fevereiro de 1995. Que altera o Regulamento (CE) Nº 297/95 relativo as taxas cobradas pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. **Jornal Oficial da União Europeia**. 15 fev. 1995.

_____. Regulamento (CEE) nº 3180/78 do Conselho, de 22 de dezembro de 1994. Relativo à codificação da legislação comunitária vigente respeitante à definição do ecu após a entrada em vigor do Tratado da União Europeia. **Jornal Oficial da União Europeia**. 22 dez. 1994.

_____. Regulamento (CEE) nº 847/2000 da Comissão, de 27 de abril de 2000. Que estabelece as modalidades de aplicação dos critérios de designação dos medicamentos como medicamentos órfãos e definições dos conceitos de medicamento similar e de superioridade clínica. **Jornal Oficial da União Europeia**. 28 abr. 2000.

_____. Diretiva Nº 65/1965 do Conselho, de 26 de janeiro de 1965. Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas. **Jornal Oficial da União Europeia**. 09 fev. 1965.

_____. Diretiva Nº 75/319 do Conselho, de 20 de maio de 1975. Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas. **Jornal Oficial da União Européia**. 09 jun. 1975.

_____. Diretiva Nº 2001/83 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 06 de novembro de 2001. Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. **Jornal Oficial da União Européia**. 28 nov. 2001.

_____. Decisão do Conselho 75/320 (CEE), de 20 de maio de 1975. **Que institui um comitê farmacêutico**. 1975.

_____. Diretiva Nº 2001/20 (CE), do Parlamento Europeu e do Conselho, de 04 de abril de 2001. Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. **Jornal Oficial da União Européia**. 01 maio 2001.

_____. Diretiva Nº 2003/94, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 08 de outubro de 2003. Que estabelece princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano. **Jornal Oficial da União Européia**. 14 out. 2003.

_____. Diretiva Nº 2004/27, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004. Que altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. **Jornal Oficial da União Européia**. 30 abr. 2004.

_____. Diretiva Nº 2005/28, da Comissão, de 08 de abril de 2005. Que estabelece princípios e diretrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos. **Jornal Oficial da União Européia**. 09 abr. 2005.

_____. Diretiva N° 2008/29, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de março de 2008. Que altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, no que diz respeito às competências de execução atribuídas à Comissão. **Jornal Oficial da União Européia**. 20 mar.2008.

_____. Diretiva N° 2009/53, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de junho de 2009. Que altera a Diretiva 2001/82/CE e a Diretiva 2001/83/CE no que diz respeito à alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos. **Jornal Oficial da União Européia**. 30 jun. 2009.

_____. Diretiva N° 2009/120, da Comissão, de 14 de setembro de 2009. Que altera a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano no que diz respeito aos medicamentos de terapia avançada. **Jornal Oficial da União Européia**. 15 set. 2009.

_____. Regulamento (CEE) N° 1768/92, do Conselho, de 18 de junho de 1992. Relativo à criação de um certificado complementar de proteção para os medicamentos. **Jornal Oficial da União Européia**. 02 jul. 1992.

_____. **Orphan drugs and rare diseases at a glance**. Londres, 3 jul. 2007. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/documentlibrary/Other/2010/01/WC500069805.pdf>. Acesso em: 27 mar. 2011.

EUROPEAN COMMISSION. 2000. **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)**. Disponível em: <http://europa.eu/agencies/community_agencies/emea/index_es.htm>. Acesso em: 12 dez. 2010.

FIOCCHI, C. C.; MIGUEL, P.A.C. **Implementação das Boas Práticas de Fabricação**. Disponível em: <<http://boaspraticasfarmaceuticas.blogspot.com/2009/08/implementacao-das-boas-praticas-de.html>>. Acesso em: 09 jul. 2010.

_____. **As dificuldades de implantação de um sistema da qualidade baseado nas boas práticas de fabricação (BPF) em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: um estudo de caso exploratório**. XXIII Encontro Nac. de Eng. de Produção - Ouro Preto, MG, Brasil, 21 a 24 de out de 2003.

