

## PARECER N° , DE 2019

Da COMISSÃO DE ASSUNTOS SOCIAIS, em decisão terminativa, sobre o Projeto de Lei do Senado nº 34, de 2017, da Senadora Rose de Freitas, que *altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976*, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, *para permitir alterações nas embalagens e na composição de medicamentos, após o seu registro, sem autorização prévia da autoridade sanitária, nos casos que especifica.*

Relator: Senador **MARCELO CASTRO**

### I – RELATÓRIO

Vem ao exame da Comissão de Assuntos Sociais (CAS) o Projeto de Lei do Senado (PLS) nº 34, de 2017, da Senadora Rose de Freitas, que *altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976*, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, *para permitir alterações nas embalagens e na composição de medicamentos, após o seu registro, sem autorização prévia da autoridade sanitária, nos casos que especifica.*

O referido projeto é composto de dois artigos.

O art. 1º acrescenta dois parágrafos ao art. 17-A da Lei 6.360, de 1976, para permitir que alterações na embalagem de medicamento, bem como as alterações decorrentes de inovações científicas efetuadas em sua composição, possam ser efetuadas sem autorização prévia da Agência



Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e sem a necessidade de solicitação de alteração pós-registro (§ 10). Segundo a proposição, a única exigência a ser feita aos fabricantes, nesses casos, seria comunicar à Anvisa a respeito das alterações efetuadas no produto previamente à sua comercialização (§ 11). As demais alterações à Lei nº 6.360, de 1976, propostas no art. 1º do projeto sob análise, situam-se nos art. 6º, 13 e 19, e se justificam na medida em que promovem a adequação do texto legal às modificações sugeridas no art. 17-A.

O art. 2º, cláusula de vigência, determina que a lei decorrente do projeto entre em vigor noventa dias após a data de sua publicação.

Na justificação, a autora vale-se do argumento de que os processos para concessão de registro de medicamentos são demasiadamente demorados, pelo que qualifica como “entraves burocráticos”. Alega, ainda, que a recente promulgação da Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016, que altera a Lei nº 6.360, 1976, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro, resolve parcialmente o problema. Assim, com o objetivo de melhorar os processos no âmbito da Anvisa, a proponente considera importante permitir que mudanças nas embalagens ou na composição dos medicamentos sejam efetuadas sem a necessidade de prévia autorização da autoridade sanitária.

A proposta foi distribuída à apreciação exclusiva e terminativa da CAS e não recebeu emendas.

## **II – ANÁLISE**

Nos termos do inciso II do art. 100 do Regimento Interno do Senado Federal, é atribuição da CAS apreciar o projeto no que tange à proteção e à defesa da saúde.

Por se tratar de decisão terminativa, incumbe a este Colegiado manifestar-se ainda sobre os aspectos de constitucionalidade, de juridicidade, de regimentalidade e de técnica legislativa da matéria.



Não observamos vícios regimentais. No entanto, o projeto pode ser questionado quanto à sua constitucionalidade e juridicidade, haja vista que pretende interferir nos processos que ocorrem no âmbito da Anvisa, órgão subordinado ao Ministério da Saúde, cuja normatização, nesse caso, é responsabilidade do Poder Executivo e deve ser pautada de acordo com parâmetros técnicos, os quais são estabelecidos em norma infralegal.

Nesse sentido, resta claro que a organização e o funcionamento da administração federal na área de saúde que, de acordo com Constituição Federal, é competência privativa do Presidente da República, conforme dispõe o art. 84, inciso VI, alínea *a*, da Constituição Federal (CF).

Deve-se, também, ressaltar que há uma inconformidade do projeto em relação à técnica legislativa. Com efeito, o termo “inovação científica”, pelo seu caráter abstrato, amplo e subjetivo, prejudica o perfeito entendimento do projeto sob análise por parte do setor regulado. Isso contraria a Lei Complementar nº 95, de 26 de fevereiro de 1998, que *dispõe sobre a elaboração, a redação, a alteração e a consolidação das leis*, cujo art. 11 determina que as *disposições normativas [devem ser] redigidas com clareza, precisão e ordem lógica*.

No que tange ao mérito, com o objetivo de “eliminar entraves burocráticos” e dar celeridade aos processos que ocorrem no âmbito da Anvisa, o projeto propõe isentar os fabricantes de medicamentos de solicitar, junto à Anvisa, o procedimento de mudanças pós-registro em duas circunstâncias, a saber: (i) alterações da composição “decorrentes de inovações científicas” e (ii) modificações nas embalagens.

