

Política de saúde e Autoridades Reguladoras: desafios da regulação de tecnologias nas Emergências em Saúde Pública

Health policy and regulatory authorities: challenges of technology regulation in Public Health Emergencies

Catia Veronica dos Santos Oliveira (<https://orcid.org/0000-0002-0464-1476>)^{1,2}
Vera Lúcia Edais Pepe (<https://orcid.org/0000-0003-0606-1544>)^{1,2}

Abstract *Public Health Emergencies (PHE) have had repercussions on health systems on a global scale, and timely access to new health technologies is a challenge for health policy. The national regulatory authorities (NRA) play a key role in the evaluation and regulation of these technologies. The present study aims to analyze the main strategies and regulatory instruments used to deal with the challenges of regulating new technologies necessary for the health system's effective response during a PHE. This research, based on WHO and Brazilian NRA norms and documents, considered dimensions related to strategies for strengthening regulatory activities and regulatory instruments used to accelerate access to technologies, especially during PHEs. International cooperation between the NRA and the WHO were important strategies for strengthening the NRA, with emphasis on the use of reliance, regionalization, accelerated assessments, and work/information sharing, as well as the processes of regulatory harmonization and convergence. In addition to the use of existing regulatory instruments, efforts were also identified in order to implement new ones.*

Key words *Emergencies, Health policy, International cooperation, Health surveillance, Brazilian Health Surveillance Agency*

Resumo *As Emergências em Saúde Pública (ESP) têm repercutido nos sistemas de saúde em escala global. O acesso às novas tecnologias em saúde em tempo oportuno é um desafio para a política de saúde. As autoridades reguladoras nacionais (ARN) têm papel fundamental na avaliação e regulação dessas tecnologias. O estudo objetiva analisar as principais estratégias e instrumentos regulatórios utilizados para lidar com os desafios da regulação de novas tecnologias necessárias à resposta do sistema de saúde durante as ESP. Trata-se de uma pesquisa normativa e documental, tendo como fonte a OMS e a ARN brasileira. Foram consideradas as dimensões relacionadas às estratégias para o fortalecimento das atividades regulatórias e os instrumentos regulatórios utilizados para acelerar o acesso às tecnologias, especialmente durante as ESP. A cooperação e a colaboração internacional entre as ARN e com a OMS foram importantes estratégias para o fortalecimento das ARN, com destaque para o uso de confiança, regionalização, avaliações aceleradas e compartilhamento de trabalho/informações, bem como os processos de harmonização e convergência regulatória. Identificou-se, além da utilização de instrumentos regulatórios já existentes, esforços na implementação de novos, com destaque para Autorização de Uso Emergencial.*

Palavras-chave *Emergências, Política de saúde, Cooperação internacional, Vigilância sanitária, Agência Nacional de Vigilância Sanitária*

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. R. Leopoldo Bulhões 1480, Manguinhos. 21041-210 Rio de Janeiro RJ Brasil. catia.oliveira@fiocruz.br

² Departamento de Administração e Planejamento em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro RJ Brasil.

Introdução

As Emergências em Saúde Pública (ESP), especialmente as de importância internacional (ESPII), têm repercutido nos sistemas de saúde em escala global, impondo desafios aos países nas respostas aos eventos em saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio do Regulamento Sanitário Internacional (RSI), recomenda ações de preparação dos sistemas de saúde para enfrentamento das situações de emergência sanitária^{1,2}. Entre as capacidades básicas dos estados membros, encontra-se o esforço articulado de setores e instituições, incluindo as autoridades reguladoras nacionais (ARN), que podem ter ação mais direta ou indireta sobre riscos sanitários envolvidos em cada evento.

As ARN objetivam regular bens de saúde, visando a proteção da saúde da população³. A atuação internacional das ARN ganha destaque especialmente na avaliação e regulação de tecnologias e na sua circulação de forma globalizada⁴⁻⁷.

Nas ESPII, os sistemas de saúde são desafiados a utilizar as tecnologias e serviços existentes, bem como as tecnologias emergentes, cuja pesquisa, desenvolvimento e utilização precisam ser feitos em tempo exíguo. Acesso às novas tecnologias diagnósticas ou terapêuticas (ou a novas indicações terapêuticas) em tempo oportuno são desafios para a política de saúde nesses momentos. A regulação e avaliação da segurança, eficácia ou efetividade das tecnologias, especialmente quando ainda não foi possível produzir evidências robustas sobre elas, bem como seu monitoramento ao longo tempo, são importantes desafios para as ARN⁸. A pandemia de COVID-19 reforçou dramaticamente a necessidade de cooperação internacional e o fortalecimento dos sistemas regulatórios nacionais^{6,9}. Trata-se de importante desafio não apenas para a política regulatória, mas para a política de saúde, uma vez que o balizamento entre acesso às tecnologias e avaliação das evidências de eficácia e segurança são determinantes para a efetividade da política de saúde nesses momentos tão críticos para a sociedade.

O presente estudo objetiva discutir as principais estratégias utilizadas pelas ARN para lidar com os desafios da regulação de novas tecnologias e os principais instrumentos regulatórios utilizados, para acelerar o acesso às mesmas, especialmente em momentos de emergências sanitárias.

Método

Este estudo exploratório envolveu análise normativa e documental, tendo como fontes de dados secundários as páginas eletrônicas da OMS (<https://www.who.int/>)¹⁰ e da ARN brasileira, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>)¹¹. O período de análise foi de janeiro de 2013 a dezembro de 2019 e considerou os três anos anteriores e posteriores à epidemia do zika vírus. Realizou-se a coleta dos dados de setembro de 2021 a janeiro de 2022.

Na primeira etapa, procedeu-se à busca, com combinação das palavras-chave, em português e inglês, “autoridades reguladoras”, “cooperação internacional”, “Emergência em Saúde Pública” e “zika vírus”. Foram considerados as normas e documentos, incluindo notícias, que abordaram aspectos da regulação sanitária. Pela leitura de títulos foram excluídos: (1) documentos e normas sobre monitoramento epidemiológico, definição de caso, vigilância laboratorial, orientação diagnóstica e de tratamento ou identificação genômica; (2) normas específicas de concessão de registro ou uso emergencial de tecnologias diagnósticas e terapêuticas; e (3) registros repetidos.

