UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

STEPHANIE FERREIRA BOTELHO

MEDICAMENTOS NOVOS REGISTRADOS NO BRASIL DE 2003 A 2013: ANÁLISE DA SEGURANÇA E DO VALOR TERAPÊUTICO

Belo Horizonte

2015

STEPHANIE FERREIRA BOTELHO

MEDICAMENTOS NOVOS REGISTRADOS NO BRASIL DE 2003 a 2013: ANÁLISE DA SEGURANÇA E DO VALOR TERAPÊUTICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis

.

Belo Horizonte

2015

Botelho, Stephanie Ferreira.
B748m Medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013: análise da segurança e do valor terapêutico / Stephanie Ferreira Botelho. – 2015.
122 f. : il.

Orientador: Adriano Max Moreira Reis.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Medicamentos – Avaliação – Teses. 2. Medicamentos novos – Teses. 3. Alerta de segurança de medicamentos – Teses. 4. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. 5. Farmacovigilância – Teses. 6. Carga de doenças – Teses. I. Reis, Adriano Max Moreira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:614

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

MEDICAMENTOS NOVOS REGISTRADOS NO BRASIL DE 2003 a 2013: ANÁLISE DA SEGURANÇA E DO VALOR TERAPÊUTICO

STEPHANIE FERREIRA BOTELHO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 07 de julho de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Adriano Max Moreira Reis - Orientador
Faculdade de Farmácia da UFMG

Profa. Marina Guimaraes Lima
Faculdade de Farmácia da UFMG

Prof. Silvio Barberato Filho
Universidade de Sorocaba - UNISO

Belo Horizonte, 7 de julho de 2015.

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa

Profa. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretor

Prof. Gerson Antônio Pianetti

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenador

Profa. Djenane Ramalho de Oliveira

Sub-Coordenador

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Colegiado

Profa. Djenane Ramalho de Oliveira

Profa. Micheline Rosa Silveira

Profa. Maria das Graças Braga Ceccato

Profa. Eli Lola Gurgel Andrade

Profa. Cristina Mariano Ruas Brandão

Profa. Juliana Alvares

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia

Discente Felipe Ferré

Discente Haliton Alves de Oliveira Junior

DEDICATÓRIA

Primeiramente a ***Deus****, por sempre me conceder força para conquistar meus sonhos e faze-los tornarem realidade.*

Aos meus pais ***Cláudio*** *e* ***Luciane*** *pela paciência, compreensão, conforto, por sempre estarem prontos para me ajudar, pelo amor, carinho e estímulos constantes.*

Ao meu avô ***José Botelho*** *(in memorian), pois, mesmo sem perceber, comecei a seguir seus passos e muito do que faço hoje é pensando nele, por saber que se encheria de orgulho.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador ***Prof Dr Adriano Max Moreira Reis*** *pelos ensinamentos, pela confiança em mim, pela paciência, pela dedicação durante toda a construção deste trabalho e por me proporcionar grande crescimento.*

Aos ***Docentes*** *da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais pelo conhecimento transmitido e pela oportunidade de aprender ainda mais com eles.*

À ***Profª Drª Maria Auxiliadora Parreiras Martins*** *da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais pelas sugestões apresentadas durante a elaboração dos artigos.*

À ***Profª Drª Marina Guimarães Lima*** *e à* ***Profª Drª Maria das Graças Braga Ceccato*** *pelas sugestões pertinentes no Exame de Qualificação.*

À ***Profª Drª Marina Guimarães Lima*** *e ao* ***Prof Dr Silvio Barberato Filho****, por aceitarem fazer parte da minha Banca de Defesa como membros titulares.*

À ***Profª Drª Maria das Graças Braga Ceccato*** *e ao* ***Porf Dr Nery Cunha Vital,*** *por aceitarem participar da minha Banca de Defesa como membros suplentes.*

À ***Farmacêutica Ameliana*** *pela amizade, pelos ensinamentos, transmissão de conhecimento e experiências, pela paciência, atenção e dedicação de tempo, e, claro, pelas sugestões pertinentes à minha apresentação.*

Aos meus pais ***Cláudio*** *e* ***Luciane*** *pela presença em todos os momentos da minha vida, pela vibração com o sucesso alcançado e por sempre compreenderem minha ansiedade, os momentos de ausência e falta de tempo.*

Ao ***Messias*** *também por compreender os momentos de ausência e falta de tempo, pela paciência e companheirismo.*

À ***minha família*** *que, mesmo estando longe, fazem parte de mim e do meu crescimento.*

Aos ***colegas do Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica****, em especial ao* ***Kennedy*** *e à* ***Kátia****, por sempre estarem prontos a ajudar, pelo companheirismo, apoio, incentivo, disponibilidade, carinho, amizade e por estarem presentes em cada passo desta nova conquista.*

Ao ***CCATES (Centro Colaborador do SUS)*** *e aos* ***colegas que lá trabalham*** *que me proporcionaram uma oportunidade de crescimento profissional e acadêmico.*

Aos ***amigos sempre presentes,*** *pela descontração, força, compreensão e paciência pelos momentos de ausência e ansiedade.*

A ***todos*** *aqueles que, de alguma maneira, me acompanharam neste percurso, se fizeram presentes, mesmo distantes, e acreditaram e torceram pelo meu sucesso.*

A ***todos*** *o meu* ***muito obrigado****! Vocês também fazem parte dessa conquista!*

"Certamente, nem sempre vivemos como gostaríamos e por isso, lutamos para adquirir aquilo que nos agrada, que nos dá condições de ter a vida desejada e sonhada."

(José Botelho Muniz Neto)

RESUMO

Os medicamentos devem ser analisados sob a ótica da eficácia e da segurança, pois além dos vários benefícios para a saúde na cura e prevenção de doenças e na melhoria da qualidade de vida, apresentam risco de eventos adversos. No ponto de vista da saúde pública, a importância de um medicamento novo está no valor terapêutico e no benefício que produz para o paciente e para a sociedade. O objetivo da investigação foi analisar os medicamentos novos registrados no Brasil no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013 sob a perspectiva da segurança de medicamentos, do Sistema Único de Saúde (SUS) e da carga global de doença do país. Estudo de coorte retrospectiva com análise documental em bases de dados, publicações técnico-científicas e documentos oficiais de agências reguladoras de medicamentos, do Ministério da Saúde e da Organização Mundial de Saúde. Coletou-se informações referentes às características do fármaco, inovação terapêutica, segurança pós-comercialização e incorporação no SUS. Os dados sobre carga de doença no Brasil foram obtidos do Global Burden of Disease Study de 2012. Para avaliar o nível de inovação terapêutica dos medicamentos novos utilizou-se o algoritmo de Motola et al.2004. Realizou-se análise estatística descritiva. Calculou-se curva de sobrevida de Kaplan Meier compreendo o período entre a data do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a emissão de alerta de segurança pós comercialização ou retirada do mercado até 30 de junho de 2014, data da interrupção do período de observação. A coorte do estudo constituiu-se por 159 medicamentos que possuíam registro na Anvisa no período estudado. Analisando o total de DALY (disability adjusted life of years - anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) referente às indicações dos medicamentos, 88,7% da carga de doença é destinada a doenças não transmissíveis. Os medicamentos da coorte refletem o processo de transição epidemiológica e demográfica em curso no país, havendo, entretanto, um desequilíbrio entre carga de doença e número de medicamentos novos registrados A curva de Kaplan Meier mostrou que há associação estatisticamente significativa entre o tempo para ocorrer eventos de segurança pós-comercialização e o medicamento possuir Plano de Minimização de Risco na Food and Drug Administration, com o valor de log rank (Mantel Cox)=0,002, para os medicamentos novos aprovados pela Anvisa. Estratégias de incentivo à pesquisa e desenvolvimento, na perspectiva do sistema

de saúde, devem ser priorizadas para diminuir o desequilíbrio entre a carga de doença e o número de medicamentos novos registrados. O Brasil ainda está em processo em implantação de uma farmacovigilância mais proativa.

Palavras-chaves: Medicamentos novos. Aprovação de medicamentos. Alerta de segurança. Sistema Único de Saúde. Carga de Doença. Inovação. Farmacovigilância.

ABSTRACT

Medicines should be analyzed from the perspective of efficacy and safety. Besides the numerous health benefits in cure and preventing disease and improving quality of life medicines have risk of adverse events. In public health point of view the importance of a new drug is the therapeutic value and benefit that produces for the patient and for society. The aim of the research was to analyze the new drugs registered in Brazil in the period from January 1, 2003, to December 31, 2013, from the perspective of drug safety, The Health System of Brazil and the global burden of disease in the country. Retrospective cohort study with document analysis in databases, technical and scientific publications, and official documents of drug regulatory agencies, the Health Ministry and World Health Organization The following information was collected: drug characteristics, therapeutic innovation, postmarketing safety and incorporation into Health System of Brazil. Data about disease burden in Brazil were obtained from the Global Burden of Disease 2012 Study. To assess new drugs therapeutic innovation value was used the Motola Algorithm published in 2004. A descriptive statistical analysis was performed. A Kaplan Meier survival curve was calculated encompassing the period between the registration date in Health Surveillance Agency of Brazil and the issue postmarketing safety alert or market withdrawn until June 30, 2014, the date of interruption observation period. The cohort consisted of 159 drugs with registration in Health Surveillance Agency of Brazil in study period. Analyzing the DALY (disability adjusted life of years) for overall drugs indications, 88.7% of disease burden is designed to noncommunicable diseases. The cohort of medicines reflects the process of epidemiological and demographic transition underway in the country. However, there is an imbalance among disease burden and number of new drugs registered. The Kaplan Meier curve showed a statistically significant association among time to occur events postmarketing safety and the drug has Risk Evaluation and Mitigation Strategy in Food and Drug Administration, with the rank value of log (Mantel Cox) = 0.002 for new drugs approved by Health Surveillance Agency of Brazil. Strategies to incentive research and development of new drugs from a health system perspective should be prioritized to reduce the imbalance between disease burden and the number of new drugs registered. Brazil still is in the process of implementing a more proactive pharmacovigilance.

Keywords: New drugs. Drug approvals. Safety alert. Unified Health System. Burden Diseases. Innovation. Pharmacovigilance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Algoritmo usado para atribuir o grau de inovação terapêutica dos medicamentos. 40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical*

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DALY – *Disability Adjusted Life of Years*

FDA – *Food and Drug Administration*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PMR – Plano de Minimização de Riscos

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SUS – Sistema Único de Saúde

ESPC – Eventos de Segurança Pós-comercialização

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS 14

1.1. Planejamento e Desenvolvimento de Medicamentos 14

1.2. Segurança pós-comercialização dos medicamentos 19

1.3. Inovação Terapêutica e Farmacoterapia 22

1.4. Investigações sobre segurança e a inovação terapêutica dos medicamentos novos 26

2. OBJETIVOS 30

2.1. Objetivo geral 30

2.2. Objetivos específicos 30

3. MÉTODOS 31

3.1. Delineamento do estudo e população investigada 31

3.2. Definições operacionais 31

3.3. Procedimentos para coleta de dados 34

3.4. Organização dos Dados 41

3.5. Análise estatística 41

4. ARTIGO RESULTADOS 43

4.1. Artigo 1 – submetido ao periódico Cadernos de Saúde Pública (Anexo A) 43

4.2. Artigo 2 – a ser submetido ao periódico European Journal of Clinical Pharmacology 73

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS 96

6. CONCLUSÕES 100

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 101

APÊNDICES 109

ANEXOS 122

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. Planejamento e Desenvolvimento de Medicamentos

O desenvolvimento de um medicamento inicia-se com a identificação e otimização de substâncias que apresentem características potenciais para uma atividade farmacológica e aplicação terapêutica. Essas substâncias são denominadas fármacos e podem ser obtidas de fontes naturais, por síntese química, e recentemente, pela biologia molecular e biotecnologia (CASSIANI, 2010).

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é complexo, longo e de alto custo, envolvendo cerca de 10 a 15 anos de pesquisa até a finalização do projeto. O alto custo é devido ao baixo percentual de sucesso nas etapas do processo, tendo em vista que cerca de uma em cada dez novas entidades químicas (*New Chemistry Entities*) que chegam à avaliação clínica, conseguem alcançar a etapa de comercialização. Assim, o desenvolvimento de metodologias com melhores capacidades preditivas e que permitam triar grande número de compostos faz-se necessárias para reduzir custos, aumentar as possibilidades de êxito do processo e ampliar os avanços científicos e tecnológicos (LOMBARDINIO; LOWE, 2004; GUIDO *et al*., 2008).

Os avanços expressivos da química e biologia e a melhor compreensão de vias bioquímicas, alvos moleculares e de mecanismos que levam ao aparecimento e desenvolvimento de doenças, tornaram possível a descoberta de inovações terapêuticas, que contribuíram para o aumento da expectativa de vida e melhoria da qualidade de vida de diversas populações ao redor do mundo (GUIDO *et al*., 2010; POWERS, 2014).

Os estudos dos processos evolutivos de reconhecimento molecular em sistemas biológicos assumem grande importância como estratégia de planejamento de fármacos, pois constituem as bases fundamentais para o entendimento de propriedades como potência, afinidade e seletividade. Diante desse complexo

paradigma, a química medicinal integrada com a biotecnologia tem se destacado no desenvolvimento de novas moléculas com atividade biológica (GUIDO *et al*., 2010).

Os estágios do planejamento e desenvolvimento de medicamentos podem ser estratificados em: descobrimento do fármaco, estudos pré-clínicos e estudos clínicos (UNITED STATES GOVERNMENTE ACOUNTABILITY OFFICE, 2006). Outros autores preconizam apenas duas fases: descoberta, também denominada como pré-clínica ou pesquisa básica, e desenvolvimento, fase clínica (LOMBARDINIO; LOWE, 2004; GUIDO *et al*., 2010).

O estágio de descobrimento de fármacos envolve a seleção do alvo terapêutico em uma doença de interesse. Uma análise detalhada do alvo terapêutico selecionado permitirá identificar se o ligante (molécula bioativa) será um agonista ou um antagonista de um determinado receptor ou se um inibidor enzimático deverá ser planejado para uma enzima. No planejamento de fármacos é crucial a escolha de alvos que sejam seletivos. Os ligantes podem ser provenientes de produtos naturais, sintéticos ou biotecnológicos (GUIDO *et al*., 2008; GUIDO *et al*., 2010).

Geralmente, nas fases iniciais de planejamento, são identificadas moléculas de baixa potência e afinidade que necessitam de otimização em relação à potência, afinidade e seletividade para melhorar essas características farmacodinâmicas e os parâmetros farmacocinéticos como absorção, metabolismo e biodisponibilidade. Os compostos otimizados são selecionados como compostos líderes (*lead compounds*) para posterior desenvolvimento de *New Chemistry Entities* candidatas a fármacos (GUIDO *et al*., 2010).

Com as abordagens da química medicinal é possível explorar o imenso espaço químico delineando o trabalho de identificação, seleção e otimização de moléculas capazes de interagir com alta afinidade e seletividade com o alvo molecular selecionado, por exemplo, enzima-receptor, o qual representa o espaço biológico. Para investigar o espaço químico-biológico emprega-se: a organização de bases de dados, a aplicação de filtros moleculares, o emprego de dispositivos automatizados,

ou ensaios biológicos miniaturizados (*Hight Thoughtput Screening*) e triagens virtuais (*virtual screening*) (GUIDO *et al*., 2010).

O conhecimento das estruturas de alvos macromoleculares ou de complexos do tipo ligante-receptor permite a aplicação de estratégias de planejamento de fármacos baseados na estrutura do receptor. Por outro lado, se a estrutura do alvo eleito não é conhecida, métodos de planejamento de fármacos baseados na estrutura do ligante podem ser utilizados, explorando propriedades e características de séries de ligantes bioativos. O uso integrado das estratégias fundamentadas na estrutura do ligante e do receptor pode gerar informações úteis no planejamento da *New Chemistry Entities*, por meio de sinergia e complementariedade (GUIDO *et al*., 2010).

A descoberta de fármacos também é orientada pela biotecnologia por meio da genômica, genômica funcional, proteômica, metabolômica e citômica, pois visam à identificação funcional e ou estrutural de tecidos, células, padrões de expressão gênica e características metabólicas. Recentemente, as aplicações da metabolômica na pesquisa de medicamentos novos tem recebido destaque. Os estudos em metabolômica permitem a identificação de metabólitos de baixa massa molecular e apresentam aplicação na avaliação de propriedades farmacocinéticas de candidatos a fármacos tanto na fase pré-clínica como na clínica (GUIDO *et al*., 2010; POWERS, 2014; PUCHADES-CARRASCO; PINEDA-LUCENA, 2015).

Na etapa pré-clínica os compostos líderes são submetidos a análises *in vitro e in vivo*, caso os resultados obtidos sejam favoráveis, prossegue-se com a investigação nas demais etapas. De forma geral, as principais etapas que constituem os ensaios pré-clínicos são: avaliação do perfil farmacológico; avaliação de segurança farmacológica e toxicológica; e avaliação preliminar de parâmetros farmacocinéticos. A grande maioria dos compostos não é aprovada na fase de descobrimento e pré-clínica. Em média somente cinco dos 10.000 compostos completam essas duas fases iniciais com sucesso. Aproximadamente, a duração da fase de descobrimento, somada a fase pré-clínica, é de seis ou sete anos (UNITED STATES GOVERNMENTE ACOUNTABILITY OFFICE, 2006). Paralelamente a fase pré-

clínica são desenvolvidos os estudos de formulação do medicamento e os testes de estabilidade, assim como o processo de síntese em larga escala (BARBERATO FILHO, 2006).

A etapa clínica somente inicia após a avaliação da agência regulamentadora de medicamentos de que os voluntários não serão expostos a riscos consideráveis que possam trazer algum tipo de dano (UNITED STATES GOVERNMENTE ACOUNTABILITY OFFICE, 2006).

Os ensaios clínicos são realizados em seres humanos e geralmente são divididos em quatro fases, embora essa divisão seja teórica, pois, pode haver sobreposição das fases ou subdivisões dentro de uma fase, como é o caso dos ensaios de fase 0 (LORUSSO; KARMANOS 2009; CASSIANI, 2010). Os estudos de fase 0 são ensaios clínicos realizados no início da fase I e envolvem exposição humana limitada e não têm intenção terapêutica ou diagnóstica, pois se utiliza baixas doses do fármaco. O objetivo é contribuir para a tomada de decisão no direcionamento de um fármaco no início do processo de desenvolvimento, sem depender apenas de dados obtidos com animais experimentais, ajudando assim a confirmar, por exemplo, mecanismo de ação, farmacologia, biodisponibilidade, farmacodinâmica e avaliações metabólicas (LORUSSO; KARMANOS 2009).

O estudo de fase I compreende, fundamentalmente, os estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, utilizando voluntários sadios, proporcionando informações preliminares sobre o efeito e a segurança do produto, além de orientar as etapas posteriores da pesquisa (CASSIANI, 2010).

Para demonstrar a atividade do fármaco e estabelecer sua segurança em curto prazo nos pacientes portadores da doença ou condição patológica de interesse, utiliza-se o estudo de fase II. O objetivo é estudar a atividade biológica específica, o controle ou a profilaxia da doença. Esse estudo disponibiliza informações preliminares sobre a eficácia do fármaco e suplementa a avaliação dos parâmetros de segurança obtidos na fase I (CASSIANI, 2010).

O estudo de fase III é realizado utilizando uma amostra maior de pacientes que a empregada na fase II, com o objetivo de representar a população geral que utilizará o medicamento. Nesta fase o valor terapêutico relativo do fármaco em investigação é determinado por meio da comparação com um fármaco de referência ou placebo. Explora-se nessa fase o tipo e o perfil das reações adversas mais frequentes e interações clínicas relevantes (CASSIANI, 2010).

Os ensaios clínicos são delineados para verificar eficácia e segurança dos medicamentos antes da comercialização e fundamentar o registro na agência reguladora de medicamentos. Entretanto, apresentam limitações, pois são realizados em uma situação diferente da prática clínica habitual. Dentre as limitações estão: número de pacientes e tempo de duração do tratamento reduzidos; exclusão de pacientes de risco, como idosos, grávidas, crianças, hepatopatas, nefropatas e pacientes em polifarmácia; não detecção de reações adversas raras ou tardias; monitorização de doses (MENDES *et al*., 2008; CASSIANI, 2010).

Devido às limitações dos estudos de pré-comercialização, quando um novo medicamento passa a ser comercializado, a segurança é considerada como provisória, e há necessidade de coletar novas evidências a partir do uso pela população de modo geral, devendo ser acompanhado durante todo o período de comercialização (LEE, 2009; CASSIANI, 2010), iniciando-se o estudo de fase IV, ou farmacovigilância. Nessa fase utiliza-se uma população maior, não selecionada e heterogênea, incluindo os pacientes de risco e visa estabelecer o valor terapêutico, a identificação de novas reações adversas e/ou a confirmação da frequência com que ocorrem as reações já descritas (CASSIANI, 2010).

No processo de desenvolvimento de um medicamento novo consta também a elaboração e validação do processo de produção e dos testes de controle de qualidade. Outra etapa importante é a definição da estratégia de comercialização e dos canais de distribuição que ocorre antes da fase IV (BARBERATO FILHO, 2006).

1.2. Segurança pós-comercialização dos medicamentos

O marco histórico da farmacovigilância no mundo foi a ocorrência de sérios eventos adversos relacionados ao uso da talidomida em gestantes na década de 1960. Esse episódio propiciou o aumento das exigências relativas à comprovação da segurança para comercialização de fármacos pelos órgãos governamentais de regulamentação de medicamentos, passando-se a exigir, para o registro de novos produtos farmacêuticos, a realização dos estudos pré-clínicos e clínicos para definir o grau de eficácia e segurança desses produtos novos (SILVEIRA *et al.*, 2013).

A prática da farmacovigilância é baseada no conceito de gerenciamento de riscos, cujo processo envolve a identificação de fatores de riscos como forma de minimizar a ocorrência de eventos adversos preveníveis. Seu principal objetivo é garantir a segurança sanitária de produtos e serviços oferecidos à população. A eficácia e a segurança das tecnologias de saúde, como o medicamento, têm sido objeto de constante preocupação das autoridades governamentais, dos profissionais de saúde e dos usuários, pois a eficácia e a segurança estão estritamente relacionadas à qualidade da atenção prestada ao paciente (SILVEIRA *et al.*, 2013).

Alguns medicamentos necessitam de maior acompanhamento da farmacovigilância por serem aprovados para comercialização com limitado conhecimento quanto à segurança, como os medicamentos órfãos, os medicamentos inovadores e os medicamentos com aprovação acelerada.

Os medicamentos órfãos, por se tratar de medicamentos indicados para doenças raras, possuem um número reduzido de pacientes tratados com essas medicações, consequentemente, as chances de detectar efeitos adversos graves, ou raros, durante o uso clínico são muito baixas (HEEMSTRA, 2010; MOL *et al.*, 2013).

Os medicamentos inovadores, como os fármacos classificados como *first in class* com um novo mecanismo de ação, apresentam conhecimento reduzido sobre a eficácia e segurança (MOL *et al*., 2013), sendo extremamente importante a

construção do conhecimento à respeito desse novo medicamento durante o período pós-comercialização.

E o acompanhamento dos medicamentos com aprovação acelerada é necessária para que haja reavaliação regular da relação risco/benefício para desenvolvimento do perfil de segurança (MOL *et al*., 2010), visto que o conhecimento desse perfil é limitado até o momento da aprovação.

Uma farmacovigilância proativa faz parte do ciclo de abordagem da segurança dos medicamentos, visando à detecção precoce e minimização de riscos (ZOMERDIJK *et al.*, 2012). Essa abordagem propicia maiores benefícios e bem-estar aos usuários, pois amplia o conhecimento sobre o perfil de segurança dos medicamentos e incentiva ações para monitorar e reduzir o risco ao menor dano possível (MENDES *et al*., 2008; ROMANO-LIEBER, 2008; CHAMBELA; SILVA 2012; EDWARDS, 2012).

No Brasil muitas ações têm sido propostas e realizadas em farmacovigilância, para torna-la mais efetiva e proativa. Em 2009, foi instituído, em âmbito nacional, o sistema de notificação e investigação em vigilância sanitária, por meio da Portaria nº 1.660 de 22 de julho de 2009, fortalecendo ainda mais a vigilância pós-comercialização dos produtos para saúde, incluindo os medicamentos (ANVISA, 2012). Também no mesmo ano foi aprovada a RDC nº 04 de 10 de fevereiro de 2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Essa resolução leva em consideração a necessidade de promover a identificação precoce de problemas relacionados com os medicamentos com o objetivo de prevenir e minimizar os danos à saúde dos usuários (BRASIL, 2009).

