

O descompasso regulatório: uma análise comparativa das aprovações aceleradas do FDA e suas implicações no sistema de saúde brasileiro

Marcus Carvalho Borin^{1,2,3}, Silvana Marcia Bruschi Kelles^{1,2}, Clarice Alegre Petramale⁴, Daniel Pitchon dos Reis¹, Paulo Estevão Franco Braga¹, Lélia Maria de Almeida Carvalho^{1,2}, Sergio Adriano Loureiro Bersan², Mariana Michel Barbosa^{1,5}

¹ Unimed-BH; ² Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC Minas; ³ Universidade Federal de Minas Gerais; ⁴ Unimed Brasil; ⁵ Camara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

1º Lugar Congresso SBAM 2025

RESUMO

A via de Aprovação Acelerada (AA) da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA permite o acesso precoce a terapias para atender condições que ameaçam a vida, ou que não apresentam alternativas terapêuticas. Com base em estudos em fase inicial ou que avaliam desfechos substitutos, essa aprovação acelerada acarreta um risco considerável de falha, com 12,8% das indicações (43 de 336) sendo eventualmente retiradas após os ensaios clínico confirmatórios não validarem o benefício clínico. Este estudo objetivou identificar e quantificar o desalinhamento regulatório dessas retiradas dentro do sistema de saúde tripartite do Brasil (ANVISA, CONITEC e ANS). Utilizando uma análise comparativa e transversal de bancos de dados públicos, rastreamos o status regulatório e de reembolso das 43 indicações já retiradas pela FDA entre os anos de 1996 e 2024. Os resultados revelam um descompasso sistêmico: 9 (20,9%) dessas indicações permanecem ativamente aprovadas nas bulas da ANVISA. Além disso, 8 dessas 9 indicações continuam na lista de cobertura obrigatória do Rol da ANS (saúde suplementar), e 1 indicação (gefitinibe) recebeu recomendação favorável de incorporação pela CONITEC (SUS) mais de um ano após sua retirada de bula pela FDA. Essa discrepância expõe os pacientes brasileiros a terapias ineficazes e gera profundas ineficiências alocativas nos setores público e privado. Concluímos que o Brasil necessita transitar de um modelo regulatório passivo para um sistema proativo de vigilância pós-comercialização, com um mecanismo integrado de reavaliação entre ANVISA, CONITEC e ANS.

1. INTRODUÇÃO

A criação de vias regulatórias mais céleres representa uma das inovações mais significativas na supervisão farmacêutica moderna, projetada para preencher a lacuna entre terapias inovadoras e pacientes que enfrentam condições graves ou fatais. A agência regulatória dos EUA, a *Food and Drug Administration* (FDA), estabeleceu a via de Aprovação Acelerada (*Accelerated Approval* - AA) em 1992¹, formalizando um mecanismo para conceder acesso mais cedo ao mercado para medicamentos que abordam necessidades médicas não atendidas.²

Essa via altera fundamentalmente o paradigma tradicional de evidência científica. Em vez de exigir prova definitiva de benefício clínico, em médio ou longo prazo antes da aprovação regulatória, a via de AA permite a autorização com base em desfechos substitutos razoavelmente prováveis de prever o benefício clínico.³ O mecanismo acelerado não gera uma aprovação definitiva, mas estabelece um acordo condicional entre o regulador, o fabricante e o público. A garantia para esse acesso precoce é o desfecho substituto, uma medida como a redução do tamanho do tumor ou uma alteração em um valor laboratorial.⁴ A promessa vinculativa deste contrato é a exigência de que o fabricante conduza ensaios clínicos confirmatórios pós-aprovação para validar o benefício clínico em longo prazo, como melhorias na sobrevida global ou na qualidade de vida.²

Essa via tem sido instrumental em campos como oncologia e doenças infecciosas, onde os cenários de tratamento podem ser transformados por intervenções mais precoces.² No entanto, essa estrutura gera um tipo específico e significativo de risco regulatório: uma incerteza ligada ao tempo. A promessa inicial a partir do desfecho substituto aprovado nem sempre se traduz em benefício clínico significativo e confirmado. Um subconjunto de medicamentos aprovados por esta via é subsequentemente retirado do mercado devido a evidências confirmatórias insuficientes ou preocupações de segurança após os ensaios necessários falharem em demonstrar a sustentabilidade do benefício antecipado.² Isso não é uma anomalia infrequente; é um risco sistêmico e quantificável da própria via.

A análise da coorte de aprovações aceleradas pela FDA neste estudo identifica um tempo de espera crítico: a duração média desde a aprovação acelerada inicial de um

medicamento até sua subsequente retirada é de 7,35 anos.² Esse número define a janela de exposição não verificada, um período de anos durante o qual os sistemas de saúde, médicos e pacientes podem utilizar e pagar por terapias que, em última análise, se provam ineficazes ou, em alguns casos, prejudiciais.