Na segunda etapa, mediante leitura do resumo ou da ementa, foram selecionados documentos e normas diretamente relacionados a duas dimensões: (1) estratégias para fortalecimento das atividades regulatórias e (2) instrumentos para avaliação e regulação das tecnologias pelas ARN, em especial durante as ESPII. Na página eletrônica da OMS foram encontrados um total de 48 documentos, e após retirada dos repetidos e aplicados os critérios de exclusão restaram seis documentos para análise. Na página eletrônica da Anvisa, de um total de 186, foram analisados 27.

Na terceira etapa procedeu-se à leitura integral dos 33 documentos e das normas selecionados, realizando-se a análise temática. Eles foram armazenados em planilha Excel, contendo: mês e ano do documento, tipo do documento, origem, dimensão, documentos/normas e estratégias/instrumentos. Um mesmo documento pode se referir às duas dimensões.

Na primeira dimensão foram elencadas as principais estratégias das ARN, para fortalecimento da decisão regulatória, que podem ser utilizadas nas ESP. Na segunda dimensão foram discutidos os principais instrumentos regulatórios para propiciar acesso mais rápido a novas tecnologias ou novas indicações terapêuticas, sobretudo quando o estabelecimento de evidências

de eficácia, efetividade e segurança ainda está em curso. Nesta última, utilizou-se, na análise dos documentos, o enfoque da avaliação de tecnologias em saúde, considerando o desenvolvimento de novas ferramentas, padrões e abordagens para avaliar a segurança, eficácia, qualidade e desempenho de bens e produtos aplicados para apoiar as políticas regulatórias e as políticas de saúde.

Resultados e discussão

Foram selecionados para análise um total de 33 itens, 29 documentos e quatro normas, sendo seis provenientes da OMS e 27 da Anvisa. Dezenove deles referiam-se à dimensão 1; dez à dimensão 2 e quatro abordaram ambas as dimensões. A maior parte (14/41%) foi publicada no ano de 2016, na vigência da ESPII do zika vírus. Foram encontradas as seguintes estratégias: cooperação; colaboração; compartilhamento de informações; regionalização; transparência; participação em

foros técnicos; convergência regulatória; harmonização; confiança e compartilhamento de trabalho, bem como os seguintes instrumentos: caminhos regulatórios acelerados; priorização de registro, revisão prioritária; submissão prévia; acesso expandido; uso compassivo; fornecimento de medicamento pós-estudo; avaliação e listagem de uso de emergência (EUAL), que serão abordados a seguir (Quadro 1).

Estratégias utilizadas pelas autoridades reguladoras nacionais para o fortalecimento das atividades regulatórias

A complexidade da atuação nacional e internacional das ARN exige que essas instituições sejam fortes frente aos desafios da regulação, pois lidam com inúmeras tecnologias, incertezas e interesses distintos, bem como a necessidade de atuar considerando os organismos multilaterais e os processos de harmonização com as demais autoridades reguladoras⁹.

Quadro 1. Relação de documentos e normas selecionados considerando as estratégias para o fortalecimento das atividades regulatórias (dimensão 1) e os instrumentos para a avaliação e regulação das tecnologias pelas autoridades reguladoras nacionais (dimensão 2), 2013-2019.

Mês/Ano	Tipo	Origem	Dimensão	Documentos/normas	Estratégias/instrumentos
ago/13	Norma	Anvisa	2	Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 38, de 12 de agosto de 2013. Diário Oficial da União, seção 1, p. 48, 18 ago.	Acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.
mai/14	Documento	OMS	1	Regulatory system strengthening for medical products. Sixty-Seventh World Health Assembly WHA 67.20. p. 41-15.	Cooperação, colaboração, regionalização, convergência regulatória; harmonização, transparência na tomada de decisão.
jul/15	Documento	OMS	2	Emergency Use Assessment and Listing Procedure (EUAL) for candidate in vitro diagnostics (IVDs) for use in the context of a public health emergency. 2015.	Avaliação e Listagem de Uso de Emergência (EUAL).
jul/15	Documento	OMS	2	Norms and standards: assessing new medical products in health emergencies: the EUAL procedures. Drug Information, v. 29, n. 3, 2015.	Avaliação e Listagem de Uso de Emergência (EUAL).
xx/16	Documento	Anvisa	1	Relatório de Atividades da Anvisa 2015. Brasília. 2016.	Compartilhamento de informações.
jan/16	Documento	Anvisa	2	Produtos regularizados na Anvisa para detecção do vírus da Dengue, Chikungunya e Zika. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Priorização de registro, revisão prioritária.

continua

Quadro 1. Relação de documentos e normas selecionados considerando as estratégias para o fortalecimento das atividades regulatórias (dimensão 1) e os instrumentos para a avaliação e regulação das tecnologias pelas autoridades reguladoras nacionais (dimensão 2), 2013-2019.

Mês/ Ano	Tipo	Origem	Dimensão	Documentos/normas	Estratégias/instrumentos
jan/16	Documento	Anvisa	2	Anvisa prioriza análise de kits comerciais para diagnosticar Zika, Chikungunya e Dengue. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Priorização de registro.
fev/16	Documento	OMS	1 e 2	WHO to fast-track availability of diagnostics for Zika virus. 15 fev. 2016.	Cooperação, colaboração. Priorização de registro, revisão prioritária.
fev/16	Documento	Anvisa	1	Autoridades reguladoras internacionais se empenham em combater a Zika. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Cooperação, colaboração.
mar/16	Documento	OMS	1 e 2	WHO and experts prioritize vaccines, diagnostics and innovative vector control tools for Zika R&D. 2016.	Cooperação, convergência regulatória. Caminhos regulatórios acelerados.
mar/16	Documento	Anvisa	1	Relatório de gestão do exercício de 2015. Brasília, 2016.	Cooperação, convergência regulatória, compartilhamento de informações.
abr/16	Documento	Anvisa	1	Anvisa junta-se a outras agências regulatórias para ações comuns contra o zika vírus. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Compartilhamento de informações.
abr/16	Documento	Anvisa	1	Anvisa e FDA firmam Termo de Cooperação Contínua para enfrentar o Zika Vírus. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Cooperação, compartilhamento de informações.
mai/16	Documento	Anvisa	1	Anvisa firma acordo de confidencialidade com Departamento de Medicamentos Essenciais da OMS. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Cooperação, compartilhamento de informações, confiança.
jun/16	Documento	Anvisa	2	Anvisa registra novo teste rápido para Zika. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Priorização de registro, revisão prioritária.
jul/16	Documento	Anvisa	1	Anvisa auxilia no combate à epidemia de Zika no Peru. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Cooperação, colaboração, compartilhamento de informações, compartilhamento de trabalho.
out/16	Documento	Anvisa	1	Oficina debate cenário de emergências em saúde pública. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Cooperação, colaboração, compartilhamento de informações.
dez/16	Documento	Anvisa	1	Diretor-presidente faz balanço do ano de 2016. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2016.	Cooperação, convergência regulatória, harmonização, participação em foros técnicos.
mai/17	Documento	Anvisa	1	Anvisa modera evento na OMS sobre agências reguladoras. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2017.	Cooperação, compartilhamento de informações, participação em foros técnicos.