Os medicamentos representam parcela importante da incorporação tecnológica, sendo um dos componentes críticos dos sistemas de saúde, pois de um lado causa benefícios e prolonga a vida e de outro pode causar riscos aos pacientes e à sociedade. Com isso, a preocupação com a segurança do paciente deve estar presente em todo o ciclo do medicamento, deste seu desenvolvimento até a utilização pela população (CASSIANI, 2010).

Os avanços tecnológicos no último século permitiram a descoberta e a introdução no mercado, de uma grande variedade de medicamentos (GAVA *et al.*, 2010) por diferentes métodos de obtenção, como a síntese química, a farmacogenética, a biotecnologia, a modelagem molecular, a química combinatória, a bioinformática (BARBERATO FILHO, 2006; DIAS, 2008; CASSIANI, 2010).

Diante desses avanços tecnológicos, por exemplo, a biotecnologia e a farmacogenética, a obtenção de produtos por meio dessas novas tecnologias pode representar desafios incomuns para a monitorização da segurança, por exigirem conhecimentos específicos, possivelmente de vários tipos, para que se possam avaliar as questões de segurança decorrentes do seu uso (BRASIL, 2005).

Mesmo com as modernas medidas regulatórias, prévias ao lançamento de medicamentos no mercado farmacêutico, é crescente a preocupação com a segurança dos medicamentos, principalmente devido aos novos processos de obtenção de fármacos que possuem desconhecido perfil de segurança. As limitações dos ensaios clínicos respaldam essa preocupação e reforçam a necessidade de continuar a avaliação do potencial de identificação dos efeitos adversos mais graves de um medicamento durante todo o período de sua comercialização (DIAS, 2008; CASSIANI, 2010).

Essas limitações de avaliação no período pré-comercialização são agravadas pela crescente pressão exercida sobre os reguladores de medicamentos, por parte da indústria farmacêutica, para reduzir o tempo de revisão para a liberação de medicamentos novos (CRUZ *et al.*, 2013). O alvo da farmacovigilância se amplia à medida que a variedade de medicamentos cresce, sendo necessária atenção especial aos medicamentos inovadores (BRASIL, 2005).

Devido aos riscos que a utilização de medicamentos pode propiciar aos usuários, a indústria farmacêutica, os provedores de assistência à saúde e o governo precisam

construir a confiança desses medicamentos por meio de comunicações efetivas dos riscos, desenvolvendo um sistema confiável de farmacovigilância (BRASIL, 2005).

O Plano de Minimização de Riscos (PMR) e os alertas de segurança são exemplos de comunicação em farmacovigilância. O PMR compõe o sistema de gerenciamento de risco dos detentores de registro de medicamentos e corresponde a uma ação complementar ao plano de farmacovigilância da indústria farmacêutica. Tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos no período de pós-comercialização, o acompanhamento de riscos conhecidos em populações já estudadas ou até mesmo um provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-comercialização (ANVISA, 2009). Os alertas de segurança são documentos amplamente divulgados, publicados pela indústria, pelos órgãos governamentais responsáveis pela regulamentação de medicamentos ou organizações de saúde, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), que contém informações sobre a segurança de um medicamento. Esses alertas podem ter como alvo as instituições de saúde, os profissionais de saúde e o próprio usuário (HEEMSTRA *et al*., 2010).

1.3. Inovação Terapêutica e Farmacoterapia

Atualmente, vem ocorrendo uma modificação no perfil de saúde da população, em que as doenças crônicas e suas complicações são mais prevalentes, o que resulta em mudanças no padrão de utilização dos serviços de saúde e no aumento de gastos com saúde. Diante dessa situação, existe a necessidade de incorporação tecnológica para o tratamento dessas doenças e suas complicações, sendo a cura e o alívio das doenças um dos objetivos principais do desenvolvimento de fármacos (DREWS, 1995; SCHRAMM *et al.*, 2004).

No Brasil, ao mesmo tempo em quem há um aumento na prevalência das doenças crônicas, as doenças infecciosas ainda são um problema de saúde pública, muito embora a proporção do total de mortes causadas por elas tenha caído de 50% para 5% ao longo dos últimos 80 anos. A distribuição das causas de morte por doenças infecciosas no país mudou na direção de um padrão mais próximo do observado em países desenvolvidos (BARRETO *et al.*, 2011). Dessa forma, deve haver uma

avaliação da realidade epidemiológica do país para que haja aprovação de medicamentos realmente necessários para a população, além de investimentos na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para as doenças prevalentes (SCHRAMM *et al*., 2004; BARRETO *et al.*, 2011; FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

O mercado farmacêutico é um dos mais lucrativos e que mais movimenta valores no mundo devido ao crescente investimento neste setor, disputando com indústria do petróleo, das comunicações, armamentista, entre outras, demonstrando, de certa forma, a importância do medicamento para a sociedade e para o mercado (MACHLINE, 2008; CASSIANI, 2010; GUERRA JÚNIOR; ACURCIO, 2013).

Nos últimos anos vem aumentando substancialmente a aprovação, pelas agências reguladoras de medicamentos, de fármacos obtidos por biotecnologia, de antineoplásicos, de medicamentos destinados a doenças raras e de medicamentos com potencial lucrativo, como os denominados lifestyle. A aprovação em regime de prioridade para alguns medicamentos que apresentam avanço terapêutico ocorre em alguns países. Com base nesses dados sugere-se que o desenvolvimento farmacêutico é crescente, pelo menos em determinadas áreas e classes terapêuticas (VIDOTTI; CASTRO, 2009; GAVA et al., 2010; KESSELHEIM et al., 2013; RAWSON, 2013). Sendo assim, alguns observadores do desenvolvimento de medicamentos argumentam que o ritmo da inovação farmacêutica está em ascensão, enquanto outros negam essa afirmativa. Esta controvérsia pode ser devido a diferentes métodos de definição e avaliação da inovação (KESSELHEIM et al., 2013).

Para avaliação da inovação terapêutica de um medicamento novo foram desenvolvidas várias metodologias. Uma das primeiras metodologias publicadas foi elaborada por Motola et al. (2004) e considera a inter-relação entre a disponibilidade de tratamento e o efeito terapêutico, abordando três eixos da inovação farmacêutica (GODMAN et al., 2012, IORDATII et al., 2013): contexto de uso (incluindo alternativas terapêuticas), novidade do medicamento (química, farmacológica e farmacêutica) e impacto (eficácia, segurança). Todavia, assim como os demais conceitos disponíveis na literatura, o algoritmo de Motola não considera o impacto

para a saúde pública e o serviço de saúde (gravidade da doença, tamanho da população atingida e possibilidade de incorporação), considera apenas a gravidade da indicação alvo, disponibilidade tratamentos e tamanho do benefício terapêutico existente.

Ferner et al. (2010) propuseram uma classificação que identifica uma série de recursos relacionados a um medicamento, como estrutura molecular, método de síntese, farmacodinâmica, farmacocinética, farmacogenética e via de administração. No entanto, não considera todos os aspectos possíveis de inovação, em particular vantagem terapêutica sobre medicamentos já existentes.

Aronson et al. (2012) definiram inovação usando uma perspectiva ampla, incluindo elementos relacionados e não relacionados à saúde, que incorpora tanto utilidade clínica (oferecendo uma vantagem terapêutica) quanto processo de inovação (incorporando uma avaliação da novidade farmacêutica). Nesta abordagem, um novo medicamento para uma doença que é tratada inadequadamente usando abordagens atuais é considerado o mais útil clinicamente e o processo através do qual é desenvolvido podem ser considerado altamente inovador, se utiliza um novo mecanismo de ação, se envolve uma melhora comprovada dos pacientes, e/ou usa uma nova aplicação de um medicamento já existente.

Todavia, independente do método de avalição da inovação dos fármacos, os avanços tecnológicos no último século permitiram a descoberta e a introdução no mercado, de uma grande variedade de medicamentos (GAVA et al., 2010), porém, a maior dificuldade na pesquisa e desenvolvimento de fármacos parece ter se originado da mudança do paradigma tecnológico. A incorporação de novos conhecimentos e novas tecnologias criou grandes obstáculos técnicos e consumiu elevados recursos financeiros, sem agregar de imediato os resultados esperados, gerando produtos inovadores onerosos com impacto sobre as condições de saúde (BARBERATO FILHO, 2006).

As oportunidades abertas pela inovação farmacêutica com a biotecnologia, a terapia genética e a bioinformática vieram acompanhadas de incertezas e indefinições quanto à segurança na utilização dessas novas tecnologias. Isso, combinado com as crescentes exigências regulatórias e com a retirada do mercado de vários novos fármacos, inclusive alguns medicamentos inovadores de grande sucesso, como o rofecoxibe (Vioxx®), têm aumentado a pressão sobre a qualidade e a quantidade de inovações farmacêuticas (BARBERATO FILHO, 2006).

Com esses medicamentos inovadores no mercado, surge, então, a necessidade de avaliação dessas tecnologias para incorporação, ou não, no sistema de saúde. Uma estratégia adotada é a avaliação de tecnologias em saúde, que constitui em um ramo da farmacoeconomia. Trata da racionalização das escolhas que envolvem a utilização de medicamentos. Essa avaliação representa valioso instrumento de apoio para a tomada de decisões que envolvem avaliação e direcionamento de investimentos baseados em uma distribuição mais racional de recursos, permitindo conciliar a necessidade terapêutica com a possibilidade de custeio (ALVARES et al., 2013). Essa é uma estratégia complementar na escolha de novas opções terapêuticas, utilizada hoje pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) para incorporação de medicamentos no Brasil.

Outro instrumento orientador da política de medicamentos no Brasil é a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Sistema Único de Saúde do Brasil, o SUS. Essa lista de medicamentos deve atender às necessidades de saúde, prioritárias da população brasileira, de acordo com a realidade epidemiológica, promovendo o acesso e o uso seguro e racional de medicamentos (BRASIL, 2013). Devido à crescente preocupação com o perfil de segurança e efetividade de medicamentos novos, é importante a consolidação do processo de revisão permanente da RENAME, uma vez que a seleção de medicamentos baseia-se nas prioridades nacionais de saúde, bem como na segurança, eficácia, qualidade e disponibilidade desses produtos (ALVARES et al., 2013; FIGUEIREDO et al., 2014).

1.4. Investigações sobre segurança e a inovação terapêutica dos medicamentos novos

O número de investigações sobre a segurança de medicamentos novos é reduzido na literatura (MOL et al., 2010), havendo a publicação de alguns estudos internacionais.

O estudo de Lasser et al. (2002) demonstrou que 10% dos medicamentos registrados nos Estados Unidos entre 1975 e 1999 demandaram ações reguladoras relativas à segurança. Uma análise de medicamentos biológicos aprovados na Europa e Estados Unidos de 1995 a 2008, realizada por Giezen et al. (2008), identificou uma probabilidade de 14% desses medicamentos apresentarem alerta de segurança, com maior risco para os fármacos first in class.

Uma análise retrospectiva das comunicações aos profissionais de saúde relacionadas à segurança de medicamentos publicadas, na última década, pela agência holandesa de medicamentos evidenciou um aumento de alertas de segurança. A proporção de medicamentos que tiveram alertas publicados no período investigado foi de 9%. Entre os fatores que explicam esse aumento destacam-se as características dos fármacos aprovados (biológicos e medicamentos órfãos), o registro de medicamentos na categoria condicional, e a maior conscientização sobre os riscos da farmacoterapia. Os alertas começam a ser emitidos com menos de três anos de comercialização e pode ocorrer também emissão após 10 anos, ou mais, da entrada no mercado, o que mostra a importância de monitorar o risco durante todo o ciclo de vida do medicamento (MOL et al., 2010).

Catalá-López et al, (2010) revisaram as informações sobre medicamentos novos aprovados de 1995 a 2009 na União Europeia utilizando o indicador DALY (Disability Adjusted Life of Years – Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) para avaliar os dados de morbidade e de mortalidade, expressos pela carga de doença, na União Europeia e no mundo, avaliando a associação entre medicamentos aprovados e a carga de doença. Foram consideradas 520 aprovações para

comercialização de medicamentos e 338 substâncias ativas. Houve uma correlação positiva e alta entre DALY e desenvolvimento de novos produtos medicinais na União Europeia, e uma correlação moderada para os países de baixa renda média e no mundo. As condições mais negligenciadas a nível europeu (com base em suas perdas atribuíveis à saúde) foram doenças neuropsiquiátricas, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, e doenças do trato digestivo e metabolismo. Enquanto a nível mundial, foram as condições neonatais, infecções respiratórias, condições de órgãos dos sentidos, doenças respiratórias e doenças do trato digestivo e metabolismo.

O grau de inovação terapêutica, em um estudo de coorte retrospectivo realizado por Mol et al. (2013), para os fármacos registrados de 1999 a 2012 na Agência Europeia de Medicamentos foi investigado e associado com questões de segurança. Apenas 21% dos fármacos correspondiam à inovação terapêutica importante e uma taxa de 19% dos fármacos teve no mínimo um alerta de segurança. Os fármacos biológicos foram mais associados a eventos adversos graves que os sintéticos. Todavia, não se evidenciou associação entre o grau de inovação e a frequência de alertas de segurança.

Em 2013, a OMS publicou uma atualização da versão 2004 do relatório sobre Medicamentos Prioritários para a Europa e o mundo. Baseia-se nos princípios de equidade e eficiência e fornece uma agenda de desenvolvimento de medicamentos para a saúde pública, com base em uma metodologia sistemática para esta definição de prioridades. Essa atualização leva em conta as mudanças na inovação em saúde e farmacêutica global desde 2004, a fim de melhor atender as necessidades atuais e futuras do paciente. A análise para determinar as doenças prioritárias para pesquisa de novos medicamentos considerou: carga global da doença, fator de risco passível de intervenção, transição demográfica, transição epidemiológica e solidariedade social (WHO, 2013b).

A publicação de investigações analisando os medicamentos novos na perspectiva do sistema da saúde e da segurança da utilização é crescente na literatura mundial.

Entretanto, na última década foram publicados somente dois estudos descrevendo e analisando os medicamentos novos lançados no Brasil.

Em 2006, utilizando uma abordagem do desenvolvimento científico e tecnológico, Barberato Filho analisou estratégias de fomento para a pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil, conciliando os requisitos técnicos e econômicos com as competências preexistentes no país.

Vidotti et al. (2008) descreveram os medicamentos novos comercializados no Brasil no período de 2000 a 2004 e os compararam com a carga de doença no país. No período do estudo foram lançados no Brasil 109 medicamentos novos, sendo que apenas um terço foi classificado como inovador. A maioria dos medicamentos novos foi destinada ao tratamento de doenças crônicas não transmissíveis. Entre os medicamentos lançados no período estudado somente 7,3% eram destinados ao tratamento de doenças consideradas prioritárias para a Política Nacional de Atenção a Saúde. Na transição epidemiológica vigente no país evidencia-se a coexistência de doenças crônico-degenerativas e infecciosas transmissíveis. Mas, entre os medicamentos lançados nesse período somente dois eram destinados a doenças tropicais, demonstrando uma lacuna entre o desenvolvimento de medicamentos e as prioridades em saúde do país.

Em 2010, Gava et al. analisaram 49 medicamentos novos registrados pela Anvisa entre 2000 e 2002 e verificaram o ganho terapêutico frente aos tratamentos já existentes. A maioria dos medicamentos (63,3%) foi classificada como entidade molecular nova, e 75,5% dos medicamentos possuíam registro na Food and Drug Administration (FDA). Em relação ao ganho terapêutico não se identificou fármacos que apresentavam avanço terapêutico significativo considerando os já disponíveis no mercado farmacêutico.

As análises de medicamentos novos lançados em países em desenvolvimento são raras, apesar da carga de doenças que afeta essa população, o que acarreta

consequências para a saúde individual e coletiva, segurança da população e tem implicações sociais e econômicas (VIDOTTI; CASTRO, 2009).

O perfil de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013 não foi investigado até o momento e os estudos prévios não abordaram o grau de inovação empregando uma medida objetiva, e nem analisaram a segurança na fase pós-comercialização. Buscando contribuir para o planejamento das ações de farmacovigilância e avaliação da assistência farmacêutica do SUS justifica-se a realização do presente estudo para investigar os medicamentos novos que demandaram eventos de segurança pós-comercialização (ESPC) e analisar o grau de inovação terapêutica, a incorporação e aplicabilidade no SUS.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Analisar os medicamentos novos registrados no Brasil no período de 2003 a 2013 enfocando a segurança, o grau de inovação terapêutica e a aplicabilidade no SUS.

2.2. Objetivos específicos

- ✓ Identificar os medicamentos novos registrados no Brasil no período de 2003-2013.
- ✓ Caracterizar os medicamento em relação aos aspectos químicos e farmacoterápicos: classe *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC) terceiro nível, origem sintética ou biológica, *first in class*.
- ✓ Determinar o grau de inovação terapêutica dos medicamentos.
- ✓ Comparar as indicações dos medicamentos novos com o indicador DALY no Brasil e analisar se os medicamentos novos visam a atender os agravos mais relevantes na perspectiva do SUS.
- ✓ Verificar a inclusão dos medicamentos novos nas políticas de assistência farmacêutica do SUS.
- ✓ Determinar a frequência de medicamentos novos lançados no exterior e registrados também no Brasil.
- ✓ Descrever os fatores determinantes dos ESPC relacionados aos medicamentos novos publicados pela Anvisa e agências reguladoras de medicamentos do exterior.
- ✓ Determinar a frequência de ESPC relacionados aos medicamentos novos emitidos no exterior e publicados também no Brasil.
- ✓ Determinar a associação entre o tempo para publicação de ESPC de um medicamento novo e as características químicas, farmacoterápicas, grau de inovação e ações de farmacovigilância.

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo e população investigada

Estudo de coorte retrospectiva que analisou os medicamentos novos registrados no Brasil de 01 janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013.

3.2. Definições operacionais

3.2.1. **Medicamento novo**

Nesta investigação, medicamento novo abrange os medicamentos registrados na Anvisa de 01 janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013 que correspondem a uma nova entidade molecular de natureza sintética, semissintética ou biológica, e registrada pela primeira vez no país. Essa definição foi elaborada com base nos conceitos de medicamento novo empregados por Eichler *et al*. (2010) e Mol *et al*. (2013).

Essa definição operacional adota um conceito um pouco diferenciado em relação à legislação vigente no país visando facilitar comparações com estudos internacionais. Segundo a legislação, medicamentos novos são os medicamentos inovadores, com ou sem patente, que são registrados no país pela primeira vez, avaliados pela Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos da Anvisa. As substâncias ativas desses medicamentos são moléculas novas, sintéticas ou semissintéticas, associadas ou não a outros princípios ativos. Entretanto, podem conter uma substância ativa já registrada, mas apresentar uma nova forma farmacêutica, uma nova concentração, nova indicação ou nova associação ainda não registrada (BRASIL, 2003; REDIGUIERI *et al.*, 2013).

3.2.2. **Fármaco first in class**

Refere-se ao primeiro fármaco com novo mecanismo de ação sobre um determinado alvo molecular sem registro prévio no mercado (BUCKLE *et al*., 2013).

3.2.3. **Inovação terapêutica**

Inovação terapêutica, também denominada valor terapêutico, indica o benefício adicional para o paciente de um novo tratamento quando comparado com as opções disponíveis, incorporando a inter-relação de eficácia, segurança e comodidade (LEXCHIN *et al*., 2014).

3.2.4. **Doença Negligenciada**

O termo doença negligenciada é adequado para representar o desequilíbrio entre necessidades terapêuticas e alocação de recursos, sendo algumas vezes intercambiável com doença tropical (BUCKLE *et al*., 2013).

O conceito de doenças negligenciadas ainda não está bem consolidado, para os objetivos deste estudo utilizou-se a definição adotada pela instituição “Médicos sem Fronteiras”. Doenças negligenciadas são aquelas mortais ou muito graves, cujas opções de tratamento são inadequadas ou não existem; seu mercado consumidor, em potencial, é pequeno e/ou pobre para provocar pronta resposta do setor privado; e quando o interesse do governo para enfrentar este tipo de doença é insuficiente ou as ações são desarticuladas, incapazes de gerar resposta efetiva (MSF, 2001).

3.2.5. **Alerta de segurança**

Alerta de segurança é o alerta feito através de documentos ou outra forma de comunicação que contém informações sobre a segurança de um medicamento e que são amplamente divulgados para profissionais de saúde e público em geral (HEEMSTRA *et al*., 2010).

No estudo são considerados alertas de segurança todos os informes, alertas e cartas ao profissional de saúde, referentes a medicamentos, divulgados no site da Anvisa, na área de farmacovigilância (ANVISA, 2014), em documentos disponibilizados no site da OMS, em *WHO Drug Information*, seção que fornece uma visão geral de temas de relevância atual relacionadas com o desenvolvimento e regulação de medicamentos (WHO, 2014d) e documentos disponibilizados no site da FDA (FDA, 2014b). Foram excluídos alertas sobre uso *off label*, erros de medicação, erros no processo de administração e problemas de desabastecimento.

3.2.6. **Plano de Minimização de Riscos**

O PMR compõe o sistema de gerenciamento de risco dos detentores de registro de medicamentos e corresponde a uma ação complementar ao plano de farmacovigilância da indústria farmacêutica (ANVISA, 2009). O PMR é utilizado para identificar os riscos associados a um medicamento, no período pós-comercialização, como forma de esclarecer ainda mais o perfil de segurança e/ou criar ferramentas para minimizar o risco para pacientes na prática clínica (FRAU 2010).

3.2.7. **Medicamento órfão**

Medicamentos órfãos são medicamentos indicados para o tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças raras, sendo, por isso, utilizados por uma população menor, em contraste aos outros medicamentos. Estes medicamentos são muitas vezes destinados a doenças graves ou crônicas, para as quais não há tratamento adequado previamente aprovado (HEEMSTRA *et al*., 2010).

3.2.8. **DALY**

O indicador DALY é um indicador de benéfico em saúde e mede os anos de vida perdidos, seja por morte prematura (*Years of Life Lost* – Anos de vida perdidos por morte prematura), ou incapacidade (*Years Lived with Disability* – Anos de vida

vividos com incapacidade) em relação a uma esperança de vida ideal. O país padrão utilizado é o Japão, país com maior esperança de vida ao nascer do mundo (80 anos para homens e 82,5 anos para mulheres). A utilização de um mesmo padrão para todos os países é importante para garantir a comparabilidade dos resultados. O DALY é um indicador de benefício em saúde e expressa a carga de doença. Esse indicador mensura simultaneamente o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos (SCHRAMM *et al*., 2004). O DALY das diferentes categorias de doenças para a população brasileira foi definido pelo estudo *Global Burden of Disease Study* realizado pela OMS em 2012 (WHO, 2012). Esse estudo é desenvolvido pela OMS para quantificar a carga de doenças e injúrias da população e obter informações de prevalência, incidência, gravidade, incapacidade e mortalidade de mais de 100 causas de doenças.

3.3. Procedimentos para coleta de dados

A técnica de coleta de dados foi análise documental e consistiu em pesquisa nas bases de dados, publicações técnico-científicas e documentos oficiais de agências reguladoras de medicamentos (FDA e Anvisa), do Ministério da Saúde e da OMS sobre medicamentos novos registrados no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2013.

Na pesquisa foram coletadas informações referentes às características do fármaco, inovação terapêutica, segurança pós-comercialização e incorporação no SUS.

3.3.1. Instrumento para coleta de dados

Para a operacionalização da coleta de dados empregou-se um instrumento que foi desenvolvido para viabilizar alcançar os objetivos da pesquisa (Apêndice A). O referido instrumento é um questionário constituído de seis seções:

I. **Registro do medicamento:** abrange o nome do fármaco e as variáveis categóricas referentes ao registro em agências reguladoras (FDA, Anvisa ou outra agência); classificação do processo de registro na FDA (medicamento

órfão). E as variáveis quantitativas, que referem-se à data de registro na FDA, na Anvisa e em outra agência.

II. **Características do fármaco:** essa seção visa caracterizar os fármacos utilizando variáveis categóricas. São elas: código ATC terceiro nível – subgrupo farmacológico; natureza do fármaco, química ou biológica; e classificação do fármaco como *first in class* ou não.

III. **Indicação:** seção destinada à classificação do fármaco em sua indicação principal. É composta pelas variáveis categóricas: Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da indicação principal e se o fármaco é indicado para uma doença negligenciada ou não.