FONTANIVE, V.M. **Considerações sobre a apreciação da mensagem nº 498, de 1994, pelo Congresso Nacional.** Os acordos da Rodada Uruguai do GATT – estudo técnico. Brasília, DF: Câmara dos Deputados. Mimeo. 1994.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-FDA. **Guideline on General Principles of Process cGMP.** Rockville, Maryland. Maio de 1987. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/gmp/guidance/pv.htm>>. Acesso em: 21 jul. 2010.

FURTADO, J.; URIAS, E. **A Evolução da Indústria Farmacêutica no Brasil elementos para uma caracterização dos movimentos recentes, com ênfase nas políticas de inovação.** Disponível em: <<http://idl-bnc.idrc.ca/dspace/bitstream/10625/45331/1/131797.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2011.

GADELHA, C. A. G. **Estudo da competitividade de cadeias integradas no Brasil: impactos das zonas livres de comércio (Cadeia: Complexo da Saúde).** Campinas: IE/NEIT/Unicamp/MCT/Finep, (Nota Técnica Final), 2002.

HASENCLEVER, L. **O mercado de medicamentos genéricos no Brasil.** Disponível em: <http://www.deolhonaspontentes.org.br/media/file/Patentes/hasenclever_ufrj_%20mercado_medicamentos_genericos.PDF>. Acesso em: 12 dez. 2010.

HUSEK, C. R. **Curso de direito internacional público.** São Paulo, LTR, 2002.

KAWANO, D. et al. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** São Paulo, v. 42, n. 4, out/dez. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000400003>. Acesso em: 22 mar. 2011.

IMSHEALTH. Disponível em: <<http://www.imshealth.com>>. 2008.

LOHBAUER, C. O Brasil, o Mercosul e a União Européia: os Desafios de uma Relação Complementar. In: JÚNIOR, A. A.; RATTON, M. (Org). **União Européia.** São Paulo. Editora Aduaneiras, 2002.

LUCCHESI, G. **Globalização e regulação sanitária: Os rumos da vigilância sanitária no Brasil**. 2001.245 f. Dissertação (Doutorado) – Escola Superior de Saúde Pública ESP/FIOCRUZ, Rio de Janeiro – RJ, 2001.

LUCCHESI, P. T. R. A vigilância sanitária, segundo as normas operacionais básicas do ministério da saúde. In: ROZENFELD, S. (Org). **Fundamentos da vigilância sanitária**. Rio de Janeiro. FIOCRUZ, 2000. p. 99-133.

MELLO, M. A. A política da ação regulatória: responsabilização, credibilidade e delegação. **Revista Brasileira de Ciências Sociais**, 16(46): 55-68. 2002.

MELLO, E. R.; BARROS, C. D. C. Ferramentas que auxiliam a organizar e controlar nosso trabalho. In: _____. **Qualidade e produtividade**. São Paulo: Propar, cap. 8, 1997, p. 152-191.

MORETTO, L. Auto-inspeção nas indústrias farmacêuticas. **Revista Pharmaceutical Technology**, v. 5, n.1, 2001, p. 44-48.

MOSSIALOS, E. 1998. **Regulação das despesas com medicamentos nos países da Comunidade Européia**. Associação Portuguesa de Economia da Saúde. Disponível em: <http://www.apes.pt/files/dts/dt_011998.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2011.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. D.; SOUZA, A. C. M. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, jan/mar. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1999000100011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 23 mar. 2011.

PESTANA, A. S. A importância da união Européia para política mundial. In: JÚNIOR, A. A.; RATTON, M. (Org.). **União Européia**. São Paulo. Editora Aduaneiras, 2002.

QUENTAL, C. et al. **Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional**. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141381232008000700011&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 12 mar. 2011.

RASCOP, S. B. **Melhoria da qualidade em uma empresa farmacêutica com base no modelo de melhoria e na RDC 210/03.**

Trabalho final de Mestrado profissional apresentado à comissão de Pós Graduação da Faculdade de Engenharia Mecânica, como requisito para a obtenção do título de mestre profissional em Engenharia Mecânica / Gestão da Qualidade Total. 2006.