Esse descompasso regulatório inicial, que é uma característica do sistema de aprovação acelerada da FDA, cria um efeito cascata global. Enquanto a FDA exige o acompanhamento pós-mercado para confirmação de eficácia, outras agências regulatórias nacionais adotam abordagens distintas. No Brasil, por exemplo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) possui um mecanismo proativo para lidar com essa incerteza: o registro condicional. Instituído pela RDC 205/2017, ele permite a aprovação de medicamentos com dados clínicos ainda não definitivos, mediante a assinatura de um Termo de Compromisso que obriga a empresa a entregar os resultados de estudos confirmatórios em um prazo definido. Contudo, quando essa via de registro condicional não é utilizada e uma aprovação padrão é concedida com base nos mesmos dados que geraram uma aprovação acelerada nos EUA, a ANVISA pode assumir uma postura mais reativa. Nesses casos, a agência tende a depender da iniciativa da própria indústria farmacêutica para solicitar alterações na bula ou a retirada de um produto, em vez de conduzir uma reavaliação sistemática. Essa variação na abordagem regulatória, ora proativa com o registro condicional, ora reativa na aprovação padrão, pode levar a um segundo descompasso, criando discrepâncias significativas na disponibilidade e nas indicações de medicamentos entre os países.

Para compreender as implicações das discrepâncias regulatórias internacionais, é essencial primeiro entender a estrutura única e funcionalmente compartimentada do sistema de saúde brasileiro. A governança da tecnologia em saúde no Brasil não é monolítica; pelo contrário, é uma estrutura tripartite e desacoplada, compartilhada por três “agências” distintas, cada uma com um mandato diferente, levando a resultados desacoplados, complexos e, por vezes, contraditórios.

A primeira entidade é a ANVISA, a Agência Regulatória Nacional De Vigilância Sanitária. A ANVISA funciona como a principal guardiã para a entrada no mercado, responsável pela aprovação, monitoramento e potencial retirada de medicamentos. Sua competência principal, definida pela Lei nº 9.782 de 1999, é a avaliação de qualidade, segurança e eficácia para o registro inicial.⁷ A aprovação da ANVISA resulta

na bula legalmente vinculativa, que especifica as indicações aprovadas para as quais um medicamento pode ser comercializado. No entanto, esta análise identifica que a postura operacional da ANVISA pode variar, alternando entre uma abordagem proativa e outra mais reativa. Embora a agência disponha de instrumentos como o registro condicional para gerenciar incertezas e exigir dados confirmatórios, em situações de registro padrão, ela tende a operar de forma mais dependente da iniciativa dos detentores da autorização de comercialização. Isso significa que, nesses casos, a agência frequentemente aguarda que os próprios patrocinadores solicitem alterações na bula ou a retirada de um produto do mercado, mesmo quando novas evidências internacionais sobre a eficácia ou segurança do medicamento já estão disponíveis.

A segunda entidade é a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde). A CONITEC atua como o órgão de ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde) para o Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Estabelecida pela Lei nº 12.401 de 2011, sua função é assessorar o Ministério da Saúde nas decisões de incorporação.⁸ Após um medicamento receber a aprovação da ANVISA, a CONITEC avalia sua custo-efetividade, impacto orçamentário e benefício clínico comparativo para fornecer recomendações para sua incorporação dentro do sistema público.⁹ Uma recomendação negativa da CONITEC normalmente restringe o acesso a um medicamento para a maioria da população brasileira que depende do SUS.

A terceira entidade é a ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), a reguladora do sistema de saúde privado (suplementar), que cobre aproximadamente 25% da população. A ANS determina a cobertura obrigatória para as operadoras de planos de saúde através de uma lista vinculativa conhecida como o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.¹⁰ É crucial destacar que as decisões da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) operam em uma via de mão única. De acordo com a Lei 14.307/22, qualquer tecnologia em saúde que obtenha recomendação positiva da CONITEC e seja incorporada ao SUS deve ser obrigatoriamente incluída no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS no prazo máximo de 60 dias. Contudo, o inverso não é verdadeiro: uma tecnologia pode ser rejeitada pela CONITEC para o SUS e, ainda assim, ser aprovada para inclusão no Rol da ANS, tornando sua cobertura compulsória para as operadoras de planos de saúde. Adicionalmente, para

medicamentos oncológicos infusionais, a inclusão no Rol da ANS torna-se automática após o registro na ANVISA, devido a uma determinação legal que acelera o acesso a essas terapias.¹¹

Essa estrutura desacoplada cria o desafio central. As decisões das três agências não estão automaticamente ligadas. Um medicamento pode ser simultaneamente legal (ANVISA), considerado não custo-efetivo (CONITEC) e, ainda assim, ser de cobertura obrigatória na saúde suplementar que pode criar um vácuo regulatório. Quando um regulador estrangeiro como a FDA retira a indicação de um medicamento, o sinal chega ao Brasil, mas nenhuma agência tem o mandato claro ou o mecanismo para agir de forma rápida e abrangente. A aprovação da ANVISA, pré-requisito para as outras¹², pode permanecer ativa devido à inação do patrocinador. A atuação da CONITEC, em sua essência, é focada na incorporação de novas tecnologias, com um histórico de desincorporações muito limitado, em parte devido às complexidades políticas de remover um benefício já concedido. Por outro lado, o Rol da ANS funciona como uma lista de cobertura mínima obrigatória, cuja atualização depende tanto do registro na ANVISA quanto, em via única, das decisões positivas da CONITEC. No entanto, como já falado, a recíproca não é verdadeira, e a ANS pode incluir tecnologias não aprovadas pela comissão do SUS. Essa lacuna estrutural, onde os processos de avaliação não são espelhados e a desincorporação é rara, é um dos principais facilitadores das discrepâncias regulatórias que este estudo revela.¹³