IV. **Grau de inovação terapêutica:** seção destinada à classificação do fármaco quanto ao grau de inovação segundo Motola *et al.* (2004), composta de uma variável categórica politômica, classificando como inovação importante, moderada, modesta, farmacológica ou tecnológica.

V. **Segurança do medicamento pós-comercialização:** seção destinada à caracterização do perfil de segurança do medicamento. Contém variáveis categóricas referentes aos alertas de segurança no Brasil e no exterior, e seus motivos; aos PMR no Brasil e na FDA; e à interrupção da comercialização no exterior e/ou no Brasil. E variáveis quantitativas sobre a data do alerta no exterior e/ou Brasil e a data de falha ou censura.

VI. **Incorporação do medicamento no SUS:** seção destinada à verificação da inclusão do medicamento no SUS, abrangendo a inserção na RENAME nos componentes da Assistência Farmacêutica dos diferentes níveis de atenção; e a incorporação pela CONITEC.

3.3.2. **Variáveis do estudo**

A variável resposta do estudo é o tempo para a identificação do primeiro ESPC (alerta de segurança ou a retirada do mercado por motivo de segurança). O tempo para identificação do primeiro alerta foi definido em meses, abrangendo o período entre a data da publicação do registro na Anvisa e a publicação do primeiro alerta de segurança no Brasil ou no exterior. Da mesma forma, foi determinado o tempo para a retirada do medicamento do mercado. O cálculo da variável resposta considera a primeira data, do alerta de segurança ou da retirada do mercado, após o registro na Anvisa, quando ambas variáveis existem para um mesmo fármaco.

As covariáveis são referentes às características do fármaco e utilidade terapêutica, e compreendem: medicamento órfão, origem do fármaco (química ou biológica), *first in class*, classificação ATC terceiro nível, indicação terapêutica principal, doença negligenciada, grau de inovação terapêutica, motivo do alerta de segurança, PMR e incorporação no SUS.

3.3.3. **Operacionalização da coleta de dados**

Para constituir a coorte de medicamentos registrados no Brasil de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2013, identificaram-se os medicamentos novos registrados nos Estados Unidos no período do estudo, e os medicamentos novos registrados em outros países foram identificados nos artigos de revisão publicados anualmente no capítulo "*To Market, To Market*" do periódico *Annuals Reports of Medicinal Chemistry*. Após essa etapa os fármacos referentes aos medicamentos novos identificados foram consultados no site da imprensa nacional, na seção de publicações da Anvisa do Diário Oficial da União (BRASIL, 2014), para verificar se possuíam registro no Brasil.

Os medicamentos novos registrados na FDA foram identificados por meio de pesquisa na base de dados *Drugs@FDA*, disponível para acesso livre no site da agência na seção *Drug Approvals and Databases* (FDA, 2014b). Essa base de

dados permite a consulta de medicamentos novos sintéticos e biológicos aprovados em cada mês do ano. Foram incluídos na investigação somente os medicamentos novos classificados como nova entidade molecular, novo ingrediente ativo e fármacos biológicos. Os medicamentos vendidos com isenção de prescrição, os medicamentos registrados como nova forma farmacêutica ou via de administração, nova associação e nova indicação foram excluídos do estudo.

A pesquisa nos capítulo "*To Market, To Market"* do periódico *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* (HEGDE e SCHMIDT, 2004; HEGDE e SCHMIDT, 2005; HEGDE e SCHMIDT, 2006; HEGDE e SCHMIDT, 2007; HEGDE e SCHMIDT, 2008; HEGDE e SCHMIDT, 2009; HEGDE e SCHMIDT, 2010; HEGDE e SCHMIDT, 2011; HEGDE e SCHMIDT, 2012; HEGDE e SCHMIDT, 2013; HEGDE e SCHMIDT, 2014) foi realizada manualmente e permitiu a identificação de medicamentos novos que não possuem registro na FDA.

Após essa etapa, os medicamentos novos identificados foram consultados no site da imprensa nacional, na seção de publicações da Anvisa do Diário Oficial da União, para verificar se esses medicamentos possuíam registro no Brasil, (BRASIL, 2014). Os medicamentos foram pesquisados pelo nome do fármaco, adotando a denominação comum brasileira (ANVISA, 2013). Para o nome dos fármacos não indexados na relação de denominações comuns brasileiras, publicada em 2013, e que não tinham regras claras de nomenclatura, utilizou-se a *International Nonproprietary Names* (WHO, 2014c) e, em última instância, de acordo com a nomenclatura adotada no *Annual Reports of Medicinal Chemistry*.

Os medicamentos novos identificados no Diário Oficial da União com registro de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013 constituíram a coorte deste estudo, sendo excluídos suplementos nutricionais, radiofármacos, vacinas, agentes diagnósticos.

Os medicamentos foram classificados segundo o código ATC terceiro nível – subgrupo terapêutico farmacológico (WHO, 2014a), utilizando a *International Nonproprietary Names* para realizar a pesquisa.

Para determinar a origem química (sintética ou semissintética) ou biológica do fármaco, se ele era ou não *first in class* e se eram ou não classificados como medicamento órfão, verificaram-se informações disponíveis nos documentos de registro do medicamento no site da FDA ou nos capítulos "*To Market, To Market"*.

As doenças definidas como indicação terapêutica principal dos medicamentos novos foram codificadas segundo o CID-10 (WHO, 2014b), empregando os três primeiros caracteres do CID-10. Em seguida foram agrupadas utilizando a sistemática do estudo *WHO methods and data sources for global burden of disease estimatives 2000-2011* realizado pela OMS (WHO, 2013a).

A categoria doenças negligenciadas foi classificada segundo Pedrique *et al*. (2013). A relação desses autores é abrangente e foi selecionada através da investigação científica incluindo além da lista da OMS, as doenças citadas em documentos institucionais e publicações científicas de medicina tropical (Apêndice B).

A avaliação da inovação terapêutica foi realizada utilizando as informações de estudos clínicos apresentados no processo de registro do medicamento na FDA e dos capítulos "*To Market, To Market"*. A análise foi realizada por dois pesquisadores de forma independente e as discordâncias foram solucionadas por consenso. Para avaliar o nível de inovação terapêutica de medicamentos novos utilizou-se o algoritmo de Motola *et al.* (2004). O algoritmo classifica a inovação terapêutica dos medicamentos como: importante, moderada, modesta, farmacológica ou tecnológica (Figura 1).

Empregando algoritmo de Motola *et al*. (2004) os medicamentos foram inicialmente classificados em relação à disponibilidade de tratamento em três grupos:

- ✓ Grupo A – medicamentos para doença sem terapia padrão disponível;

- ✓ Grupo B – medicamentos para subgrupos de pacientes que apresentam resposta pouco satisfatória para terapia disponível;

- ✓ Grupo C – medicamentos para doenças com alternativa terapêutica efetiva disponível. O grupo C é subdividido em três classes: *classe C1* – os medicamentos são mais eficazes e/ou seguros que as alternativas disponíveis; *classe C2* **–** medicamentos que apresentam melhora das propriedades farmacocinéticas ou da adesão ou novo mecanismo de ação sem mostrar melhora do resultado terapêutico; e *classe C3* – são novas substâncias químicas ou biológicas com papel terapêutico similar às substâncias já registradas, mas com novo processo de obtenção ou diferente sistema de liberação do fármaco.

Em uma segunda etapa analisou-se o efeito terapêutico e os medicamentos foram classificados também em três grupos:

- ✓ Grupo A – possui um grande benefício evidenciado em desfechos clínicos principais (como aumento de sobrevida ou melhoria da qualidade de vida) ou desfechos clínicos substitutivos validados;

- ✓ Grupo B – possui benefício parcial no desfecho clínico da doença considerando desfechos clínicos substitutivos validados ou limitada evidência de um grande benefício (resultados inconsistentes);

- ✓ Grupo C – possui benefício mínimo ou temporário em algum aspecto da doença, como alívio parcial de sintomas de uma doença grave.

A inovação terapêutica foi definida considerando a inter-relação entre a disponibilidade de tratamento e o efeito terapêutico do tratamento segundo as combinações apresentadas na Figura 1, sendo os graus de inovação terapêutica os seguintes: importante, moderado, modesto, inovação tecnológica, inovação farmacológica.

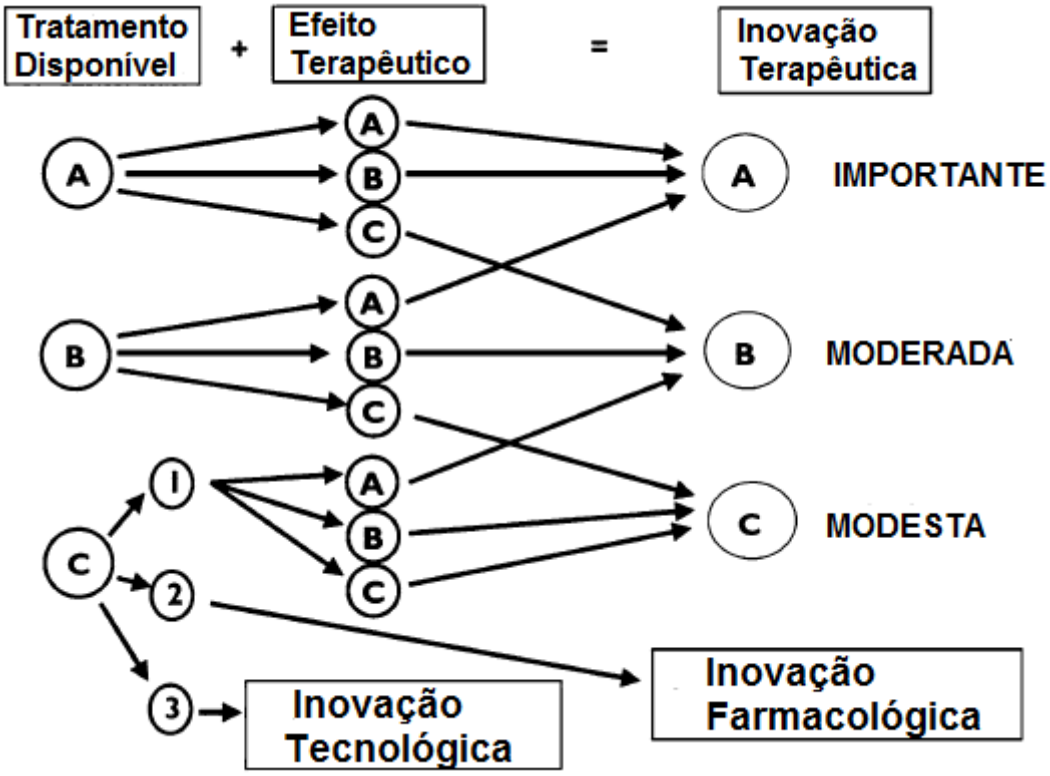


Figura 1 – Algoritmo usado para atribuir o grau de inovação terapêutica dos medicamentos. Fonte: adaptação de Mol et al. (2013)

As informações sobre PMR referentes ao FDA foram pesquisadas consultando o site da FDA em *Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies* (FDA, 2014a). A informação sobre PMR no Brasil foi solicitada por e-mail a empresa farmacêutica responsável pela comercialização do medicamento no país. Os alertas de segurança foram pesquisados na área de farmacovigilância no site da Anvisa (ANVISA, 2014), na base de dados *Drug Safety and Availability* disponível no site da FDA e consultando os links *Index to Drug-Specific Information* (FDA, 2014d), e na publicação *WHO Drug Information* (WHO, 2014d), no site da OMS. Registrou-se o tempo, em meses, para publicação do primeiro alerta de segurança no Brasil e exterior e da retirada do medicamento do mercado, assim como o motivo para a interrupção da comercialização. Para garantir um tempo mínimo de acompanhamento de seis meses para os medicamentos registrados em dezembro de 2013, os alertas de segurança e retiradas do mercado foram identificados até 30/06/2014.

Pesquisaram-se também na FDA e no *WHO Drug Information* informações sobre a interrupção da comercialização e o motivo dessa interrupção (FDA, 2014c; WHO,

2014d). A informação sobre interrupção de comercialização no Brasil foi verificada no Diário Oficial da União, no site da imprensa nacional (BRASIL, 2014) e o motivo da interrupção foi pesquisado nos alertas, cartas aos profissionais de saúde e informes disponíveis no site da Anvisa (ANVISA, 2014) ou através de e-mail enviado à indústria fabricante.

A incorporação do medicamento novo no SUS foi verificada por meio de consulta manual à lista de medicamentos do SUS disponível na publicação da RENAME de 2013 (BRASIL, 2013), que separa os medicamentos por: componente básico, componente estratégico, componente especializado ou uso hospitalar. Para verificar a incorporação pela CONITEC acessou-se o site da comissão (CONITEC, 2015) até 15/12/2014 e, no campo de pesquisa, utilizou-se o nome do fármaco.

A comparação das indicações dos medicamentos novos com o indicador DALY foi realizada utilizando os valores do DALY no Brasil disponíveis no estudo *Global Burden of Disease Study* realizado em 2012 pela OMS (WHO, 2012).

3.4. Organização dos Dados

O conjunto das informações coletadas foi digitado em banco de dados desenvolvido no programa EpiData (versão 3.1, EpiData Assoc, Dinamarca), realizando dupla digitação dos dados. O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS para Windows, versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL) foi empregado para realizar a análise estatística.

3.5. Análise estatística

Realizou-se análise descritiva com cálculo de frequência e proporções para as variáveis de natureza categórica. Para as variáveis quantitativas e a variável resposta calcularam-se medidas de tendência central e de variabilidade. Analisou-se a normalidade pelos Testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro Wilk, considerando valor-p<0,05. A associação entre número de medicamentos novos e indicador DALY

foi verificada por correlação não paramétrica empregando o coeficiente de Spearman, considerando $p<0,05$.

Uma curva de sobrevida de Kaplan Meier foi calculada compreendo o período entre a data do registro na Anvisa e a emissão de alerta de segurança, ou retirada do mercado, até 30/06/2014, data da interrupção do período de observação. O objetivo da curva de sobrevida foi analisar a associação entre a emissão de alerta de segurança ou retirada do mercado e as seguintes características dos medicamentos: *first in class,* natureza do fármaco (químico ou biológico), medicamento órfão, PMR na FDA, classificação ATC L-antineoplásicos e imunomoduladores e J-anti-infecciosos para uso sistêmico e grau de inovação terapêutica importante e moderado. As curvas de sobrevida foram comparadas usando o teste de log rank (Mantel Cox).

Na análise de Kaplan Meyer, a variável resposta é, geralmente, o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, sendo esse tempo denominado tempo de falha (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Neste estudo a falha refere-se ao tempo entre a data de registro no Brasil e a data da publicação do primeiro alerta de segurança (no Brasil ou no exterior), após o registro no Brasil, ou a retirada do medicamento do mercado brasileiro. A principal característica de dados empregados na análise de Kaplan Meyer é a presença de censura, que é a observação parcial da resposta. A censura se refere a situações em que, por algum motivo, o acompanhamento foi interrompido (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Neste estudo foi considerado censura o medicamento que foi retirado do mercado por outra causa que não a questão de segurança presente nos alertas ou o medicamento que até o término do período de estudo (30/06/2014) não apresentou nenhum alerta de segurança e nem foi retirado do mercado.

4. ARTIGO RESULTADOS

4.1. Artigo 1 – submetido ao periódico Cadernos de Saúde Pública (Anexo A)

Título: Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença

Title: Analysis of new drugs registered in Brazil in view of the Health System and the disease burden

Título: Análisis de nuevos fármacos registrados en lo Brasil a la vista del sistema de salud y la carga de enfermedad

Título resumido: Medicamentos novos e a carga de doença no Brasil

Área de concentração: Sistemas, Programas, Serviços e Tecnologias de Saúde

Palavras-chave: Sistema Único de Saúde; Carga de doença; Inovação; Medicamentos novos.

Conflito de interesses: Os autores declaram que não há conflito de interesses.

Autores:
Stephanie Ferreira Botelho[1]
Endereço: Rua Manoel dos Reis, 70, Jaraguá, Belo Horizonte - MG
Telefone: 55 (31) 8866-0129
E-mail: sf.botelho@hotmail.com

Maria Auxiliadora Parreiras Martins[2]
Endereço: Av. Antônio Carlos 6627 Pampulha, Belo Horizonte - MG
Telefone: 55 (31) 3409-6937
E-mail: auxiliadorapmartins@ hotmail.com

Adriano Max Moreira Reis[3]
Endereço: Av. Antônio Carlos 6627 Pampulha, Belo Horizonte - MG
Telefone: 55 (31) 3409-6943
E-mail: amreis@outlook.com

1. Mestranda em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Farmacêutica.
2. Doutora em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Farmacêutica, Profa. Adjunto do Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.
3. Doutor em Ciências, Farmacêutico, Prof. Adjunto do Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Colaboradores: S. F. Botelho contribuiu com a concepção do projeto, coleta, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica relevante do conteúdo do artigo, além de ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte do artigo. M. A. P. Martins contribuiu com a concepção do projeto, revisão crítica e a aprovação final da versão a ser publicada. A. M. M. Reis contribuiu com a concepção do projeto, coleta, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica relevante do conteúdo do artigo, além de acompanhar todas as etapas do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte do artigo.

Resumo

Este estudo objetivou analisar medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013 sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde e a carga de doença do país. Estudo de coorte retrospectiva com análise documental em bancos de dados e documentos de acesso público. Os dados sobre carga de doença no Brasil foram obtidos do *Global Burden of Disease Study* de 2012. Foram incluídos no estudo 159 medicamentos e 88,1% eram indicados para doenças não transmissíveis. Analisando o total de DALY (*disability adjusted life of years*-anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) referente às indicações dos medicamentos, 88,7% da carga de doença é destinada a doenças não

transmissíveis e 11,3% para transmissíveis. A coorte reflete o processo de transição epidemiológica e demográfica no Brasil, com predomínio de medicamentos para doenças não transmissíveis, mas há desequilíbrio entre carga de doença e número de medicamentos novos registrados. Estratégias de incentivo à pesquisa e desenvolvimento, na perspectiva do sistema de saúde, devem ser priorizadas para diminuir o desequilíbrio.

Palavras-chave: Sistema Único de Saúde; Carga de doença; Inovação; Medicamentos novos.

Abstract

This study aimed to analyze new drugs registered in Brazil 2003-2013 from the perspective of the Brazilian Health System and disease burden in the country. Cross-sectional study with document analysis from databases and publicly available documents. The data on disease burden in Brazil were obtained from the Global Burden of Disease Study 2012. A total of 159 medicines were included in the cohort and 88.1% were given to chronic noncommunicable diseases. Analyzing DALY (disability-adjusted life years) concerning indications of drugs, 88.7% of the disease burden is designed to chronic noncommunicable diseases and 11.3% for communicable diseases. The cohort reflects the process of demographic and epidemiological transition in Brazil, with predominance of medicines for chronic noncommunicable diseases, however, there is an inequality between disease burden and number of new drugs registered. Incentive strategies for research and development in the health care system perspective, should be prioritized to reduce the unbalance.

Key words: Unified Health System; Burden Diseases; Innovation; New drugs.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo analizar los nuevos fármacos registrados en Brasil entre 2003-2013, en la perspectiva del Sistema Único de Salud del Brasil y carga de enfermedad en el país. Estudio transversal com análisis en documentos y bases de datos libres para el público. La carga de enfermedad en Brasil se obtuvo por *Global Burden of Disease Study* (2012). La cohorte tiene 159 medicamentos y 88,1% son enfermedades no transmisibles. El análisis del DALY (*disability adjusted life years*-años de vida perdidos ajustados por discapacidad) relativas a las descripciones de

los fármacos, el 88,7% de la carga de enfermedad está diseñado para enfermedades no transmisibles y 11,3% para transmisibles. La cohorte refleja el proceso de transición demográfica y epidemiológica en Brasil, con predominio de los fármacos para enfermedades no transmisibles, sin embargo, hay un desequilibrio entre carga de enfermedad y número de nuevos fármacos registrados. Estrategias con incentivos para investigación y desarrollo en la perspectiva del sistema de salud debe dar prioridad a reducir el desequilibrio.
Palabras clave: Sistema Único de Salud; Carga de enfermedad; Innovación; Medicamentos nuevos.

Introdução

Os medicamentos têm contribuição apreciável para a melhoria da saúde da população e sobrevida dos pacientes[1]. A resolutividade das ações de saúde pública direcionadas à descontinuação e à modificação da história natural das doenças, assim como as relacionadas à redução dos sintomas são fortemente influenciadas pelo acesso e utilização racional de medicamentos[2,3].

A transição demográfica e epidemiológica em curso no Brasil e em vários países determina uma maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que abrangem condições de saúde nas quais a farmacoterapia é elemento importante das abordagens terapêuticas e das medidas de prevenção[1,4]. Em paralelo surge a demanda por incorporação de tecnologias sanitárias para enfrentamento dessas doenças e em alguns países em desenvolvimento essa necessidade abrange também as doenças transmissíveis infecciosas.

O mercado farmacêutico é um dos mais lucrativos e que mais movimenta valores no mundo, as corporações transnacionais investem vultosos recursos na produção científica de medicamentos em virtude do valor agregado dos medicamentos inovadores e do monopólio de comercialização garantido pelas patentes[5]. Em consequência, os medicamentos novos, especialmente antineoplásicos e biofármacos, apresentam preços elevados, influenciando no acesso. A participação crescente dos gastos com medicamentos novos no financiamento da assistência

farmacêutica é um dos principais desafios para a universalidade e equidade na atenção à saúde[4].

No século 21, o desenvolvimento de medicamentos novos é caracterizado por discreto número de inovações que apresentam melhorias significativas na saúde dos pacientes, predominando o lançamento de fármacos resultantes de modificações moleculares cujo custo-efetividade não apresenta vantagens para o sistema de saúde[1,6,7].

Para a saúde pública, a importância de um medicamento novo está no valor terapêutico e no benefício que produz para o paciente e para a sociedade em termos de anos de vida salvos e melhoria da qualidade de vida[8]. O valor terapêutico deve ser analisado em dimensão ampla que ultrapassa a inovação química, fundamentado em uma visão ampliada de benefício clínico[7].

O benefício de um medicamento abrange sua habilidade de melhorar a situação de saúde da população. A avaliação do impacto da farmacoterapia na saúde da população pode ser realizada considerando: a carga de doença tratada ou prevenida pelo medicamento; a interferência teórica na mortalidade, morbidade e qualidade de vida; e a aplicabilidade e o nível da evidência científica disponível[9].

A carga de doença é preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para definição de medicamentos prioritários aos sistemas sanitários, sendo empregadas várias metodologias para sua mensuração. A metodologia mais descrita é a que emprega o indicador DALY (*disability adjusted life of years*-anos de vida perdidos ajustados por incapacidade), uma medida simultânea de mortalidade e incapacidade de uma doença ou condição particular de saúde[10]. A utilização do indicador DALY propicia a identificação de prioridades em função do perfil epidemiológico, facilitando a tomada de decisões sobre destinação de recursos, estabelecimento de prioridades de investigação em saúde e determinação de iniquidades, ou desigualdades[11]. No Brasil, esse indicador de carga de doença foi empregado para analisar a sistemática

de seleção de medicamentos essenciais, mas não para análise de medicamentos novos.

As análises de medicamentos novos lançados em países em desenvolvimento são pouco frequentes. Estudos desenvolvidos no Brasil abrangendo o período de 2000 a 2004 identificaram reduzido número de medicamentos com avanços terapêuticos, e que o mercado farmacêutico não estava orientado para as necessidades da saúde pública[12-14].

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é analisar os medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013 sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e considerando a carga de doença do país.

Métodos

Delineamento e coleta de dados

Estudo de coorte retrospectiva que analisou os medicamentos novos registrados no Brasil de 01 janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013 e a relação com a carga de doença do país.

As fontes de informações relativas aos medicamentos foram coletadas por meio de consulta a documentos de acesso público disponíveis na internet e na literatura especializada, não requerendo aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa. Na base de dados Drugs@FDA da *Food and Drug Administration* (FDA)[15] identificaram-se os medicamentos novos registrados nos Estados Unidos no período do estudo e os medicamentos registrados em outros países foram identificados nos artigos de revisão publicados anualmente no capítulo "*To Market, To Market*" do periódico *Annuals Reports of Medicinal Chemistry*[16-26]. Medicamentos vendidos com isenção de prescrição, medicamentos registrados como nova forma farmacêutica ou via de administração, nova associação e nova indicação foram excluídos do estudo. Após essa etapa, os medicamentos novos identificados foram consultados no Diário

Oficial da União, no site da imprensa nacional, para verificar se esses medicamentos possuíam registro no Brasil[27]. Os medicamentos foram pesquisados pelo nome do fármaco, adotando a denominação comum brasileira[28]. A pesquisa foi realizada na seção de publicações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) disponível no Diário Oficial da União.