RIBEIRO, M. A. R. Saúde pública e as empresas químico-farmacêuticas. **História, ciências, saúde:** Manguinhos. Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, nov. 2000/fev 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702001000600003>.

Acesso em: 23 mar. 2011.

SABA, S. História e política da integração no continente europeu. In: JÚNIOR, A. A.; RATTON, M. (Org.). **União Européia.** São Paulo: Editora Aduaneiras, 2002.

SALDANHA, P. H. A tragédia da talidomida e o advento da teratologia experimental. **Revista Brasileira de Genética.** Disponível em: <<http://web2.sbg.org.br/gmb/edicoesanteriores/v17n4/pdf/a17v17n4.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2011.

SILVA, R. A. C. **Controle de preços de medicamentos.** São Paulo: FEBRAFARMA, 2004. 135 p.

SILVEIRA, L. C. da. **Ciência, tecnologia, inovação e vigilância sanitária.** Trabalho final de Mestrado profissional apresentado ao Centro de Desenvolvimento Sustentável da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Desenvolvimento Sustentável, área de concentração em Política e Gestão de Ciência e Tecnologia. 2006.

SILVEIRA, A. R. J.; PARDINHO, E. C.; GOMES, M. A. R. Talidomida: um fantasma do passado – Esperança do futuro. **Revista Virtual de Iniciação Acadêmica.** Disponível em: <http://www.ufpa.br/rcientifica/ed_anteriores/pdf/ed_02_arjs.pdf>.

Acesso em: 23 mar. 2011.

SOARES, A. G. 2009. **O Tratado de Nice.** Disponível em: <<http://pascal.iseg.utl.pt/~socius/publicacoes/wp/wp102.pdf>>. Acesso em: 27 fev. 2011.

<<http://www.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 28 out. 2009, junho, julho e agosto de 2010.

<<http://www.emea.europa.eu/>>. Acesso em: 28 out. 2009. Junho, julho e agosto de 2010.

<http://europa.eu/pol/health/index_pt.htm/>. Acesso em: 27 fev. 2011.

<<http://www.fda.gov/>>. Acesso em: 28 out. 2009.

<<http://www.who.int/en/>>. Acesso em: 28 out. 2009.

ANEXO**GUIA DE ORIENTAÇÃO PARA EXPORTAÇÃO DE
MEDICAMENTOS PARA A COMUNIDADE EUROPÉIA**

O objetivo da criação deste Guia de orientação é criar uma ferramenta prática e rápida para consulta e uso pelas indústrias de medicamentos interessadas em exportar medicamentos.

Trata-se então de um passo a passo, onde foram compiladas as principais diretrizes relatadas nas legislações do EMEA a cerca do desenvolvimento, registro, pagamento de taxas e outras informações para o desenvolvimento correto do dossiê de solicitação de Autorização de Comercialização de Medicamentos na Comunidade Européia.

**GUIA DE ORIENTAÇÃO PARA EXPORTAÇÃO DE MEDICAMENTOS
PARA A COMUNIDADE EUROPÉIA****1**

Definir qual o tipo de medicamento que deseja exportar dentro das seguintes categorias: medicamentos resultantes de biotecnologia; medicamentos para terapias avançadas; medicamentos órfãos; medicamentos com substâncias ativas novas para tratamentos de doenças como AIDS, diabetes, neoplasias, doenças neurodegenerativas, doenças auto-imunes e outras disfunções imunitárias; outros medicamentos com substâncias ativas novas; medicamentos que representem uma inovação terapêutica, científica ou técnica, ou um interesse a nível comunitário; medicamento genérico de um outro medicamento referência.