continua

Quadro 1. Relação de documentos e normas selecionados considerando as estratégias para o fortalecimento das atividades regulatórias (dimensão 1) e os instrumentos para a avaliação e regulação das tecnologias pelas autoridades reguladoras nacionais (dimensão 2), 2013-2019.

Mês/ Ano	Tipo	Origem	Dimensão	Documentos/normas	Estratégias/instrumentos
jun/17	Documento	Anvisa	1 e 2	Diretor-presidente destaca apoio mútuo durante crises. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2017.	Colaboração internacional. Caminhos regulatórios acelerados.
jun/17	Documento	Anvisa	1	Barbosa debate convergência regulatória internacional. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2017.	Colaboração internacional, convergência regulatória.
ago/17	Documento	Anvisa	2	Relatório de atividades 2016. Brasília: Anvisa, 2017.	Priorização nas análises.
dez/17	Norma	Anvisa	2	Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 204, de 26 de dezembro de 2017. Diário Oficial da União, ed. 248, seção 1, p. 32-89, 28 dez.	Caminhos regulatórios acelerados, submissão prévia ao registro.
dez/17	Norma	Anvisa	2	Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n. 205, de 28 de dezembro de 2017. Diário Oficial da União, ed. 249, v. 249, seção 1, p. 28-114, 29 dez.	Caminhos regulatórios acelerados, submissão prévia ao registro.
ago/18	Documento	Anvisa	1 e 2	Relatório de atividades de 2017. Brasília. 2018.	Convergência regulatória, harmonização, participação em foros técnicos. Priorização de registro.
ago/18	Documento	Anvisa	1	Relatório de gestão do exercício de 2017. Brasília: Aplan/Anvisa, 2018.	Cooperação, participação em foros técnicos.
ago/18	Documento	OMS	2	WHO Emergency use assessment and listing procedures for medical products during public health emergencies. 2018.	Priorização de registro, caminhos regulatórios acelerados.
ago/18	Documento	Anvisa	1	Primeiro Exercício Simulado Internacional entre Autoridades Regulatórias. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2018.	Cooperação, colaboração, compartilhamento de informações.
set/18	Documento	Anvisa	1	Medtrop: Anvisa debate emergências de saúde pública. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2018.	Cooperação, colaboração, compartilhamento de informações.
out/18	Documento	Anvisa	1	Anvisa apresenta harmonização do Brasil ao ICH. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2018.	Cooperação, harmonização, participação em foros técnicos, compartilhamento de informações.
abr/19	Documento	Anvisa	1	Relatório de gestão do exercício de 2018. Brasília: Aplan/Anvisa, 2019.	Cooperação, participação em foros técnicos.
set/19	Norma	Anvisa	1	RDC n. 307, de 27 de setembro de 2019. Diário Oficial da União, seção 1, p. 801, 02 out.	Compartilhamento de informações, regionalização.
nov/19	Documento	Anvisa	1	Anvisa conquista vaga no Comitê Gestor do ICH. Assessoria de Comunicação, Brasília, 2019.	Harmonização, participação em foros técnicos.

Fonte: Autoras.

Entre as estratégias encontradas nos documentos e normas selecionados destaca-se a *cooperação internacional* entre as ARN, e delas com a OMS, que é parte importante da atuação dessas autoridades^{4,7,12}. A *cooperação* é uma estratégia utilizada para atenuar as diferenças entre as autoridades reguladoras⁴, de forma a propiciar um ambiente favorável à discussão sobre as exigências regulatórias, ao compartilhamento de experiências, à qualificação recíproca e ao fortalecimento das ARN¹³. Tornam-se necessárias novas formas de *cooperação* entre as autoridades reguladoras, com a formação de redes mundiais e regionais que promovam o fortalecimento mútuo, reconhecendo a regulamentação como parte essencial do desenvolvimento dos sistemas nacionais de saúde¹².

O *compartilhamento de informações* foi outra estratégia destacada nos documentos, na qual as informações sobre uma variedade de atividades regulatórias são compartilhadas de maneira pública ou confidencial. Um exemplo importante e particularmente útil é o compartilhamento de informações de vigilância pós-mercado entre países que têm produtos comuns em seus mercados¹⁴.

A *regionalização* foi outra estratégia encontrada nos documentos, que ocorre quando países ou organizações com características semelhantes, como valores culturais, idiomas etc., estabelecem colaborações para cumprir funções regulatórias, em geral por meio de mecanismos de integração econômica¹⁴, como o Mercado Comum do Sul (Mercosul). Na região das Américas, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS/OMS) presta apoio às autoridades reguladoras da área de saúde¹², principalmente no desenvolvimento de normas, orientação técnica e treinamento, buscando a implementação de diretrizes globais para atender às necessidades regulatórias. Entretanto, são os governos nacionais que têm a responsabilidade de constituir autoridades reguladoras fortes, com competência técnico-científica e política que lhe permitam atuar de forma independente e em acordo com os marcos regulatórios internacionais mais recentes^{5,6,9}. A OPAS/OMS, a partir das avaliações realizadas até 2018, consideraram como referências regionais das Américas as autoridades reguladoras de oito países: Argentina, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, Cuba, Estados Unidos e México¹⁵.