Os medicamentos novos identificados nas publicações da Anvisa no Diário Oficial da União com registro de janeiro de 2003 a dezembro de 2013 constituíram a coorte a ser investigada, sendo excluídos do estudo suplementos nutricionais, radiofármacos, vacinas e agentes diagnósticos.

As informações relativas a cada medicamento incluído na coorte foram coletadas dos documentos disponíveis no site do FDA e das informações dos capítulos *To "Market, To Market*" no *Annual Reports of Medicinal Chemistry*. Os seguintes documentos do FDA foram consultados *Medical Review, Chemistry Review, Pharmacology Review e Approval Letter* disponíveis nas seções *Approval History, Letters, Reviews, e Related Documents.* Coletaram-se as seguintes informações: ano de aprovação, nome do fármaco, medicamento órfão, *first in class*, indicação principal, local de registro e natureza do processo de obtenção do fármaco (químico ou biológico).

Neste estudo, foram utilizadas as seguintes definições:

- Medicamento novo**:** medicamento registrado na Anvisa que corresponde a uma nova entidade molecular ou novo ingrediente ativo de natureza sintética, semissintética ou biológica registrado pela primeira vez no país**.**
- Medicamento órfão: medicamento indicado para tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças raras, sendo, por isso, utilizados por uma população menor, em contraste com outros medicamentos. Estes medicamentos são muitas vezes destinados a doenças graves ou crônicas, para as quais não há tratamento adequado previamente aprovado[29].
- *First in class*: refere-se ao primeiro fármaco com ação sobre determinado alvo molecular sem registro prévio no mercado[30].

- Inovação terapêutica: também denominada valor terapêutico, indica o benefício adicional para o paciente de um novo tratamento quando comparado com as opções disponíveis, incorporando a inter-relação de eficácia, segurança e comodidade[31].

Os medicamentos foram classificados segundo o primeiro e terceiro nível da classificação anatômica terapêutica (ATC) da OMS[32]. Coletaram-se informações relativas à incorporação dos medicamentos no site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2013, disponível no site do Ministério da Saúde[33,34].

A avaliação da inovação terapêutica foi realizada considerando as informações de estudos clínicos apresentados no processo de registro do medicamento na FDA e as informações contidas nos capítulos do "*To Market, To Market*". A análise foi realizada por dois pesquisadores de forma independente e discordâncias foram solucionadas por consenso. Para avaliar o nível de inovação terapêutica dos medicamentos novos utilizou-se o algoritmo de Motola et al. (2004)[35]. O algoritmo classifica a inovação terapêutica dos medicamentos como: importante, moderada, modesta, farmacológica ou tecnológica.

A indicação principal dos novos medicamentos foi classificada segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10)[36], empregando os três primeiros caracteres do CID-10.

As indicações dos medicamentos foram relacionadas com as categorias de doenças do sistema de classificação definido no *Global Burden of Disease Study* de 2012[37]. O estudo é desenvolvido pela OMS para quantificar a carga de doenças da população e obter informações de prevalência, incidência, gravidade, incapacidade e mortalidade de mais de 100 causas de doenças. O DALY das diferentes categorias de doenças para a população brasileira foi coletado nessa etapa[38].

Análise Estatística

O conjunto das informações coletadas foi digitado em banco de dados desenvolvido no programa EpiData (versão 3.1, EpiData Assoc, Dinamarca), realizando dupla digitação dos dados.

Realizou-se análise descritiva com cálculo de frequência e proporções para as variáveis de natureza categórica. Para as variáveis quantitativas calcularam-se medidas de tendência central e de variabilidade. Analisou-se a normalidade pelos Testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro Wilk, considerando valor-p<0,05. A associação entre número de medicamentos novos e indicador DALY foi verificada por correlação não paramétrica empregando o coeficiente de Spearman, considerando valor-p<0,05. O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS para Windows, versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL) foi empregado para realizar a análise estatística.

Resultados

Foram identificados 331 medicamentos registrados na FDA, que se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo, e 260 medicamentos nos capítulos *To Market To Market*, totalizando 591 medicamentos. Desse total, retiraram-se duplicações entre as duas fontes de coleta de dados, totalizando 407 medicamentos. Após aplicar os critérios de exclusão, o número de medicamentos reduziu para 311. Entre os 311 medicamentos verificou-se que 249 possuíam registro na FDA e 62 foram identificados nos capítulos "*To Market, To Market*". A coorte do estudo constituiu-se por 159 medicamentos que possuíam registro na Anvisa no período entre 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013 (Figura 1).

Entra Figura 1

Dos 159 medicamentos da coorte, em relação à natureza do processo de obtenção, 118 (74,2%) eram fármacos químicos e 41(25,8%) biológicos. Foram classificados como medicamentos órfãos 23 (14,5%) medicamentos e 51 (32,1%) como *first in*

class. As principais características dos medicamentos estão apresentadas na Tabela 1.

Entra Tabela 1

Com relação ao grau de inovação segundo o algoritmo de Motola et al. (2004)[35], dos 159 medicamentos, 28 (17,6%) foram classificados como inovação importante, 34 (21,4%) como moderada, 24 (15,1%) como modesta, 66 (41,5%) como farmacológica e 7 (4,4%) como tecnológica (Tabela 1). Quanto ao grau de inovação dos 51 medicamentos *first in class*, 10 (19,6%) foram classificados como inovação importante, 15 (29,4%) como moderada, 10 (19,6%) como modesta, e 16 (31,4%) como farmacológica.

Segundo a ATC primeiro nível, os grupos mais frequentes foram L-antineoplásicos e imunomoduladores (28,9%), A-trato digestivo e metabolismo (17%), J-anti-infecciosos para uso sistêmico (12,6%), B-sangue e órgãos hematopoiéticos, G-sistema geniturinário e hormônios sexuais e N-sistema nervoso, 6,9% cada (Tabela 2). Considerando a classificação ATC pelo terceiro nível, no grupo A destaca-se a frequência de fármacos que reduzem a glicemia, excluindo insulinas (A10B), no grupo J a frequência de fármacos antivirais de ação direta (J05A) e no grupo L a frequência de imunosupressores (L04A) e outros agentes antineoplásicos (L01X). É importante destacar a frequência de agentes antitrombóticos (B01A) no grupo B e urológicos (G04B) no grupo G (Tabela 2).

Entra Tabela 2

Do total de medicamentos, 22 (13,8%) foram incluídos na RENAME, sendo oito (5,0%) no componente estratégico e 14 (8,8%) no componente especializado. Na perspectiva da assistência terapêutica e da inovação tecnológica em saúde no âmbito do SUS, 12 (7,5%) medicamentos tiveram sua incorporação aprovada pela CONITEC e para 15 (9,4%) a incorporação não foi aprovada (Tabela 1).

A Tabela 3 mostra o número de medicamentos lançados no Brasil, a carga de doença no país e o CID-10 correspondente às indicações. As principais indicações dos medicamentos foram neoplasias malignas (17,0%), desordens endócrinas e do sangue (11,9%), doenças infecciosas e parasitárias (11,3%), condições neuropsiquiátricas (10,1%), doenças cardíacas (8,2%), diabetes mellitus (6,9%) e doenças músculoesqueléticas (6,9%). Dos medicamentos novos incluídos na coorte, 88,1% tinham como indicação doenças não transmissíveis. Analisando o total de DALY referente às indicações desses medicamentos, 88,7% da carga de doença foi destinada para doenças não transmissíveis e 11,3% para doenças transmissíveis.

Entra Tabela 3

A correlação entre carga de doença e número de medicamentos novos lançados no Brasil foi positiva e estatisticamente não significativa (ρ=0,475; valor-p=0,073). O Gráfico 1 mostra uma relação desproporcional entre a porcentagem de medicamentos novos lançados e a porcentagem de DALY por categoria de doença. A maior desproporção é evidenciada para desordens endócrinas e do sangue, doenças infecciosas e parasitárias e doenças da pele, demonstrando uma hiper-representação em relação à carga de doença que essas categorias geram. Por outro lado, doenças respiratórias infecciosas, doenças cardíacas e doenças digestivas estão sub-representados.

Entra Gráfico 1

Analisando as doenças hiper-representadas, verificou-se que na categoria desordens endócrinas e do sangue, 10 dos 19 medicamentos eram indicados para doenças relacionadas ao metabolismo, sendo que cinco eram classificados como medicamento órfão. Na categoria doenças infecciosas e parasitárias, foram identificados somente quatro grupos de indicações e 18 fármacos, sendo oito fármacos para síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), cinco para hepatite viral, três para candidíase e dois para doenças bacterianas. Para doenças

da pele, foram registrados oito fármacos, e nesta categoria constam cinco indicações, sendo que três fármacos foram para psoríase.

Para as doenças sub-representadas, observou-se que na categoria doenças respiratórias infecciosas apenas um medicamento foi registrado, sendo esse indicado para tratamento da influenza. Na categoria doenças cardíacas, foram identificados 13 medicamentos: quatro para fibrilação atrial, três para doença cardíaca isquêmica, dois para doença hipertensiva, dois para trombose venosa e dois para hipertensão pulmonar. Enquanto para doenças digestivas foram registrados três fármacos, sendo um para refluxo gastroesofágico, um para doença de Crohn e um para constipação.

No estudo de carga de doença da OMS constam DALY para oito doenças negligenciadas, os maiores valores são para doenças diarreicas (404,3), tuberculose (314,4), doença de Chagas (229,3) e dengue (103), as demais doenças citadas são leishmaniose, malária, hanseníase e filariose linfática. Entretanto, não houve registro de medicamentos novos no Brasil para doenças negligenciadas. Vale ressaltar que, no exterior, houve lançamento de um medicamento para tuberculose e um para doenças diarreicas. Não se identificou também medicamentos para condições neonatais, deficiências nutricionais e condições orais.

Discussão

A análise dos medicamentos novos registrados na Anvisa de 2003 a 2013 mostrou que no Brasil a incorporação de medicamentos no mercado farmacêutico é maior para determinadas categorias de doenças e com predomínio das classes terapêuticas de antineoplásicos, antidiabéticos e antivirais. Evidenciou-se também correlação positiva e sem significância estatística entre a medida DALY das principais categorias de doença e número de medicamentos novos.

A perspectiva da saúde pública não foi integralmente contemplada no lançamento de medicamentos no país, pois há desequilíbrio entre as demandas sanitárias e os

interesses da indústria farmacêutica. Esse panorama foi também descrito em um estudo empregando a medida DALY que investigou na ótica do sistema de saúde os medicamentos registrados de 1995 a 2009 na União Europeia[2]. Em 2004, essa lacuna entre desenvolvimento de medicamentos e prioridades em saúde do país foi relatada em investigação que comparou as indicações dos medicamentos registrados de 2000 a 2004 no Brasil com as doenças mais prevalentes segundo dados do sistema de informações em saúde do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, o DATASUS[39].

Em 2013, a OMS publicou um relatório sobre Medicamentos Prioritários para a Europa e o Mundo baseado nos princípios de equidade e eficiência. A análise para determinar as doenças prioritárias para pesquisa de novos medicamentos considerou: carga global da doença, fator de risco passível de intervenção, transição demográfica, transição epidemiológica e solidariedade social[10].

Segundo a metodologia empregada pela OMS, diante da carga global de doenças do mundo são prioritários medicamentos novos para tratamento de doença cardíaca isquêmica, diabetes, neoplasias, acidente vascular encefálico, HIV/AIDS, tuberculose, malária, doença de Alzheimer e outras demências, osteoartrite, doença pulmonar crônica, desordens relacionadas ao uso de álcool, perda auditiva, depressão, doenças diarreicas, infecções respiratórias baixas, condições neonatais e lombalgias[10].

A maior proporção de fármacos antineoplásicos, imunossupressores e antidiabéticos, entre os grupos farmacológicos dos medicamentos novos da coorte, está em consonância com o critério para prioridade de investigação e lançamento de medicamentos e com a transição epidemiológica em curso no Brasil. As DCNT visivelmente representam grande maioria das doenças que acometem a população brasileira atualmente. Dentre elas, as doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, doenças respiratórias crônicas e inclusive doenças renais, que responderam, em conjunto, por 72% das mortes em 2007[40]. Diante da carga dessas doenças, é compreensível que a maior parte dos medicamentos novos da coorte estudada seja para DCNT.

Apesar da redução considerável no número de mortes causadas por doenças infecciosas nas últimas seis décadas, elas continuam sendo um problema de saúde pública no Brasil. A distribuição das causas de morte por doenças infecciosas no Brasil mudou na direção de um padrão mais próximo do observado em países desenvolvidos. Esse resultado é atribuído ao sucesso de políticas públicas eficientes direcionadas aos fatores determinantes e ampliação do acesso aos recursos de prevenção e tratamento. O acesso ao tratamento medicamentoso contribuiu significativamente para o sucesso, ainda que parcial, do controle do HIV/AIDS, tuberculose, hanseníase, hepatites, malária e esquistossomose. Por outro lado, os insucessos têm sido basicamente associados a doenças transmitidas por vetores para os quais as vacinas e os tratamentos específicos não existem, como a dengue, ou que o tratamento é apenas parcialmente eficaz ou tem eventos adversos graves, como leishmaniose visceral[41].

O Brasil opera hoje o Programa Nacional de Controle da AIDS, maior programa mundial de terapia antirretroviral, com diversidade de alternativas terapêuticas e distribuição de medicamentos gratuitamente para toda a população. Atualmente, os esforços para o controle da epidemia de HIV/AIDS, no Brasil, estão concentrados no diagnóstico precoce da infecção e no tratamento, bem como na estratégia de tratamento como medida de prevenção[42]. Há uma necessidade continuada de identificar medicamentos para a terapia antirretroviral devido à mutação rápida do genoma do HIV e o desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais existentes[10].

A hiper-representação de medicamentos para doenças infecciosas e parasitárias pode ser atribuída à redução da carga dessas doenças no país, mas diante da garantia de acesso a medicamentos antirretrovirais no país e da necessidade de medicamentos para resistência aos antirretrovirais existentes, as indústrias farmacêuticas têm grande interesse em registrar os novos medicamentos no Brasil, o que pode elevar a representação. Os antivirais estão entre as principais classes terapêuticas dos medicamentos da coorte estudada, incluindo agentes antirretrovirais e fármacos para hepatite. As hepatites virais atualmente são de

interesse sanitário e o programa de acesso aos medicamentos tem se ampliado por meio do componente especializado da assistência farmacêutica[43].

O Brasil tem apresentado avanços sustentados da investigação biomédica, clínica e epidemiológica em questões que envolvem prevenção e tratamento das doenças infecciosas. Tais realizações acadêmicas devem ser traduzidas em produtos e políticas que beneficiem toda a população brasileira, incluindo novos fármacos para essas doenças negligenciadas, especialmente para aquelas que vêm apresentando insucesso no controle. É prioritária também a investigação de novos medicamentos para enfrentar os desafios da adesão ao tratamento e a transmissão de patógenos resistente ao tratamento para tuberculose e HIV/AIDS[41].

O princípio da solidariedade social para priorizar pesquisa em saúde aplica-se a doenças para as quais atualmente não há incentivos para desenvolvimento de novos medicamentos, entre as quais se destacam as doenças negligenciadas. Entre 2003 e 2013 não houve registro de nenhum medicamento novo para doenças negligenciadas no Brasil, apesar da prevalência dessas doenças no país, evidenciando o desafio de enfrentar o problema da falta de alternativas terapêuticas. Diante do exposto, prioridades em saúde devem ser estabelecidas para guiar o gerenciamento de pesquisa e desenvolvimento para produzir medicamentos novos para tratar doenças negligenciadas ainda frequentes no Brasil, como tuberculose, malária, hanseníase, leishmaniose, esquistossomose, doença de chagas e dengue[10,39]. Porém, há algumas barreiras para investimentos, como o interesse limitado, baixo valor de mercado desses produtos e falta de financiamento. Sendo assim, deve haver um compromisso público para desenvolver uma abordagem centrada nas necessidades globais da agenda de saúde em pesquisa e desenvolvimento para doenças negligenciadas, além de criar mecanismos adequados, incentivos e monitoramento para permitir a aplicação efetiva da agenda[10].

A categoria terapêutica desordens endócrinas e do sangue apresentou hiper-representação, em consequência ao elevado número de medicamentos novos lançados para essa classe, que representa apenas 1,7% do DALY no Brasil. Mas

vale destacar que 23,6% desses medicamentos são indicados para doenças raras relacionadas a distúrbios de metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas. O lançamento de medicamentos para doenças raras também cumpre com o princípio de solidariedade social preconizado pela OMS para medicamentos prioritários aos sistemas de saúde. Tanto para doenças raras, quanto para doenças negligenciadas, é importante uma legislação para incentivar o aumento da introdução de medicamentos no mercado, protegendo os investimentos de pesquisa e desenvolvimento de fármacos pioneiros para doenças raras ou órfãs como já existe nos Estados Unidos[44].

Enquanto houve hiper-representação para doenças infecciosas e parasitárias, desordens endócrinas e do sangue, e doenças de pele, por outro lado, observou-se sub-representação para doenças respiratórias infecciosas, com apenas um medicamento registrado, indicado para o tratamento da influenza. O declínio da descoberta de novos fármacos antibacterianos, especialmente ativos contra Gram negativos, é uma preocupação crescente considerando a emergência da resistência microbiana[10]. Ações para incentivar a pesquisa de novos antimicrobianos é prioridade global para disponibilizar alternativas terapêuticas para tratamento de pneumonias e outras infecções. Grande parcela das mortes por doenças infecciosas no Brasil é causada por infecções respiratórias[10,41]. Ademais, as pneumonias respondem por cerca de um terço de todas as infecções adquiridas em hospitais[41]. O aumento da utilização de agentes antivirais em função da influenza A (HIN1) levou ao aparecimento de variantes resistentes aos fármacos, necessitando de desenvolvimento de novos agentes antivirais[10]. O registro do novo antiviral, peramivir, reflete que a indústria farmacêutica está buscando suprir a demanda terapêutica para tratamento da influenza.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e geram o maior custo referente às internações hospitalares no sistema nacional de saúde[40]. O número reduzido de novos medicamentos em relação à carga dessas doenças demanda uma análise sob a ótica das estratégias de tratamento, prevenção e controle. A doença cardíaca isquêmica e a doença cerebrovascular contribuem com parcelas significativas da carga de doenças cardíacas no Brasil. Para essas doenças

há disponibilidade de medicamentos efetivos que reduzem a incidência de ataques cardíacos e acidente vascular cerebral. Entretanto, os medicamentos não são adequadamente utilizados para prevenção secundária. A demanda atual é por investigações direcionadas a otimização do tratamento da prevenção secundária, incluindo a descoberta de novos agentes redutores de lipídios plasmáticos com mecanismos de ação inovadores frente ao conhecimento sobre dano da parede vascular e proteção contra inflamação crônica e angiogênese.

Novas estratégias farmacológicas são esperadas também para tratamento da insuficiência cardíaca, arritmias, acidente vascular encefálico agudo e também para prevenção de suas sequelas[10]. O perfil farmacoterápico dos medicamentos cardiovasculares na coorte estudada mostra a permanente ausência de inovação terapêutica em relação a fármacos para dislipidemia. Por outro lado, identifica-se número significativo de inovações farmacológicas de anticoagulantes orais para utilização na profilaxia primária e secundária de eventos tromboembólicos na fibrilação atrial e outros perfis de pacientes, mas em menor número para doença cardíaca isquêmica e hipertensão. O número elevado de novos anticoagulantes e antiagregantes, representado na categoria ATC como agentes antitrombóticos (B01A) é mais um exemplo de descoberta de nicho mercadológico pela indústria farmacêutica. A inserção de dabigatrana, um fármaco do grupo ATC B01A, na prática clínica foi analisada por farmacoepidemiologistas e pesquisadores de economia em saúde como exemplo de necessidade de otimização da utilização de novos medicamentos nos sistemas de saúde[45].

O número de medicamentos novos para doenças digestivas também apresentou uma desproporção em relação ao DALY, configurando uma sub-representação. A cirrose hepática é uma doença digestiva importante no Brasil em função dos DALY que apresenta e frequentemente está associada ao uso de álcool, que é um fator de risco, porém não se identificou medicamentos para essa indicação. As indicações dos três únicos medicamentos desse grupo eram para doenças de menor prevalência. Ampliar investigações relativas à farmacoterapia da cirrose hepática e de outras desordens relacionadas ao uso do álcool é uma prioridade no contexto de saúde do país.

Os transtornos neuropsiquiátricos apresentaram um número de fármacos proporcional a sua carga de doenças que reflete a prevalência de depressão, psicoses e transtornos atribuíveis ao uso excessivo de álcool e mais recentemente das demências. Entretanto, as indicações dos medicamentos não refletem esse quadro sanitário. Vale ressaltar que nessa categoria o número maior de fármacos foi para disfunção sexual não causada por transtorno ou doença orgânica (CID-10 - F52), representando a categoria de fármacos *lifestyle,* com potencial lucrativo para a indústria farmacêutica. Esses fármacos *lifestyle*, presentes no estudo, correspondem, na classificação ATC, aos urológicos (G04B). Numa perspectiva do sistema de saúde, espera-se o registro de novos medicamentos para depressão, em particular para tratamento de adolescentes e idosos, e para doença de Alzheimer, mas ainda há desafios a serem ultrapassados pelos pesquisadores em síntese orgânica e química medicinal para sintetizar fármacos que garantam avanços terapêuticos significativos nessa área.

A decisão de incorporação de medicamentos novos, particularmente os de natureza biológica, nos sistemas de saúde de países de diferentes níveis de desenvolvimento econômico é um desafio devido aos custos elevados, exigindo análises econômicas de incorporação de tecnologias sanitárias para orientar o processo de tomada de decisão[1]. A tendência de aumento da participação de medicamentos novos no arsenal terapêutico fica evidente na coorte estudada cuja participação de biofármacos correspondeu a um quarto dos medicamentos. O Brasil já adota a estratégia de avaliação econômica de tecnologia em saúde, pois para o financiamento de um medicamento pelo SUS é necessária a avaliação da CONITEC. Essa, ao avaliar a solicitação de incorporação de medicamentos novos, mostrou-se rigorosa e evidenciou a preocupação com o custo-efetividade dos medicamentos a serem financiados pelo SUS, visto que uma pequena porcentagem dos medicamentos analisados foi incorporada.

Na RENAME de 2013, a maior incorporação de medicamentos novos da coorte estudada foi no componente especializado e não houve lançamento de medicamento com aplicabilidade na atenção básica. Medidas importantes para

otimizar a utilização de medicamento novos financiados pelo sistema de saúde abrangem diretrizes clínico terapêuticas, critérios de restrição para prescrição, monitorização da efetividade e segurança[1,3]. Algumas dessas medidas já estão incorporadas pelo SUS para os medicamentos do componente especializado e do programa de HIV/AIDS e outros do componente estratégico[46].

A classificação de Motola et al. (2004)[35], adotada no presente estudo para determinar o valor terapêutico dos medicamentos, considera a inter-relação entre a disponibilidade de tratamento e o efeito terapêutico, abordando três eixos da inovação farmacêutica[4,47]: contexto de uso (incluindo alternativas terapêuticas), novidade do medicamento (química, farmacológica e farmacêutica) e impacto (eficácia, segurança). Todavia, assim como os demais conceitos disponíveis na literatura, o algoritmo de Motola não considera o impacto para a saúde pública e o serviço de saúde (gravidade da doença, tamanho da população atingida e possibilidade de incorporação).

O número de medicamentos com inovação importante e moderada, lançados no Brasil de 2003 a 2013, não foi elevado, assim como o de *first in class*, refletindo a tendência internacional[7,8]. Entre os *first in class* encontrou-se maior número de inovações moderadas e farmacológicas do que importantes, evidenciando a relevância do emprego do conceito amplo que não considera apenas inovação química para definir o benefício clínico de um fármaco[7].