2

Um medicamento genérico de um medicamento de referência autorizado pela Comunidade pode ser autorizado pelas autoridades competentes dos Estados-Membros em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE e com a Diretiva 2001/82/CE, nas seguintes condições:

1. O pedido de autorização deve ser apresentado ao abrigo do artigo 10 da Diretiva 2001/83/CE ou do artigo 13 da Diretiva 2001/82/CE;

	<p>2. O resumo das características do medicamento deve ser perfeitamente conforme ao do medicamento autorizado pela Comunidade, exceto no caso de partes do resumo das características do medicamento relativas às indicações ou às dosagens estarem ainda abrangidas pelo direito das patentes no momento da comercialização do medicamento genérico;</p> <p>3. O medicamento genérico deve ser autorizado com o mesmo nome em todos os Estados-Membros em que o pedido tenha sido apresentado. Para efeitos desta disposição, todas as versões linguísticas da DCI (denominação comum internacional) devem ser consideradas como sendo o mesmo nome.</p>
3	<p>Verificar se o país de origem do medicamento não possui acordos de cooperação para a exportação de medicamentos e demais mercadorias com a União Européia.</p>
4	<p>Caso não existam acordos de cooperação de exportação e importação de medicamentos e nenhuma outra regulamentação de que o certificado der CBPFc emitido pela agência sanitária de um país será aceito por outro, o requerente precisa solicitar nova inspeção de CBPFc ao EMEA.</p>
5	<p>Verificar se o certificado de CBPFc emitido pelo país do requerente não está vencido.</p>
6	<p>Definir o titular da autorização de introdução do medicamento na Comunidade. Esta deve possuir firma estabelecida na Comunidade Européia e será responsável pela introdução dos medicamentos no mercado, seja por ele próprio ou através de pessoas designadas por ele.</p>
7	<p>Solicitar a Autorização de Introdução no Mercado para o EMEA, através de um de seus Estados-membros.</p>
8	<p>Definir o tipo do Procedimento para Concessão da Autorização de</p>

Comercialização de Medicamentos: Procedimento Centralizado ou Procedimento de Reconhecimento Mútuo, baseando-se no tipo de medicamento que se deseja registrar e exportar de acordo com as categorias apresentada no item 1.

Elaboração do Dossiê de solicitação de Autorização com as seguintes informações:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- b) Nome do medicamento;
- c) Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes do medicamento compreendendo a menção da sua denominação comum internacional (DCI) recomendada pela OMS, caso exista uma DCI para o medicamento, ou a menção da denominação química relevante;
- c-A) Avaliação dos riscos que o medicamento poderia apresentar para o ambiente. Esse impacto deve ser estudado e, caso a caso, devem ser previstas disposições particulares que visem limitá-lo.
- d) Descrição do modo de fabrico;
- e) Indicações terapêuticas, contraindicações e reações adversas;
- f) Posologia, forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade;
- g) Fundamentos na base de quaisquer medidas preventivas e de segurança a adotar no armazenamento do medicamento, na sua administração a doentes e na eliminação de resíduos, bem como indicações dos riscos potenciais do medicamento para o ambiente;
- h) Descrição dos métodos de controle utilizados pelo fabricante;
- i) Resultados dos ensaios:
- farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos),
 - pré-clínicos (toxicológicos e farmacológicos),
 - clínicos;
- i-A) Descrição circunstanciada do sistema de farmacovigilância e, se for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;
- i-B) Comprovante de que os ensaios clínicos realizados fora da União Européia respeitam os requisitos éticos da Diretiva 2001/20/CE;
- j) Um documento que demonstre que o fabricante está autorizado a produzir medicamentos no seu país;