Conforme já mencionado, o termo “inovação científica” empregado no projeto carece de precisão e, desse modo, requereria, para sua eficácia, de regulamentação sobre sua definição. Isso porque até mesmo fontes oficiais do Estado Brasileiro apresentam diversas conceituações sobre o termo “inovação”. O próprio sítio eletrônico da Fundação Inovação e Pesquisa (FINEP) traz definições distintas para o termo.

De acordo com o Manual de Oslo (Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD, adotado pela FINEP/MCTI para a área de inovação), inovação tecnológica pode ser classificada quanto:



(1) ao seu objeto (produto ou processo):

**INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DE PRODUTO:** é a implementação/comercialização de um produto com características de performance melhoradas, as quais apresentam objetivamente novos ou melhores serviços ao consumidor. (Manual de Oslo, OECD<sup>1</sup>)

**INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DE PROCESSO:** é a implementação/adoção de processos de produção novos ou significativamente melhorados. Ela pode envolver mudanças nos equipamentos, recursos humanos, metodologias de trabalho ou uma combinação destes. (OECD, opus cit.)

(2) à abrangência (mundial ou local).

**INOVAÇÃO DE PROCESSO E PRODUTO TECNOLÓGICO EM NÍVEL MUNDIAL:** ocorre na primeira vez em que um produto ou processo novo ou aprimorado é implantado. (OECD, opus cit.)

**INOVAÇÃO DE PROCESSO E PRODUTO TECNOLÓGICO EM NÍVEL DE EMPRESA:** ocorre quando é implantado um novo produto ou processo que seja tecnologicamente novo para a unidade em questão, mas que já tenha sido implantado em outras empresas e setores industriais. (OECD, opus cit.)

(3) à sua dimensão (radical ou incremental):

**INOVAÇÃO INCREMENTAL:** É a introdução de qualquer tipo de melhoria em um produto, processo ou organização da produção dentro de uma empresa, sem alteração na estrutura industrial.

**INOVAÇÃO RADICAL:** É a introdução de um novo produto, processo ou forma de organização da produção inteiramente nova. Este tipo de inovação pode representar uma ruptura estrutural com o padrão tecnoló-

---

<sup>1</sup> <http://www.finep.gov.br/biblioteca/glossario>, acesso em setembro/2017



gico anterior, originando novas indústrias, setores ou mercados. (LEMOS C., opus cit.)

Como é facilmente percebido, não existe uma definição oficial para tal termo. Diante dessa falta, o escopo do que poderia ser considerado inovação pode ser dilatado e, desse modo, considerar toda e qualquer alteração pós-registro. Isso, certamente, criaria um perigoso precedente para isentar de avaliação todas as alterações pós-registro, o que significa oferecer produtos sem prévia análise sobre eficácia e toxicidade.

É importante, assim, enfatizar que o texto proposto é, de fato, vago e pode dar margem à interpretação de inovação tecnológica de quase qualquer mudança pós-registro.

De fato, é desejável que produtos já registrados passem por melhorias em suas formulações, tornando os produtos melhores em vários aspectos (mais estáveis, mais palatáveis etc.). Entretanto, é importante ressaltar que mudanças na composição de medicamentos, ainda que somente nos componentes inativos, também, podem alterar o comportamento do produto de forma indesejável até mesmo representar risco sanitário.

Existem inúmeros exemplos de incompatibilidade entre excipientes – substância farmacologicamente inativa, usada como veículo para o princípio ativo – e determinados princípios ativos, com impacto deletério sobre a estabilidade do produto.

Pode-se citar o exemplo da pregabalina, fármaco que apresenta incompatibilidade potencial com açúcares redutores, como, por exemplo, a glicose ou a lactose.

A lactose é um excipiente muito comum para uso, tanto em comprimidos como em cápsulas, sendo um diluente de baixo custo utilizado em diversos produtos. Assim, se por falha no desenvolvimento do produto, houver a proposta de uma formulação contendo pregabalina e lactose, o medicamento pode apresentar problemas de estabilidade.



Como esse problema só seria detectado em um estudo de estabilidade, que demora cerca de seis meses para apresentar resultado, a aprovação automática de um produto, nessas condições, poderia expor a população a um medicamento incapaz de assegurar a concentração correta do princípio ativo e que, portanto, não teria a eficácia terapêutica esperada. Isso pode ocorrer com muitos outros medicamentos, como, por exemplo, a fluoxetina (um antidepressivo) e o norfloxacino (um antibiótico).