O estudo apresentou um panorama dos medicamentos novos lançados no Brasil na última década e uma análise na perspectiva do sistema de saúde apresentando dados importantes para a política nacional de assistência farmacêutica. Entretanto, uma limitação da investigação é a sistemática de identificação do registro dos medicamentos no Diário Oficial da União, que pode ter acarretado em falhas na identificação de registro dos medicamentos no Brasil. Maior exatidão ocorreria caso houvesse no portal da Anvisa as funcionalidades apresentadas no site da FDA.

Conclusão

Os medicamentos novos lançados no Brasil no período de 2003 a 2013 refletem o processo de transição epidemiológica e demográfica em curso no país com predomínio de medicamentos para DCNT. Porém, há um desequilíbrio entre carga de doença e número de medicamentos novos registrados, com sub-representação de medicamentos para doenças cardiovasculares, digestivas e respiratórias infecciosas.

Medicamentos para doenças negligenciadas devem ter a pesquisa e produção incentivada pelo Sistema de Saúde devido à importância e impacto sanitário. Assim como os antimicrobianos essenciais para tratamento de infecções comunitárias e hospitalares no cenário de crescente resistência microbiana.

Os gestores de políticas de saúde em conjunto com as representações de classe da indústria farmacêutica devem analisar as consequências do desequilíbrio apresentado nesse trabalho para estabelecer relação de medicamentos prioritários e estratégias de incentivo á pesquisa e desenvolvimento de medicamentos novos na perspectiva do SUS.

Referências

1. Godman B, Malmström RE, Diogene E, Gray A, Jayathissa S, Timoney A, Acurcio F, Alkan A, Brzezinska A, Bucsics A, Campbell SM, Czeczot J, de Bruyn W, Eriksson I, Yusof FA, Finlayson AE, Fürst J, Garuoliene K, Guerra Júnior A, Gulbinovič J, Jan S, Joppi R, Kalaba M, Magnisson E, McCullagh L, Miikkulainen K, Ofierska-Sujkowska G, Pedersen HB, Selke G, Sermet C, Spillane S, Supian A, Truter I, Vlahović-Palčevski V, Vien LE, Vural EH, Wale J, Władysiuk M, Zeng W, Gustafsson LL. Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? Expert Rev Clin Pharmacol. 2015; 8(1):77-94.

2. Catalá-Lopez F, Garcia-Altés, a, Gènova-Maleras R, Morant-Ginestar C. Does the development of new medicinal products in the European Union address global and regional health concerns? Population Health Metrics. 2010; 8:1-10.
3. Campbell SM, Godman B, Diogene E, Fürst J, Gustafsson LL, MacBride-Stewart S, Malmström RE, Pedersen H, Selke G, Vlahović-Palčevski V, van Woerkom M, Wong-Rieger D, Wettermark B. Quality indicators as a tool in improving the introduction of new medicines. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015; 116(2):146-57.
4. Godman B, Paterson K, Malmström RE, Selke G, Fagot JP, Mrak J. Improving the managed entry of new medicines: sharing experiences across Europe. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2012; 12(4):439-41.
5. Guerra Júnior AA, Acurcio FA. Políticas de Medicamentos e Assistência Farmacêutica. In: Acurcio FA. Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconimia. Belo Horizonte: COOPMED; 2013. p.13-73.
6. Bae G, Bae EY, Bae S. Same drugs, valued differently? Comparing comparators and methods used in reimbursement recommendations in Australia, Canada, and Korea. Health Policy [internet]. 2015; 8510(15):1-11.
7. Ward DJ, Slade A, Genus T, Martino OI, Stevens AJ. How innovative are new drugs launched in the UK? A retrospective study of new drugs listed in the British National Formulary (BNF) 2001–2012. BMJ. 2014; 4:1-8.
8. Vitry AI, Shin NH, Vitre P. Assessment of the therapeutic value of new medicines marketed in Australia. J Pharm Policy Pract. 2013; 6:1-2.
9. Maison P, Zanetti L, Solesse A, Bouvenot G, Massol J. The public health benefit of medicines: how it has been assessed in France? The principles and results of five years' experience. Health Policy. 2013; 112(3):273-84.
10. World Health Organization. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Geneva, 2013. 246p.
11. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, Campos MR. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2004; 9(4):897-908.

12. Gava CM, Bermudez JAZ, Pepe VLE, Reis ALA. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? Ciência & Saúde Coletiva. 2010; 15(3):3403-3412.
13. Vidotti CCF, Castro LLC, Calil SS. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? Rev Panam Salud Publica. 2008; 24(1):36-45.
14. Vidotti CCF, Castro LLC. Fármacos Novos e Necessidades do Sistema Único de Saúde no Brasil. Revista Espaço para a Saúde. 2009; 10(2):7-11.
15. Food and Drug Administration. Drug Approval Reports [internet]. 2014 [acesso em 2014 fev 14]. Disponível em: http://www.accessdata fda.gov/scripts/cder/drugsatfda index.cfm? fuseaction=Reports.ReportsMenu.
16. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2003. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2004; 39:337-369.
17. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2004. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2005; 40:443-473.
18. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2005. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2006; 41:440-477.
19. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2006. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2007; 42:505-554.
20. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2007. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2008; 43:455-497.
21. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2008. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2009; 44:577-632.
22. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2009. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2010; 45:467-537.
23. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2010. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2011; 46:433-502.
24. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2011. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2012; 47:499-569.
25. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2012. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2013; 48:472-546.
26. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2013. Annuals Reports of Medicinal Chemistry. 2014; 49:437-508.
27. Imprensa Nacional. Portal da imprensa nacional [internet]. 2014 [acesso em 2014 jun 2]. Disponível em: http://portal.in.gov.br/.

28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sindicato da Indústria Farmacêutica (SINDUSFARMA). 2013 [internet]. MDCB: manual das denominações comuns brasileiras. [acesso em 2014 mar 05]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/2013/Manual%20DCB%202013%20Vers%C3%A3o%20final.pdf.
29. Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, de Vrueh RL, Leufkens HG. Safety-Related Regulatory Actions for Orphan Drugs in the US and EU.A Cohort Study. Drug Saf. 2010; 33(2):127-137.
30. Buckle DR, Erhardt PW, Ganellin CR, Kobayashi T, Perun TJ, Proudfoot J, Senn-Bilfinger J. Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013). Pure Appl. Chem. 2013; 85(8):1725-1758.
31. Lexchin, J. Postmarket safety in Canada: are significant therapeutic advances and biologics less safe than other drugs? A cohort study. BMJ Open. 2014; 4:1-6.
32. World Health Organization. ATC/DDD Index 2014 [internet]. 2014 [acesso em 2014 fev 24]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2013: Rename 2013. 8a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
34. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [internet]. 2015 [acesso em 2015 jan 31]. Disponível em: http://conitec.gov.br/.
35. Motola D, Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. Br J Clin Pharmacol. 2004; 59(4):475-478.
36. World Health Organization. ICD-10 Version: 2010 [internet]. 2010 [acesso em 2014 fev 24]. Disponível em: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en.
37. World Health Organization. Department of Health Statistics and Information Systems WHO, Geneva. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. Geneva, 2013. 90p.
38. World Health Organization. Health statistics and information systems. Disease Burden. DALY estimatives, 2002-2012. WHO Member States, 2012 [internet].

2012 [acesso em 2015 jan 24]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html.

39. Vidotti CCF, Castro LLC. Politica de medicamentos e as necessidades de saúde: análise de fármacos novos no Brasil. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – CEBRIM/CFF. Farmacoterapêutica [internet]. 2008 [acesso em 2015 mar 22]; 13(6):1-6. Disponível em: http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/68/063a068_farmacoterapeutica.pdf.
40. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. Lancet. 2011; 377(9781):1949-61.
41. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. Lancet Saúde no Brasil [internet]. 2011 [acesso em 2014 dez 20]; 6736(11):47-60. Disponível em: http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor3.pdf
42. Montaner JS. Treatment as prevention: toward an AIDS-free generation. Top Antivir Med. 2013; 21(3):110-4.
43. Blatt CR, Bernardo NLMC, Rosa JA, Bagatini F, Alexandre RF, Neto GB, Siebert U, Farias MR. An Estimate of the Cost of Hepatitis C Treatment for the Brazilian Health System. Value in Health JCR. 2012; 1:129-135.
44. Milne C, Kaitin K, Ronchi E. Orphan Drug Laws in Europe and the US: incentives for the Research and Development of Medicines for the Diseases of Poverty. Geneva: Commission on Macroeconomics and Health; 2001. CMH Working Paper Series, Paper No. WG2: 9.
45. Godman B, Malmström RE, Diogene E, Jayathissa S, McTaggart S, Cars T, Alvarez-Madrazo S, Baumgärtel C, Brzezinska A, Bucsics A, Campbell S, Eriksson I, Finlayson A, Fürst J, Garuoliene K, Gutiérrez-Ibarluzea I, Hviding K, Herholz H, Joppi R, Kalaba M, Laius O, Malinowska K, Pedersen HB, Markovic-Pekovic V, Piessnegger J, Selke G, Sermet C, Spillane S, Tomek D, Vončina L, Vlahović-Palčevski V, Wale J, Wladysiuk M, van Woerkom M, Zara C, Gustafsson LL. Dabigatran - a continuing exemplar case history demonstrating

the need for comprehensive models to optimize the utilization of new drugs. Front Pharmacol. 2014; 5:1-11.

46. Picon PD, Beltrame A, Banta D. National guidelines for high-cost drugs in Brazil: achievements and constraints of an innovative national evidence-based public health policy. Int J Technol Assess Health Care. 2013; 29(2):198-206.
47. Iordatii M, Venot A, Duclos C. Designing concept maps for a precise and objective description of pharmaceutical innovations. BMC Med Inform Decis Mak.. 2013; 13:1-8.

Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013.

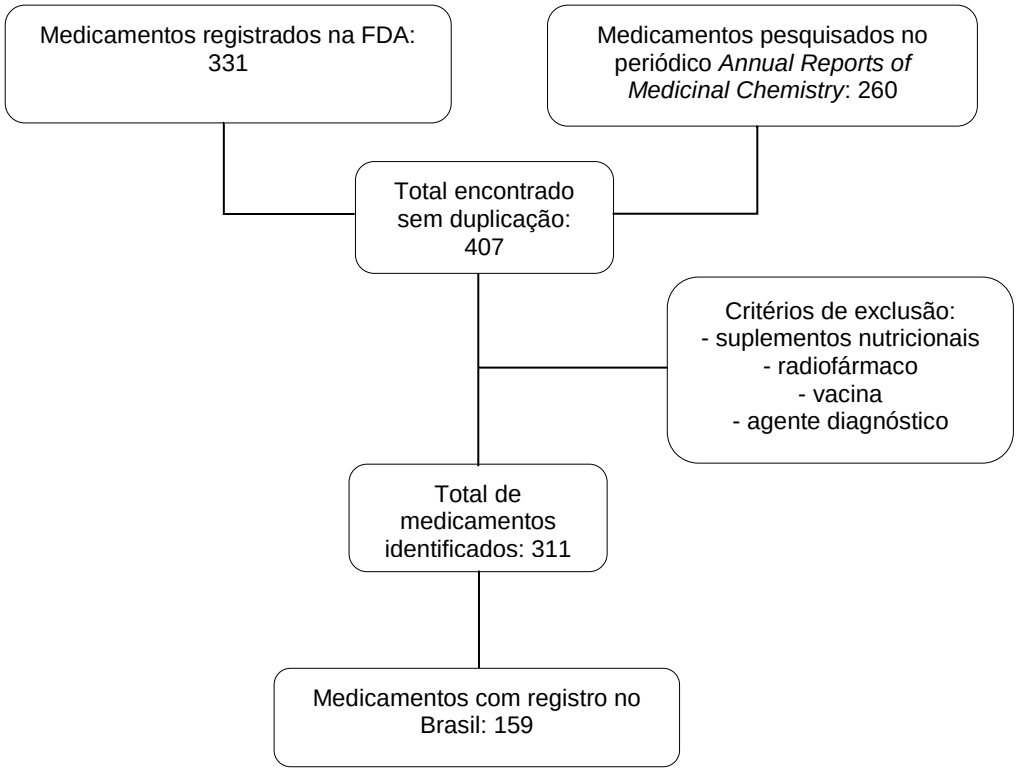


Tabela 1 – Características dos 159 medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013.

Características	Número de Medicamentos	%
Fármaco químico	118	74,2
Fármaco biológico	41	25,8
First in class	51	32,1
Grau de inovação		
Farmacológica	66	41,5
Moderada	34	21,4
Importante	28	17,6
Modesta	24	15,1
Tecnológica	7	4,4
Classificação ATC primeiro nível		
L – antineoplásicos e imunomoduladores	46	28,9
A – trato digestivos e metabolismo	27	17,0
J – anti-infecciosos para uso sistêmico	20	12,6
B – sangue e órgãos hematopoiéticos	11	6,9
G – sistema geniturinário e hormônios sexuais	11	6,9
N – sistema nervoso	11	6,9
C – sistema cardiovascular	9	5,7
Outros	24	15,1
Medicamento órfão	23	14,5
Registro na FDA	140	88,1
Política de Medicamentos		
RENAME*		
Inclusão na RENAME*	22	13,8
Inclusão no componente estratégico	8	5,0
Inclusão no componente especializado	14	8,8
Avaliação da CONITEC**		
Incorporação em análise	8	5,0
Incorporação aprovada	12	7,5
Incorporação não aprovada	15	9,4

*Relação Nacional de Medicamentos; **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS

Tabela 2 – Classificação Anatômica Terapêutica Química segundo o primeiro e o terceiro nível, dos 159 medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013.

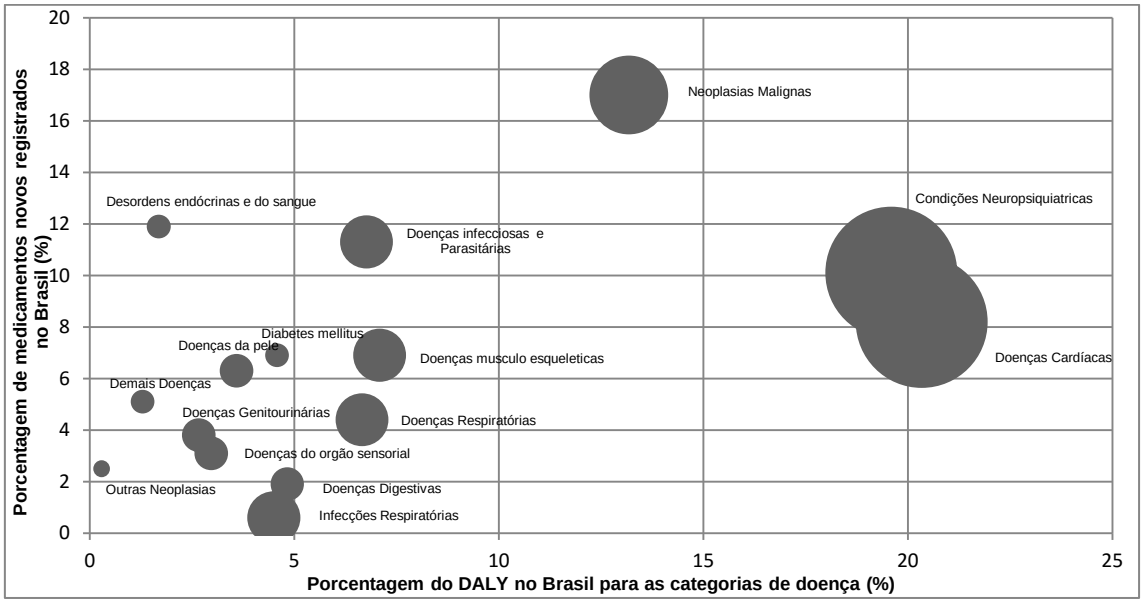
	Classificação ATC	n	%
	Antineoplásicos e Imunomoduladores	**46**	**28,9**
L01B	Antimetabólitos	2	1,3
L01C	Alcaloides de planta e outros produtos naturais	2	1,3
L01X	Outros agentes antineoplásicos	25	15,7
L02B	Antagonistas de hormônios e substâncias relacionadas	1	0,6
L03A	Imunoestimulantes	2	1,3
L04A	Imunossupressores	14	8,8
	Medicamentos que atuam no Trato Alimentar e Metabolismo	**27**	**17,0**
A02B	Fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gástrico esofágico	1	0,6
A04A	Antieméticos e antinauseantes	3	1,9
A06A	Fármacos para constipação	2	1,3
A08A	Preparações contra obesidade excluindo produtos dietéticos	1	0,6
A10A	Insulinas e análogos	2	1,3
A10B	Fármacos que reduzem a glicemia, excluindo insulinas	9	5,7
A16A	Outros produtos que atuam no metabolismo e trato alimentar	9	5,7
	Anti-infecciosos para Uso Sistêmico	**20**	**12,6**
J01A	Tetraciclinas	1	0,6
J01D	Outros beta lactâmicos	1	0,6
J01M	Quinolonas, antibacterianas	1	0,6
J01X	Outros antibacterianos	1	0,6
J02A	Antimicóticos para uso sistêmico	3	1,9
J05A	Antivirais de ação direta	13	8,2
	Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	**11**	**6,9**
B01A	Agentes antitrombóticos	7	4,4
B02B	Vitamina K e outros antihemostáticos	2	1,3
B03X	Outras preparações antianêmicas	1	0,6
B06A	Outros agentes hematológicos	1	0,6
	Sistema Geniturinário e Hormônios	**11**	**6,9**
G03A	Hormônios anticonceptivos para uso sistêmico	2	1,3
G03G	Gonadotrofinas e outros estimulantes da ovulação	1	0,6
G04C	Fármacos usados na Hiperplasia Prostática Benigna	1	0,6
G04B	Urológicos	7	4,4
	Sistema Nervoso	**11**	**6,9**
N03A	Antiepilépticos	2	1,3
N05A	Antipsicóticos	2	1,3
N06A	Antidepressivos	3	1,9
N06B	Psicoestimulantes, agentes usados para TDAH	2	1,3
N07B	Fármacos usados em desordens de adição	1	0,6
N07X	Outros fármacos do sistema nervoso	1	0,6
	Sistema Cardiovascular	**9**	**5,7**
C01B	Antiarrítmicos classe I e III	2	1,3
C01E	Outras preparações cardíacas	2	1,3
C02K	Outros anti-hipertensivos	1	0,6
C07A	Agentes beta bloqueadores	1	0,6
C09X	Outros agentes com ação no sistema renina angiotensina	1	0,6
C10A	Agentes modificadores de lípides	2	1,3
	Outros	**24**	**15,1**
Total		**159**	**100**

Tabela 3 - Número de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013 e número de DALY segundo categorização pelo CID-10 da indicação.

Indicações	Número de medicamentos	%	Número de DALY*	%	CID-10 das doenças
DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS	**19**	**11,9**	**5456,8**	**11,3**	
Doenças infecciosas e parasitárias	18	11,3	3276,7	6,8	A48, B18, B23, B24, B37
Infecções respiratórias	1	0,6	2180,1	4,5	J09
DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS	**140**	**88,1**	**42956,3**	**88,7**	
Neoplasias malignas	27	17,0	6383,8	13,2	C18, C34, C43, C45, C46, C50, C61, C64, C73, C76, C78, C84, C85, C90, C92, C94
Desordens endócrinas, imunológicas e do sangue	19	11,9	816,5	1,7	D63, D69, D84, E21, E22, E24, E66, E70, E72, E74, E75, E76, E78
Condições neuropsiquiátricas	16	10,1	9494,1	19,6	F17, F20, F32, F52, F90, G10, G24, G35, G40, G47
Doenças cardíacas	13	8,2	9855	20,4	I10, I20, I24, I27, I48, I80, I82
Diabetes mellitus	11	6,9	2216,6	4,6	E10, E11
Doenças musculoesqueléticas	11	6,9	3433,4	7,1	M05, M06, M32, M79, M81
Doenças da pele	8	5,0	624	1,3	L01, L08, L40, L50, L57
Doenças respiratórias	7	4,4	3224,8	6,7	J30, J44, J45
Doenças geniturinárias	6	3,8	1289,4	2,7	N18, N32, N40, N97
Doenças do órgão sensorial	5	3,1	1437,2	3,0	H10, H35
Outras neoplasias	4	2,5	140,4	0,3	D01, D37, D46
Doenças digestivas	3	1,9	2338,8	4,8	K21, K50, K59
Demais doenças	10	6,3	1702,3	3,5	Q25, R11, T47, Z30, Z51, Z94
Total	**159**	**100**	**48413,1**	**100**	

**Disability adjusted life of years* (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade)

Gráfico 1 – Representação da relação número de medicamentos novos e carga de doença no Brasil.



4.2. Artigo 2 – a ser submetido ao periódico European Journal of Clinical Pharmacology

Título: Eventos de segurança pós-comercialização com medicamentos novos registrados no Brasil entre 2003 e 2013: estudo de coorte retrospectiva

Autores:

Botelho, Stephanie Ferreira[1]; Martins, Maria Auxiliadora Parreiras[2]; Reis, Adriano Max Moreira[3].

1. Mestranda em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Farmacêutica.
   Endereço: Rua Manoel dos Reis, 70, Jaraguá, Belo Horizonte – MG
   Telefone: 55 (31) 8866-0129
   E-mail: sf.botelho@hotmail.com
2. Doutora em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Farmacêutica, Prof. Adjunto do Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.
   Endereço: Av. Antônio Carlos 6627 Pampulha, Belo Horizonte - MG
   Telefone: 55 (31) 3409-6937
   E-mail: auxiliadorapmartins@hotmail.com
3. Doutor em Ciências, Farmacêutico, Prof. Adjunto do Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.
   Endereço: Av. Antônio Carlos 6627 Pampulha, Belo Horizonte – MG
   Telefone: 55 (31) 3409-6943
   E-mail: amreis@outlook.com

Resumo

Objetivos: Investigar a associação entre o tempo para ocorrência de eventos de segurança pós-comercialização (ESPC) para medicamentos novos registrados no Brasil entre 2003 e 2013 e suas características químicas, farmacoterápicas, o grau de inovação terapêutica e ação de farmacovigilância. *Métodos:* Estudo de coorte

retrospectiva realizado incluindo os medicamentos novos registrados entre 2003 e 2013 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão responsável pelos medicamentos no Brasil. Os ESPCs foram definidos como retirada de medicamentos do mercado e alertas de segurança. A ação de farmacovigilância avaliada foi a existência de Plano de Minimização de Risco (PMR) na *Food and Drug Administration* (FDA) e no Brasil. Uma curva de sobrevida de Kaplan Meier foi calculada compreendendo o período entre a data do registro na Anvisa e a ocorrência de ESPC. *Resultados:* A curva de Kaplan Meier mostrou que há diferença estatisticamente significativa entre o tempo para ocorrer alerta de segurança e o medicamento possuir PMR na FDA, com o valor de *log rank* (Mantel Cox) = 0,002. Não houve associação com as demais características investigadas. *Conclusões:* O presente estudo demonstrou que os ESPC para os medicamentos novos aprovados pela Anvisa está estatisticamente associado à existência de PMR na FDA. O PMR é uma estratégia proativa que contribui para a divulgação mais precoce de alertas de segurança e para a ampliação do conhecimento sobre a relação risco/benefício dos medicamentos novos.

Palavras-chave: Medicamentos novos. Aprovação de medicamentos. Alerta de segurança. Farmacovigilância.

Introdução

Os medicamentos devem ser analisados sob a ótica da eficácia terapêutica e da segurança, pois além dos vários benefícios para a saúde na cura e prevenção de doenças e na melhoria da qualidade de vida, apresentam risco de eventos adversos que são importantes determinantes de incapacidades, hospitalização e mesmo morte de pacientes [1,2].

Após o lançamento de um medicamento novo no mercado, o perfil de segurança não é completamente conhecido. As pesquisas clínicas pré-comercialização do medicamento apresentam limitações devido as amostras pequenas, foco na determinação da eficácia, exclusão de pacientes de risco, como crianças, idosos e gestantes, e falta de informação sobre os efeitos a longo prazo [1-3].

Essas limitações podem ser agravadas pela crescente pressão em reduzir o tempo de aprovação de medicamentos novos, limitando o conhecimento do perfil de segurança, por exemplo, para medicamentos inovadores, muitas vezes *first in class* com novo mecanismo de ação, ou destinados a doenças raras [3].