A *transparência* foi outra estratégia importante encontrada nos documentos analisados. Alguns autores já apontavam o esforço dos países da América do Sul para aprimorar seus sistemas

regulatórios, especialmente para dar mais transparência a seus processos decisórios e à prestação de contas para a sociedade^{16,17}.

A *participação das ARN em foros técnicos* internacionais também foi outra importante estratégia destacada, pois esses foros trabalham para reunir conhecimentos, dados e especialistas de diferentes países, a fim de construir referências técnicas e científicas internacionais que possam ser utilizadas pelos reguladores para tomada de decisão^{4,7,12-14,18}. Os foros técnicos orientam a regulação mundial das tecnologias em saúde, principalmente com atividades de cooperação internacional e de convergência regulatória.

A *convergência regulatória* foi outra estratégia encontrada nos documentos. Ela é considerada uma forma de fortalecer as capacidades regulatórias e melhorar a coerência entre os sistemas regulatórios, uma vez que permite o compartilhamento de informações e outras abordagens colaborativas, considerando as especificidades locais¹⁹. Assim, mesmo que a ARN adapte a referência internacional às suas necessidades, estruturas e capacidades nacionais, o objetivo e o fundamento da regulação em questão tendem a ser convergentes^{12,13}.

Outra estratégia encontrada foi a *harmonização* regulatória, em que as regras e os procedimentos das ARN devem ser idênticos em conteúdo e significado, representando um meio importante para se alcançar a convergência regulatória ao longo do tempo^{13,19}. Entretanto, ressalvas a essa estratégia têm sido levantadas, em especial o aumento da pressão sobre os países que não apresentam ARN fortes, uma vez que pode resultar em constrangimentos, sobretudo pela diferença de nível de maturidade das autoridades reguladoras dos países^{7,12}.

A Anvisa participa de diversos foros internacionais (bilaterais, regionais e multinacionais), com destaque para: Coalização Internacional das Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA); Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA); Programa Internacional dos Reguladores de Medicamentos (IPRP); Coalização Internacional de Pesquisa em Ciência Regulatória (GCRSR); Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Fármacos de Uso Humano (ICH)²⁰.

Além disso, a Anvisa coordena a Rede de Autoridades Reguladoras Nacionais da Região das Américas e é membro efetivo do ICH¹⁵, que é composto por representantes das autoridades reguladoras nacionais e das indústrias farmacêu-

ticas. Contudo, a aproximação das autoridades reguladoras com a indústria farmacêutica deve ser de forma cautelosa, para minimizar o risco de ser “capturada” pelo *lobby* industrial, privilegiando os interesses econômicos da indústria, em vez dos interesses da população^{21,22}.

Outra importante estratégia destacada nos documentos foi o uso da *confiança* (*reliance*, em inglês) entre as autoridades reguladoras para trazer eficiência aos sistemas regulatórios^{5,7,8,19,23}. Alguns autores consideram que a confiança permite considerar, com relativo peso, as avaliações realizadas por ARN selecionadas pela qualidade de sua avaliação, permitindo usar os recursos disponíveis de forma mais eficiente e ainda assim se manter independente e responsável pela decisão tomada^{8,15}.

O *compartilhamento de trabalho*, que também foi encontrado nos documentos, é uma estratégia que geralmente ocorre no contexto do uso da confiança, em que os sistemas regulatórios colaboram com atividades de regulação, como avaliação de pedidos de autorização de comercialização e na vigilância pós-comercialização da segurança de produtos terapêuticos, entre outros.

Contudo, o uso da confiança total para aprovação de uma nova tecnologia pode trazer alguns problemas, principalmente quando a autoridade reguladora confiável fez as avaliações das evidências de forma equivocada ou acelerada, o que pode levar à falta de transparência dos caminhos de aprovação, induzir à perda de controle nacional sobre aprovações de novas tecnologias e promover aprovações rápidas, sem que a autoridade reguladora nacional tenha capacidade para monitorar ou retirar a tecnologia do mercado¹⁵. São destacadas três condições para que o uso da confiança seja considerado uma boa prática regulatória: (i) as avaliações serem feitas de forma crítica e baseadas em evidências de mais alta qualidade; (ii) haver adaptação à realidade local; (iii) a ARN ter equipes fortes, capazes de lidar com novas evidências contrastantes que podem surgir e mudar a avaliação inicial de uma tecnologia^{15,19}.

O continente americano tem utilizado com mais frequência a confiança nas autoridades reguladoras americana (Food and Drug Administration – FDA), europeia (European Medicines Agency – EMA) e canadense (Health Canada)¹⁵. O uso da confiança é mais comum quando já existe um grau de transparência e de convergência entre as autoridades reguladoras envolvidas^{7,8}.

O êxito na utilização dessas estratégias, de modo a garantir a segurança, a eficácia e a qualidade das tecnologias em saúde, está relacionado

diretamente à implementação e ao fortalecimento dos sistemas regulatórios^{4,7,24}.

No Brasil, a Anvisa teve o reconhecimento técnico por parte da OMS nos programas de Pré-Qualificação de Vacinas e de Qualificação do Sistema de Controle Laboratorial de Medicamentos^{15,18}. Esses programas são estratégias desenvolvidas pela OMS para facilitar o acesso a tecnologias que atendam a padrões unificados de qualidade, segurança e eficácia/desempenho, e que podem ser utilizados como parte da resposta a uma ESPII. A pré-qualificação orienta as agências internacionais de compras e os países, especialmente os de baixa e média renda, a fazer compras em massa de vacinas, medicamentos, diagnósticos *in vitro* e outros produtos a preços mais baixos.

As tecnologias terapêuticas e diagnósticas são muito demandadas, especialmente em momentos de ESPII. No próximo tópico são abordados os principais instrumentos regulatórios utilizados pelas ARN para acelerar o acesso dessas tecnologias necessárias à política de saúde.

Instrumentos para a avaliação e regulação das tecnologias pelas agências reguladoras nacionais durante as Emergências em Saúde Pública

Entre os instrumentos regulatórios encontrados nas normas e nos documentos selecionados, destaca-se o uso pelas principais ARN de *caminhos regulatórios acelerados*, que possibilitam acelerar o desenvolvimento e a aprovação de uma tecnologia, especialmente para medicamentos de doenças graves e que apresentem maior vantagem terapêutica^{25,26}.