	<p>k) Cópias de toda e qualquer autorização de introdução no mercado do medicamento em questão emitida por outro Estado-Membro ou país terceiro, bem como uma lista dos Estados-Membros em que será submetido à análise, pedidos de autorização apresentados nos termos da Diretiva 2001/83 (CE); cópias do resumo das características do produto proposto pelo requerente em conformidade com o Art. 11 da Diretiva 2001/83 (CE), ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro em conformidade com o Art. 21 da Diretiva 2001/83 (CE); cópias do folheto informativo proposto nos termos do Art. 59 da Diretiva 2001/83 (CE), ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro nos termos do Art. 61 da Diretiva 2001/83 (CE); informações pormenorizadas sobre toda e qualquer decisão de recusa de autorização, quer seja na Comunidade, quer seja num país terceiro, e respectiva fundamentação. Estas informações devem ser atualizadas com regularidade;</p> <p>l) Uma cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos, acompanhada de uma cópia do respectivo parecer da Agência;</p> <p>m) Prova de que o requerente dispõe dos serviços de uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância e dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reação adversa que ocorra, quer na Comunidade, quer num país terceiro.</p> <p>n) Os documentos e as informações relativos aos resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos referidos na alínea i. do primeiro parágrafo devem ser acompanhados de resumos pormenorizados elaborados em conformidade com o disposto no Art. 12 da Diretiva 2001/83 (CE).</p>
10	<p>Pagamento da taxa de análise a Agência de acordo com o Regulamento (CE) N.º. 2049/2005 da Comissão de 15 de Dezembro de 2005. O pagamento das taxas será efetuado em euros ou na moeda nacional de um dos Estados-membros segundo as taxas de conversão adaptadas diariamente pela Comissão.</p>
11	<p>Após o protocolo da solicitação, a Agência, através do seu Comité de Medicamentos para Uso Humano, comunica a decisão ao</p>

	<p>requerente. Tal decisão pode ser: O pedido não satisfaz os critérios de autorização fixados no presente regulamento;</p> <ol style="list-style-type: none">1. O resumo das características do medicamento proposto pelo requerente deve ser alterado;2. A rotulagem ou o folheto informativo do medicamento não satisfazem o disposto no Título V da Diretiva 2001/83/CE;3. A autorização deve ser concedida sujeita às condições previstas nos nº 7 e 8 do Art. 14. da Diretiva 2001/83/CE;
12	<p>Após o recebimento da decisão da Agência, o requerente tem 15 dias, no caso da decisão ser desfavorável para a empresa, após o recebimento do parecer para comunicar a Agência de que irá solicitar a revisão do parecer. E tem até 60 dias para protocolar fundamentação pormenorizada do requerimento de revisão.</p>
13	<p>No prazo de 15 dias a contar da sua aprovação, a Agência envia à Comissão, aos Estados-Membros e ao requerente o parecer definitivo do referido Comitê, acompanhado de um relatório descrevendo a avaliação do medicamento pelo Comitê e fundamentando as suas conclusões.</p>
14	<p>Os Estados-membros possuem 22 dias para comunicar a Comissão suas observações quanto à solicitação e para solicitar uma audiência entre os todos os estados para discutirem a questão, caso algum dos estados não concorde com o parecer emitido pela Comissão.</p>
15	<p>As Autorizações de Introdução no Mercado concedidas são válidas em toda a Comunidade Européia.</p>
16	<p>As autorizações de introdução no mercado são publicadas no</p>

	<p>Jornal Oficial da União Europeia com indicação, nomeadamente, da data de concessão e do respectivo número de inscrição no registo comunitário, bem como da denominação comum internacional (DCI) da substância ativa do medicamento, da forma farmacêutica e do código anatómico-terapêutico-químico (ATC).</p>
17	<p>A pedido do Comitê dos Medicamentos para Uso Humano, os Estados-Membros transmitem as informações comprovativas de que o fabricante de um medicamento, ou o importador de um medicamento de um país terceiro, está habilitado a fabricar o medicamento em questão e/ou a executar os ensaios de controlo necessários, em conformidade com as informações e os documentos apresentados nos termos do artigo 6, do Regulamento (CE) N° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho.</p>
18	<p>Após a concessão de uma autorização de introdução no mercado, o titular da autorização informa a Agência das datas de comercialização efetiva do medicamento para uso humano nos Estados-Membros, tendo em conta as diferentes apresentações autorizadas.</p>
19	<p>O titular notifica igualmente a Agência de qualquer eventual interrupção de comercialização do medicamento, tanto temporária como permanente.</p> <p>Salvo circunstâncias excepcionais, essa notificação faz-se necessária, pelo menos, dois meses antes da interrupção da comercialização do medicamento.</p>
20	<p>A pedido da Agência, nomeadamente no âmbito da farmacovigilância, o titular da autorização de introdução no mercado fornece-lhe todos os dados relativos aos volumes de vendas a nível comunitário, discriminados por Estado-Membro, bem como quaisquer dados que possua relacionados com o volume de prescrições.</p>