A avaliação do risco/benefício de um medicamento é um processo contínuo que persiste após o lançamento no mercado e permanece durante todo o ciclo de vida do medicamento [4]. A vigilância dos novos medicamentos permite identificar os riscos relacionados à segurança que não são reconhecidos durante as pesquisas clínicas fornecendo informações valiosas sobre a segurança do medicamento para orientar a sua utilização na prática clínica [5].
Ao longo do ciclo de vida do medicamento, problemas graves de segurança podem ser identificados demandando comunicação aos profissionais de saúde e outras ações regulatórias para minimizar o risco. Quando o valor do benefício de um medicamento não é mais superior aos riscos, é definida a retirada do mercado. Nas últimas décadas, o número de medicamentos retirados do mercado e a publicação de alertas de seguranças, têm aumentado visando garantir efetividade e segurança da farmacoterapia [6,7].

Na atualidade, com a complexidade dos medicamentos, dos regimes terapêuticos e a elevação dos problemas de segurança, surge a necessidade de ações proativas de farmacovigilância. As ações devem abranger medidas que permitam a identificação, avaliação, minimização e comunicação de riscos dos medicamentos. Para garantir a gestão adequada dos riscos à saúde preconizam-se em vários países os planos de minimização de riscos (PMR) [1,7,8]. A divulgação dos riscos identificados é importante para orientar os profissionais de saúde e faz parte das atividades de um PMR [1].

Os Eventos de Segurança Pós-comercialização (ESPC) sofrem influência de fatores relativos ao processo de aprovação do medicamento, grau de inovação terapêutica e características do fármaco. A associação desses fatores com a probabilidade de eventos de segurança tem sido investigada em vários países [1-3,9-11]. Mas, o número de publicações de investigações sobre a segurança de medicamentos novos

ainda é reduzido na literatura [1]. No Brasil, não há estudos relacionados à segurança pós-comercialização de novos medicamentos. Assim como a inovação terapêutica a segurança é um aspecto importante de um medicamento novo. As limitações dos ensaios clínicos pré-comercialização reforçam a necessidade de continuar a identificação de efeitos adversos mais graves, e/ou raros, de um medicamento durante todo o período de sua comercialização [10].

O objetivo deste estudo é investigar a associação entre o tempo para ocorrência de ESPC para medicamentos novos registrados no Brasil entre 2003 e 2013 e suas características químicas, farmacoterápicas e o grau de inovação terapêutica e ação de farmacovigilância.

Métodos

Delineamento

Estudo de coorte retrospectiva realizado incluindo os medicamentos novos registrados entre janeiro de 2003 e dezembro de 2013 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão responsável pelos medicamentos no Brasil.

Definição da coorte investigada

A coorte foi definida após identificação dos medicamentos novos lançados no exterior no período da investigação e do respectivo registro na Anvisa. Medicamento novo nesta investigação refere-se ao medicamento registrado na Anvisa que corresponde a uma nova entidade molecular ou novo ingrediente ativo de natureza sintética, semissintética ou biológica registrado pela primeira vez no Brasil. As fontes de informações relativas aos medicamentos foram coletadas de documentos de acesso público disponíveis na internet e na literatura especializada, não necessitando da apreciação por um Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos.

Na base de dados Drugs@FDA da *Food and Drug Administration* (FDA) [12], identificaram-se os medicamentos novos registrados nos Estados Unidos no período do estudo e os medicamentos registrados em outros países foram identificados nos artigos de revisão publicados anualmente no capítulo "*To Market, To Market*" do periódico *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* [13-23]. Medicamentos vendidos com isenção de prescrição, medicamentos registrados como nova forma farmacêutica ou via de administração, nova associação e nova indicação foram excluídos do estudo. Após essa etapa, os medicamentos novos identificados foram consultados no Diário Oficial da União, no site da imprensa nacional, para verificar se esses medicamentos possuíam registro no Brasil [24]. Os medicamentos foram pesquisados pelo nome do fármaco, adotando a denominação comum brasileira [25]. A pesquisa foi realizada na seção de publicações da Anvisa, disponível no Diário Oficial da União. Dessa forma, os medicamentos novos identificados no Diário Oficial da União com registro de janeiro de 2003 a dezembro de 2013 constituíram a coorte a ser investigada, sendo excluídos do estudo suplementos nutricionais, radiofármacos, vacinas e agentes diagnósticos.

Fonte de Informações

As informações relativas a cada medicamento registrado na Anvisa foram coletadas dos documentos disponíveis no site do FDA e das informações dos capítulos *To "Market, To Market*" no *Annual Reports of Medicinal Chemistry*. Os seguintes documentos do FDA foram consultados: *Medical Review, Chemistry Review, Pharmacology Review e Approval Letter*, disponíveis nas seções *Approval History, Letters, Reviews, e Related Documents.* Coletaram-se as seguintes informações: ano de aprovação; nome do fármaco; medicamento órfão; *first in class*; local de registro; *small molecule*, biológico; e PMR no Brasil e na FDA. A informação sobre PMR no Brasil foi solicitada por meio de correio eletrônico à indústria farmacêutica responsável pela comercialização do medicamento no país. O PMR é definido como um plano de farmacovigilância utilizado para identificar os riscos associados a um medicamento, como forma de esclarecer ainda mais o perfil de segurança e/ou criar ferramentas para minimizar o risco para pacientes na prática clínica [26].

Os medicamentos foram classificados segundo o primeiro nível da classificação anatômica terapêutica química (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) [27]. A avaliação da inovação terapêutica foi realizada considerando as informações de estudos clínicos apresentados no processo de registro do medicamento na FDA e as informações contidas nos capítulos do "*To Market, To Market*". A análise foi realizada por dois pesquisadores de forma independente e discordâncias foram solucionadas por consenso. Para avaliar o nível de inovação terapêutica dos medicamentos novos, utilizou-se o algoritmo de Motola et al. (2004) [28], que classifica a inovação terapêutica dos medicamentos como: importante, moderada, modesta, farmacológica ou tecnológica.

Variável medida de resultado principal: evento de segurança pós-comercialização

A variável resultado de interesse foi a identificação de ESPC, incluindo a retirada do mercado ou publicação de alerta de segurança. Alerta de segurança refere-se a alerta publicado através de documentos ou outra forma de comunicação que contém informações sobre a segurança de um medicamento e que são amplamente divulgados para profissionais de saúde e público em geral [29]. Nesta investigação, foram considerados alertas de segurança todos os informes, alertas e cartas ao profissional de saúde, referentes aos medicamentos, com comunicação de eventos graves, sendo excluídos alertas sobre uso *off label*, erros de medicação, erros no processo de administração e problemas de desabastecimento. Esses documentos foram selecionados na área de farmacovigilância do site da Anvisa [30]; em documentos disponibilizados no *WHO Drug Information* [31], publicação que fornece uma visão geral de temas de relevância atual relacionadas com a regulação, desenvolvimento e segurança de medicamentos; e na base de dados *Drug Safety and Availability* do site da FDA [32]. Registrou-se também o tempo, em meses, para publicação do primeiro alerta de segurança no Brasil e no exterior e para retirada do medicamento do mercado, assim como o motivo para a publicação de alerta e a interrupção da comercialização. Para garantir um tempo mínimo de acompanhamento de seis meses para os medicamentos registrados em dezembro

de 2013, os alertas de segurança e retiradas do mercado foram identificados até 30/06/2014.

Análise Estatística

Realizou-se análise descritiva com cálculo de frequência e proporções para as variáveis de natureza categórica referente às características dos medicamentos e aos ESPC. Para as variáveis quantitativas, calcularam-se medidas de tendência central e de variabilidade. Analisou-se a normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro Wilk, considerando valor-p<0,05.

Uma curva de sobrevida de Kaplan Meier foi calculada compreendendo o período entre a data do registro na Anvisa e a emissão de alerta de segurança, ou retirada do mercado, até 30/06/2014, data da interrupção do período de observação. O objetivo da curva de sobrevida foi analisar a associação entre o tempo para emissão de alerta de segurança ou retirada do mercado e as seguintes características dos medicamentos: *first in class, small molecule*, biológico, medicamento órfão, PMR na FDA, classificação ATC L-antineoplásicos e imunomoduladores e J-anti-infecciosos para uso sistêmico e grau de inovação terapêutica importante e moderado. As curvas de sobrevida foram comparadas usando o teste de log rank (Mantel Cox). O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS para Windows, versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL) foi empregado para realizar a análise estatística.

Resultados

Foram identificados 331 medicamentos registrados na FDA, que se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo, e 260 medicamentos no periódico *Annual Reports of Medicinal Chemistry*, totalizando 591 medicamentos. Desse total, retiraram-se duplicações entre as duas fontes de coleta de dados, totalizando 407 medicamentos. Após avaliação dos critérios de exclusão, o número de medicamentos reduziu para 311, entre os quais verificou-se que 249 possuíam registro na FDA e 62 foram identificados nos capítulos “*To Market, To Market*”. A

coorte do estudo constituiu-se por 159 medicamentos que possuíam registro na Anvisa no período entre 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013 (Fig. 1).

Entra Fig. 1

Dos 159 medicamentos da coorte, 118 (74,2%) eram *small molecule*, 41 (25,8%) biológicos, 51 (32,1%) *first in class* e 23 (14,5%) medicamentos órfãos. As principais características dos medicamentos estão apresentadas na Tabela 1.

Entra Tabela 1

Segundo a classificação ATC primeiro nível, os grupos mais frequentes foram L-antineoplásicos e imunomoduladores (28,9%), A-trato digestivo e metabolismo (17%), J-anti-infecciosos para uso sistêmico (12,6%), B-sangue e órgãos hematopoiéticos (Tabela 1).

Com relação ao grau de inovação segundo o algoritmo de Motola et al. (2004) [28], 28 (17,6%) fármacos foram classificados como inovação importante, 34 (21,4%) como moderada, 24 (15,1%) como modesta, (Tabela 1).

ESPC foram identificados para 68 (42,7%) medicamentos entre primeiro de janeiro de 2003 a 30 de junho de 2014. Para 67 medicamentos identificou-se alerta de segurança e para um (ximelagratan) identificou-se retirada de comercialização devido a problema de segurança, sem um alerta prévio de segurança. Verificou-se que três medicamentos (efalizumabe, lumiracoxibe, rimonabanto,) foram retirados do mercado no Brasil aproximadamente 48, 36 e 24 meses, respectivamente, após ter sido publicado o primeiro alerta de segurança. Houve oito medicamentos retirados do mercado por motivo não relacionado à segurança. Todos os medicamentos retirados do mercado brasileiro por questão de segurança também foram retirados em outros países.

Alertas de segurança foram mais frequentes para medicamentos com PMR no FDA (68,2%), classificação ATC J-anti-infecciosos para uso sistêmico (60,0%) e com grau de inovação importante (46,4%) e modesto (50,0%). Por outro lado, evidenciou frequência de alertas reduzido para inovação tecnológica (28,6%), medicamento não registrado no FDA (21,1%) e medicamento órfão (30,4%). As porcentagens de alertas de seguranças para as demais características estão apresentadas na Tabela 1.

O tempo para a interrupção da comercialização de um medicamento, após o registro no Brasil, variou de nove a 137 meses, sendo a mediana 55 meses e a amplitude interquartil 54 meses. O tempo para o primeiro alerta na Anvisa, após registro no Brasil, variou de três a 137 meses, sendo a mediana de 52 meses e amplitude interquartil 59 meses. E o tempo para o primeiro alerta, no exterior ou no Brasil, após registro pela Anvisa, variou de dois a 137 meses, sendo a mediana 32 meses e a amplitude interquartil 49 meses.

Para os 159 medicamentos incluídos na coorte foram encontrados 56 alertas de segurança publicados pela Anvisa e 110 no exterior, publicados pelo FDA ou no Boletim *WHO Drug Information*. A reação adversa a medicamento foi o motivo mais frequente nos alertas de segurança. Em alguns medicamentos, evidenciou-se a emissão de mais de um alerta, sendo que o máximo de alerta por medicamento foi de quatro. A Tabela 2 apresenta os motivos dos alertas de segurança no Brasil e no exterior.

Entra Tabela 2

A curva de Kaplan Meier mostrou que há diferença estatisticamente significativa entre ocorrer alerta de segurança e o medicamento apresentar PMR na FDA com o valor de log rank (Mantel Cox) = 0,002 (Gráfico 1). Os valores de log rank (Mantel Cox) para as demais variáveis demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa: *small molecule* ou biológico (0,162), *first in class* (sim ou não; 0,769), classificação ATC L-antineoplásicos e imunomoduladores (sim ou

não; 0,949), classificação ATC J-anti-infecciosos (sim ou não; 0,228), grau de inovação importante (sim ou não; 0,749), grau de inovação moderada (sim ou não; 0,841) e medicamento órfão (sim ou não; 0,142).

Entra Fig. 2

Em virtude da baixa taxa de resposta ao e-mail que solicitava a informação sobre a existência de PMR no Brasil, optou-se por não incluir essa variável na análise de sobrevida.

Discussão

O presente estudo demonstrou que os ESPC para os medicamentos novos aprovados pela Anvisa entre janeiro de 2003 e dezembro de 2013 está estatisticamente associado com a existência de PMR na FDA. O PMR é um instrumento importante para o planejamento das atividades de farmacovigilância e minimização de riscos de novos medicamentos, pois implica em um redirecionamento para um método mais proativo que contribui para o ganho de conhecimento sobre a segurança dos medicamentos [7]. Fica evidente a importância de estratégias mais proativas de farmacovigilância, colocando em prática medidas que permitam a detecção precoce, avaliação, minimização e comunicação de riscos dos medicamentos em todo seu ciclo de vida [1].

O registro de um medicamento não é o sinal do término de seu desenvolvimento, mas a continuação da avaliação contínua dos riscos e benefícios durante todo o período de comercialização [4]. Ao longo desse ciclo, eventos graves de segurança podem ser detectados, como determinantes de hospitalização, incapacidades ou mesmo a morte de pacientes [33, 34].

A segurança de medicamentos é importante para profissionais de saúde, autoridades reguladoras, indústria farmacêutica e usuários. Os prescritores selecionam para o os pacientes os medicamentos mais adequados que ajudem a

resolver os problemas de saúde sem prejudicá-los, porém nenhum medicamento é isento de risco [26]. Portanto, os profissionais de saúde necessitam estar informados sobre problemas de segurança com medicamentos novos o mais breve possível, visando minimizar os riscos de eventos adversos evitáveis [4].

Entre os ESPC, os alertas de segurança, como as cartas aos profissionais de saúde ou as informações divulgadas por outras estratégias, são intervenções de minimização do risco e importantes para garantir o uso seguro e efetivo dos novos medicamentos [4]. O PMR contribui para a divulgação mais precoce desses alertas e para a ampliação do conhecimento sobre a segurança dos medicamentos novos, como evidenciado pela análise de Kaplan Meier na coorte estudada.

A mediana do tempo para divulgação de alertas de segurança de medicamentos novos varia de 39,5 meses a 82,5 meses em estudos desenvolvidos com medicamentos registrados na Agência Europeia de Medicamentos [4, 35]. Cerca de 80% dos alertas de segurança de medicamentos são publicados após 36 meses de introdução no mercado [4]. Estudo de avaliação de medicamentos com PMR verificou que novos problemas de segurança surgem após 60 meses de aprovação [7]. Os resultados para a coorte estudada estão em concordância com os estudos em outros países, pois a mediana foi de 52 meses para divulgação no site da Anvisa. O Boletim *WHO Drug information* mostrou-se uma fonte adequada para identificar alertas de segurança sobre medicamentos, pois gerou maior número de alertas e com uma mediana de tempo menor, visto que obtém informações em dimensão mundial da utilização dos medicamentos. Essa diferença entre o número de alertas e a mediana do tempo de divulgação sugere a necessidade de avaliar as estratégias de divulgação de informações sobre segurança de medicamentos, visando otimizar as estratégias de disseminação de conhecimento sobre a relação risco/benefício dos novos medicamentos para os profissionais de saúde do Brasil.

A retirada de medicamentos novos do mercado por determinantes de segurança tem sido uma preocupação crescente nas últimas décadas. Hepatotoxicidade, reações cardiovasculares graves (como alteração do intervalo QT com *Torsades de Point* e eventos trombóticos), reações gastrintestinais e relacionadas ao sistema

imunológico foram os principais determinantes da retirada de medicamentos nos Estados Unidos [36]. Em uma análise dos medicamentos registrados na União Europeia, evidenciou-se padrão semelhante, mas com maior predomínio de retirada devido às reações cardiovasculares, seguida de hepatotoxicidade e desordens neurológicas e psiquiátricas [37]. Os quatro medicamentos retirados do mercado brasileiro (rimonabanto, ximelagatrana, lumiracoxibe e efalizumabe), identificados no estudo, também tiveram a interrupção da comercialização pela Agência Europeia de Medicamentos. Apenas o efalizumabe era registrado no FDA e sua comercialização também foi interrompida nos Estados Unidos. O cancelamento da comercialização do ximelagatrana, em 2006, aconteceu de forma preventiva e voluntária pela indústria fabricante, devido à hepatotoxicidade.

A hepatotoxicidade tem sido investigada com abordagens moleculares, clínicas e farmacogenômicas e em diferentes estágios do desenvolvimento de medicamentos [38-40]. Essa reação adversa é responsável por 30% dos medicamentos retirados do mercado nas três últimas décadas [39], por isso a importância dessas investigações. A FDA, desde 2004, desenvolve um conjunto de atividades integrando o conhecimento acadêmico e da indústria e as informações epidemiológicas das agências de medicamentos para ampliar o conhecimento sobre a hepatotoxicidade induzida por medicamentos, visando permitir a identificação precoce durante os ensaios clínicos. Os resultados demonstraram impacto positivo na retirada de medicamentos do mercado por hepatotoxicidade nos Estados Unidos, mas muitos desafios persistem reforçando a necessidade de ampliar as pesquisas [38].

A retirada do ximelagratan e do lumiracoxibe do mercado refletem as limitações dos ensaios clínicos e a complexidade dos determinantes da hepatotoxicidade. Investigações posteriores à retirada desses medicamentos mostraram que a patogênese da reação é imunogênica e mediada por determinantes farmacogenômicos, e a importância de funcionalidades na estrutura molecular que propiciam bioativação resultando em metabólitos reativos que contribuem para a hepatotoxicidade [41,42]. Mesmo após a retirada do mercado, a ampliação do

conhecimento sobre a segurança de um fármaco continua, gerando informações importantes para o desenvolvimento de novos medicamentos.

O rimonabanto está incluído entre os cinco fármacos mais associados com depressão [33]. Reações psiquiátricas induzidas por rimonabanto eram conhecidas desde o registro do medicamento. Alertas de segurança foram publicados após o lançamento para informar aos profissionais de saúde e para minimizar o risco. Todavia, estudos de farmacovigilância da Agência Europeia demonstraram o dobro do risco de reações psiquiátricas em obesos e com sobrepeso e a inviabilidade das medidas de minimização de risco para garantir a segurança da utilização [43]. Em consequência, o medicamento foi retirado do mercado na Europa em 2008, ação também realizada pela Anvisa no mesmo ano.

A retirada de medicamentos do mercado devido a reações adversas envolvendo processos imunológicos aumentou após incorporação de biofármacos na prática clínica. Nesse sentido, os fármacos biológicos necessitam de farmacovigilância mais ativa, pois informações limitadas sobre a ação terapêutica e reações adversas dos produtos biológicos limitam o perfil de segurança desses fármacos em comparação com os de natureza química. Alguns dos aspectos que determinam a segurança dos medicamentos que contém agentes biológicos são relacionados à complexidade dos processos produtivos e de purificação e ao elevado potencial para a formação de anticorpos [9].

Predisposição a infecções é outra reação adversa frequente com biofármacos em consequência da atividade anti-TNF alfa [44]. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) é uma doença desmielinizante oportunista rara e frequentemente fatal, secundária a infecção do sistema nervoso central pelo poliomavírus John Cunningham (JC). Recentemente o vírus JC tem sido reconhecido como um importante agente patogênico em pacientes com doenças autoimunes e reumáticas que recebem tratamentos imunossupressores. Após a disponibilidade dos novos fármacos biológicos, casos adicionais de PML foram relatados também em pacientes com problemas dermatológicos. A ocorrência de PML em pacientes com psoríase que tomavam efalizumabe na ausência de quaisquer outros agentes

imunossupressores concomitantes resultou na decisão pela Agência Europeia de Medicamentos, em fevereiro de 2009, para recomendar a suspensão da autorização de comercialização desse medicamento na Europa. Alguns meses depois, o fabricante do medicamento decidiu retirar voluntariamente o produto do mercado norte-americano [45]. No Brasil, a suspensão ocorreu no mesmo ano por decisão da Anvisa. Antes da retirada do mercado brasileiro, um estudo de segurança com medicamentos biológicos detectou que 44,2% dos pacientes abandonaram o tratamento com efalizumabe devido a reações adversas graves [44].

O desenvolvimento e pesquisa de novos medicamentos biológicos é uma tendência crescente [10]. Assim como nos estudos realizados em outros países, os biológicos corresponderam a um quarto dos medicamentos novos registrados no Brasil e apresentaram mais de 30% de ESPC. Considerando o número de alertas de segurança graves descritos em vários países, o desafio é otimizar a relação risco/benefício dos fármacos biológicos. Maior frequência de eventos adversos graves com biológicos em relação a *small drugs* tem sido sugerida [9]. Todavia ainda não há evidências que o medicamento biológico apresente maior probabilidade de apresentar alertas de segurança em relação ao *small drug* [10, 46]. Um menor tempo para emissão de alertas de segurança de biológico em relação ao *small drugs* foi detectado em uma análise dos *Direct Healtcare Professional Comunications*, publicados de 1999 a 2009, sobre segurança de medicamentos da União Europeia [1]. Estudos de segurança pós-comercialização de biológicos registrados no Canadá e União Europeia não detectaram diferença no tempo para emissão de alerta em comparação com *small drug*, em consonância com os resultados do presente estudo [10, 46].

Em virtude do aumento de problemas de segurança com medicamentos novos, a relação entre grau de inovação terapêutica e segurança é objeto de grande interesse. Possivelmente, os medicamentos inovadores são submetidos com maior frequência a ações de farmacovigilância para monitorar e minimizar o risco de eventos adversos [3]. Mas, até o momento, os estudos não mostraram que o grau de inovação terapêutica seja relacionado ao tempo e frequência para ocorrência de ESPC [3, 10]. Na coorte estudada essa associação também não foi identificada. O

grau de inovação terapêutica e fármacos *first in class* podem ser elementos orientadores para ações de monitorização de risco de medicamentos. Investigações com delineamentos mais robustos são necessários para melhor elucidação da influência do grau de inovação e de fármacos *firts in class* na ocorrência de eventos de segurança pós-comercialização.

A classe terapêutica do medicamento também pode ser elemento orientador de ações para monitorar a segurança pós-comercialização, mas não se evidenciou neste estudo associação entre o primeiro nível do grupo ATC do medicamento e o tempo para publicação de alerta de segurança. Em uma análise sobre grau de inovação terapêutica e risco de alerta de segurança, os medicacamentos do grupo L-antineoplásicos e imunomoduladores apresentaram o dobro do risco que os demais grupos, independentemente do grau de inovação [3]. Essa classe terapêutica é frequentemente citada como uma classe associada a ações reguladoras relativas à segurança [1,3].

O conhecimento sobre segurança de medicamentos órfãos é limitado no momento do registro. As indicações dos medicamentos órfãos são para doenças raras e por isso são utilizados por um número reduzido de pacientes. Consequentemente, as chances de detectar eventos adversos graves, ou raros, no período pré e pós-comercialização são muito baixas [3, 29].

Uma limitação desta investigação é a sistemática de identificação do registro dos medicamentos no Diário Oficial da União, que pode ter acarretado em falhas na identificação de registro dos medicamentos novos no Brasil. Maior exatidão ocorreria caso houvesse no portal da Anvisa as funcionalidades apresentadas no site da FDA. Outra limitação é a baixa taxa de resposta da indústria farmacêutica sobre os PMR, que impediu uma avaliação da associação desses planos no Brasil com os alertas de segurança e a comparação do conteúdo com os PMR publicados pela FDA. Entretanto, uma força do estudo é a pesquisa de alertas de segurança no Boletim *WHO Drug Information* e nos sites da Anvisa e FDA ampliando a acurácia na identificação dos alertas, além disso, é a primeira investigação sobre segurança de medicamentos novos registrados no Brasil.

Conclusão

A emissão de alertas de segurança pós-comercialização ou a retirada do mercado de medicamentos novos registrados no Brasil de janeiro de 2003 a dezembro de 2013 está associado com a existência de PMR para o medicamento na FDA. Esse achado demonstra que o PMR é uma estratégia proativa de farmacovigilância que contribui para ampliar o conhecimento sobre a relação risco/benefício dos medicamentos novos e acelerar a tomada de decisão à retirada de medicamentos de risco do mercado.