Esses instrumentos visam atender às expectativas dos fabricantes/desenvolvedores das tecnologias, mas também às dos pacientes. De modo geral, as indústrias farmacêuticas objetivam lançar rapidamente novas tecnologias no mercado, para maximizar o retorno do investimento realizado, já os pacientes visam ter acesso, o mais rápido possível, a tecnologias potencialmente inovadoras e, em especial, para doenças para as quais não exista alternativa terapêutica²⁶.

Outros instrumentos regulatórios destacados pelos documentos e normas foram: *priorização de registro, revisão prioritária e submissão prévia ao registro*, que também possibilitam acelerar o processo regulatório.

No Brasil, desde 2007 a Anvisa vem implementando mecanismos para a priorização da análise de petições de registro, pós-registro e

anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. A Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa, RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, incluiu como prioritários os medicamentos destinados para doenças negligenciadas, raras, emergentes, reemergentes, ESP ou condições sérias debilitantes. Outro dispositivo publicado pela Anvisa para incentivar o desenvolvimento de novos medicamentos para doenças raras, a RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, estabeleceu procedimento especial para: anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil; certificação de boas práticas de fabricação; e registro de novos medicamentos para doenças raras. De forma geral, o tempo para a avaliação das solicitações foi reduzido, bem como possibilitou maior interação entre os interessados e a Agência antes da submissão dos documentos exigidos. Além desses, as RDCs nº 505 e nº 506, de 27 de maio de 2021, abordam as regras para a realização de ensaios clínicos e a priorização do registro de tecnologias de terapia avançada, que também podem ser utilizados em momentos de ESP^{27,28}.

Contudo, Darrow *et al.*²⁶ ressaltaram que esses programas acelerados reduzem a quantidade e a qualidade das evidências necessárias para atender às normas sanitárias, já que permitem a aprovação de novos medicamentos baseados em ensaios clínicos menos robustos, por exemplo ensaios menores, em estágios iniciais que não podem ser randomizados, controlados e cegos, e baseados em desfechos substitutos, que não podem prever a real relação benefício-risco para o paciente. O principal desafio enfrentado pelas ARN na implementação desses caminhos regulatórios acelerados é equilibrar as demandas de acesso, de forma oportuna, às tecnologias, especialmente aos medicamentos, e a geração de evidências suficientes sobre seus benefícios e riscos, uma vez que existe muita incerteza decorrente da falta de dados clínicos robustos^{25,26}.

Além disso, as ARN têm dificuldades para obter as informações a serem geradas nos compromissos assumidos com a pós-comercialização. De modo geral, os dados recebidos são incompletos e os estudos são realizados de forma inadequada pelos desenvolvedores^{26,29}.

Algumas estratégias são utilizadas pelas autoridades reguladoras para lidar com as ambiguidades e incertezas relacionadas à aprovação acelerada, com destaque para: pedido de dados adicionais de estudos em andamento, resultados provisórios e análises *post-hoc* de ensaios^{25,30}. Contudo, existe uma chance significativa de que medicamentos aprovados por meio de revisão

prioritária recebam alerta de segurança sério durante a pós-comercialização, quando comparados aos medicamentos que foram submetidos a uma revisão padrão³¹.

Observou-se pela análise dos documentos e normas que, além dos programas para acelerar o registro de medicamentos, as autoridades reguladoras utilizam outras estratégias para abreviar o acesso a tecnologias promissoras que ainda não tenham registro no país, como o *uso compassivo*, que é individual, e o *acesso expandido*, para grupo de pacientes.

Esses programas permitem o acesso aos medicamentos e às novas tecnologias experimentais antes da concessão de registro, ainda durante a realização dos estudos clínicos, para pacientes individuais ou para grupos de pacientes que não fazem parte dos ensaios clínicos. Os programas são direcionados para pacientes com doenças debilitantes que ameaçam a vida e sem tratamento alternativo. Contudo, sua concessão não pode retardar os ensaios clínicos, já que os dados de segurança coletados durante esses programas não substituem os ensaios clínicos necessários para o registro da tecnologia.

A regulamentação desses programas em 2013 pela Anvisa veio acompanhada da instituição do programa de Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo, que define a responsabilidade do fornecimento aos participantes que se beneficiaram do medicamento nos estudos clínicos pelo patrocinador da pesquisa.

Esses programas também são utilizados em tempos de ESP^{32,33}. No entanto, existem alguns instrumentos regulatórios criados especificamente para esses contextos, o que demonstra o empenho das autoridades reguladoras na tomada de medidas rápidas para responder aos desafios colocados pelas emergências sanitárias³⁴. Nessas situações, torna-se mais complexa a testagem e a regulação de produtos preventivos ou terapêuticos, como testes diagnósticos, vacinas e medicamentos.

A OMS, na emergência do vírus ebola, em 2014, criou um conjunto de procedimentos para avaliar o desempenho, a qualidade e a segurança das tecnologias em saúde, com a intenção de acelerar seu uso durante o curso da epidemia, fornecendo orientações às agências de compras das Nações Unidas e às autoridades reguladoras nacionais dos estados membros³⁵. O dispositivo Avaliação e Lista de Uso Emergencial (Emergency Use Assessment and Listing Procedures – EUAL) foi o primeiro instrumento, de caráter global, criado pela OMS para ser utilizado em ESPII³³.

Na ESPII do zika vírus (ZIKV), a OMS publicou o procedimento EUAL para as seguintes tecnologias candidatas: medicamentos, vacinas e diagnóstico *in vitro*. Com a utilização desse instrumento, a OMS avalia se as evidências apresentadas são suficientes para demonstrar que os benefícios potenciais do uso da tecnologia superam os riscos e as incertezas previsíveis no contexto da ESPII. A EUAL avalia as tecnologias com base em um conjunto mínimo de dados disponíveis de qualidade, segurança e eficácia/desempenho, além de acompanhar e avaliar a realização e a conclusão dos ensaios clínicos. Entretanto, era prerrogativa dos Estados Membros aceitar ou não o uso emergencial de uma tecnologia candidata em cada país.