Da mesma forma que a estabilidade, muitos excipientes podem influenciar na liberação do princípio ativo a partir da forma farmacêutica, ou então na motilidade intestinal. É o caso do sorbitol, excipiente que reconhecidamente altera a motilidade intestinal e pode impactar na absorção do princípio ativo.

Assim, ainda que em nome de uma melhoria tecnológica, a presença ou a ausência do sorbitol impactam, de maneira oposta, a velocidade de liberação de um mesmo princípio ativo, o qual pode não fazer efeito (por não ser absorvido adequadamente), ou produzir toxicidade (no caso de liberação rápida). Isso reforça a necessidade de se analisar alterações pós-registro de medicamentos de baixo índice terapêutico, como os anticonvulsivantes carbamazepina e ácido valproico, dos quais uma pequena variação de concentração no sangue, pode ocasionar, desde ineficácia terapêutica, até efeitos tóxicos graves ao paciente.

Já para os fármacos de baixo índice terapêutico, tais como a carbamazepina e o ácido valproico, uma pequena variação em sua concentração plasmática pode ocasionar efeitos tóxicos muito significativos e até mesmo irreversíveis. Digamos, a título exemplificativo, que se trata de uma mudança de formulação em produto já registrado, tem-se um cenário em que o paciente utilizava o produto regularmente e passa a ter problemas após utilizar um lote modificado, o que seria não somente uma ameaça à sua vida, mas também à confiabilidade do paciente e dos médicos nos medicamentos em geral.

Nota-se ainda que, em um cenário de aprovação sem análise de mudanças pós registro relacionadas à formulação, será muito mais difícil de se detectar se problemas eventuais como esse são devidos a problemas de qualidade do produto ou a mudanças pós registro mal avaliadas.



Dessa análise, depreende-se que os citados exemplos confirmam a importância da análise pós-registro das modificações executadas na formulação dos medicamentos.

Quanto às mudanças nas embalagens, observa-se que, também nesse ponto, o PLS é vago, pois não explicita a que tipo de alteração se refere.

A esse respeito, vale esclarecer que até mesmo as mudanças da composição ou do tamanho das embalagens dos medicamentos podem ter impacto significativo na sua estabilidade. Isso porque a permeabilidade à luz e a componentes presentes no ar (umidade e oxigênio) pode variar conforme o material que compõe a embalagem. Desse modo, um tipo diferente de plástico pode, ao mesmo tempo, ser menos permeável à umidade, mas ser mais permeável ao oxigênio e à luz e, conseqüentemente, um mesmo tipo de embalagem pode ser adequado para um medicamento, mas impactar negativamente a qualidade de outro.

Conclui-se que, em determinadas situações, seria bastante temerário autorizar a execução de mudanças nas embalagens de medicamentos sem a prévia avaliação da autoridade sanitária.

Ainda quanto às mudanças pós-registro, existe também um aspecto prático a ser considerado: a ANVISA é, frequentemente, questionada por consumidores ou farmacêuticos sobre a regularidade do registro de determinados produtos, por eles terem mudado sua cor, sua forma, seu tamanho ou seu tipo de embalagem. A título ilustrativo, nos últimos 12 meses (fonte: ANVISA), mais de 2.000 questionamentos foram respondidos pelo sistema Anvisa@tende.

Quando as mudanças são avaliadas, listadas e aprovadas pela Agência, o questionamento é passível de ser respondido e o consumidor pode ter certeza da regularidade do seu produto. Do mesmo modo, quando não há alteração aprovada pela Agência, é possível responder que o produto não está regularizado dessa forma, possibilitando ao consumidor saber que se trata de produto irregular ou até mesmo falsificado.

Já na aprovação automática de mudanças de composição do medicamento ou na sua embalagem, a ANVISA pode perder a rastreabi-



lidade dessas alterações, ficando impedida de dar resposta satisfatória aos consumidores e profissionais da saúde sobre a regularidade dos produtos e perdendo uma importante via de detecção de produtos irregulares ou falsificados – especialmente se essa modificação não configurar mudança pós-registro.

Além disso, verifica-se que a iniciativa contradiz sua própria justificção, pois evoca o problema da demora da concessão de registro, mas pretende agilizar apenas procedimentos pós-registro.

Vale, ainda, ressaltar que com a publicação da Lei nº 13.411/2016, a ANVISA notou a necessidade de dar celeridade a seus processos de trabalho para atendimento aos novos prazos para concessão de pós-registro.