A retirada de uma autorização de comercialização pelo FDA nos EUA não aciona um gatilho para a reavaliação automática pela ANVISA no Brasil. Na prática, qualquer ação subsequente, como a alteração de bula ou o cancelamento do registro, ocorre majoritariamente por iniciativa da própria empresa detentora do registro. Essa dinâmica cria uma dependência crítica do patrocinador para manter a conformidade regulatória do produto no país. Consequentemente, como tanto a CONITEC (para o SUS) quanto a ANS (para a saúde suplementar) utilizam o registro válido na ANVISA como pré-requisito fundamental para a incorporação e cobertura de medicamentos, a tecnologia permanece oficialmente disponível e financiada. Uma vez que o monitoramento sistemático de tecnologias já incorporadas não é uma prática rotineira e a desincorporação é um processo raro e complexo, o sistema pode continuar a financiar terapias por tempo indeterminado, mesmo após estudos confirmatórios falharem em demonstrar o benefício clínico que justificou sua aprovação inicial.^{12,13}

Este artigo apresenta uma análise comparativa abrangente das decisões regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) entre os Estados Unidos e o Brasil. O objetivo central é identificar e quantificar o desalinhamento regulatório face às evidências científicas, para medicamentos retirados do programa de AA da FDA e explorar seu status correspondente dentro do sistema de saúde fragmentado do Brasil, abrangendo ANVISA (aprovação regulatória), CONITEC (ATS pública) e ANS (ATS privado). A análise busca iluminar as profundas implicações desse descompasso regulatório para a segurança do paciente, eficiência econômica e alocação racional de recursos de saúde no Brasil.

2. MÉTODOS

Este estudo empregou uma análise comparativa e transversal de bancos de dados públicos regulatórios e de ATS para identificar e quantificar discrepâncias entre as decisões dos sistemas de saúde dos EUA e do Brasil.¹⁴

A coorte de dados inicial foi construída recuperando sistematicamente todos os medicamentos e indicações que receberam Aprovação Acelerada pela FDA dos EUA, conforme documentado no repositório publicamente disponível da agência.² Os dados foram extraídos em 7 de novembro de 2024. Cada indicação de AA foi categorizada de acordo com seu status regulatório definitivo da FDA.

- *Benefício Clínico Verificado* - Indicações que demonstraram com sucesso benefício clínico em ensaios confirmatórios, levando à conversão para aprovação tradicional completa da FDA.
- *Em Andamento* - Indicações para as quais os ensaios confirmatórios ainda estão em andamento para estabelecer o benefício clínico.
- *Retirado* - Indicações que foram retiradas do mercado, tipicamente devido a ensaios confirmatórios que falharam em verificar o benefício clínico antecipado, preocupações de segurança, ou falha do patrocinador em conduzir os ensaios exigidos.
- *Outro* - Um pequeno subconjunto de indicações com circunstâncias únicas,

como modificações significativas no rótulo que não se enquadram nas outras categorias.

A decisão metodológica mais crítica nesta análise foi a seleção da indicação do medicamento como a unidade de análise, em vez do medicamento em si. Essa precisão é essencial porque um único medicamento (por exemplo, *pembrolizumabe*) pode ter numerosas indicações, algumas das quais com benefícios comprovados à luz da evidência científica de boa qualidade, enquanto outras, com estudos preliminares podem ser retiradas face a novos resultados obtidos de estudos confirmatórios. Uma agência regulatória não retira o *medicamento* em tais casos, mas sim a *indicação* específica que falhou na confirmação.¹⁶ Qualquer análise no nível do medicamento seria, portanto, imprecisa e enganosa.

Após a identificação da coorte completa de AA da FDA, a análise focou na sub-coorte de indicações categorizadas como “Retirado”. Para esta coorte específica, foi conduzida uma análise estruturada de rastreamento e comparação usando três bancos de dados públicos brasileiros para avaliar o status e a acessibilidade do medicamento nos setores de saúde público (SUS) e privado (suplementar).

1. **ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).** O Bulário Eletrônico oficial da agência foi sistematicamente pesquisado para verificar o status de aprovação de cada medicamento e determinar se a indicação exata retirada pela FDA permanecia ativa na bula brasileira atual em novembro de 2024.¹⁷
2. **CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS).** Os relatórios públicos de ATS da comissão e o banco de dados de recomendações foram revisados para avaliar a disponibilidade de cada medicamento e o status da recomendação (por exemplo, favorável, desfavorável, não avaliado) para a indicação especificada dentro do SUS.¹⁸
3. **ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar).** As listas do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (primariamente a Resolução Normativa 465 e suas atualizações, incluindo Anexos I e II) foram analisadas para investigar a acessibilidade de cada medicamento e determinar se a indicação estava incluída para cobertura privada obrigatória sob as diretrizes da ANS.¹¹