21	A autorização tem validade por 5 anos, após, a renovação deve ser solicitada e a autorização renovada por mais 5 anos.
22	Para as autorizações concedidas, o fabricante tem até 3 anos para iniciar a comercialização do produto, caso isso não ocorra a Autorização é considerada cancelada.
23	<p>O titular da Autorização deve possuir um serviço de farmacovigilância e manter registros pormenorizados de todas as suspeitas de reações adversas ocorridas na Comunidade ou fora dela, que lhe sejam comunicadas por profissional da saúde.</p> <p>6 meses após a introdução do medicamento no mercado, o titular da Autorização deve apresentar Relatórios Periódicos de Segurança, ou mediante solicitação.</p>
24	Nomeadamente, o titular deve comunicar imediatamente a Agência, a Comissão e aos Estados-Membros quaisquer proibições ou restrições impostas pelas autoridades competentes de qualquer país em que o medicamento para uso humano seja comercializado e quaisquer outras novas informações que possam influenciar a avaliação dos benefícios e dos riscos do medicamento para uso humano em questão.
25	Caso o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento para uso humano pretenda alterar as informações e os documentos já apresentados e analisados pela Comissão, deverá apresentar um pedido nesse sentido à Agência, que dependerá da aprovação da Agência para ser implementado.
26	No caso de medicamentos importados de países terceiros, as autoridades responsáveis pela fiscalização são as autoridades competentes do Estado-Membro ou dos Estados-Membros que concederam a autorização prevista no nº 3 do artigo 40 da Diretiva 2001/83/CE ao importador, a não ser que a Comunidade e o país de exportação tenham celebrado acordos adequados para que esses controles sejam efetuados no país de exportação e que o fabricante

	aplique normas de boas práticas de fabrico pelo menos equivalentes às previstas pela Comunidade.
27	Incumbe às autoridades responsáveis pela fiscalização verificar, em nome da Comunidade, se o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento para uso humano, o fabricante ou o importador estabelecido no território da Comunidade satisfaz os requisitos fixados nos Títulos IV, IX e XI da Diretiva 2001/83/CE.
28	Quando, em conformidade com o artigo 122 da Diretiva 2001/83/CE, a Comissão for informada de graves divergências de opinião entre Estados-Membros quanto ao fato do titular de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento para uso humano, um fabricante ou um importador estabelecido na Comunidade satisfazer ou não as exigências, a Comissão pode, após consulta aos Estados-Membros em questão, solicitar que um inspetor das autoridades responsáveis pela fiscalização proceda a nova inspeção junto do titular da autorização de introdução no mercado, do fabricante ou do importador. Esse inspetor é acompanhado por dois inspetores de Estados-Membros que não sejam parte no litígio ou por dois peritos designados pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano.
29	Sem prejuízo de quaisquer acordos eventualmente celebrados entre a Comunidade e países terceiros nos termos do artigo 18 do Regulamento (CE) N° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, a Comissão pode, mediante pedido fundamentado de um Estado-Membro ou do referido Comité, ou por sua própria iniciativa, pedir a inspeção de um fabricante estabelecido num país terceiro. A inspeção é realizada por inspetores qualificados dos Estados-Membros, que podem ser acompanhados por um relator ou um perito designados pelo referido Comité. O relatório dos inspetores é colocado à disposição da Comissão, dos Estados- -Membros e do referido Comité.

Quando as autoridades responsáveis pela fiscalização ou as autoridades competentes de qualquer outro Estado-Membro considerar que o fabricante ou o importador estabelecido no território da Comunidade deixou de cumprir as obrigações que lhe incumbem nos termos do Título IV da Diretiva 2001/83/CE, informam imediatamente o Comité dos Medicamentos para Uso Humano e a Comissão, apresentando uma fundamentação pormenorizada e indicando as medidas que propõem.