Com base nas experiências das ESPII do ebola e do ZIKV, os desenvolvedores de vacinas e as autoridades reguladoras nacionais identificaram a necessidade de revisar e simplificar o procedimento EAUL. Com isso, em 2020, a OMS substituiu o EAUL pelo instrumento de Lista de Uso de Emergencial (Emergency Use Listing Procedure – EUL), a fim de melhorar a clareza sobre os aspectos processuais e evitar sobreposições ou lacunas em suas respectivas funções³⁶. O instrumento EUL passou a contar com a participação das autoridades reguladoras na avaliação das tecnologias elegíveis. É um procedimento, baseado em riscos, para avaliar e listar vacinas, medicamentos e diagnósticos *in vitro* não registrados, com a finalidade de agilizar a disponibilidade dessas tecnologias para as pessoas afetadas por uma ESPII^{33,36}.

Além disso, a OMS criou uma estrutura para o Monitoramento de Uso Emergencial de Intervenções não Registradas e em Investigação (Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions – MEURI). Essa estrutura permite que um painel de especialistas seja convocado para que os estados membros, incluindo um comitê de ética devidamente qualificado, possa avaliar se devem disponibilizar o medicamento sob “uso compassivo” ou “acesso expandido” em seu país^{32,33}. As ferramentas desenvolvidas pela OMS auxiliam o registro de vacinas, medicamentos e diagnósticos *in vitro* em todo o mundo em momentos de ESPII.

De forma semelhante, o FDA pode autorizar a comercialização de tecnologias novas ou um novo uso de tecnologias já registradas (reposicionamento) durante o período de uma declaração de Emergência em Saúde Pública, por meio do instrumento regulatório Autorização de Uso Emergencial (AUE)^{37,38}. Essa iniciativa reforçou o

papel do FDA no apoio à preparação e resposta à emergência e na promoção do desenvolvimento e da disponibilidade de tecnologias em saúde, como medicamentos, vacinas, diagnósticos *in vitro* e equipamentos de proteção individual, possibilitando o diagnóstico, o tratamento ou a prevenção de doenças sérias quando ainda não se tem alternativas aprovadas disponíveis³⁷.

A utilização dos programas de acesso expandido/uso compassivo para medicamentos em emergências se justificaria pela “percepção de que o paciente é o centro da questão: a pesquisa, que indicaria eficácia e segurança das intervenções, estaria dependente das necessidades prementes do paciente”³⁹ (p. 4695). Contudo, os autores ressaltam a importância do monitoramento dos resultados do uso destas tecnologias.

A pandemia de COVID-19 tem feito com que os países utilizem largamente alguns desses instrumentos para obter respostas mais rápidas para seu enfrentamento²³. No Brasil, a Anvisa utilizou pela primeira vez o dispositivo Autorização de Uso Emergencial para vacinas e medicamentos e concedeu registro para uso emergencial de testes diagnósticos, com validade menor do que o registro padrão⁴⁰. Além disso, adotou procedimento simplificado para autorizar a importação excepcional de medicamentos, vacinas e outros produtos para saúde no enfrentamento à COVID-19⁴¹.

Além dos programas mencionados anteriormente no contexto de ESPII, tem se empregado o uso extrabula, também chamado de indicação de uso *off-label*, com medicamentos já registrados pelas autoridades reguladoras para outras indicações terapêuticas. Esse uso, que faz parte da prática clínica, não tem o aval da autoridade reguladora e tampouco produz evidências científicas para subsidiar o processo regulatório de um medicamento³⁹. Seu uso deve considerar em primeiro lugar a segurança do paciente⁴².

É importante ressaltar que na pandemia de COVID-19 a OMS não recomendou a indicação de uso *off-label* de medicamentos, pois tratamentos não comprovados cientificamente atrapalham a realização da pesquisa clínica, que poderia gerar evidências mais robustas. Além disso, podem não ser seguros. Nesse sentido, Kalil⁴³ ressaltou a importância de estudos clínicos controlados, mesmo durante as ESPII, pois são mais indicados para a descoberta de novos tratamentos, em comparação com o uso sem evidências e sem controle de medicamentos. Já o acesso aos tratamentos experimentais sem uma avaliação robusta também pode não ser seguro e não trazer os benefícios desejados³⁹.

Casas *et al.*⁴⁴ (p.83) ressaltam que, no contexto da pandemia, a utilização do instrumento regulatório AUE de “tecnologias ainda sem evidências suficientes tem colocado em xeque as bases metodológicas dos processos de avaliação já estabelecidas”. Isso porque os métodos utilizados na avaliação de tecnologias em saúde são tensionados para se adaptar e se flexibilizar diante da emergência.

Kurani, Theel e Greenberg-Worisek⁴⁵ destacaram três lições aprendidas com a utilização de AUE pelo FDA para testes diagnósticos durante a ESPII do ZIKV: (i) recursos suficientes precisam estar disponíveis em caso de emergência, a fim de garantir a aprovação rápida, oportuna e segura de um produto necessário para a população em geral; (ii) é crucial garantir que todos os principais interessados, incluindo fontes de financiamento e políticos, apoiem o desenvolvimento rápido e eficiente e a entrega dos testes necessários durante uma situação de emergência; e (iii) mais atenção deve ser dada ao desenvolvimento de uma infraestrutura que possa suportar a demanda gerada por um surto global.

Além disso, os autores ressaltaram que é preciso haver uma comunicação eficaz entre os laboratórios públicos e privados, com colaboração entre fabricantes de testes e autoridades reguladoras, e adesão às diretrizes clínicas, diagnósticas e de tratamento para o atendimento ao paciente⁴⁵.

Na pandemia de COVID-19, Bolisli *et al.*³⁴ destacaram a agilidade regulatória das autoridades reguladoras em três circunstâncias: (i) na facilitação do gerenciamento de produtos em todo o ciclo de vida, notadamente na aceleração do uso de produtos médicos para a COVID-19, garantindo a continuidade dos ensaios clínicos e abordando problemas da cadeia de suprimentos; (ii) no fortalecimento da cooperação internacional; e (iii) na abordagem da carga regulatória, com a adoção de ferramentas eletrônicas e digitais.

Considerações finais

As autoridades reguladoras nacionais têm papel fundamental, unindo esforços com os sistemas de saúde e com a OMS no enfrentamento das ESPII, uma vez que podem agilizar o acesso a novos meios diagnósticos e a outras tecnologias, inclusive terapêuticas, bem como avaliar e monitorar sua qualidade, desempenho, segurança, eficácia e efetividade.