Referências

1. Mol PGM, Straus SMJM, Piening S, Vries JTN, Graeff PA, Haaijer-Ruskamp FM (2010) A Decade of Safety-Related Regulatory Action in the Netherlands: a Retrospective Analysis of Direct Healthcare Professional Communications from 1999 to 2009. Drug Saf 33:463-474.
2. Arnardottir AH, Haaijer-Ruskamp FM, Straus SMJ, Eichler HG, Graeff PA, Mol PGM (2011) Additional safety risk to exceptionally approved drugs in Europe? Br J Clin Pharmacol 72: 490-499.
3. Mol PGM, Arnardottir AH, Motola D, Vrijlandt PJ, Duijnhoven RG, Haaijer-Ruskamp FM, Graeff PA, Denig P, Straus SMJM (2013) Post-Approval Safety Issues with Innovative Drugs: A European Cohort Study. Drug Saf 36:1105-15.
4. Reber KC, Piening S, Wieringa JE, Straus SM, Raine JM, de Graeff PA, Haaijer-Ruskamp FM, Mol PG (2013) When direct health-care professional communications have an impact on inappropriate and unsafe use of medicines. Clin Pharmacol Ther 93:360-5.
5. Hennessy S, Strom BL (2015) Improving postapproval drug safety surveillance: getting better information sooner. Annu Rev Pharmacol Toxicol 55:75-87.
6. Alves C, Marques FB, Macedo AF (2014) Drug safety alerts issued by regulatory authorities: usefulness of meta-analysis in predicting risksearlier. Eur J Clin Pharmacol 70:745-56.

7. Vermeer NS, Duijnhoven RG, Straus SM, Mantel-Teeuwisse AK, Arlett PR, Egberts AC, Leufkens HG, De Bruin ML (2014) Risk management plans as a tool for proactive pharmacovigilance: a cohort study of newly approved drugs in Europe. Clin Pharmacol Ther 96:723-31.
8. Banerjee AK, Zomerdijk IM, Wooder S, Ingate S, Mayall SJ (2014) Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation. Drug Saf 37:33-42.
9. Giezen JT, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Schellekens H, Leufkens HG, Egberts AC (2008) Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. JAMA 300:1887-1896.
10. Lexchin, J (2014) Postmarket safety in Canada: are significant therapeutic advances and biologics less safe than other drugs? A cohort study. BMJ Open 4:e004289.
11. Lexchin J (2015) Post-market safety warnings for drugs approved in Canada under the Notice of Compliance with conditions policy. Br J Clin Pharmacol 79:847-59.
12. Food and Drug Administration. Drug Approval Reports (2014) IOP Publishing PhysicsWeb http://www.accessdata fda.gov/scripts/cder/drugsatfda index.cfm? fuseaction=Reports.ReportsMenu. Accessed 14 February 2014.
13. Hegde S, Schmidt M (2004) To Market, To Market – 2003. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 39:337-369.
14. Hegde S, Schmidt M (2005) To Market, To Market – 2004. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 40:443-473.
15. Hegde S, Schmidt M (2006) To Market, To Market – 2005. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 41:440-477.
16. Hegde S, Schmidt M (2007). To Market, To Market – 2006. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 42:505-554.
17. Hegde S, Schmidt M (2008) To Market, To Market – 2007. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 43:455-497.
18. Hegde S, Schmidt M (2009) To Market, To Market – 2008. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 44:577-632.
19. Hegde S, Schmidt M (2010) To Market, To Market – 2009. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 45:467-537.

20. Hegde S, Schmidt M (2011) To Market, To Market – 2010. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 46:433-502.
21. Hegde S, Schmidt M (2012) To Market, To Market – 2011. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 47:499-569.
22. Hegde S, Schmidt M (2013) To Market, To Market – 2012. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 48:472-546.
23. Hegde S, Schmidt M (2014) To Market, To Market – 2013. Annuals Reports of Medicinal Chemistry 49:437-508.
24. Imprensa Nacional. Portal da imprensa nacional (2014) IOP Publishing PhysicsWeb http://portal.in.gov.br/. Accessed 02 June 2014.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sindicato da Indústria Farmacêutica (SINDUSFARMA) (2013) MDCB: manual das denominações comuns brasileiras. IOP Publishing PhysicsWeb http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/2013/Manual%20DCB%202013%20Vers%C3%A3o%20final.pdf. Accessed 05 March 2014.
26. Frau S, Pous MF, Luppino MR, Conforti A (2010) Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? Eur J Clin Pharmacol 66:785–790.
27. World Health Organization (2014) ATC/DDD Index. IOP Publishing PhysicsWeb http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 24 February 2014.
28. Motola D, Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N (2004) Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. Br J Clin Pharmacol 59:475-478.
29. Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Vrueh RLA, Leufkens HGM (2010) Safety-Related Regulatory Actions for Orphan Drugs in the US and EU – A Cohort Study. Drug Saf 33:127-137.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2004) Farmacovigilância. IOP Publishing PhysicsWeb content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia. Accessed 24 January 2014.
31. World Health Organization (2014) WHO Drug Information. IOP Publishing PhysicsWeb http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/. Accessed 24 January 2014.

32. Food and Drug Administration. Index to Drug-Specific Information (2014) IOP Publishing PhysicsWeb http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111085.htm. Accessed 14 February 2014.
33. Thomas KH, Martin RM, Potokar J, Pirmohamed M, Gunnell D (2014) Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. BMC Pharmacol Toxicol 15:1-11.
34. Sari AB, Sheldon TA, Cracknell A, Turnbull A, Dobson Y, Grant C, Gray W, Richardson A (2007) Extent, nature and consequences of adverse events: results of a retrospective casenote review in a large NHS hospital. Qual Saf Health Care 16:434-9.
35. Zeitoun JD, Lefèvre JH, Downing NS, Bergeron H, Ross JS (2015) Regulatory review time and post-market safety events for novel medicines approved by the EMA between 2001 and 2010: a cross-sectional study. Br J Clin Pharmacol. doi:10.1111/bcp.12643.
36. Qureshi ZP, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Stevenson KB, Szeinbach SL (2011) Market withdrawal of new molecular entities approved in the United States from 1980 to 2009. Pharmacoepidemiol Drug Saf 20:772-7.
37. McNaughton R, Huet G, Shakir S (2014) An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. BMJ Open 4:e004221.
38. Senior JR (2014) Evolution of the Food and Drug Administration approach to liver safety assessment for new drugs: currentstatus and challenges. Drug Saf 37:S9–S17.
39. Watkins PB, Merz M, Avigan MI, Kaplowitz N, Regev A, Senior JR (2014) The clinical liver safety assessment best practices workshop: rationale, goals, accomplishments and the future. Drug Saf 37:S1-7.
40. Yu K, Zhang J, Chen M, Xu X, Suzuki A, Ilic K, Tong W (2014) Mining hidden knowledge for drug safety assessment: topic modeling of LiverTox as a case study. BMC Bioinformatics 15:S6.
41. Keisu M, Andersson TB (2010) Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. Handb Exp Pharmacol 196:407-18.

42. Jessurun N, van Puijenbroek E (2015) Relationship Between Structural Alerts in NSAIDs and Idiosyncratic Hepatotoxicity: An Analysis of Spontaneous Report Data from the WHO Database. Drug Saf 38:511-5.
43. World Health Organization (2008) WHO Drug alerts. Drug alert nº119 - Marketing authorization for rimonabant to be suspended across the European Union since the benefits of the medicine do not outweigh its risks. IOP Publishing PhysicsWeb http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_119_Rimonabant.pdf. Accessed 13 May 2015.
44. Lopes LC, Silveira MSN, Camargo MC, Camargo IA, Luz TCB, Osorio-de-Castro CGS, Barberato-Filho S, Del Fiol FS, Guyatt G (2014) Patient reports of the frequency and severity of adverse reactions associated with biological agents prescribed for psoriasis in Brazil. Expert Opin. Drug Saf 13:1-9.
45. Di Lernia V (2010) Progressive multifocal leukoencephalopathy and antipsoriatic drugs: assessing the risk of immunosuppressive treatments. Int J Dermatol 49:631-5.
46. Ebbers HC, Mantel-Teeuwisse AK, Sayed-Tabatabaei FA, Moors EHM, Schellekens H, Leufkens HGM (2013) The role of Periodic Safety Update Reports in the safety management of biopharmaceuticals. Eur J Clin Pharmacol 69:217–226.

Lista de figuras

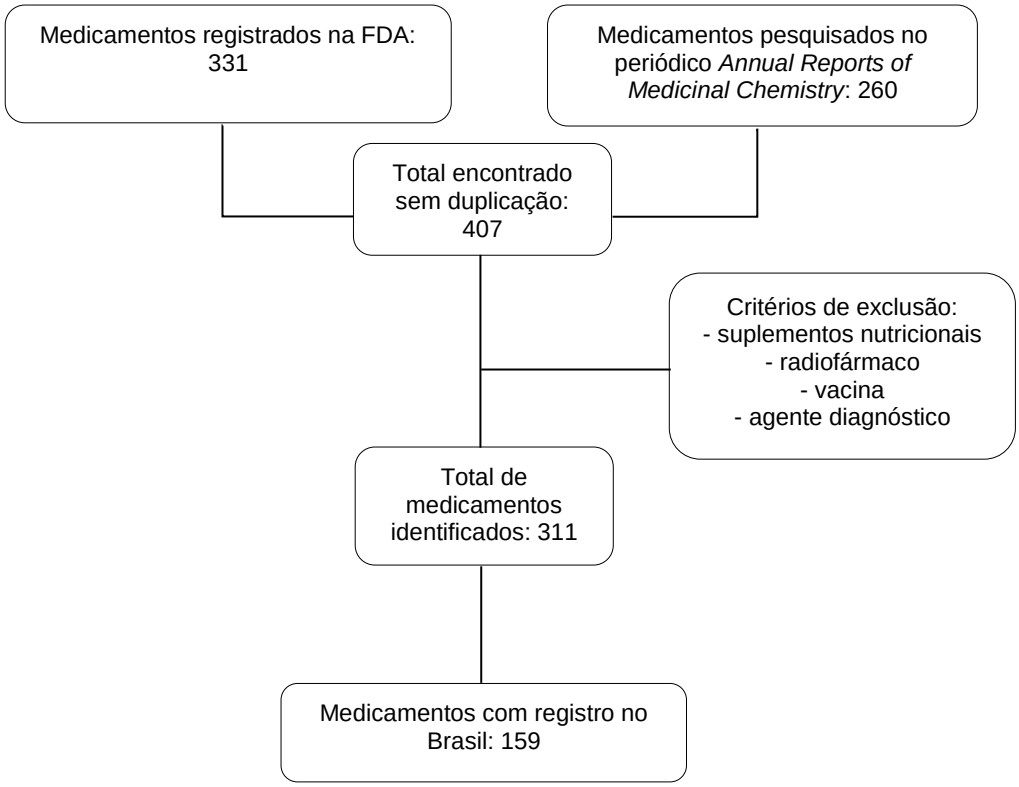


Fig. 1 Fluxograma do processo de identificação de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013.

Tabela 1 Características dos medicamentos registrados no Brasil de 2003 a 2013

Características	Número de Medicamentos n (%)	Eventos de segurança pós-comercialização n (%)
Todos os medicamentos	159 (100)	68 (42,8)
Natureza do fármaco		
Químico	118 (74,2)	54 (45,8)
Biológico	41 (25,8)	14 (34,1)
Medicamento órfão	23 (14,5)	7 (30,4)
First in class	51 (32,1)	21 (41,2)
PMR[a] na FDA[b]	22 (15,7)	15 (68,2)
Registro na FDA[b]	140 (88,1)	64 (45,7)
Registro em outra agência	19 (11,9)	4 (21,1)
Grau de inovação		
Farmacológica	66 (41,5)	26 (39,4)
Moderada	34 (21,4)	15 (44,1)
Importante	28 (17,6)	13 (46,4)
Modesta	24 (15,1)	12 (50,0)
Tecnológica	7 (4,4)	2 (28,6)
Classificação ATC[c] primeiro nível		
L – antineoplásicos e imunomoduladores	46 (28,9)	19 (41,3)
A – trato digestivos e metabolismo	27 (17,0)	11 (40,7)
J – anti-infecciosos para uso sistêmico	20 (12,6)	12 (60,0)
B – sangue e órgãos hematopoiéticos	11 (6,9)	5 (45,5)
G – sistema geniturinário e hormônios sexuais	11 (6,9)	3 (27,3)
N – sistema nervoso	11 (6,9)	5 (45,5)
C – sistema cardiovascular	9 (5,7)	4 (44,4)
Outros	24 (15,1)	9 (37,5)

a. Plano de Minimização de Risco; b. *Food ang Drug Administration*; c. *Anatomical Therapeutical Chemical*.

Tabela 2 Motivos dos alertas dos medicamentos novos

	Brasil (n%)		Exterior (n%)	
MOTIVO DO ALERTA	**n**	**%**	**n**	**%**
Reações Adversas a Medicamentos	41	73,2	71	64,5
Restrição de uso e condição clínica específica	10	17,8	17	15,5
Relação risco/benefício	3	5,4	12	10,9
Interação Medicamentosa	2	3,6	8	7,3
Dose	0	0	2	1,8
Total	**56**	**100**	**110**	**100**

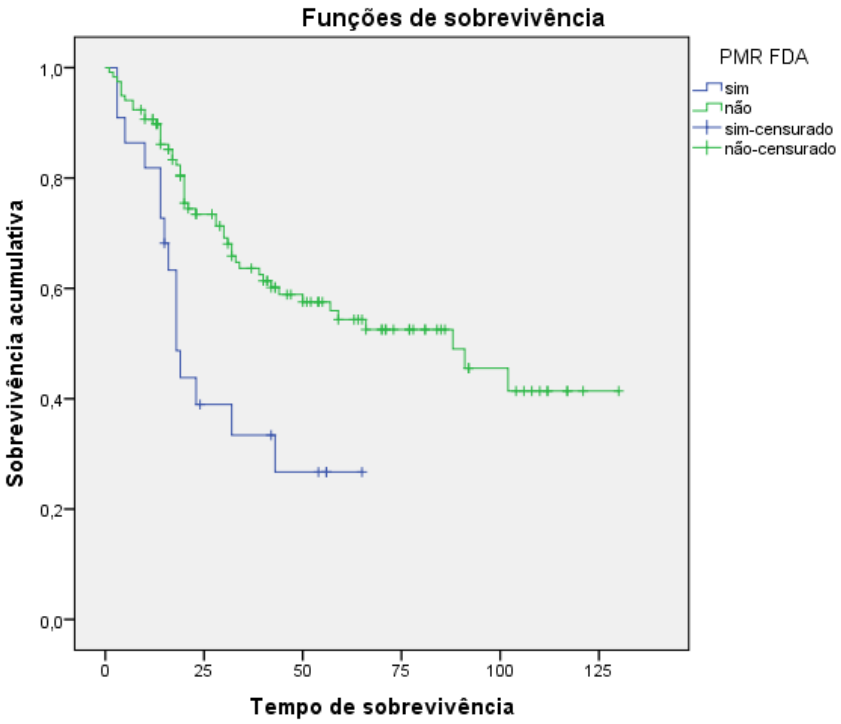


Fig. 2 Análise de sobrevivência de medicamentos novos com Plano de Minimização de Risco na FDA

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de medicamentos novos é complexo, abrangendo interfaces entre as ciências químicas, biológicas, farmacêuticas, médicas, físicas e computacionais. É influenciado por interesses econômico e mercadológico da indústria farmacêutica e sujeito a regulamentação sanitária de cada país.

Analisando os medicamentos novos que constituem a coorte do estudo (Apêndice C), a incorporação desses medicamentos no mercado farmacêutico no Brasil reflete o perfil epidemiológico do país com predomínio de DCNT, apesar de haver uma sub-representação de algumas doenças, dentre elas as doenças negligenciadas. Isso reforça a necessidade de maiores investimentos em pesquisa e desenvolvimento para medicamentos adequados a carga de doença do Brasil e destinados a doenças com baixa cobertura terapêutica ou àquelas que não são doenças de prioridade mundial, constituindo o princípio da solidariedade social preconizado pela OMS. Outro ponto que merece atenção é a necessidade de manter um equilíbrio entre as demandas sanitárias e os interesses da indústria farmacêutica para ter uma adequação no perfil dos medicamentos novos registrados no país, devendo haver um compromisso público para desenvolver uma abordagem centrada nas necessidades globais da agenda de saúde.

O registro de medicamentos antineoplásicos, imunossupressores e antidiabéticos como grande maioria dos medicamentos, além do registro de medicamentos para doenças raras, demonstra que estamos em consonância com os critérios de prioridade de investigação e lançamento de medicamentos, segundo relatório da OMS de medicamentos prioritários, e com a transição epidemiológica em curso no Brasil.

Outro fato importante a respeito das prioridades é o grande esforço econômico do governo na ampliação das possibilidades de acesso aos medicamentos e melhora da saúde e qualidade de vida através dos seus diferentes programas de saúde. Um deles é o programa nacional de controle da AIDS, de efetividade excepcional, reconhecido mundialmente como um programa exemplar e que contribui para

controlar a evolução da doença no país (FRENKEL, 2008), explicando o registro dos novos medicamentos dessa classe terapêutica evidenciado no estudo.

Porém, nem todos os pontos considerados prioridades pela OMS estão presentes neste estudo, como aprovação de antimicrobianos, de medicamentos para doenças negligenciadas e para desordens relacionadas ao uso do álcool. É importante a criação de ações governamentais para incentivar o aumento da introdução desses medicamentos no mercado, como alternativa terapêutica ou devido à escassez de tratamento.

Além disso, na categoria de fármacos para transtornos neuropsiquiátricos, a maioria dos medicamentos era caracterizada como *lifestyle*, indicados para disfunção erétil, não refletindo o quadro sanitário do país em que há necessidade de registro de medicamentos para depressão, em particular para tratamento de adolescentes e idosos, para doença de Alzheimer e outras demências, e transtornos atribuíveis ao uso excessivo de álcool.

A estratégia de avaliação econômica de tecnologia em saúde para incorporação no SUS, adotada pelo Brasil, é de grande relevância e necessita ser cada vez mais aperfeiçoada para que se possam incorporar medicamentos com eficácia e segurança avaliadas e com melhor custo-benefício possível, além de realizar revisão permanente da lista de medicamentos incorporados, a fim de atualiza-la de acordo com o perfil epidemiológico atual e sem que haja redundâncias em uma mesma classe terapêutica. O grau de inovação terapêutica de um medicamento novo é importante, mas é necessário considerar também os benefícios do medicamento na perspectiva do sistema de saúde.

Além da avaliação do grau de inovação de um medicamento novo, é importante avaliar a segurança da utilização desse novo produto. Este estudo demonstrou que os ESPC para os medicamentos novos estão associados à existência de PMR na FDA. Isso demonstra que esses medicamentos possuem maior acompanhamento das questões de segurança, ocorrendo detecção precoce, avaliação, minimização e

comunicação dos riscos na utilização desses medicamentos, sendo que essa comunicação, para ser efetiva, deve abranger não só os profissionais de saúde, mas os usuários, as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica.

O Boletim *WHO Drug information*, por obter informações em dimensão mundial sobre a utilização dos medicamentos, otimiza as estratégias de disseminação de conhecimento sobre a relação risco/benefício dos medicamentos, sendo um excelente instrumento e servindo de fonte de busca de informações para a comunicação realizada pelas agências reguladoras.

A limitação dos estudos pré-comercialização e o restrito conhecimento a respeito das novas tecnologias de obtenção de fármacos reforçam a necessidade de uma farmacovigilância mais ativa. Como exemplo tem-se os fármacos biológicos, que apresentam informações limitadas sobre a ação terapêutica e reações adversas. E, pelo fato de representarem cerca de um quarto dos medicamentos da coorte e possuírem grande número de ESPC, tem-se atualmente o desafio de aprimorar a relação risco/benefício desses fármacos.

Diante das limitações deste estudo, fica evidente a necessidade de melhoria na forma de obtenção de dados sobre medicamentos novos no Brasil, estratégias mais proativas de farmacovigilância, melhor comunicação dos riscos da utilização de medicamentos e maior transparência na disponibilização de informações.

O Brasil ainda está em processo de implantação de uma farmacovigilância mais efetiva. A Anvisa tem se mostrado em constante acompanhamento e monitoramento das informações de segurança, como ocorreu para o processo de retirada de alguns medicamentos no mercado, a comunicação de vários alertas, informes e cartas ao profissional de saúde no site da agência e a incorporação de medicamentos no SUS com maior conhecimento da segurança.

A estratégia de desenvolvimento de PMR, e a comunicação das informações contidas nele, deve ser revista pela Anvisa, buscando melhorar as ações e assegurar um caráter mais proativo e com medidas de comunicação efetivas.

6. CONCLUSÕES

Os medicamentos novos lançados no Brasil no período de 2003 a 2013 refletem o processo de transição epidemiológica e demográfica em curso no país, havendo, entretanto, um desequilíbrio entre carga de doença e número de medicamentos novos registrados, com sub-representação ou hiper-representação para algumas classes de medicamentos. Uma relação de medicamentos prioritários e estratégias de incentivo à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos novos na perspectiva do SUS devem ser incentivadas, como medicamentos para doenças negligenciadas devido à importância e impacto sanitário, de medicamentos para doenças raras devido à escassez de tratamento, de antimicrobianos devido ao cenário de crescente resistência microbiana, dentre outros medicamentos para doenças que apresentam algum tipo de déficit terapêutico.

Os ESPC de medicamentos novos registrados no Brasil no período estudado estão associados com a existência de PMR para o medicamento na FDA. O PMR é uma estratégia proativa de farmacovigilância que contribui para ampliar o conhecimento sobre a relação risco/benefício dos medicamentos novos, tornando o perfil de segurança desses medicamentos mais conhecido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Boletim de Farmacovigilância** 02. Ano 1, n. 2, out - dez de 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/33481e804d60b71bb2d1f3c116238c3b/Boletim.Farmaco.08.11.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 17 Nov. 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Farmacovigilância.** 2014. Disponível em: <content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia>. Acesso em 24 Jan 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Guia de Farmacovigilância.** 2009. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/efbf9200474595729d58dd3fbc4c6735/farmaco3.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 10 jan 2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). Sindicato da Indústria Farmacêutica (SINDUSFARMA). 2013. **MDCB: manual das denominações comuns brasileiras.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/2013/Manual%20DCB%202013%20Vers%C3%A3o%20final.pdf>. Acesso em 05 mar 2014.

ALVARES, J. *et al.* In: ACURCIO, F. A. **Medicamentos:** políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconimia. Belo Horizonte: COOPMED, 2013. p.13-73.

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E.; HUGHES, D. A. Defining rewardable innovation in drug therapy. **Nat Rev Drug Discov.** v. 11, p.253–4, 2012.

BARBERATO FILHO, S. **Pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil:** estratégias de fomento. 2006. 192 f. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

BARRETO, M. L. *et al*. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. **Lancet Saúde no Brasil**. v. 6736, n. 11, p. 47-60, 2011. Disponível em: http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor3.pdf. Acesso em 20 Dez. 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Organização Pan-Americana de Saúde. **A importância da farmacovigilância.** Brasília: Organização Mundial da Saúde, 2005. 48p. (Monitorização da Segurança dos Medicamentos).

BRASIL. Imprensa Nacional. **Portal da imprensa nacional, 2014.** Disponível em: <http://portal.in.gov.br/>. Acesso em 02 jun 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 136, de 29 de maio de 2003.** Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Diário Oficial da União, 2 de junho de 2003; seção 1:30.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2013.** 8. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 199p.

BUCKLE, D. R. *et al*. Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013). **Pure Appl. Chem.**, v. 85, n. 8, p. 1725-1758, 2013.

CASSIANI, S. H. B. **Hospitais e medicamentos: impacto na segurança dos pacientes.** São Caetano do Sul, SP: Yendis, 2010. 183 p.

CATALÁ-LOPEZ, F. *et al*. Does the development of new medicinal products in the European Union address global and regional health concerns? **Population Health Metrics.** v. 8, p. 1-10, 2010.

CHAMBELA, M. C.; SILVA, G. M. S. História da Farmacovigilância no Brasil. In: CAPUCHO, H. C.; CARVALHO, F. D.; CASSIANI, S. H. B. **Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente**. São Caetano do Sul, SP: Yendis, 2012. p. 11-26.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada.** São Paulo: E. Blücher, 2006. XV, 369p.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Pesquisa de tecnologias em avaliação.** 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>. Acesso em 01 dez 2014.