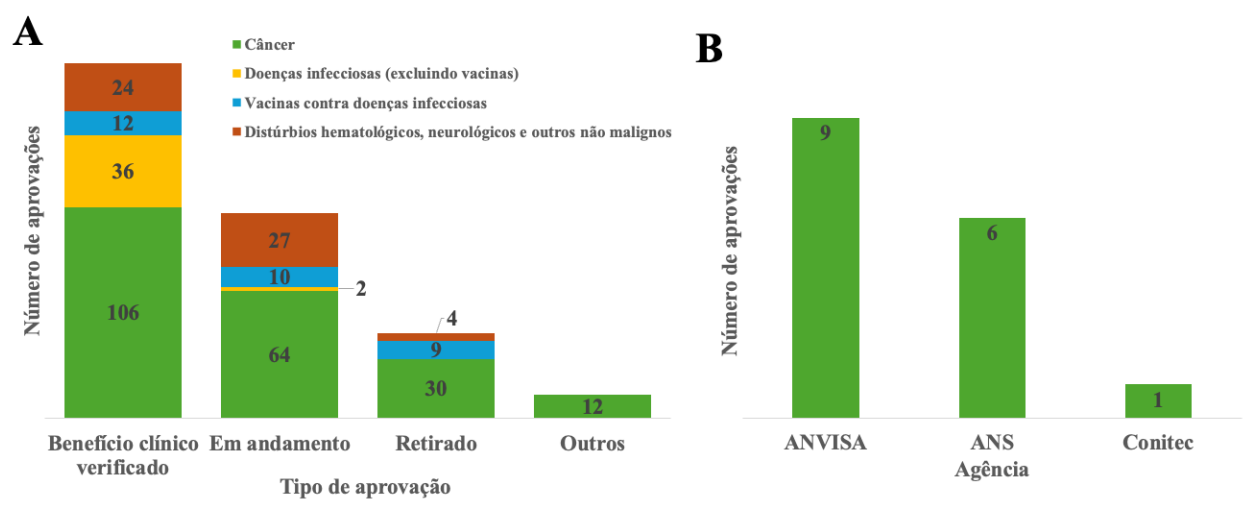
Os desfechos primários da análise foram estatísticas descritivas quantificando o número e a proporção de indicações retiradas pela FDA que permaneciam ativamente aprovadas pela ANVISA, e seu subsequente status de ATS e reembolso dentro dos quadros da CONITEC e da ANS.

3. RESULTADOS

3.1. Visão Geral da Coorte de Aprovação Acelerada da FDA

A análise do repositório da FDA² identificou um total de 336 indicações únicas (correspondendo a 230 medicamentos distintos) que receberam Aprovação Acelerada entre os anos de 1996 e 2024. Conforme detalhado na **Tabela 1** e **Figura 1A**, dessas 336 indicações, a maioria (178, ou 53%) completou com sucesso os ensaios confirmatórios e alcançou “Benefício Clínico Verificado”, convertendo-se para a aprovação completa definitiva da FDA. Em novembro de 2024, 103 indicações (30,7%) foram classificadas como “Em Andamento”, com ensaios confirmatórios ainda em progresso. Uma pequena fração, 12 indicações (3,6%), foi classificada como “Outro”.

Figura 1: Status das aprovações aceleradas da FDA nos EUA (A) e desfecho regulatório no Brasil das indicações retiradas (B).



Fonte: Elaboração do autor

Significativamente, 43 indicações (12,8%) foram "Retiradas" do mercado dos EUA. Esse percentual de 12,8% representa o risco sistêmico quantificado da via de AA; é a "taxa de falha conhecida" onde a promessa inicial de um desfecho substituto ou ainda não completamente avaliado falha em se traduzir em um benefício de longo prazo verificado. Esse risco não é distribuído uniformemente pelas áreas terapêuticas. A oncologia é o campo dominante, respondendo por 212 das 336 (63%) indicações totais de AA e 30 das 43 (70%) retiradas totais.

Essa coorte de 43 indicações retiradas tornou-se o foco da análise comparativa. O tempo médio desde a AA inicial da FDA até a data de retirada para essas indicações foi de 7,35 anos, confirmando uma substancial janela de exposição não verificada mesmo dentro do sistema dos EUA.

Tabela 1: Indicações de Aprovação Acelerada da FDA por Status e Área Terapêutica (nos anos de 1996-2024)

Área Terapêutica	Em Andamento (n=103)	Outro (n=12)	Benefício Clínico Verificado (n=178)	Retirado (n=43)	Total (N=336)
Câncer	64	12	106	30	212
Doença Infecciosa (excl. vacinas)	2	0	36	0	38
Vacinas para Doenças Infecciosas	10	0	12	9	31
Indicações de Doenças Hematológicas/ Neurológicas Não Malignas e Outras	27	0	24	4	55
Total	103 (30,7%)	12 (3,6%)	178 (53,0%)	43 (12,8%)	336 (100%)

Fonte: Elaboração do autor. Dados derivados da análise do repositório da FDA.

3.2. Discrepância Regulatória no Brasil

A descoberta central deste estudo emerge do cruzamento dessas 43 indicações retiradas com o banco de dados regulatório brasileiro. A análise revela uma discrepância regulatória significativa:

- Das 43 indicações retiradas pela FDA, 9 indicações (20,9%) permanecem aprovadas e estão listadas na *bula* ativa no Brasil, segundo a ANVISA.
- Essas 9 indicações persistentes correspondem a 6 medicamentos distintos.

Essa taxa de discrepância de 20,9% é a medida quantitativa do descompasso regulatório ou da não resposta sistêmica do Brasil. Isso significa que, para um quinto das indicações comprovadamente ineficazes ou prejudiciais pelo processo confirmatório da FDA, o sistema brasileiro falhou em atualizar seu quadro regulatório.