A tomada de decisão regulatória durante uma ESPII é complexa, necessitando muitas vezes de

informações complementares para confirmá-la ou modificá-la. Nesse contexto, a recuperação de evidências científicas é um dos grandes desafios para a avaliação de tecnologias em saúde, principalmente em momentos de incertezas e de evidências ainda pouco robustas sobre benefícios e riscos à saúde.

Torna-se importante que as ARN ampliem os esforços, estabelecendo parcerias com a academia e centros de pesquisa, órgãos governamentais, empresas e sociedade. Esse movimento, possibilitaria o desenvolvimento de bases científicas que possam ser empregadas na avaliação de novas tecnologias, bem como para a definição de mecanismos e práticas regulatórias adequadas para responder com agilidade aos desafios colocados pelas emergências sanitárias.

A ocorrência da pandemia de COVID-19, de abrangência maior e com efeitos em todos os continentes, fez com que a atuação das ARN e os instrumentos regulatórios desenhados pela OMS e pelas principais ARN se aperfeiçoassem em relação às emergências anteriores.

Observou-se no estudo o esforço da OMS e das ARN para criar novos instrumentos regulatórios, além de utilizar alguns já existentes para agilizar o acesso, de forma tempestiva, às tecnologias em saúde. A estratégia da Autorização de Uso Emergencial destacou-se internacionalmente, em conjunto com os programas de acesso acelerado, uso compassivo e acesso expandido. Além disso, evidenciaram-se instrumentos visando possibilitar, acelerar e priorizar o desenvolvimento e a avaliação das tecnologias no âmbito das emergências, especialmente de testes diagnósticos e terapêuticos, com interação entre indústria, OMS e ARN.

Outra importante estratégia identificada foi a cooperação internacional das autoridades reguladoras nacionais, especialmente para impulsionar a geração colaborativa de evidências para melhorar a qualidade científica das avaliações.

O enorme desafio que constitui a atuação das ARN em momentos de ESPII vem associado a desafios nacionais para realizar a regulação sanitária, considerando não apenas seu contexto local, mas também o internacional. Manter um corpo técnico atualizado e relacionado com as outras ARN é importante para se apropriar das novas questões que estão sendo discutidas internacionalmente, ao mesmo tempo em que é necessário se adaptar ao que está sendo construído para o Brasil.

A participação da Anvisa nos foros internacionais e na tomada de decisão conjunta, sua

capacidade de estabelecer mecanismos de comunicação e cooperação com órgãos nacionais e internacionais, participando da construção de decisões que importam a todas as nações, é fundamental para melhorar sua capacidade de res-

posta nacional. Entretanto, traz o desafio de, por um lado, ser capaz de traduzir para o Brasil aquilo que mais importa na resposta específica ao nosso contexto, e, por outro lado, de se apropriar dos avanços para poder aplicar em futuras situações.

Colaboradores

CVS Oliveira participou da concepção e do delineamento do artigo, da coleta de dados, da análise e interpretação dos dados, da redação inicial, da revisão crítica e da aprovação da versão a ser publicada. VLE Pepe participou da concepção e do delineamento do artigo, da revisão crítica e da aprovação da versão a ser publicada.

Agradecimentos

À Lenice Reis, pelo apoio e pelas preciosas considerações. À banca examinadora da tese, Ana Souto, Rosane Gomes, Adriana Ivama Brummel. Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da ENSP/Fiocruz e a todas as pessoas que compartilharam a execução do projeto *ZIKAlliance*, especialmente Henrique Dias, Claudia Osorio-de-Castro, Mariana Albuquerque, Gustavo Matta e Amanda Bejar.

Financiamento

Este trabalho foi (parcialmente) apoiado pelo European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme under ZIKAlliance Grant Agreement no. 734548.