Com esse propósito, segundo a Anvisa, diversas estratégias foram desenvolvidas: (a) a elaboração de procedimentos operacionais padrão para estabelecimento de metas no setor e estipulação do tempo de análise para cada tipo de petição, (b) o agrupamento de petições de mesmo assunto ou empresa, para os expedientes relacionados a fármaco e (c) a publicação e fortalecimento da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, uma vez que a nova normativa de pós-registro prevê que mais assuntos de peticionamento considerados de baixo risco possam ser implementados pelas empresas sem avaliação prévia da ANVISA. Conforme a referida norma, 36 tipos de alterações pós-registro de baixo risco (52% de todas as alterações pós-registro) podem ser implementadas imediatamente, sem necessidade de avaliação prévia por esta Agência.

A esse respeito, deve-se informar que o protocolo de mudanças pós-registro já está regulamentado na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 73/2016, da Anvisa, cujo objetivo é:

classificar as mudanças pós-registro de medicamentos, estabelecer os critérios e a documentação mínima necessária, prever responsabilidades diretas das empresas e estabelecer o procedimento simplificado de mudanças pós-registro de implementação imediata de acordo com a classificação da mudança estabelecida neste regulamento, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.





Enquanto o projeto em comento prevê duas circunstâncias para isentar as empresas de solicitarem o procedimento, a Anvisa, no Anexo I da referida RDC nº 73/2016, enumera todas as doze possíveis alterações nos produtos farmacêuticos já registrados.

Diante das várias possibilidades que ensejam procedimento de mudança pós-registro, e considerando que o PLS prevê isenção da análise de mudanças de produtos prevista em apenas duas circunstâncias (mudanças nas embalagens dos produtos e nas composições dos medicamentos), depreende-se que as medidas propostas provavelmente terão impacto muito pequeno sobre a celeridade dos processos no âmbito da Anvisa.

Além disso, deve-se ressaltar que a RDC nº 73/2016, revogou norma prévia da própria Anvisa, que disciplinava o assunto (a RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009), para flexibilizar as exigências documentais e conferir maior agilidade aos processos de alteração pós-registro.

Essa resolução passou a prever modificações pós-registro de “implementação imediata”, ou seja, as que não requerem aprovação prévia da Agência, embora não sejam imunes à análise, a qualquer tempo, da documentação exigida. Nessas circunstâncias, as alterações submetem-se a procedimento simplificado de análise e sua efetivação pode ocorrer sem análise prévia da Anvisa.

Ainda segundo essa norma, são de “implementação imediata” algumas modificações nas embalagens dos medicamentos como “mudança menor da forma e dimensões da embalagem primária”; “mudança de parte da embalagem primária sem contato com o medicamento”; “mudança relacionada ao material inerte”, entre outras.

No que tange às modificações da composição dos produtos, a RDC da Anvisa, também, prevê modificações de “implementação imediata” como, por exemplo, “alteração ou inclusão de impressão com tinta” ou “mudança menor de excipientes” nas formas farmacêuticas em solução, semissólidas e sólidas.

Naturalmente, como mencionamos anteriormente, mudanças significativas de composição, em geral, devem ser examinadas previamente



pelo órgão de vigilância sanitária, ainda mais quando se trata de alterações motivadas por “inovações científicas”, ocasião em que se deve analisar os estudos que atestam a segurança e eficácia na implementação de tais aprimoramentos.

Portanto, há de se considerar que o Estado brasileiro, seguindo o comando constitucional, tem de atuar visando à proteção da saúde da população. A sociedade jamais será beneficiada por medida que, valendo-se do argumento de aumentar a oferta de medicamentos, assim o faça sem que esses produtos tenham a devida certificação de sua qualidade, eficácia e segurança, requisitos indispensáveis para sua oferta à população.

Em relação ao objetivo do projeto de eliminar os “entraves burocráticos” da Anvisa, deve-se alertar que é um equívoco caracterizar

como tais os processos de avaliação dos documentos requeridos para executar as alterações pós-registro. Além de exigir corpo técnico especializado para analisá-las, essas alterações, de modo algum, devem ser deferidas de maneira cartorial.

Por fim, é importante ressaltar que protocolos administrativos de agências de vigilância sanitária de países desenvolvidos, como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), também, não preveem deferimento imediato e automático de todas as mudanças pós-registro de medicamentos. Esses órgãos escalonam as mudanças conforme o seu risco, não deferindo, sem análise prévia, grande parte das solicitações de alteração pós-registro da formulação ou da embalagem.

### III – VOTO



Em vista do exposto, o voto é pela **rejeição** do Projeto de Lei do Senado nº 34, de 2017.

Sala da Comissão,

, Presidente

, Relator