As datas de retirada revelam dois padrões distintos de falha sistêmica no Brasil. Os casos de AVASTIN® (2011) e IRESSA® (2012) representam "fósseis regulatórios", indicações que permaneceram na bula brasileira por mais de uma década após a retirada da FDA. As outras sete indicações, retiradas entre 2021 e 2023, representam uma falha aguda e moderna do sistema brasileiro em reagir a evidências internacionais novas e emergentes. A **Tabela 2** fornece um resumo dessas 9 indicações discrepantes e as razões oficiais para sua retirada pela FDA.

Tabela 2: Detalhamento das Indicações Retiradas pela FDA com Registro Ativo no Brasil (ANVISA) em novembro de 2024.

Medicamento (Genérico)	Indicação	Data AA (FDA)	Data Retirada (FDA)	Razão para Retirada (FDA)
AVASTIN® (bevacizumabe)	Câncer de mama metastático (mBC), 1ª linha	Fev 2008	Nov 2011	Falha em demonstrar benefício em Sobrevida Global (SG) ou Qualidade de Vida (QoL); riscos > benefícios. ²³
IMBRUVICA® (ibrutinibe)	Linfoma de Células do Manto (LCM), 2ª linha	Nov 2013	Maio 2023	Ensaio confirmatório (SHINE) falhou em demonstrar eficácia suficiente. ²⁶
IMBRUVICA® (ibrutinibe)	Linfoma de Zona Marginal (LZM), 2ª linha	Jan 2017	Maio 2023	Ensaio confirmatório (SELENE) falhou em atingir o desfecho primário (SLP). ²⁶
IRESSA® (gefitinibe)	Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)	Maio 2003	Abr 2012	Ensaio confirmatório falharam em demonstrar benefício de sobrevida. ²⁹
KEYTRUDA® (pembrolizumabe)	Câncer gástrico, 2ª linha+	Set 2017	Fev 2022	Ensaio confirmatório (KEYNOTE-061) falhou em demonstrar benefício de SG. ¹⁶
OPDIVO® (nivolumabe)	Carcinoma hepatocelular (CHC), 2ª linha	Set 2017	Jul 2021	Ensaio confirmatório (CheckMate-459) falhou em demonstrar benefício de SG vs. sorafenibe. ³²
TECENTRIQ® (atezolizumabe)	Câncer de mama triplo negativo (TNBC)	Ago 2019	Jun 2021	Ensaio confirmatório (IMpassion131) falhou em atingir o desfecho primário (SLP). ³⁴
TECENTRIQ® (atezolizumabe)	Carcinoma urotelial (CU), 2ª linha	Maio 2016	Abr 2021	Ensaio confirmatório (IMvigor211) falhou em demonstrar benefício de SG vs. quimioterapia. ³⁵
TECENTRIQ® (atezolizumabe)	CU, 1ª linha (inelegível à cisplatina)	Abr 2017	Dez 2022	Ensaio confirmatório (IMvigor130) falhou em atingir o desfecho primário (SG). ³⁶

Fonte: Elaboração do autor. Dados compilados da análise deste estudo.

3.3. Status de ATS e Cobertura obrigatória no Brasil

A análise do status de ATS e reembolso dessas 9 indicações discrepantes revelou mais desalinhamentos dentro do sistema brasileiro, conforme resumido na **Figura 1B**. No sistema público, a indicação de IRESSA® (*gefitinibe*), retirada pela FDA em abril de 2012, foi encontrada com uma recomendação "Favorável" à incorporação pela CONITEC. Para o sistema privado, a análise do *Rol de Procedimentos* da ANS revelou que 8 das 9 indicações retiradas pela FDA permanecem na lista de cobertura

obrigatória para as operadoras de planos de saúde. A **Tabela 3** detalha o status da ANVISA, CONITEC e ANS para todas as 9 indicações.

Tabela 3: Status de ATS e Reembolso de Indicações Retiradas no Brasil

Medicamento (Genérico)	Indicação Retirada	Status ANVISA	Recomendação Conitec (SUS)	Status Cobertura Rol (ANS)
AVASTIN® (bevacizumabe)	mBC, 1ª linha	Ativa	Não Avaliado*	Não listado*
IMBRUVICA® (ibrutinibe)	LCM, 2ª linha	Ativa	Não Avaliado*	Cobertura Obrigatória
IMBRUVICA® (ibrutinibe)	LZM, 2ª linha	Ativa	Não Avaliado*	Cobertura Obrigatória
Iressa® (gefitinibe)	CPNPC	Ativa	Favorável	Cobertura Obrigatória
KEYTRUDA® (pembrolizumabe)	Câncer gástrico, 2ª linha+	Ativa	Não Avaliado*	Cobertura Obrigatória
OPDIVO® (nivolumabe)	CHC, 2ª linha	Ativa	Não Avaliado*	Cobertura Obrigatória
TECENTRIQ® (atezolizumabe)	TNBC	Ativa	Não Avaliado*	Cobertura Obrigatória
TECENTRIQ® (atezolizumabe)	CU, 2ª linha	Ativa	Não Avaliado*	Cobertura Obrigatória
TECENTRIQ® (atezolizumabe)	CU, 1ª linha (inelegível à cisplatina)	Ativa	Não Avaliado*	Cobertura Obrigatória

*Os status "Não Avaliado" ou "Não Listado" baseiam-se na análise dos bancos de dados públicos de ATS e reembolso. Esta análise identificou a recomendação "Favorável" para IRESSA® e o status de "Cobertura Obrigatória" para oito das indicações retiradas.

Fonte: Elaboração do autor

4. DISCUSSÃO

A persistência das nove indicações cientificamente invalidadas, identificadas neste estudo, transcende uma mera inconsistência burocrática, acarretando consequências profundas para o sistema de saúde brasileiro.

A implicação mais imediata recai sobre a segurança do paciente. A manutenção do status ativo na bula da ANVISA fornece um endosso legal que influencia a prescrição. O caso da indicação de AVASTIN® para câncer de mama metastático, por exemplo, permaneceu na bula brasileira²¹ por mais de uma década após a FDA concluir, em 2011, que seus riscos superavam os benefícios.²³ Isso ilustra um dilema clínico onde pacientes podem ser expostos a terapias com benefício não verificado ou, em alguns casos, serem ativamente prejudicados.

Adicionalmente, a persistência dessas indicações gera uma significativa ineficiência alocativa de recursos para o setor público. O recurso gasto pelo SUS em uma terapia que falhou em seus ensaios confirmatórios representa um custo de oportunidade, redirecionando fundos de intervenções com maior valor comprovado em um sistema de recursos restritos.⁴⁰ Tal situação é exemplificada por um dos achados do estudo, onde uma indicação oncológica retirada por agência internacional em 2012 (IRESSA®/*gefitinibe*)³⁰, por falhar em demonstrar benefício de sobrevida, recebeu uma recomendação favorável à incorporação pela CONITEC.³⁷ Tal achado sugere um de dois cenários processuais. O primeiro é que (a) a avaliação da CONITEC antecedeu a retirada de 2012 e inexistia um mecanismo de reavaliação periódica, ou (b) a avaliação foi posterior, indicando uma lacuna na síntese de evidências regulatórias internacionais. Os dados confirmam o cenário (b), pois a retirada da FDA ocorreu em abril de 2012³⁰ e a portaria de incorporação da CONITEC foi publicada em novembro de 2013.³⁷ Ambos os cenários apontam para a necessidade de fortalecer as capacidades de reavaliação dinâmica.

As implicações econômicas são talvez mais drasticamente ilustradas no setor de saúde privado. O achado de que oito das nove indicações retiradas permanecem na lista de cobertura obrigatória da ANS revela uma incongruência estrutural. O Rol da ANS, embora concebido como um pacote de cobertura mínima, funciona, neste contexto, como um mandato de cobertura obrigatória para terapias ineficazes. Dado que a bula da ANVISA permanece ativa e a indicação consta no Rol (muitas vezes pela aprovação completa da ANVISA)¹², a operadora de plano de saúde é legalmente compelida a financiar a terapia, mesmo ciente da evidência científica disponível. Mesmo nos casos em que a cobertura não está explícita no Rol, decisões judiciais recentes (como a do STF na ADI 7265) que definem critérios para cobertura *fora do Rol* ainda utilizam o registro na ANVISA como um critério fundamental.¹³ Isso impõe um ônus financeiro direto e evitável ao sistema suplementar, impulsionado pela inação regulatória.

Essas discrepâncias são artefatos de um quadro regulatório e de ATS que opera de forma compartimentada e, em grande medida, reativa, dependendo da iniciativa dos detentores dos direitos de comercialização dos medicamentos. A longa persistência de indicações retiradas em 2011 e 2012 demonstra que um modelo dependente do detentor de registro é insuficiente para gerenciar as complexidades das aprovações

condicionais modernas. Os achados apontam para a necessidade de reformas, notadamente a implementação de mecanismos regulatórios que permitam a revisão e eventual retirada de indicações com base em reavaliações periódicas. Isso exigiria uma mudança de postura da ANVISA para consolidação da vigilância pós-comercialização, focada não apenas em eventos adversos, mas na reavaliação da eficácia.

Para endereçar a lacuna regulatória entre as agências que atuam de forma independente e não relacionadas, o Brasil deve considerar a intensificação do alinhamento com decisões regulatórias internacionais para aprovações condicionais. A retirada de uma indicação de AA por um regulador de referência (FDA ou EMA) deveria servir como um gatilho automático para uma reavaliação obrigatória, rápida e integrada pela ANVISA, CONITEC e ANS. Tal mecanismo romperia a dependência da indústria e unificaria os silos decisórios, fornecendo um caminho claro para remover indicações invalidadas da bula, do SUS e do Rol simultaneamente. Esta abordagem de dependência regulatória reversa seria uma extensão lógica das políticas que a ANVISA já implementou recentemente para *acelerar aprovações* com base na confiança em Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREEs).

As nove indicações persistentes são, portanto, um estudo de caso sobre as consequências de um sistema nacional carecer das capacidades dinâmicas de reavaliação para gerenciar o risco inerente às aprovações aceleradas.

5. CONCLUSÕES

A via de Aprovação Acelerada da FDA é uma ferramenta essencial para agilizar o acesso a terapias, mas sua dependência de desfechos substitutos acarreta um risco quantificável, com quase 13% das indicações sendo eventualmente retiradas após falha nos ensaios confirmatórios. Este estudo demonstra um desalinhamento regulatório significativo entre os EUA e o Brasil, onde 21% dessas indicações retiradas pela FDA permanecem ativamente aprovadas no mercado brasileiro.

Essa discrepância não é um simples atraso administrativo, mas uma falha sistêmica com consequências intangíveis. Ela expõe os pacientes brasileiros a terapias que se

provaram ineficazes ou com perfil de risco-benefício desfavorável. Adicionalmente, cria profundas ineficiências de recursos, tanto no sistema público (SUS), que pode manter recomendações favoráveis para terapias invalidadas, quanto no sistema privado (ANS), que é legalmente obrigado a manter a cobertura obrigatória para a maioria dessas indicações.

Esses achados destacam a necessidade urgente de o Brasil evoluir seu modelo regulatório, superando a atual dependência da iniciativa dos detentores de registro e a fragmentação entre suas agências. Uma solução robusta exige a implementação de um sistema de vigilância pós-comercialização que seja proativo e fundamentado em evidências. Isso implica desenvolver um mecanismo formal para a internalização de sinais regulatórios internacionais, como a retirada de uma aprovação pelo FDA, e, crucialmente, criar um gatilho de reavaliação integrada. Esse gatilho garantiria que, diante de novas evidências críticas, o status de um medicamento fosse reavaliado de forma coordenada e quase simultânea pela ANVISA, CONITEC e ANS, assegurando coerência desde o registro sanitário até a cobertura e o financiamento no sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

1. ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration (FDA). **A History of the FDA and Drug Regulation in the United States**. Silver Spring, MD: FDA, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approval-program>. Acesso em: 17 nov. 2025.
2. ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration (FDA). **Accelerated Approval**. Silver Spring, MD: FDA, 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>. Acesso em: 17 nov. 2025.
3. ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration (FDA). **Accelerated Approval Program**. Silver Spring, MD: FDA, 2025. [Atualizado em 21 ago. 2025]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approval-program>. Acesso em: 17 nov. 2025.
4. FLEMING, T. R. Surrogate Endpoints And FDA's Accelerated Approval Process. **Health Affairs**, v. 24, n. 1, p. 67-78, jan. 2005. DOI: 10.1377/hlthaff.24.1.67.
5. ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration (FDA). **Ongoing Cancer Accelerated Approvals**. Silver Spring, MD: FDA, 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/ongoing-cancer-accelerated-approvals>. Acesso em: 17 nov. 2025.
6. Alipour S, Nadimi Parashkouhi S, Mojahedian M, Abbasian H. Assessing drug lag in new drug approvals by the Iran Food and Drug Administration compared to the U.S. FDA, EMA, and PMDA: A 20-year analysis (2001–2021). *Medicine*. 21 de junho de 2024;103(25):e38142.
7. BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1999/lei-9782-26-janeiro-1999-344896->

- [publicacaooriginal-1-pl.html](#). Acesso em: 17 nov. 2025.
8. BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 abr. 2011.
 9. BRASIL. Ministério da Saúde. Conitec. **Conheça a Conitec**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, . Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/a-comissao/conheca-a-conitec>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 10. BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). **Atualização do Rol de Procedimentos**. Brasília, DF: ANS, . Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 11. BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). **Resolução Normativa - RN Nº 465, de 24 de fevereiro de 2021**. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde [...]. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 25 fev. 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2021/res0465_02_03_2021.html. Acesso em: 17 nov. 2025.
 12. Contó M, Bonan L. Arcabouço legal da incorporação e acesso a dispositivos médicos no Brasil: estrutura, tipos de avaliação e oportunidades para avanços. *JBES*. 20 de dezembro de 2020;12(3):213–25.
 13. BRASIL. Supremo Tribunal Federal (STF). **STF fixa critérios para que planos de saúde cubram tratamentos fora da lista da ANS**. Notícias STF, Brasília, DF, 17 set. 2025. Disponível em: <https://noticias.stf.jus.br/postsnoticias/stf-fixa-criterios-para-que-planos-de-saude-cubram-tratamentos-fora-da-lista-da-ans/>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 14. Wasiullah Prof (Dr.) M, Yadav Prof (Dr.) P, Yadav S, Nishad R. “The Drug Approval Process: A Comparative Analysis between Global Regulatory Agencies”. *IJPRA*. fevereiro de 2025;10(2):2717–21.
 15. Edo K, Kawano M, Maeda H. Comparison of regulatory approval system for medicines in emergency among Japan, the United States, the United Kingdom, Europe, and China. Hoque A, organizador. *PLoS ONE*. 16 de setembro de 2024;19(9):e0309992.
 16. MERCK. **Merck Provides Update on KEYTRUDA® (pembrolizumab) Indication in Third-Line Gastric Cancer in the U.S.** Rahway, NJ: Merck, 2021. Disponível em: <https://www.merck.com/news/merck-provides-update-on-keytruda-pembrolizumab-indication-in-third-line-gastric-cancer-in-the-us/>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 17. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Consultas - Bulário Eletrônico**. Brasília, DF: ANVISA, . Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 18. BRASIL. Ministério da Saúde. Conitec. **Recomendações da Conitec**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, . Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 19. BRASIL. Ministério da Saúde. Conitec. **Painel de Recomendações da Conitec**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, . Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoia2NjNmMjAtNzU5Yy00YWVklTk5MjUtYTgxZDEzNDcwOGFjIiwidCI6IjIhNTU0YWQzLWI1MmltNDg2Mi1hMzZmLTg0ZDg5MWU1YzZwNSJ9>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 20. BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). **Anexo II - Diretrizes de Utilização (DUT) da RN 465/2021**. Brasília, DF: ANS, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN628.2025_RN629.2025.pdf/view. Acesso em: 17 nov. 2025.
 21. ROCHE. **Avastin® (bevacizumabe): Bula para Profissionais de Saúde**. São Paulo: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2025.. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/avastin/Avastin_Bula_de_Profissionais_da_Saude.pdf. Acesso em: 17 nov. 2025.
 22. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Aprovado medicamento para tratamento de câncer**. Brasília, DF: ANVISA, 11 fev. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/aprovado-medicamento-para-tratamento-de-cancer>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 23. COHEN, M. H.; SCHENK, L.; PAZIBUR, M. US Food and Drug Administration (FDA) withdrawal

- of the breast cancer indication for Avastin (bevacizumab). **Oncology (Williston Park)**, v. 26, n. 2, p. 118, 120-122, fev. 2012.
24. ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration (FDA). **OND-Avastin (Bevacizumab) Decision Memo**. Silver Spring, MD: FDA, 2010. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/79525/download>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 25. PHARMACYCLICS LLC; JANSSEN PHARMACEUTICAL. **Update on IMBRUVICA® (ibrutinib) U.S. Accelerated Approvals for Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma Indications**. North Chicago, IL; Horsham, PA: AbbVie, 6 abr. 2023. Disponível em: <https://news.abbvie.com/2023-04-06-Update-on-IMBRUVICA-R-ibrutinib-U-S-Accelerated-Approvals-for-Mantle-Cell-Lymphoma-and-Marginal-Zone-Lymphoma-Indications>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 26. Lipfert C, Kim MS, Haslam A, Prasad VK. Recall of ibrutinib and issues with therapeutic approval. *bmj onc*. agosto de 2024;3(1):e000418.
 27. JANSSEN. **Update on IMBRUVICA® (ibrutinib) U.S. Accelerated Approvals for Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma Indications**. Horsham, PA: Janssen, 6 abr. 2023. Disponível em: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/update-on-imbruvica-ibrutinib-u-s-accelerated-approvals-for-mantle-cell-lymphoma-and-marginal-zone-lymphoma-indications>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 28. BRASIL. Ministério da Saúde. Conitec. **Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, . Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/gefitinibe-final.pdf/view>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 29. ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration (FDA). **Summary Review: IRESSA (gefitinib)**. Silver Spring, MD: FDA, 2015. (Referenciando a retirada de 2012). Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206995Orig1s000SumR.pdf. Acesso em: 17 nov. 2025.
 30. ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration (FDA). **AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Withdrawal of Approval of a New Drug Application for IRESSA (gefitinib) Tablets**. Federal Register, v. 77, n. 80, p. 24723-24724, 25 abr. 2012. Disponível em: <https://www.federalregister.gov/documents/2012/04/25/2012-9944/astrazeneca-pharmaceuticals-lp-withdrawal-of-approval-of-a-new-drug-application-for-iressa>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 31. MSD. **Keytruda® (pembrolizumabe)**. São Paulo: MSD, . Disponível em: <https://saude.msd.com.br/products/keytruda/>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 32. BRISTOL MYERS SQUIBB. **Bristol Myers Squibb Statement on Opdivo® (nivolumab) Monotherapy Post-Sorafenib Hepatocellular Carcinoma U.S. Indication.**: BMS, 23 jul. 2021. Disponível em: <https://news.bms.com/news/details/2021/Bristol-Myers-Squibb-Statement-on-Opdivo-nivolumab-Monotherapy-Post-Sorafenib-Hepatocellular-Carcinoma-U.S.-Indication/default.aspx>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 33. WORCESTER, S. Liver Cancer Monotherapy Indication for Nivolumab Withdrawn. **Medscape**, 27 jul. 2021. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/955445>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 34. ROCHE. **Roche provides update on Tecentriq U.S. indication for PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer**. Basel: Roche, 27 ago. 2021. Disponível em: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-08-27>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 35. ROCHE. **Roche voluntarily withdraws US indication for Tecentriq in prior-platinum treated metastatic urothelial carcinoma**. Basel: Roche, 8 mar. 2021. Disponível em: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-03-08>. Acesso em: 17 nov. 2025.
 36. GENENTECH. **Genentech Voluntarily Withdraws U.S. Indication for Tecentriq in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (mUC)**. South San Francisco, CA: Genentech, 28 nov. 2022. Disponível em: https://www.gene.com/media/statements/ps_112822. Acesso em: 17 nov. 2025.
 37. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 52, de 7 de novembro de 2013. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 8 nov. 2013. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0052_07_11_2013.html. Acesso em: 17 nov. 2025.
 38. BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). **Anexo II - RN 465/2021 - DUT 64**. Brasília, DF: ANS, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp59/dut/cp_59_62.pdf. Acesso em:

- 17 nov. 2025.
39. BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). **Relatório de Análise Crítica: Ibrutinibe no tratamento do linfoma de células do manto**. Brasília, DF: ANS, . Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_252_ibrutinibe_linfoma_de_celulas_do_manto.pdf. Acesso em: 17 nov. 2025.
40. HAUSNER, W. et al. The evolution of HTA: an international perspective. **Office of Health Economics (OHE) Briefing**, n. 43, 2011. Disponível em: https://www.ohe.org/wp-content/uploads/2014/07/347-Evolution_of_HTA_Jan2011.pdf. Acesso em: 17 nov. 2025.