CRUZ, F. S.; BITTENCOURT, M. O.; PENIDO, C. S. Farmacovigilância. In: VIEIRA, F. P; REDIGUIERI, C. F; REDIGUIERI, C. F. **A Regulação de Medicamentos no Brasil.** 1. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2013. p. 41-57.

DIAS, M. F. Introdução à Farmacovigilância. In: STORPIRTIS, S. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 46-63.

DREWS, J. Intent and coincidence in pharmaceutical discovery: the impacto of biotechnology. **Progress in Drug Research**, v. 45, n. 8, p. 934-939, 1995.

EDWARDS, R. Prevention and Pharmacovigilance: what should we do, what can we do? **Drug Saf.** v. 35, n. 2, p. 87-90, 2012.

EICHLER, H. G.; ARONSSON, B.; ABADIE, E.; SALMONSON, T. New drug approval success rate in Europe in 2009. **Nat Rev Drug Discov**. 2010;9(5):355–6.

FERNER, R. E.; HUGHES, D. A.; ARONSON, J. K. Nice and new: appraising innovation. **BMJ.** v. 340:b5493.

FIGUEIREDO, T. A.; SCHRAMM, J. M. A.; PEPE, V. L. E. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v. 30, n. 11, p. 2344-2356, 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Approved risk evaluation and mitigation strategies (REMS).** 2014a. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatients andproviders/ucm111350.htm>. Acesso em 14 fev 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drug Approval Reports.** 2014b. Disponível em: <http://www.accessdata fda.gov/scripts/cder/drugsatfda index.cfm? fuseaction=Reports.ReportsMenu>. Acesso em 14 fev 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA Approved Drugs Protucts.** 2014c. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov scripts/cderdrugs /index.cfm >. Acesso em14 fev 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Index to Drug-Specific Information.** 2014d. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111085.htm>. Acesso em14 fev 2014.

FRAU, S. *et al.* Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? **Eur J Clin Pharmacol.** v. 66, p. 785–790, 2010.

FRENKEL, J. Programas de acesso aos medicamentos: ações diretas do governo e/ou mecanismos de mercado. In: GADELHA, C. A. G. *et al*. **Saúde e Indústria Farmacêutica em Debate.** São Paulo: CUBZAC, 2008. P. 123-141.

GAVA, C. M. *et al.* Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n. 3, p. 3403-3412, 2010.

GIEZEN, J. T. *et al*. Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. **JAMA**. v. 300, n. 16, p. 1887-1896, 2008.

GODMAN, B. *et al.* Improving the managed entry of new medicines: sharing experiences across Europe. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.** v. 12, n. 4, p. 439-41, 2012.

GUERRA JÚNIOR, A. A.; ACURCIO, F. A. Políticas de Medicamentos e Assistência Farmacêutica. In: ACURCIO, F. A. **Medicamentos:** políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconimia. Belo Horizonte: COOPMED, 2013. p.13-73.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estud Av.** v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GUIDO, R. V. C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Virtual Screening and Its Integration with Modern Drug Design Technologies. **Current Medicinal Chemistry.** v. 15, n. 1, p. 37-46, 2008.

HEEMSTRA, H. E. *et al*. Safety-Related Regulatory Actions for Orphan Drugs in the US and EU.A Cohort Study. **Drug Saf.** v. 33, n. 2, p. 127-137, 2010.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2003. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 39, p. 337-369, 2004.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2004. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 443-473, 2005.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2005. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 440-477, 2006.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2006. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 505-554, 2007.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2007. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 455-497, 2008.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2008. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 577-632, 2009.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2009. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 467-537, 2010.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2010. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 433-502, 2011.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2011. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 499-569, 2012.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2012. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 48, p. 472-546, 2013.

HEGDE, S.; SCHMIDT, M. To Market, To Market – 2013. **Annuals Reports of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 437-508, 2014.

IORDATII, M.; VENOT, A.; DUCLOS, C. Designing concept maps for a precise and objective description of pharmaceutical innovations. **BMC Med Inform Decis Mak.** v. 13, p.1-8, 2013.

KESSELHEIM, A. S.; WANG, B.; AVORN, J. Defining “Innovativeness” in Drug Development: A Systematic Review. **Clinical pharmacology & Therapeutic,** v. 94, n. 3, p. 336-349, 2013.

LASSER, K. E. *et al*. Timing of New Black Box Warnings and withdrawls for Prescription Medications. **JAMA**. v. 287, n. 17, p. 2215-2220, 2002.

LEE, A. **Reações Adversas a Medicamentos.** 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2009. 448p.

LEXCHIN, J. Postmarket safety in Canada: are significant therapeutic advances and biologics less safe than other drugs? A cohort study. **BMJ Open.** v. 4, p. 1-6, 2014.

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. The Role Of The Medicinal Chemist In Drug Discovery – Then And Now. **Drug Discovery.** v. 3, p. 853-862, 2004.

LORUSSO, P. M.; KARMANOS, B. A. Phase 0 clinical trials: an answer to drug development stagnation? **Journal of Clinical Oncology.** v. 27, n. 16, p. 2586-2588, 2009.

MACHLINE, C. A Assistência à Saúde no Brasil. In: STORPIRTIS, S. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 3-14.

MÉDECINS SANS FRONTIÉRES (MSF). **Drugs for Neglected Diseases Working Goup.** Fatal Imbalance: The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases. Geneva: MSF; 2001.

MENDES, M. C. P. *et al*. História da Farmacovigilância no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia.** v. 89, n.3, p. 246-251, 2008.

MOL, P. G. M. *et al*. A Decade of Safety-Related Regulatory Action in the Netherlands: a Retrospective Analysis of Direct Healthcare Professional Communications from 1999 to 2009. **Drug Saf**. v. 33, n. 6, p. 463-474, 2010.

MOL, P. G. M. *et al*. Post-Approval Safety Issues with Innovative Drugs: A European Cohort Study. **Drug Saf**. v. 36, n. 11, p. 1105-1115, 2013.

MOTOLA, D. *et al*. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. **Br J Clin Pharmacol.** v. 59, n. 4, p. 475-478, 2004.

PEDRIQUE B. *et al*. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. **Lancet Glob Health**, v. 1, n. 6, p. 371-379, 2013.

POWERS, R. The Current State of Drug Discovery and a Potential Role for NMR Metabolomics: miniperspective. **J. Med. Chem.** v. 57, p. 5860−5870, 2014.

PUCHADES-CARRASCO, L.; PINEDA-LUCENA, A. Metabolomics in pharmaceutical research and development. **Current Opinion in Biotechnology.** v. 35, p. 73-77, 2015.

RAWSON, N. S. B. New Drug Approval Times and Safety Warnings in The United States and Canada, 1992-2011. **J Popul Ther Clin Pharmacol**, v.20, n. 2, p. 67-8, 2013.

REDIGUIERI, C. F.; DIAS, A. P.; GRADIM, M. M. Registro de medicamentos novos. In: VIEIRA, F. P; REDIGUIERI, C. F; REDIGUIERI, C. F. **A Regulação de Medicamentos no Brasil.** 1. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2013. p. 41-57.

ROMANO-LIEBER, N.S. Princípios da Farmacoepidemiologia. In: STORPIRTIS, Sílvia. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 37-45.

SCHRAMM, J. M. A. *et al*. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 4, p. 897-908, 2004.

SILVEIRA, M. R. *et al*. Farmacovigilância no Brasil. In: ACURCIO, F. A. **Medicamentos:** políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconimia. Belo Horizonte: COOPMED, 2013. p.13-73.

UNITED STATES GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE (2006). **New Drug Development. Science, Business, Regulatory, and Intellectual Property Issues Cited as Hampering Drug Development Efforts.** Disponível em: <http://www.gao.gov/new.items/d0749.pdf>. Acesso em 25 mai 2015.

VIDOTTI C. C. F., CASTRO L. L. C. Fármacos Novos e Necessidades do Sistema Único de Saúde no Brasil. **Revista Espaço para a Saúde**, Londrina, v. 10, n. 2, p. 7-11, jun. 2009.

VIDOTTI C. C. F., CASTRO L. L. C., CALIL S. S. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? **Rev Panam Salud Publica**, v. 24, n. 1, p. 36-45, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **ATC/DDD Index**. 2014a. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em 24 fev 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Departament of Health Statistics and Information Systems. **Annex Table A: GHE cause categories and ICD-10 codes.** WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. Geneva, 2013a. 90p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Health statistics and information systems. **Disease Brurden. DALY estimatives, 2002-2012.** WHO Member States, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html>. Acesso em 24 jan 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **ICD-10 Version: 2010.** 2014b. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>. Acesso em 24 fev 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International Nonproprietary Names.** 2014c. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/services /inn/en/>. Acesso em 03 mar 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Drug Information.** 2014d. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/>. Acesso em 24 jan 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update.** Geneva, 2013b. 246p.

ZOMERDIJK, I. M. *et al*. Risk minimization activities of centrally authorized products in the EU. **Drug Saf.** v. 35, p. 299-314, 2012.

APÊNDICES

Apêndice A – Instrumento de Coleta de Dados

1. Registro do medicamento		
Fármaco		␣ ␣ ␣
Registro na FDA	1. ☐Sim 2. ☐ Não	␣
Ano de Registro no To Market To Market	␣ ␣ ␣ ␣	␣ ␣ ␣ ␣
Local do 1º registro segundo To Market To Market	1. ☐ EMA 2. ☐ Reino Unido 3. ☐ Japão 4. ☐ Outro:_____	␣ Qual: ␣ ␣
Data do registro na FDA	___/___/_____	___/___/_____
Classificação do processo de registro na FDA	1. ☐ Prioritário 2. ☐ Padrão 3. ☐ Nenhuma classificação 99. ☐ Não se aplica	␣ ␣
Medicamento órfão	1. ☐Sim 2. ☐ Não	␣
Registro na ANVISA	1. ☐Sim 2. ☐ Não	␣
Data de registro na ANVISA	___/___/_____	___/___/_____

2. Características do fármaco		
Código ATC Nível 3 – Subgrupo Farmacológico	␣ ␣ ␣ ␣	␣ ␣
Natureza do Fármaco	1. ☐ Química (sintético ou semissintético) 2. ☐ Biológica	␣
Primeiro da Classe (*first in class*)	1. ☐Sim 2. ☐ Não	␣

3. Indicação		
CID-10 da Indicação Principal	␣ ␣ ␣	␣ ␣
Doença negligenciada	1. ☐ Sim 2. ☐ Não	␣

4. Grau de inovação		
Grau de inovação segundo Motola *et al*. (2004)	1. ☐ Importante 2. ☐ Moderada 3. ☐ Modesta 4. ☐ Farmacológica 5. ☐ Tecnológica	␣

5. Segurança do medicamento pós-comercialização		
Inclusão em Plano de Minimização da FDA	1. ☐Sim 2. ☐ Não 99. ☐ Não se aplica	␣ ␣
Inclusão de Plano de Minimização no Brasil	1. ☐ Sim 2. ☐ Não	␣
Alerta de Segurança na FDA	1. ☐Sim 2. ☐ Não 99. ☐ Não se aplica	␣ ␣
Alerta de Segurança no Boletim da WHO	1. ☐Sim 2. ☐ Não	␣
Ano do primeiro alerta no Exterior	␣ ␣ ␣ ␣	␣ ␣ ␣ ␣
Motivo dos Alertas no Exterior	1. ☐ Reação Adversa a Medicamento Qual? _____ 2. ☐ Dose 3. ☐ Teratogenicidade 4. ☐ Restrição e condição clínica específica 5. ☐ Interação Medicamentosa 6. ☐ Incompatibilidade medicamentosa 7. ☐ Risco/Benefício 8. ☐ Outros: _____ 99.☐ Não se aplica	␣ ␣ Qual/Outros: ␣ ␣
Alerta de Segurança no Brasil	1. ☐Sim 2. ☐ Não	␣
Data do primeiro alerta no Brasil	___/___/_____	___/___/_____
Motivo dos Alertas no Brasil	1. ☐ Reação Adversa a Medicamento Qual? _____ 2. ☐ Dose 3. ☐ Teratogenicidade 4. ☐ Restrição e condição clínica específica 5. ☐ Interação Medicamentosa 6. ☐ Incompatibilidade medicamentosa 7. ☐ Risco/Benefício 8. ☐ Outros: _____ 99.☐ Não se aplica	␣ ␣ Qual/Outros: ␣ ␣
Data do primeiro alerta (no exterior ou no Brasil) após registro da ANVISA	___/___/_____	___/___/_____
Interrupção da comercialização pela FDA	1. ☐Sim 2. ☐ Não 99. ☐ Não se aplica	␣ ␣
Interrupção da comercialização no Boletim da WHO	1. ☐Sim 2. ☐ Não	␣
Motivo da interrupção da comercialização no Exterior	1.☐ Segurança 2.☐ Não especificado 3.☐ Outros: _____ 99.☐ Não se aplica	␣ ␣ Outros: ␣ ␣

5. Segurança do medicamento pós-comercialização (continuação)		
Interrupção da comercialização no Brasil	1. ☐Sim 2. ☐ Não	⌊_⌋
Data de interrupção da comercialização no Brasil	___/___/_____	___/___/_____
Motivo da interrupção da comercialização no Brasil	1.☐ Segurança 2.☐ Não especificado 3.☐ Outros: _____ 99.☐ Não se aplica	⌊_⌋⌊_⌋ Outros: ⌊_⌋⌊_⌋
Status	1. ☐Falha 2. ☐ Censura	⌊_⌋
Data da falha ou censura	___/___/_____	___/___/_____

6. Incorporação do medicamento no mercado brasileiro		
Inclusão na RENAME	1. ☐Sim 2. ☐ Não	⌊_⌋
Programas de Assistência Farmacêutica SUS	1.☐ Componente Básico 2.☐ Componente Estratégico 3.☐ Componente Especializado 99.☐ Não de aplica	⌊_⌋⌊_⌋
Incorporação pela CONITEC	1.☐ Sim 2.☐ Não 3.☐ Em análise 4.☐ Não solicitado	⌊_⌋

Apêndice B – Relação de Categorias de Doenças Negligenciadas. Adaptação de PEDRIQUE et al. (2013)

CATEGORIA DA DOENÇA
Malária
Tuberculose
Doenças Tropicais Negligenciadas – definição da Organização Mundial de Saúde
Bouba
Cisticercose / Teníase
Dengue
Doença de Chagas
Dracunculíase (verme da Guiné)
Equinococose
Esquistossomose
Filariose Linfática (Elefantíase)
Helmintíase Transmitida pelo Solo (Ascaridíase, Tricuríase, Ancilostomíase)
Leishmaniose
Lepra
Oncocercose (cegueira dos rios)
Raiva
Tracoma
Trematodiases Transmitidas por Alimentos
Tripanossomíase Humana Africana
Úlcera de Buruli
Doenças Diarreicas
Amebíase
Campylobacter
Cólera
Criptosporidiose
E. Coli enteroagregativa, enteropatogênica, enteroinvasivos
E. Coli enterotoxigênica (ETEC)
Febre Tifóide e Paratifóide
Giardíase
Rotavírus
Salmonella Enterica Não tifóide (NTS)
Shigelose
Outras Doenças Negligenciadas
Balantidiasis
Bartonelose
Encefalite Japonesa
Estrongiloidíase
Febre Amarela
Febre Recorrente
Febres Hemorrágicas Virais: Ebola, Marburg, Febre Hemorrágica da Crimeia-Congo, Febre de Lassa, Febre Rift Valley, Febre Hemorrágica com Síndrome Renal
Leptospirose
Loíase
Micetoma

Miíase
Outras Doenças Negligenciadas
Outros Arboviroses: Chikungunya, Febre Rio Ross, Encefalomielite Equina Venezuelana, Encefalite Equina do Leste, Encefalite Equina Ocidental, Febre do Nilo Ocidental
Paracoccidioidomicose
Picada de Cobra
Podoconiosis
Sarna
Toxocaríase e Larva migrans
Tuberculose Bovina em Humanos
Tungíase

Apêndice C – Relação dos 159 medicamentos registrados no Brasil de 2003 a 2013, que constituem a coorte do estudo, e algumas características

Legenda
Medicamento possui registro na FDA
Fármaco *first in class*
Fármaco biológico
Medicamento incluído na RENAME
Medicamento possui PMR na FDA

Nome do Fármaco	**Registro na FDA[a]**	**Ano de registro na Anvisa[b]**	***First in class***	**Biológico**	**RENAME[c]**	**PMR[d] na FDA[a]**
Abatacepte		2007				
Acetato de abiraterona		2012				
Acetato de icatibanto		2009				
Ácido carglúmico		2012				
Ácido cítrico; óxido de magnésio; picossulfato de sódio		2013				
Adalimumabe		2003				
Afatinibe		2013				
Aflibercepte		2012				
Alcaftadina		2011				
Alefacepte		2006				
Alfa-alglicosidase		2007				
Alfacorifolitropina		2011				
Alfapeginterferona 2A; ribavirina		2007				
Alfavelaglicerase		2010				
Ambrisentana		2010				
Anidulafungina		2008				
Apixabana		2011				
Aprepitanto		2003				

Nome do Fármaco	Registro na FDA[a]	Ano de registro na Anvisa[b]	*First in class*	Biológico	RENAME[c]	PMR[d] na FDA[a]
Armodafinila		2013				
Axitinibe		2013				
Azacitidina		2009				
Belatacepte		2012				
Belimumabe		2012				
Benzoato de alogliptina		2012				
Beta-agalsidase		2009				
Betaepoetina-metoxipolietilenoglicol		2008				
Bevacizumabe		2005				
Bilastina		2011				
Boceprevir		2011				
Bortezomibe		2005				
Brometo de metilnaltrexona		2009				
Bromidrato de darifenacina		2007				
Cabazitaxel		2010				
Canaquinumabe		2010				
Carbonato de lantânio octaidratado		2008				
Certolizumabe pegol		2011				
Cetuximabe		2006				
Ciclesonida		2008				
Cloridrato de besifloxacino		2011				
Cloridrato de cinacalcete		2010				
Cloridrato de dronedarona		2009				
Cloridrato de duloxetina		2004				
Cloridrato de erlotinibe		2006				
Cloridrato de milnaciprana		2005				

Nome do Fármaco	Registro na FDA[a]	Ano de registro na Anvisa[b]	*First in class*	Biológico	RENAME[c]	PMR[d] na FDA[a]
Cloridrato de nebivolol		2008				
Cloridrato de nilotinibe monoidratado		2009				
Cloridrato de oxibutinina		2004				
Cloridrato de palonosetrona		2005				
Cloridrato de pazopanibe		2010				
Cloridrato de prasugrel		2012				
Cloridrato de rilpivirina		2012				
Cloridrato de saxagliptina		2009				
Cloridrato de vardenafila		2003				
Crizotinibe		2013				
Dapagliflozina		2013				
Dapoxetina		2011				
Daptomicina		2008				
Dasatinibe		2007				
Decitabina		2009				
Denosumabe		2011				
Dexlansoprazol		2012				
Diaspartato de pasireotida		2013				
Dicloridrato de sapropterina		2011				
Dienogeste; valerato de estradiol		2009				
Dimesilato de lisdexanfetamina		2010				
Ditosilato de lapatinibe		2007				
Doripeném		2010				
Drospirenona; etinilestradiol		2007				
Efalizumabe		2004				
Eltrombopag olamina		2010				

Nome do Fármaco	Registro na FDA[a]	Ano de registro na Anvisa[b]	*First in class*	Biológico	RENAME[c]	PMR[d] na FDA[a]
Enfuvirtida		2004				
Entecavir		2005				
Etanolato de darunavir		2007				
Etravirina		2009				
Everolimo		2004				
Exenatida sintética		2007				
Fingolimode		2011				
Fosamprenavir cálcico		2005				
Fosaprepitanto dimeglumina		2012				
Fosfato de ruxolitinibe		2013				
Fosfato de sitagliptina		2006				
Fumarato de rupatadina		2003				
Furoato de fluticasona		2008				
Galsulfase		2009				
Gefitinibe		2010				
Gemifloxacino		2006				
Golimumabe		2012				
Hemifumarato de alisquireno		2007				
Ibandronato de sódio		2006				
Idursulfase		2008				
Iloprosta		2005				
Insulina detemir recombinante		2005				
Insulina glulisina recombinante		2005				
Ipilimumabe		2012				
Ivabradina		2007				
Laronidase		2005				

Nome do Fármaco	Registro na FDA[a]	Ano de registro na Anvisa[b]	*First in class*	Biológico	RENAME[c]	PMR[d] na FDA[a]
Linagliptina		2011				
Liraglutida		2010				
lisinato de ibuprofeno		2013				
Lixisenatida		2013				
Lumiracoxibe		2004				
Malato de sunitinibe		2006				
Maleato de asenapina		2011				
Maleato de indacaterol		2010				
Maraviroque		2007				
Mebutato de ingenol		2012				
Mesilato de eribulina		2013				
Mesilato de etexilato de dabigatrana		2008				
Micafungina sódica		2010				
Miglustate		2007				
Natalizumabe		2008				
Nimotuzumabe		2009				
Omalizumabe		2004				
Paliperidona		2007				
Panitumumabe		2010				
Pegaptanibe sódico		2005				
Pegvisomanto		2005				
Pemetrexede dissódico		2004				
Peramivir		2013				
Pertuzumabe		2013				
Pitavastatina cálcica		2012				
Plerixafor		2010				

Nome do Fármaco	Registro na FDA[a]	Ano de registro na Anvisa[b]	*First in class*	Biológico	RENAME[c]	PMR[d] na FDA[a]
Posaconazol		2008				
Pregabalina		2004				
Raltegravir potássico		2008				
Ranelato de estrôncio		2005				
Ranibizumabe		2007				
Regorafenibe		2013				
Retapamulina		2008				
Retigabina		2012				
Rimonabanto		2007				
Rivaroxabana		2009				
Roflumilaste		2011				
Romiplostim		2013				
Rosuvastatina		2004				
Silodosina		2013				
Succinato de desvenlafaxina		2008				
Succinato de solifenacina		2011				
Sugamadex sódico		2009				
Sulfato de atazanavir		2003				
Tadalafila		2003				
Tartarato de vareniclina		2006				
Telaprevir		2011				
Telbivudina		2006				
Tensirolimo		2009				
Tetrabenazina		2009				
Ticagrelor		2010				
Tigeciclina		2005				

Nome do Fármaco	Registro na FDA[a]	Ano de registro na Anvisa[b]	*First in class*	Biológico	RENAME[c]	PMR[d] na FDA[a]
Tocilizumabe		2009				
Toxina botulínica A		2009				
Trabectedina		2009				
Udenafila		2012				
Ustequinumabe		2009				
Vandetanibe		2012				
Vemurafenibe		2011				
Vernacalanto		2011				
Vildagliptina		2007				
Vorinostate		2010				
Ximelagatrana		2005				

a. Food and Drug Administration; b. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; c. Relação Nacional de medicamentos Essenciais; d. Plano de Minimização de Risco

ANEXOS

Anexo A – Comprovante de submissão do artigo

O novo artigo foi submetido com sucesso!

Login: amreis Português English Español

SAGAS
Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
Cadernos de Saúde Pública / *Reports in Public Health*

Início | Autor | Consultor | Editor | Mensagens | Sair

CSP_0902/15

Arquivos	Versão 1 [Resumo]
Seção	Artigo
Data de submissão	08 de Junho de 2015
Título	Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença.
Título corrido	Medicamentos novos e a carga de doença no Brasil
Área de Concentração	Sistemas, Programas, Serviços e Tecnologia de Saúde
Palavras-chave	Sistema Único de Saúde, Carga de doença, Inovação, Medicamentos novos
Fonte de Financiamento	Nenhum
Conflito de Interesse	Nenhum
Condições éticas e legais	Não se aplica (estudo não envolve pesquisa com seres humanos ou animais).
Registro Ensaio Clínico	Nenhum
Sugestão de consultores	Nenhum
Autores	Stephanie Ferreira Botelho (Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica - Faculda de Farmácia da UFMG) <sf.botelho@hotmail.com> Maria Auxiliadora Parreiras Martins (Faculdade de Farmácia da UFMG) <auxiliadorapmartins@hotmail.com> Adriano Max Moreira Reis (Universidade Federal de Minas Gerais) <amreis@farmacia.ufmg.br>
STATUS	*Com Secretaria Editorial*

© Cadernos de Saúde Pública, ENSP, FIOCRUZ - 2015