Referências

- Ventura DFL. Do Ebola ao Zika: as emergências internacionais e a securitização da saúde global. *Cad Saude Publica* 2016; 32(4):e00033316.
- Carmo EH. Emergências de saúde pública: breve histórico, conceitos e aplicações. *Saude Debate* 2020; 44(2):9-19.
- Patel M, Miller MA. Impact of regulatory science on global public health. *Kaohsiung J Med Scie* 2012; 28(Suppl. 7):S5-S9.
- Reggi V. Medicines regulatory harmonization: international collaboration as a key to improve public health. *J Medicine Access* 2017; 1. DOI: <https://doi.org/10.5301/maapoc.0000001>.
- Roth L, Bempong D, Babigumira JB, Banoo S, Cooke E, Jeffreys D, Kasonde L, Leufkens HGM, Lim JCW, Lumpkin M, Mahlangu G, Peeling RW, Rees H, Ndomondo-Sigonda M, Stergachis A, Ward M, Nwokike J. Expanding global access to essential medicines: investment priorities for sustainably strengthening medical product regulatory systems. *Global Health* 2018; 14(1):102.
- Twesigye G, Hafner T, Guzman J. Making the investment case for national regulatory authorities. *J Pharm Policy Pract* 2021; 14(1):16.
- Vaz A, Roldão Santos M, Gwaza L, Mezquita González E, Pajewska Lewandowska M, Azatyan S, Saint-Raymond A. WHO collaborative registration procedure using stringent regulatory authorities' medicine evaluation: reliance in action? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022; 15(1):11-17.
- Doerr P, Valentin M, Nakashima N, Orphanos N, Santos G, Balkamos G, Saint-Raymond A. Reliance: a smarter way of regulating medical products – The IPRP survey. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14(2):173-177.
- Costa EA. Regulação e vigilância sanitária para a proteção da saúde. In: Vieira FP, Redigueri CF, Redigueri CF, organizadores. *A regulação de medicamentos no Brasil*. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 21-37.
- World Health Organization (WHO) [Internet]. [cited 2023 out 13]. Available from: <https://www.who.int/>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [Internet]. [acessado 2023 out 13]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
- Silva APJ, Tagliari POP. Iniciativas de convergência regulatória em saúde nas Américas: histórico, evolução e novos desafios. *Rev Panam Salud Publica* 2016; 39(5):281-287.
- Mendes RM, Correa L, Fogaça RR. *Convergência regulatória em medicamentos na América do Sul: reflexos comerciais e políticos*. Rio de Janeiro: Centro Brasileiro de Relações Internacionais; 2012.
- Flexa RGC, Brito RL. Objetivos estratégicos de agências reguladoras em saúde: um estudo comparativo internacional. *Vigil Sanit Debate* 2019; 7(3):3-13.
- Durán CE, Cañas M, Urtasun MA, Elseviers M, Andia, T, Stichele RV, Christiaens T. Regulatory reliance to approve new medicinal products in Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica* 2021; 45:e10.
- Cruz V. Transparência e accountability na regulação da vigilância sanitária no Brasil. *Rev Direito Sanitario* 2020; 10(3):90-114.
- Sandri MMDS, De Seta MH, Luiza VL. Autoridades reguladoras de medicamentos sul-americanas: uma análise a partir de regras organizacionais. *Rev Panam Salud Publica* 2013; 34(3):169-175.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Cooperação internacional [Internet]. 2020. [acessado 2023 out 13]. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/relacoes-internacionais/cooperacao#:~:text=A%20cooperacao%20C3%A7%20C3%A9cnica%20em%20vigil%C3%A2ncia,executadas%20por%20diferentes%20autoridades%20sanit%C3%A1rias>
- Pan American Health Organization (PAHO). Regulatory reliance principles: concept note and recommendations [Internet]. 2019. [cited 2023 ago 3]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51549>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Convergência regulatória [Internet]. 2020. [acessado 2023 ago 3]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acaoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria>
- Garattini S. The European Medicines Agency is still too close to industry. *BMJ* 2016; 353:i2412.
- Garattini S, Natsis Y, Banzi R. Pharmaceutical strategy for Europe: reflections on public health-driven drug development, regulation, and policies. *Front Pharmacol* 2021; 12:685604.
- Saint-Raymond A, Valentin M, Nakashima N, Orphanos N, Santos G, Balkamos G, Azatyan S. Reliance is key to effective access and oversight of medical products in case of public health emergencies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022; 15(7):805-810.
- Preston C, Dias MF, Peña J, Pombo ML, Porrás A. Addressing the challenges of regulatory systems strengthening in small states. *BMJ Glob Health* 2020; 5(2):e001912.
- Hoekman J, Boon W. Changing standards for drug approval: a longitudinal analysis of conditional marketing authorisation in the European Union. *Soc Sci Med* 2019; 222:76-83.
- Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA* 2020; 323(2):164-176.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 505, de 27 de maio de 2021. *Diário Oficial da União* 2021; 31 maio.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 506, de 27 de maio de 2021. *Diário Oficial da União* 2021; 31 maio.
- Hoekman J, Klamer TT, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG, De Bruin ML. Characteristics and follow-up of postmarketing studies of conditionally authorized medicines in the EU. *Brit J Clin Pharmacol* 2016; 82(1):213-226.

30. Pinilla-Dominguez P, Naci H, Osipenko L, Mossialos E. NICE's evaluations of medicines authorized by EMA with conditional marketing authorization or under exceptional circumstances. *Int J Technol Assess Health Care* 2020; 36(4):426-433.
 31. Lexchin J. Health Canada's use of its priority review process for new drugs: a cohort study. *BMJ Open* 2015; 5(5):e006816.
 32. World Health Organization (WHO). *Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks*. Geneva: WHO; 2016.
 33. Centre for Innovation in Regulatory Science. Emergency use pathways (EUPs): applying regulatory flexibility in the age of COVID-19 [Internet]. 2020. [cited 2023 jul 7]. Available from: <https://cirsci.org/wp-content/uploads/2020/05/CIRS-RD-Briefing-75-Emergency-Use-Pathways.pdf>
 34. Bolisliis WR, de Lucia ML, Dolz F, Mo R, Nagaoka M, Rodriguez H, Woon ML, Yu W, Kühler TC. Regulatory agilities in the time of covid-19: overview, trends, and opportunities. *Clin Ther* 2021; 43(1):124-139.
 35. Vannice KS, Cassetti MC, Eisinger RW, Hombach J, Knezevic I, Marston HD, Wilder-Smith A, Cavaleri M, Krause PR. Demonstrating vaccine effectiveness during a waning epidemic: A WHO/NIH meeting report on approaches to development and licensure of Zika vaccine candidates. *Vaccine* 2019; 37(6):863-868.
 36. World Health Organization (WHO). *Emergency use listing procedure*. Geneva: WHO; 2022.
 37. US Food and Drug Administration (FDA). Emergency use authorization of medical products and related authorities: guidance for industry and other stakeholders [Internet]. 2017. [cited 2023 jul 7]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical-products-and-related-authorities>
 38. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, Dittrich S, Yansouni CP. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2: a narrative review. *Ann Intern Med* 2020; 172(11):726-734.
 39. Pepe VLE, Novaes HMD, Osorio-de-Castro CGS. COVID-19 e os desafios para a regulação de medicamentos em tempos de pandemia. *Cien Saude Colet* 2021; 26(10):4693-4702.
 40. Oliveira CVS, Reis LGC, Pepe VLE. Registro de tecnologias durante epidemias: análise dos testes diagnósticos para Zika vírus no Brasil *Rev Direito Sanitario* 2022; 22(2):e0025.
 41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 476, de 10 de março de 2021. *Diário Oficial da União* 2021; 11 mar.
 42. Caetano R, Lopes LC, Santos GML, Osorio-de-Castro CGS. Incorporação e uso de medicamentos no Sistema Único de Saúde: mudanças e riscos com os novos atos normativos do Ministério da Saúde. *Cad Saude Publica* 2023; 39(2):e00148222.
 43. Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA* 2020; 323(19):1897-1898.
 44. Casas CPR, Silva J, Castro R, Ribeiro-Alves M, Franco CM. Avaliação de tecnologias em saúde: tensões metodológicas durante a pandemia de COVID-19. *Estud Av* 2020; 34(99):77-96.
 45. Kurani S, Theel E, Greenberg-Worisek A. Diagnostic testing for zika: observing rapid translation during a public health emergency. *Clin Transl Sci* 2018; 11(2):103.
- Artigo apresentado em 25/03/2023
 Aprovado em 01/02/2024
 Versão final apresentada em 29/02/2024
- Editores-chefes: Maria Cecília de Souza Minayo, Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva