

ANA CERÚLIA MORAES DO CARMO

**PANORAMA DE INDEFERIMENTO DE REGISTRO DE
MEDICAMENTOS SINTÉTICOS EM 2015**

BRASILIA

2017

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

ANA CERÚLIA MORAES DO CARMO

**PANORAMA DE INDEFERIMENTO DE REGISTRO DE
MEDICAMENTOS SINTÉTICOS EM 2015**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a. Dra. Tais Gratieri

Brasília

2017

“É claro que conectar os pontos era impossível na minha era de faculdade. Mas em retrospecto, dez anos mais tarde, tudo ficava bem claro. Repito: os pontos só se conectam em retrospecto. Por isso, é preciso confiar em que estarão conectados, no futuro.” (JOBS, 2005)

Dedico esse trabalho aos meus pais, Jacqueline e João Batista, meu alicerce.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo amor e pelo colo, sempre necessário e indispensável; pelo apoio às minhas decisões, por me proporcionarem ótima formação educacional. Todas as minhas conquistas se devem a vocês.

Ao Fernando, por seu amor; pela compreensão em dividir nossos finais de semana com os estudos; por sua paciência infinita; pelo esforço de entender o meu trabalho e compartilhar comigo as frustrações e alegrias de um trabalho acadêmico.

A Dandara, por seu “ombro amigo para chorar”, pelas inúmeras revisões e modelos de trabalho; por entender minha ausência; pelos conselhos, pelo companheirismo, apoio e, principalmente, pela paciência.

A Leticia, minha família em Brasília, meu apoio. Obrigada pelo seu carinho e atenção sempre!

À minha orientadora Tais Gratieri por ter aceitado me orientar e por entender todas as minhas limitações de disponibilidade. Obrigada pelos desafios que me propôs e por confiar em mim.

Aos meus gestores por permitirem e apoiarem a realização deste trabalho dentro da organização e por acreditarem em seus resultados. Especialmente a Stefânia S.Piras.

Aos meus colegas da ANVISA e aos professores da UnB que se disponibilizaram e contribuíram para a efetivação deste trabalho: Nayrton F.M. Rocha; Stefânia S. Piras; Ellen Nogueira; Raphael S. Pereira; Guilherme M. Gelfuso; Marcilio S. S. Cunha-Filho.

A equipe da Gerência de Avaliação de Tecnologia para registro de Medicamentos Sintéticos - GRMED, especialmente a Bárbara, Carolina Krahn, Dandara, Phellipe e Suellen, pelo conselhos e apoio, por serem ótimos amigos e exemplos de profissionais comprometidos em aprovar medicamentos de qualidade para o nosso país.

A Deus, por me abençoar com saúde e perseverança.

CARMO, Ana Cerúlia Moraes. **Panorama de indeferimento de registro de medicamentos sintéticos em 2015**. Brasília, 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

O processo de registro de medicamentos sintéticos – novos, genéricos e similares - no Brasil envolve a análise de aspectos administrativos da empresa proponente, bem como a avaliação técnico-científica do medicamento. Este estudo avaliou e discutiu as principais razões para o indeferimento de registro de medicamentos sintéticos em 2015 no Brasil. O objetivo é contribuir para o aprimoramento de futuras petições de registro de medicamentos. Foi realizada uma análise retrospectiva dos processos de registro de medicamentos novos, genéricos e similares deferidos e indeferidos publicados no Diário Oficial da União (DOU) de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2015. As principais causas de indeferimento de registro de medicamentos genéricos e similares em 2015 foram controle de qualidade do medicamento, estabilidade do medicamento, prazos, controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento e outros fatores relacionados ao IFA. Tais principais causas somam mais de 50% do total levantado e demonstram a variabilidade das causas. Estão não somente relacionadas a razões técnicas, como também a administrativas, dado que não era esperado visto a maior simplicidade para cumprimento. O controle de qualidade foi o problema majoritário, o que demonstra a necessidade de as empresas revisarem a sua estratégia de qualidade e a importância dada ao controle estatístico dos dados. Em relação a estabilidade de medicamentos, segunda causa de indeferimento, os métodos analíticos indicativos de estabilidade foram discutidos, devido a sua importância na detecção dos ativos e impurezas comumente observadas ou que provavelmente aparecem durante a vida útil do produto. Este dado demonstra a necessidade da ANVISA em ampliar as orientações em relação a tais métodos. A divulgação das razões de indeferimento de registro de medicamentos é um passo em prol da transparência regulatória. Espera-se que este estudo seja somente o primeiro a respeito do tema e contribua para o aprimoramento do desenvolvimento do medicamento e, conseqüentemente, para o aumento das opções de medicamento de qualidade e maiores benefícios para saúde pública.

Palavras-chave: medicamentos sintéticos, processo de registro de medicamentos, transparência regulatória, Anvisa.

CARMO, Ana Cerúlia Moraes. **Marketing authorization refusal reasons of synthetic drug products in 2015, Brazil**. Brasília, 2017. Master thesis (Master in Medical Science) – School of Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil, 2017.

The marketing authorization of synthetic drug products – new, generic and similar drugs - involves the analysis of proposing company's administrative aspects as well as drug product technical description and scientific evaluations. This study evaluated and discussed the main reasons for 2015 registration refusal of synthetic pharmaceutical drug products in Brazil. The aim is to help future applicants to better organize the proposal. A retrospective search of drug products registration processes was performed on the Brazilian Government Official Gazette from January 1st, 2015 and December 31st, 2015. Drug product quality control, drug product stability study, deadline accomplishment, active pharmaceutical ingredient (API) quality control made by drug manufacturer, other reasons related to API and production report were the main reasons for marketing authorization application refusal of generic and similar pharmaceutical drug products in 2015. The appointed reasons account for more than 50% and demonstrate their variability: they are not only related to technical, but also to administrative reasons. This data was not expected, due to greater simplicity of compliance. Quality control was the major problem, which demonstrates that companies need to review their quality strategy and the given importance to statistical quality control. Drug product stability was the second refusal reason. Stability indicating analytical methods was discussed in this topic, due to its importance to detect commonly observed impurities during product shelf life. This data demonstrates that Anvisa can still improve orientation to this matter. Disclosure of the reasons behind failed applications is a step forward on regulatory transparency. This is the first article to present and discuss refusal reasons of synthetic drugs in Brazil. We hope this study contributes to development of better drug products and, consequently, to greater public health benefits.

Key words: synthetic drug products; marketing authorization process; regulatory transparency; Brazil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de protocolo de análise de petições de registro de medicamento na ANVISA	19
Figura 2. Registros de medicamentos publicados em 2015.....	30
Figura 3. Quantidade de petições indeferidas de acordo com o ano de submissão	31
Figura 4. Quantidade de causas de indeferimento por parecer	31
Figura 5. Principais categorias de indeferimento de registro de medicamentos 2015 de acordo com o quantitativo de ocorrência.....	32
Figura 6. Classificação de razões de indeferimento considerando como categorias “Impurezas”, “Controle de Qualidade”, “IFA”	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Requisitos sanitários para o registro de medicamentos	23
Tabela 2. Distribuição das razões de indeferimento de registro de medicamentos em 2015	33
Tabela 3. Principais diferenças entre o modelo tradicional e o novo modelo de qualidade.....	67
Tabela 4. Referências ao MAIE	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CTD	Documentação Técnica Comum (<i>Common Technical Documentation</i>)
DOU	Diário Oficial da União
EET	Encefalopatia Espongiforme Transmissível
EMA	Agência Europeia De Medicamentos (<i>European Medicine Agency</i>)
EP	Farmacopeia Europeia (<i>European Pharmacopeia</i>)
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Agência De Alimentos E Medicamentos dos Estados Unidos da América (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
ICH	Conferência Internacional de Harmonização (<i>The International Conference On Harmonization</i>)
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IND	Novos Medicamentos Em Investigação (<i>Investigational New Drug</i>)
ISO	Organização Internacional De Padronização (<i>International Organization for Standardization</i>)
IT	Instrução Técnica
MAIE	Método Analítico Indicativo de Estabilidade
OMS	Organização Mundial De Saúde
OS	Orientação de Serviço
PAT	Tecnologia Analítica de Processo (<i>Process Analytical Technology</i>)
PPAM	Parecer Público de Avaliação De Medicamento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SISREGMED	Sistema de Registro de Medicamentos

SUS	Sistema Único de Saúde
UR	Umidade Relativa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	16
3. INSTRUÇÃO DO PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS NO BRASIL.....	17
4. CAUSAS DE INDEFERIMENTO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS EM 2015	28
5. CAUSAS NÃO TÉCNICAS PARA O INDEFERIMENTO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS.....	53
6. QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	61
7. ESTABILIDADE	73
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

1. INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 com o objetivo promover a proteção da saúde da população, realizando, para isso, o controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária [1]. Encontra-se vinculada ao Ministério da Saúde e integra o Sistema Único de Saúde (SUS). Compete à Agência, dentre outras atribuições exclusivas, estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de vigilância sanitária e conceder registros de produtos, segundo as normas de sua área de atuação [1].

Em 1999, também foi publicada a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, conhecida como Lei dos Genéricos, que instituiu o medicamento genérico [2]:

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

Por não possuir os custos de desenvolvimento da molécula ativa e de estudos clínicos, o medicamento genérico deve ser no mínimo 35% mais barato que o medicamento inovador [3]. Portanto, tal política foi criada para aumentar o acesso da população a medicamentos com menor custo com segurança, eficácia e qualidade comprovadas [4], e ainda tem muito potencial para crescimento. No Brasil, em 2014, os genéricos respondiam por 24% das vendas no conjunto do mercado farmacêutico [5], enquanto que nos Estados Unidos, onde o mercado de genéricos têm mais de 20 anos de existência, o índice era de aproximadamente 80% em 2013 [6]. Adiciona-se ainda a importância e o impacto do mercado dos medicamentos similares no Brasil, que também são equivalentes terapêuticos ao medicamento de referência, conforme exposto a seguir.

Além dos medicamentos genéricos, há outras categorias de medicamentos sintéticos que podem ser comercializadas no país: os medicamentos similares e novos [7].

Medicamentos similares estão presentes no mercado brasileiro há mais anos do que os genéricos. Eles possuem o mesmo princípio ativo, mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica que o medicamento referência, e são identificados por um nome de marca [8]. Em 2003, a bioequivalência e a equivalência farmacêutica passaram a ser obrigatórias também para medicamentos similares [9]. Até 2014, todos os medicamentos similares apresentaram as provas de equivalência terapêutica ao medicamento referência [10].

Medicamentos novos são aqueles que contém princípio ativo ainda não registrado no país, incluindo seus novos sais, isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados igualmente não registrados. Sua eficácia e segurança é comprovada através de ensaios clínicos [11]. Ordinariamente é um produto inédito no mercado, cujo princípio ativo possui proteção patentária. É também identificado por um nome de marca [11].

Já o medicamento de referência constitui um medicamento registrado pela autoridade sanitária, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente [8]. O medicamento de referência não é uma categoria de medicamento, e sim uma classificação de uma das categorias de medicamento – novo, genérico ou similar – como parâmetro de segurança e eficácia para outros medicamentos. Dessa forma, constitui o medicamento comparador com o qual o genérico e o similar farão os estudos equivalência terapêutica. Geralmente, os medicamentos de referência são medicamentos novos [12].

O registro de medicamentos é atribuição exclusiva e indelegável da ANVISA. É um importante instrumento de controle sanitário, por meio do qual serão avaliados o cumprimento do caráter administrativo da empresa requerente do registro e o caráter técnico-científico relacionado à eficácia, segurança e qualidade do medicamento, para que seja disponibilizado à população [13]. A partir da Lei dos Genéricos, foram

introduzidos novos critérios de avaliação técnico-científica para a intercambialidade do medicamento genérico com o de referência, em especial a necessidade da comprovação da equivalência farmacêutica, por meio de ensaios *in vitro*, e bioequivalência, por ensaios *in vivo* [14].

Desde a sua criação em 1999, a ANVISA publica e atualiza as normas sobre o registro de medicamentos no Brasil, que estabelecem os atributos a serem apresentados para avaliação da segurança, eficácia e qualidade do medicamento. A avaliação de tais atributos requer critério e cuidado devido à criticidade de liberação do medicamento ao mercado e os impactos de sua utilização na saúde pública [15]. O não cumprimento dos critérios normativos leva ao indeferimento do pedido de registro. Isso resulta em prejuízos à indústria farmacêutica, que deverá reformular o pedido de registro de acordo com os motivos que levaram ao indeferimento; à ANVISA, que demanda recursos públicos para análise dos processos de registro e, principalmente, à população, que terá comprometida a disponibilidade de acesso aos medicamentos com qualidade e menor custo.

Dessa forma, avaliar continuamente os principais motivos de indeferimento das solicitações de registro de medicamentos é necessário e estrategicamente importante para a identificação dos principais problemas para o registro de medicamentos, a elaboração de regulamentos mais consistentes, embasados em dados, e para a criação de ferramentas a serem utilizadas tanto pela indústria, quanto pela ANVISA, para o aprimoramento do processo de registro e conseqüente contribuição para o crescimento econômico do país e melhoria da saúde pública.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- 2.1.1. Avaliar as razões para o indeferimento de registro de medicamentos novos, genéricos e similares no Brasil.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Detalhar o processo de registro de medicamentos sintéticos no Brasil;
- 2.2.2. Realizar levantamento sobre os registros de medicamentos sintéticos deferidos e indeferidos e dos motivos relacionados ao indeferimento dos processos de registro;
- 2.2.3. Discutir os motivos de indeferimento de registro de caráter administrativo;
- 2.2.4. Discutir a regulação sanitária brasileira comparada a internacional no que tange as principais causas de indeferimento de registro de medicamentos sintéticos: qualidade e estabilidade.

Os objetivos específicos foram discutidos em capítulos, que serão apresentados em sequência.

3. INSTRUÇÃO DO PROCESSO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS NO BRASIL

3.1. INTRODUÇÃO

Para que um medicamento seja comercializado no Brasil, ele deve ser registrado [8]. Essa atribuição é exclusiva da ANVISA, que também é responsável por estabelecer os requisitos para registro de medicamentos no país por meio de regulamentos [1].

O registro é importante instrumento de controle sanitário, por meio do qual é possível verificar a qualidade do medicamento e assegurar que sejam comercializados produtos eficazes e perfeitamente seguros, o que contribui para o uso racional de medicamentos [15]. Para tanto, são avaliados o cumprimento do caráter administrativo da empresa requerente do registro e o caráter técnico-científico relacionado à eficácia, segurança e qualidade do medicamento antes que sejam disponibilizados à população [13].

Neste capítulo, serão discutidos o procedimento de instrução processual e os requisitos administrativos e técnicos científicos a serem abordados na petição de registro de medicamentos sintéticos no Brasil. As informações apresentadas também foram abordadas nos artigos: “Carmo, ACM; Piras, SS; Rocha, NFM, Gratieri T. *Main Reasons for Registration Application Refusal of Generic and Similar Pharmaceutical Drug Products by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA)*. BioMed Research International, vol. 2017, Article ID 7894937, 10 pages, 2017” [16] (Anexo I) “Carmo, ACM; Nogueira, E; Gratieri, T. *Principais Razões Não Técnicas para o Indeferimento de Registro de Medicamentos em 2015*. Vigil. sanit. debate 2017;5(2):120-126 [17] (apresentado no Capítulo 5. Causas Não Técnicas para o Indeferimento de Registro de Medicamentos Sintéticos).

3.2. INSTRUÇÃO PROCESSUAL

Os procedimentos de submissão de registro e de instrução processual são regulamentados principalmente pelas Resoluções RDC nº 204, de 6 de julho de 2005 e RDC nº 25, de 16 de junho de 2011 e deve seguir o fluxo e os prazos descrito na figura 1 [18, 19].

O processo de registro de medicamentos, bem como outros documentos que podem dar entrada na ANVISA, são protocolados na Gerência de Gestão Documental (GEDOC) [19]. Recebem um número de processo e um número de expediente, que irá identificá-lo durante todos os tramites internos.

No que tange medicamentos sintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, a análise engloba a avaliação da qualidade (tecnologia farmacêutica), segurança e eficácia. A Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014 dispõe sobre os critérios para concessão de registro para tais categorias atualmente [11].

Os processos de registro de medicamentos genéricos e similares na ANVISA são submetidos por meio físico, exclusivamente, na sede da ANVISA em Brasília, enquanto os medicamentos novos são protocolados virtualmente por meio de um sistema eletrônico SISREGMED [19, 20]. Pela Resolução RDC nº 86, de 27 de junho de 2016, a partir de junho de 2017, tornou-se obrigatória a apresentação da documentação de registro de medicamentos similares e genéricos em formato exclusivamente eletrônico [21].

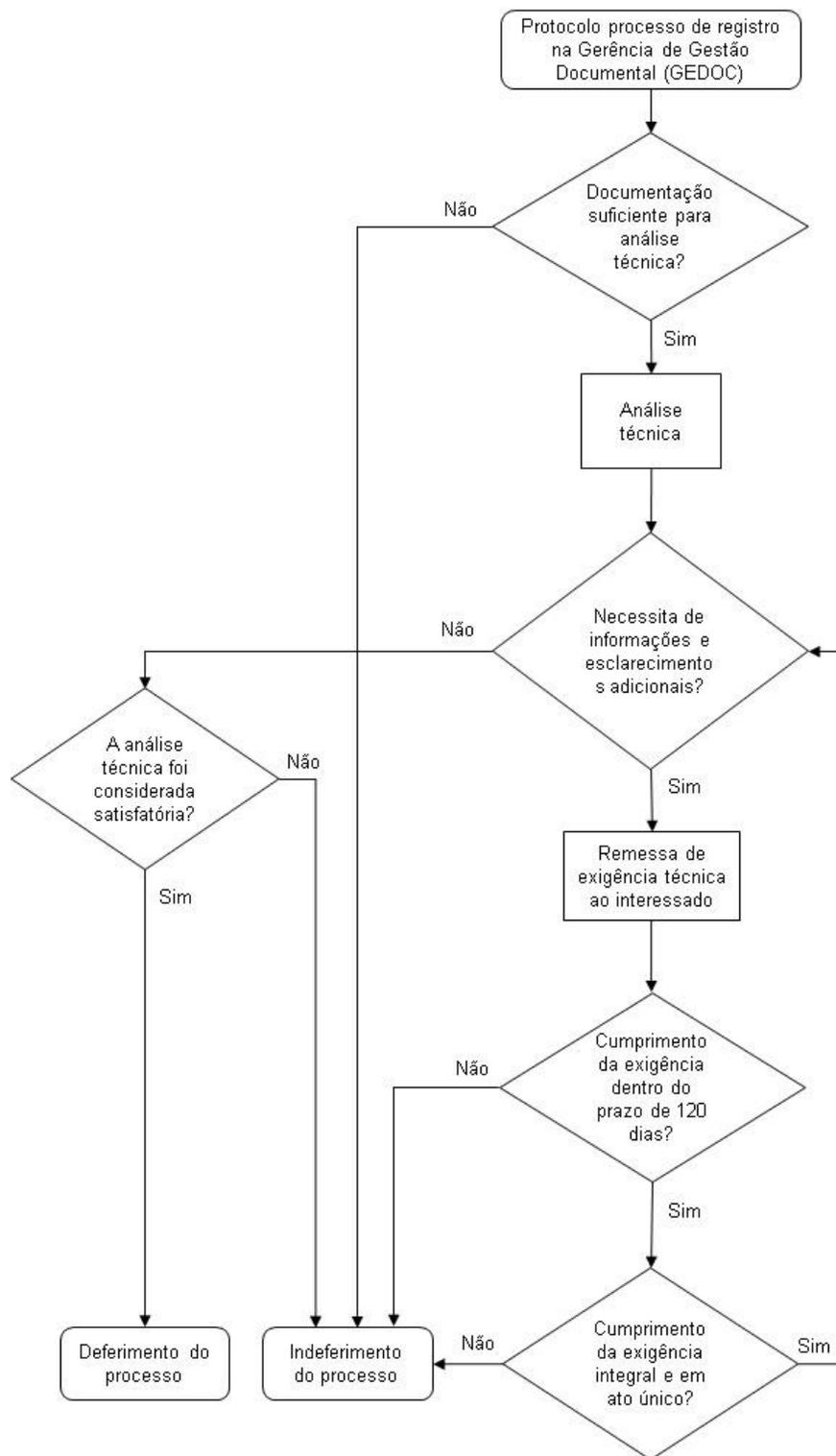


Figura 1. Fluxograma de protocolo de análise de petições de registro de medicamento na ANVISA [17]

Antes do início da análise técnica, o processo de registro de medicamentos genéricos e similares é submetido a uma avaliação preliminar, ou seja, uma avaliação superficial na qual verifica-se se todos os documentos necessários para a avaliação técnica propriamente dita foram instruídos no processo [18, 22, 23]. Os documentos necessários para avaliação técnica estão contemplados na legislação pertinente de registro [11, 24, 25]. Também foram publicadas Orientações de Serviço em 2012 e 2013 detalhando os casos em que a ausência de documentos leva ao indeferimento de registro [22, 23]. Caso o dossiê de registro esteja completo, ele segue para análise técnica. Atualmente, há uma fila de petições aguardando análise técnica, que obedece a ordem cronológica de solicitação de registro. Em fevereiro de 2017 havia 836 petições de medicamentos genéricos e similares na fila de análise [26], sendo algumas protocoladas em 2010. No período entre o protocolo do processo até a análise, a empresa poderá complementar o processo ativamente por meio do aditamento, que visa ao aprimoramento do objeto do processo de registro [18]. O aditamento também deve ser protocolado fisicamente na GEDOC. Recebe um número de expediente relacionado ao processo inicial.

Durante a avaliação técnico-sanitária do processo de registro, a ANVISA pode solicitar informações complementares ou esclarecimentos sobre a documentação petitionada por meio de exigência enviada ao solicitante do registro. A exigência é formulada em meio exclusivamente eletrônico e possui controle informatizado do recebimento. A empresa deve cumprir a exigência integralmente e em ato único, obedecendo prazo determinado, contado a partir da data de confirmação da leitura da exigência [18].

Em 2015, foram alterados prazos para cumprimento de exigência e desarquivamento de processos pela RDC nº 23, de 5 de junho de 2015 [27]. Anteriormente à publicação dessa normativa, o prazo para cumprimento da exigência era de 30 dias a partir da data da confirmação de recebimento da exigência, prorrogáveis por mais 60 dias a pedido do notificado por razões fundamentadas [18]. A partir de junho de 2015, o prazo para cumprimento de exigência passou a 120 dias improrrogáveis, contados a partir da data da confirmação de recebimento da exigência. Além disso, após

recebimento de exigência, o notificado poderia solicitar arquivamento temporário do processo para cumpri-la [27, 28]. Porém, tal procedimento foi suspenso em 2014, por meio da Resolução RDC nº 07, de 28 de fevereiro de 2014, não sendo mais aceitos pedidos de arquivamento temporário do processo [29]. Em 2015, a partir da publicação da RDC nº 23 de 2015 [27], as petições arquivadas temporariamente deveriam ser desarquivadas a pedido do interessado no prazo de até 1 ano a partir da data do arquivamento.

Após a avaliação do cumprimento de exigência, a ANVISA pode emitir novas exigências relacionadas aos aspectos cuja prestação de informações ainda não sejam suficientes para conclusão da avaliação técnica; deferir o processo, caso todas as informações necessárias tenham sido dirimidas; ou indeferir o processo, caso a exigência não tenha sido cumprida com informações suficientes para conclusão favorável da análise técnica.

A empresa possui, ainda, o instrumento para desistência dos processos nos quais não mais possui interesse de registro [30], que pode ser solicitada a qualquer tempo. A desistência também deve ser protocolada a ANVISA e não possui qualquer custo para o interessado.

Quando do indeferimento do pleito, a empresa pode também contestar a decisão técnica da Agência através da interposição de recurso administrativo, baseado no princípio de contraditório e ampla defesa por parte do interessado. O recurso também deve ser protocolado a ANVISA, no qual o recorrente deve fundamentar o pedido de reavaliação, podendo juntar documentos que julgar convenientes sem adicionar fatos novos. O recurso é dirigido a instância subsidiou a tomada de decisão que, caso não a reconsidere, deve encaminhar o recurso para instrução e deliberação da Diretoria Colegiada, última instância administrativa no âmbito de atuação da ANVISA [31].

Os deferimentos e indeferimentos de registro de medicamentos são publicados no DOU com as seguintes informações: nome da empresa, princípio ativo, nome do medicamento, número do processo, vencimento do registro, número do registro, apresentação do produto (inclui dosagem, forma farmacêutica, embalagem primária e

secundária, quantidades de doses unitárias), complemento de nome [32] (quando houver), assunto da petição (registro de medicamento genérico, novo ou similar, por exemplo) [33].

A partir de 2016, a ANVISA iniciou a publicação do Parecer Público de Avaliação do Medicamento (PPAM), que sintetiza a avaliação técnica e traz dados como a bula do medicamento, apresentações registradas, local de fabricação, restrição de uso, além de incluir o motivo que levou a aprovação ou reprovação do registro de um medicamento. Estão disponíveis PPAMs para medicamentos biológicos, medicamentos novos, genéricos inéditos (primeiro genérico de um determinado medicamento registrado); fitoterápicos, medicamentos específicos e dinamizados com princípios ativos inéditos ou uma nova indicação terapêutica [34]. Trata-se de um importante mecanismo para a transparência regulatória.

O processo de abertura regulatória é uma tendência internacional. Demonstra comprometimento das agências regulatórias com a sociedade, que passa a ter a oportunidade de conhecer melhor a terapia prescrita para determinado tratamento. Contribui também para o processo decisório de outras agências regulatórias sobre o processo de registro de determinado medicamento, dado o acesso ao racional técnico aplicado para avaliação do produto, o que também demonstra o compromisso das agências com a saúde pública [35].

3.3. REQUISITOS ADMINISTRATIVOS E TÉCNICOS PARA O REGISTRO

Os requisitos administrativos e técnico-sanitários que devem ser cumpridos para o registro de medicamentos sintéticos estão sumariamente descritos na tabela 1. Foram considerados os regulamentos de registro de medicamentos genéricos e similares vigentes entre 2007 e 2015. As especificidades do atual regulamento vigente, RDC nº 60/2014, que contempla o registro de medicamentos novos, genéricos e similares, são apontadas.

Tabela 1. Requisitos sanitários para o registro de medicamentos

Área	Itens a serem observados	Comentários
Documentação administrativa	<ul style="list-style-type: none"> • Comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária • Certificado de BPF 	<ul style="list-style-type: none"> • A ausência de pagamento da taxa, da autorização de funcionamento, do certificado de BPF e autorização de funcionamento gerava indeferimento sumário, sem avaliação técnica. A partir da RDC nº 60/2014, a falta do CBPF válido não impede a submissão do pedido de registro, mas sim a sua aprovação.
	<ul style="list-style-type: none"> • Autorização de Funcionamento • Licença de Funcionamento (Alvará Sanitário) 	<ul style="list-style-type: none"> • A RDC nº 60/2014 não solicita Autorização e Licença de Funcionamento e Certificado de Responsabilidade Técnica. Porém, ambos os documentos são necessários para obtenção do Certificado de BPF.
	<ul style="list-style-type: none"> • Certificado de Responsabilidade Técnica 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Formulários de Petição 	<ul style="list-style-type: none"> • Formulários preenchidos pela empresa onde constam dados do fabricante do medicamento, classe do medicamento, apresentações, formulação, cuidados de conservação, embalagem primária e secundária.
	<ul style="list-style-type: none"> • Modelos de bula e rotulagem 	
	<p>Para medicamentos importados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certificado de Registro do país de origem • Certificado de BPF 	<ul style="list-style-type: none"> • Para medicamentos importados, a ausência de Certificado de Registro no País de origem e de CBPF causavam o indeferimento de registro sem avaliação técnica. A partir da RDC nº60/2015, pode ser enviada a solicitação da inspeção para emissão de CBPF acompanhada de comprovação de BPF emitida pelo país fabricante do medicamento.
	<ul style="list-style-type: none"> • Fase do medicamento a importar 	<ul style="list-style-type: none"> • Produto terminado, produto a granel ou na embalagem primária.

(continua)

Tabela 1. Requisitos sanitários para o registro de medicamentos

Área	Itens a serem observados	Comentários
Relatório de produção	<ul style="list-style-type: none"> • Fórmula mestre • Etapas do processo de produção e equipamentos utilizados • Definição de tamanho de lote 	<ul style="list-style-type: none"> • O lote piloto deve ter o mesmo processo produtivo que aquele estabelecido na fórmula mestre.
	<ul style="list-style-type: none"> • Cópia de dossiês de produção 	<ul style="list-style-type: none"> • Eram solicitados dossiês de produção de três lotes. A partir da RDC nº 60/2014, é necessária a apresentação de dossiê de um lote e fichas de pesagens e de cálculo de rendimento das etapas de manipulação, embalagem e final.
	<ul style="list-style-type: none"> • Relatório Sumário de validação de processo 	<ul style="list-style-type: none"> • O relatório sumário de validação e o controle das etapas críticas de processo passou a ser solicitado a partir da RDC nº 60/2014.
	<ul style="list-style-type: none"> • Controle das etapas críticas de processo 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Informações sobre o fabricante do IFA 	
Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA)	<ul style="list-style-type: none"> • Fórmula estrutural 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Rota de síntese 	<ul style="list-style-type: none"> • Incluir descrição de materiais de partida, intermediários, solventes utilizados.
	<ul style="list-style-type: none"> • Métodos analíticos e especificações adotadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Quando um método analítico não é descrito em farmacopeia reconhecida pela ANVISA, deve ser validado.
	<ul style="list-style-type: none"> • Certificado de análise do IFA 	<ul style="list-style-type: none"> • O Certificado de Análise do IFA também deve ser apresentado. Inclusive os certificados dos lotes de IFA utilizados na fabricação dos lotes pilotos, emitidos pelo fabricante do medicamento.
	<ul style="list-style-type: none"> • Principais impurezas 	<ul style="list-style-type: none"> • As principais impurezas devem ser monitoradas no controle de qualidade, de acordo com a quantidade.
	<ul style="list-style-type: none"> • Quiralidade do IFA 	<ul style="list-style-type: none"> • Formas quirais podem apresentar diferentes efeitos terapêuticos, por isso seu impacto na segurança e eficácia do medicamento devem ser avaliados.

Tabela 1. Requisitos sanitários para o registro de medicamentos

Área	Itens a serem observados	Comentários
		<i>(continuação)</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Polimorfismo • Estudos de estabilidade e fotoestabilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Diferentes formas polimórficas podem afetar a solubilidade e a dissolução do produto, o que impacta diretamente a biodisponibilidade. Portanto, as formas polimórficas devem ser monitoradas até o final do prazo de validade do IFA utilizando métodos físicos apropriados. • Estudos de estabilidade devem ser realizados na zona climática brasileira, zona IVb, 30°C±2°C; 75%±5%.
Controle de qualidade dos excipientes	<ul style="list-style-type: none"> • Especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes • Controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) para os excipientes de origem animal 	<ul style="list-style-type: none"> • Deve ser indicada a referência bibliográfica. • O laudo deve ser apresentado pelo fabricante do medicamento;
Desenvolvimento da Formulação	<ul style="list-style-type: none"> • Resumo do desenvolvimento da formulação. • Informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes. • Justificativa no caso de excesso de ativo. • Dados de excipientes e sistemas conservantes utilizados pela primeira vez. 	<ul style="list-style-type: none"> • Itens inseridos na RDC nº 60/2014
Controle de qualidade do medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Métodos analíticos e especificações adotadas • Laudos de análise de controle de qualidade dos lotes 	<ul style="list-style-type: none"> • Quando o método analítico não é descrito em nenhuma farmacopeia descrita pela ANVISA, deve ser validado. • Métodos devem apresentar especificidade adequada, para tanto, devem ser realizados estudos de degradação forçada. • Estudos de degradação forçada também são importantes para prever a rota de degradação do fármaco e a formação de produtos de degradação durante os estudos de estabilidade e o processo produtivo.

Tabela 1. Requisitos sanitários para o registro de medicamentos

Área	Itens a serem observados	Comentários
Embalagem primária, acessórios dosadores	<ul style="list-style-type: none"> Métodos analíticos e especificações adotadas 	<ul style="list-style-type: none"> A embalagem secundária funcional e o envoltório intermediário foram inseridos pela RDC nº 60/2014.
Estudos de estabilidade e fotoestabilidade do medicamento	<ul style="list-style-type: none"> Relatório de estudo de estabilidade acelerada e/ou de longa duração de três lotes piloto Estudo de fotoestabilidade 	<ul style="list-style-type: none"> Métodos indicativos de estabilidade devem ser utilizados para análise de amostras de estabilidade, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Os métodos analíticos devem ser validados. As especificações devem ser determinadas de acordo com os resultados de análise do produto. A ausência de estudos de fotoestabilidade deve ser justificada.
Importador	<ul style="list-style-type: none"> Especificações e métodos de controle de qualidade adotados pelo importador Laudos analíticos de controle de qualidade de três lotes 	<ul style="list-style-type: none"> Quando o método analítico não é descrito em nenhuma farmacopeia descrita pela ANVISA, deve ser validado.
Equivalência Terapêutica	<ul style="list-style-type: none"> Equivalência farmacêutica Perfil de dissolução comparativo Bioequivalência 	<ul style="list-style-type: none"> A equivalência farmacêutica deve comparar através da metodologia de controle de qualidade estabelecida para o produto, o biolote (lote do medicamento submetido a estudos de bioequivalência) ao medicamento referência. Estudo comparativo entre o biolote e o medicamento referência para comparação dos comportamentos <i>in vitro</i>. A bioequivalência é um estudo <i>in vivo</i> obrigatório que compara a biodisponibilidade do medicamento genérico ou similar à do medicamento referência.
Relatório de segurança e eficácia	<ul style="list-style-type: none"> Relatório de ensaios não clínicos Relatório de ensaios clínicos fase I, II e III Plano de Farmacovigilância 	<ul style="list-style-type: none"> Critérios da RDC nº 60/2014, que também trata de medicamentos novos

Os requisitos de qualidade, segurança e eficácia exigidos para o registro de medicamentos no Brasil assemelham-se aos internacionais, quando comparados aos estabelecidos pela OMS e ICH, que adotam a sistematização padrão CTD, por exemplo [22–26]. Tal fato demonstra que o Brasil está desenvolvendo os seus requisitos regulatórios em consonância com as autoridades reguladoras internacionais. A harmonização dos regulamentos é importante para difundir informações entre as autoridades regulatórias. Ainda que os regulamentos não sejam completamente harmonizados devido a intensa regulamentação do setor farmacêutico e as diferentes realidades econômica, social e cultural dos países [36], a adaptação a padrões internacionais contribui de forma significativa para redução de barreiras sanitárias à circulação de medicamentos.

4. CAUSAS DE INDEFERIMENTO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS EM 2015

4.1. INTRODUÇÃO

Conforme discutido anteriormente, o indeferimento de registro de medicamentos gera inúmeros prejuízos a sociedade, às empresas e a ANVISA. Neste capítulo, foi apresentado o levantamento sobre os registros de medicamentos sintéticos deferidos e indeferidos em 2015, bem como os motivos relacionados ao indeferimento dos processos de registro. Os dados aqui apresentados foram publicados no artigo: “Carmo, ACM; Piras, SS; Rocha, NFM, Gratieri T. *Main Reasons for Registration Application Refusal of Generic and Similar Pharmaceutical Drug Products by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA)*. BioMed Research International, vol. 2017, Article ID 7894937, 10 pages, 2017” [16] (Anexo I).

4.2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva dos processos de registro de medicamentos novos, genéricos e similares deferidos e indeferidos publicados no Diário Oficial da União (DOU) de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2015.

A partir do levantamento dos processos de registros indeferidos em 2015, o detalhamento dos motivos foi obtido através dos pareceres de indeferimento de registro contidos no sistema Datavisa, que consiste de um banco de dados interno com as informações dos produtos, tais como requerente do registro, composição, apresentações, cuidados de conservação, além dos pareceres de análise do registro.

As causas de indeferimento de registro levantadas foram classificadas como administrativas (não técnicas) ou técnico-científicas; divididas em categorias gerais e detalhadas em sub-categorias, de acordo com os regulamentos específicos.

A pesquisa dos dados, sua utilização e divulgação foi devidamente autorizada pela ANVISA, condicionada a não correlacionar os dados de indeferimento às empresas.

4.3. RESULTADOS

Entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2015, 272 registros de medicamentos novos, genéricos e similares foram publicados no DOU. Desse total, 136 medicamentos foram aprovados: 25 novos (10%), 99 genéricos (36%) e 12 similares (4%). Somente medicamentos genéricos e similares tiveram o seu registro indeferido pela ANVISA, totalizando 136 petições. Seis desses indeferimentos correspondem a medicamentos clone, petições simplificadas de registro vinculadas a uma petição matriz, que contém todas as informações técnicas e clínicas necessárias para o registro do medicamento. O clone difere-se da sua petição matriz exclusivamente no nome do produto, layout de embalagem e nas informações legais presentes na bula e na rotulagem [10]. Para evitar duplicidade de resultados de indeferimento, já que as petições clones são idênticas às respectivas matrizes, foram considerados 130 registros de indeferimento: 93 (35%) medicamentos genéricos e 37 (14%) medicamentos similares (Figura 2).

Dos registros de medicamentos avaliados em 2015, 99 (36%) correspondem a medicamentos genéricos aprovados, dentre os quais 17 (6%) também foram aprovados pelo FDA [37]. Todos provenientes de empresas multinacionais. Os medicamentos novos aprovados correspondem a 25 (10%), dos quais 13 (5%) foram também registrados pelo FDA e EMA; 2 (1%) apenas pelo FDA e 2 (1%) apenas pelo EMA [37, 38].

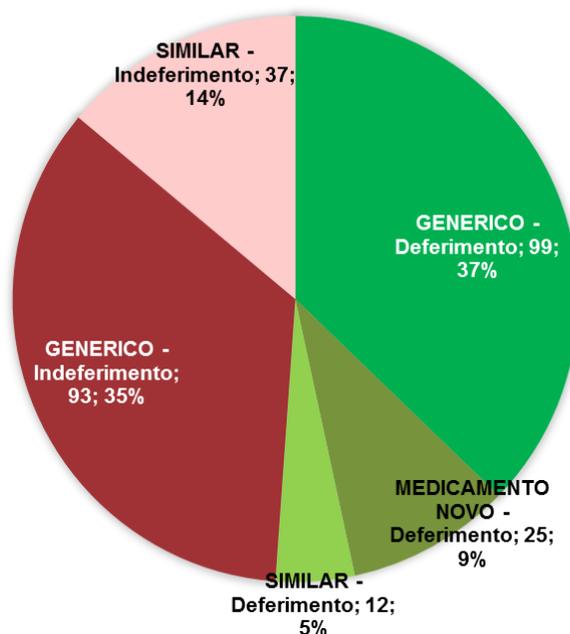


Figura 2. Registros de medicamentos publicados em 2015

Dos registros de medicamentos avaliados em 2015, 62 (23%) correspondem a medicamentos indeferidos produzidos no Brasil, provenientes de 55 diferentes empresas requerentes de registro. 26 (10%) são medicamentos produzidos em outros países: Índia (17; 6%), Chile (3; 1%), Argentina (1; 0,5%), Eslovênia (1; 0,5%), Uruguai (1; 0,5%), Espanha (1; 0,5%), Alemanha (1; 0,5%) e Turquia (1; 0,5%). 42 (16%) dos pareceres de indeferimento não informaram o local de produção do medicamento.

Os processos de registros pesquisados em 2015 foram submetidos para avaliação da ANVISA entre 2007 e 2015. Os indeferimentos por motivos não técnicos ocorreram majoritariamente com documentos submetidos entre 2011 e 2012 (Figura 3).

A análise retrospectiva dos 130 pareceres de indeferimento de 2015 revelou 501 razões de indeferimento, que foram classificadas em 26 categorias gerais e detalhadas em subcategorias específicas, de acordo com temas descritos nos regulamentos relacionados ao registro de medicamentos [24, 25]. Em 73 pareceres foi relatada apenas uma motivação para o indeferimento (Figura 4), devido a prazos (46; 64%);

bioequivalência (13; 17%); documentação (6; 8%); avaliação preliminar (5; 7%), equivalência farmacêutica, fabricante do IFA e bioisenção (1;1% cada um). As categorias de indeferimento estão demonstradas na Figura 5. As categorias e principais subcategorias estão relacionadas na Tabela 2.

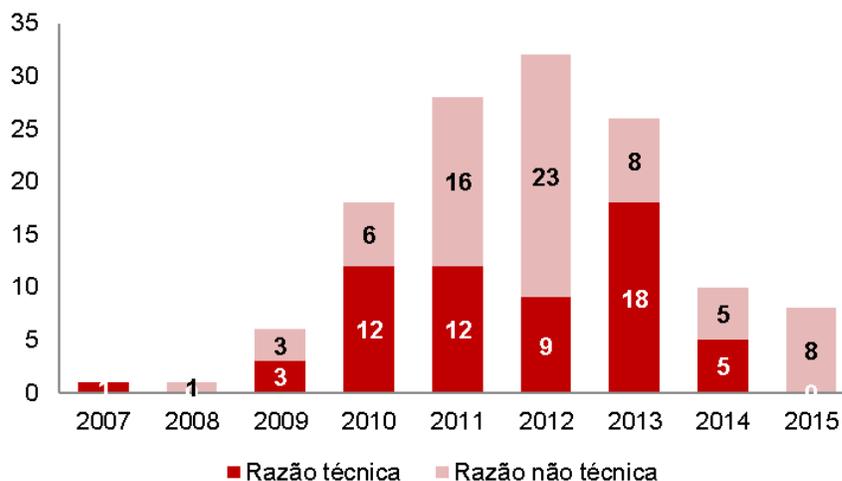


Figura 3. Quantidade de petições indeferidas de acordo com o ano de submissão

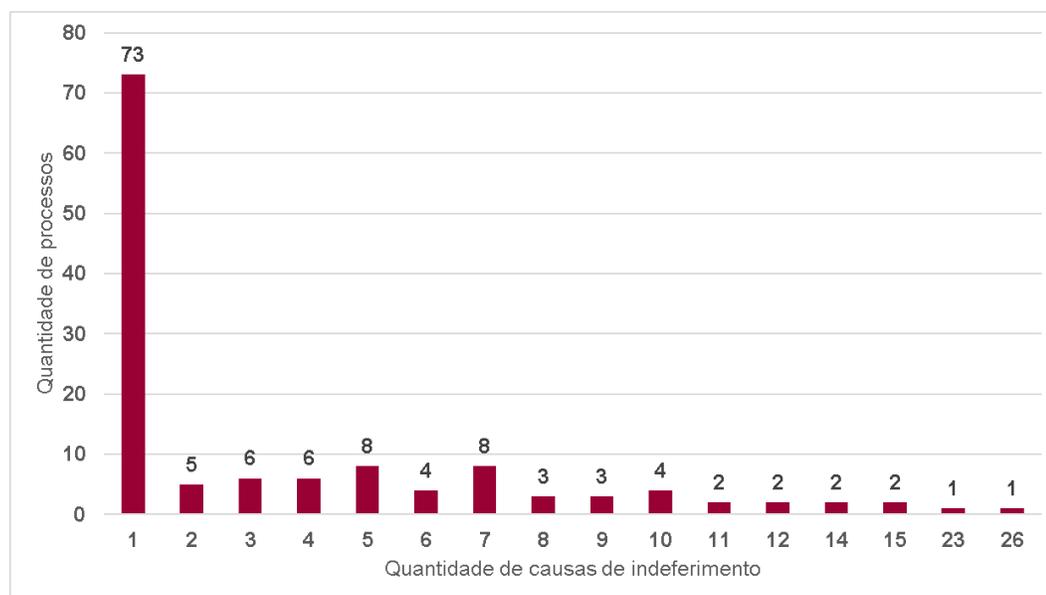


Figura 4. Quantidade de causas de indeferimento por parecer

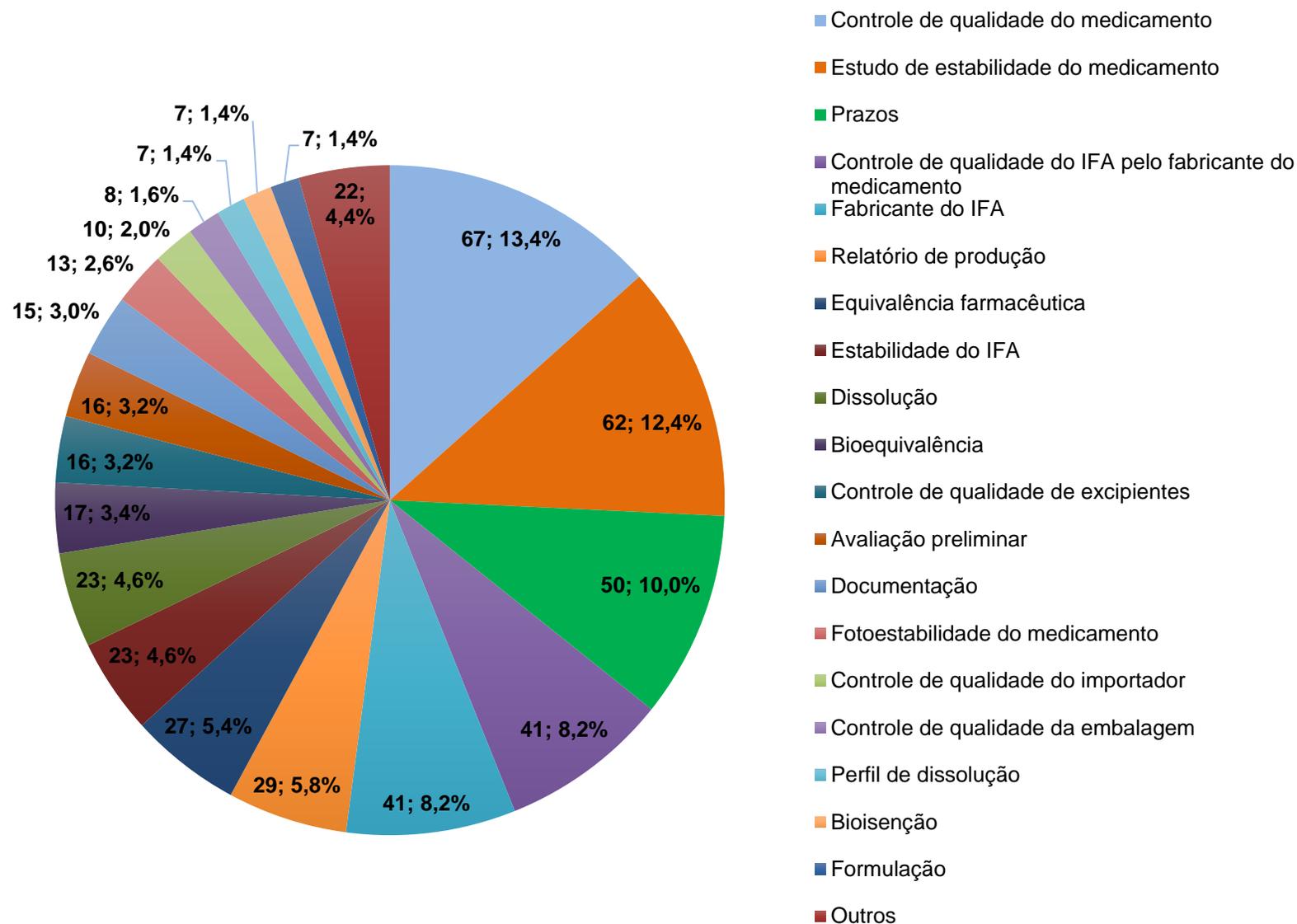


Figura 5. Principais categorias de indeferimento de registro de medicamentos 2015 de acordo com o quantitativo de ocorrência

Tabela 2. Distribuição das razões de indeferimento de registro de medicamentos em 2015

Classificação (geral e subcategorias)	Quantidade	%
Controle de qualidade do medicamento	67	13,4%
Validação de método analítico	26	5,2%
Ausência de controle de substâncias relacionadas	7	1,4%
Ausência de testes obrigatórios, exceto substâncias relacionadas	6	1,2%
Validação parcial de método analítico	5	1,0%
Ausência de justificativa para especificação de impurezas	5	1,0%
Reprovado em decorrência do método ou da especificação	4	0,8%
Cálculos incorretos	3	0,6%
Especificação em desacordo com a farmacopeia utilizada	2	0,4%
Ausência de justificativa para limite de endotoxinas bacterianas	1	0,2%
Incompleto	1	0,2%
Ausência de transferência de método analítico	1	0,2%
Controle de qualidade do produto intermediário ausente	1	0,2%
Ausência de documentos internos padronizados	1	0,2%
Método não atualizado de acordo com a farmacopeia utilizada	1	0,2%
Incoerência na realização de análises	1	0,2%
Ausência de verificação de método	1	0,2%
Ausência de laudos de análise	1	0,2%
Estudo de estabilidade do medicamento	62	12,4%
Ausência de quantificação de produtos de degradação	17	3,4%
Reprovado em decorrência de reprovação de método de análise	8	1,6%
Método de teor não indicativo de estabilidade	7	1,4%
Estudo incompleto	5	1,0%
Ausência de testes obrigatórios	4	0,8%
Dissolução: especificação inadequada de acordo com os resultados	4	0,8%
Não apresentou resultados completos de estudo após diluição	3	0,6%
Método não específico de produto de degradação	2	0,4%
Teor: especificação inadequada de acordo com os resultados obtidos	2	0,4%
Não realizou estudo com o produto intermediário	1	0,2%
Ausência de testes obrigatórios	1	0,2%

(continua)

Tabela 2. Distribuição das razões de indeferimento de registro de medicamentos em 2015

Classificação (geral e subcategorias)	Quantidade	%
Estudo de estabilidade do medicamento		<i>(continuação)</i>
Modificou método de teor utilizado durante o estudo. Não realizou ambos em paralelo	1	0,2%
Não comprovou que a forma polimórfica do IFA se mantém no medicamento. Fármaco SCB II.	1	0,2%
Ausência de controle de partículas subvisíveis	1	0,2%
Lotes de medicamento produzidos com o mesmo lote do produto intermediário.	1	0,2%
Produtos de degradação acima do limite especificado	1	0,2%
Resultados idênticos para lotes diferentes	1	0,2%
Resultados de teor com variações maiores que 5%	1	0,2%
Material de embalagem dos estudos de estabilidade não é o mesmo apresentado na ordem de produção	1	0,2%
Prazos	50	10,0%
Não foi solicitada a adequação a medicamento clone	33	6,6%
Não cumprimento de exigência dentro do prazo legal	13	2,6%
Não foi solicitada a prorrogação de prazo para o cumprimento de exigência dentro do prazo legal	2	0,4%
Não foi solicitado o desarquivamento do processo dentro do prazo legal	2	0,4%
Controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento	41	8,2%
Validação de método analítico	13	2,6%
Ausência de controle de solventes residuais	7	1,4%
Ausência de controle de substâncias relacionadas	6	1,2%
Ausência de outros testes obrigatórios	4	0,8%
Em desacordo com especificações ou testes da monografia farmacopeica utilizada	3	0,6%
Ausência de laudos de análise	2	0,4%
Ausente	1	0,2%
Não justificou a necessidade de terceirização de análises	1	0,2%
Ausência de verificação de método	1	0,2%
Resultados fora da especificação	1	0,2%
Reprovado em decorrência de reprovação de método	1	0,2%

Tabela 2. Distribuição das razões de indeferimento de registro de medicamentos em 2015

Classificação (geral e subcategorias)	Quantidade	%
Controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento <i>(continuação)</i>		
Controle de qualidade do diluente - não justificou necessidade de terceirização de análises	1	0,2%
Fabricante do IFA	41	8,2%
Controle de qualidade do IFA	25	5,0%
Ausência de comprovação da forma polimórfica do IFA	5	1,0%
Ausência de detalhamento da rota de síntese	3	0,6%
Prazos: não cumpriu prazos regulamentados	2	0,4%
Documentação ausente/incompleta	2	0,4%
Ausência de comprovação dos isômeros do IFA	2	0,4%
Alteração do local de fabricação do IFA	1	0,2%
Ausência da caracterização estrutural da molécula do IFA	1	0,2%
Relatório de produção	29	5,8%
Dossiês de produção não incluem todas as etapas do processo produtivo	8	1,6%
Processo produtivo não reprodutível	6	1,2%
Não cumpriu itens de BPF	5	1,0%
Dossiês de produção com tamanhos de lote diferentes	3	0,6%
Composição do medicamento, diferente da composição do medicamento referência, (correlação incorreta entre sal e base, concentração do fármaco, formulação).	2	0,4%
Rendimento baixo dos lotes piloto	1	0,2%
Lote piloto menor que 50.000 unidades	1	0,2%
Lotes fabricados há mais de 3 anos da submissão	1	0,2%
Utilizou mesmo lote do intermediário para produção dos lotes do medicamento	1	0,2%
Lote produzido com IFA de diferentes rotas de síntese	1	0,2%
Equivalência farmacêutica	27	5,4%
Validação de método analítico	10	2,0%
Realizada com medicamento excluído da lista de referência por não comprovar segurança, qualidade e eficácia.	4	0,8%
Reprovado em decorrência de reprovação de método	3	0,6%
Reprovada	4	0,8%

Tabela 2. Distribuição das razões de indeferimento de registro de medicamentos em 2015

Classificação (geral e subcategorias)	Quantidade	%
Equivalência farmacêutica		<i>(continuação)</i>
Ausência de controle de partículas subvisíveis	1	0,2%
Apresentou lotes diferentes para registro e comprovação da equivalência	1	0,2%
Não utilizou métodos farmacopeicos disponíveis	1	0,2%
Não contempla todos os testes realizados pelo patrocinador	1	0,2%
Uso de equipamentos não calibrados	1	0,2%
Ausência de controle de substâncias relacionadas	1	0,2%
Estabilidade do IFA	23	4,6%
Estudo em zona IVb ausente/incompleto	16	3,2%
Método de teor não indicativo de estabilidade	4	0,8%
Ausência de estudo de estabilidade acelerado	2	0,4%
Realizado por empresa terceira. Não apresentou especificações, métodos e validação das metodologias empregadas.	1	0,2%
Dissolução	23	4,6%
Método não discriminativo	10	2,0%
Especificação inadequada de acordo com perfil de dissolução obtido	4	0,8%
Ausência do Relatório de Desenvolvimento do método de dissolução	2	0,4%
Não incluiu especificação de dois pontos para substâncias de baixa solubilidade	2	0,4%
Meio não adequado, não garante condição sink	2	0,4%
Métodos de dissolução distintos para formulações que se desejava bioisentar	1	0,2%
Ausência de detalhamento do método	1	0,2%
Mudança no método sem a comparação do perfil de novos lotes produzidos com o biolote	1	0,2%
Bioequivalência	17	3,4%
Reprovada	10	2,0%
Ausente	5	1,0%
Realizada com medicamento excluído da lista de referência por não comprovar segurança, qualidade e eficácia.	2	0,4%

Tabela 2. Distribuição das razões de indeferimento de registro de medicamentos em 2015

Classificação (geral e subcategorias)	Quantidade	%
		<i>(continuação)</i>
Controle de qualidade de excipientes	16	3,2%
Metodologia ou laudo ausente, incompleto, em desacordo com a monografia farmacopeica utilizada, monografia não atualizada.	10	2,0%
Ausência de controle de solventes residuais	3	0,6%
Ausência de informações sobre encefalopatia espongiiforme	1	0,2%
Laudos aprovados com resultados fora da especificação	1	0,2%
Ausência de controle microbiológico	1	0,2%
Avaliação preliminar	16	3,2%
Não foi enviada documentação relativa ao controle de qualidade realizado pelo importador	3	0,6%
Não foi enviado relatório de sumário de validação de processos produtivos	3	0,6%
Não foi enviada documentação relativa ao desenvolvimento da formulação	2	0,4%
Não foi enviada documentação relativa ao controle de qualidade realizado pelo fabricante do medicamento	2	0,4%
Não foi enviado estudo de fotoestabilidade do medicamento	2	0,4%
Não foram enviados laudos de controle de qualidade de IFA realizado pelo fabricante do IFA	1	0,2%
Não foi enviado Certificado de registro do medicamento no país de origem	1	0,2%
Não foram enviadas informações sobre produto terminado conforme modelo disposto no Anexo I da RDC nº 60/2014	1	0,2%
Não foi enviada a validação de métodos analíticos para o IFA realizada pelo fabricante do medicamento	1	0,2%
Documentação	15	3,0%
Ausência de CBPF vigente	9	1,8%
Ausência de CBPF para planta piloto	2	0,4%
Alvará sanitário vencido no momento do protocolo do registro	1	0,2%
Em desacordo com a ordem disposta pela RDC nº 60/2014.	1	0,2%
Protocolo de registro duplicado	1	0,2%
Ausência de mídia eletrônica	1	0,2%

Tabela 2. Distribuição das razões de indeferimento de registro de medicamentos em 2015

Classificação (geral e subcategorias)	Quantidade	%
		<i>(continuação)</i>
Fotoestabilidade do medicamento	13	2,6%
Ausência do estudo	7	1,4%
Ausência de controle de substâncias relacionadas	5	1,0%
Realizado por empresa terceira. Não apresentou especificações, métodos ou validação.	1	0,2%
Controle de qualidade do importador	10	2,0%
Validação de método analítico	8	1,6%
Não apresentou laudos de análise	1	0,2%
Não apresentou métodos de análise	1	0,2%
Controle de qualidade da embalagem	8	1,6%
Ausente, incompleto, em desacordo com a monografia farmacopeica utilizada	7	1,4%
Não apresentou laudos de análise	1	0,2%
Perfil de dissolução	7	1,4%
Coeficientes de variação ultrapassam os limites estabelecidos	2	0,4%
O biolote não apresenta perfil semelhante ao medicamento referência	3	0,6%
Especificação inadequada de acordo com perfil de dissolução obtido	1	0,2%
Não apresentou perfil entre a condição anterior e a nova condição	1	0,2%
Bioisenção	7	1,4%
Ausência de perfil de dissolução comparativo de menores dosagens com o biolote	3	0,6%
Ensaio de solubilidade não conforme	1	0,2%
Reprovado no ensaio de dissolução	1	0,2%
Biolote e a menor dosagem não apresentam perfis semelhantes	1	0,2%
Composição diferente entre genérico e referência	1	0,2%
Formulação do medicamento	7	1,4%
Formulação/função dos excipientes não descrita	3	0,6%
Presença/ausência de sulco no comprimido genérico quando está ausente/presente no medicamento referência	2	0,4%
Ausência de documentos relativos ao desenvolvimento da formulação	1	0,2%
Ausência de estudo de compatibilidade do IFA com os excipientes	1	0,2%

Tabela 2. Distribuição das razões de indeferimento de registro de medicamentos em 2015

Classificação (geral e subcategorias)	Quantidade	%
		<i>(conclusão)</i>
Bula	6	1,2%
Em desacordo com a do medicamento referência	3	0,6%
Não contém frases obrigatórias	1	0,2%
Ausente	1	0,2%
Ausência de informações sobre material dessecante	1	0,2%
Fotoestabilidade do IFA	4	0,8%
Ausente	4	0,8%
Bula e rotulagem	4	0,8%
Composição incorreta do medicamento, diferente da composição do medicamento referência	3	0,6%
Ausência de endereço da fabricante do medicamento	1	0,2%
Rotulagem	3	0,6%
Faixa amarela e vermelha não padronizada.	1	0,2%
Não incluiu frase de alerta "Proteger da luz"	1	0,2%
Não apresentou restrição de uso	1	0,2%
Registro do IFA	2	0,4%
Ausência de solicitação de registro	1	0,2%
Indeferido	1	0,2%
Estabilidade em uso	2	0,4%
Ausente	1	0,2%
Resultados de teor com variações maiores que 5%	1	0,2%
BPF	1	0,2%
Produção não segregada de medicamentos citotóxicos na área piloto	1	0,2%
Total Geral	501	99,6%

As razões técnicas corresponderam a 84% (420) das motivações de indeferimento levantadas. As razões não técnicas (16%; 81) constituem cumprimento de prazos, avaliação preliminar e documentação.

O controle da qualidade de medicamentos foi a principal razão para o indeferimento de registros. A validação dos métodos analíticos, dentre as subcategorias, foi a principal. Envolve falta de especificidade, linearidade, precisão nos métodos de teor, dissolução e produtos de degradação.

Os principais motivos relacionados ao controle de qualidade de IFA realizado pelo fabricante do medicamento e ao controle de qualidade do importador também envolvem problemas de validação analítica dos métodos. Em relação ao IFA, incluem a ausência de validação de método analítico para ensaio de produtos de degradação e falta de especificidade também em método de produtos de degradação. Em relação ao importador, abrangem ausência de validação do método analítico, falta de precisão, especificidade, intervalo, cálculos incorretos nos métodos de teor, dissolução e produtos de degradação.

O tema relacionado às impurezas representou uma importante motivação para o indeferimento de registro. Relaciona-se não só ao controle de qualidade dos medicamentos, como também a validação ou verificação do método analítico; estudos de estabilidade e de fotoestabilidade; controle de qualidade do IFA realizado tanto pelo próprio fabricante do IFA quanto do medicamento. Caso fosse considerado uma categoria de indeferimento, corresponderia a 13,8% (69 ocorrências) das razões de indeferimento (figura 6).

Caso o controle de qualidade - relacionado ao medicamento, IFA, excipientes, importador, embalagem - fosse considerado uma categoria geral de indeferimento, corresponderia a 33,3% (167 ocorrências) dos indeferimentos. Da mesma forma, caso o IFA (controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento, fatores relacionados ao fabricante do IFA, estabilidade do IFA e registro do IFA) fosse considerado categoria de indeferimento, corresponderia a 22,2% (111 ocorrências) (figura 6).

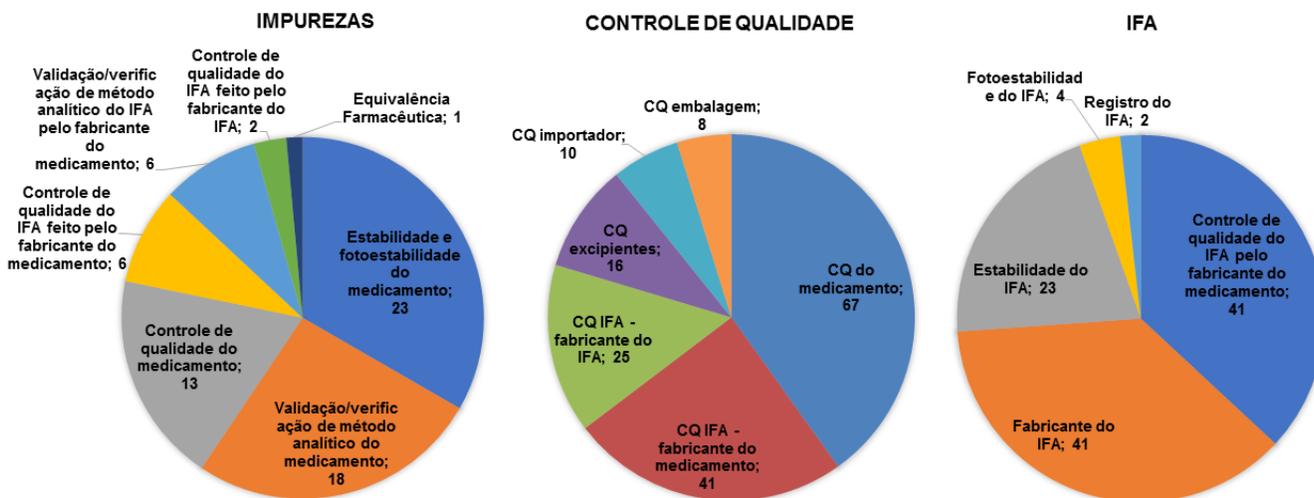


Figura 6. Classificação de razões de indeferimento considerando como categorias “Impurezas”, “Controle de Qualidade”, “IFA”

4.4. DISCUSSÃO

No período analisado, as petições de registro indeferidas corresponderam a 50% de todos os processos relacionados a medicamentos sintéticos publicados. Isso representa um quantitativo muito alto, principalmente quando comparado aos de outras agências regulatórias. No FDA, 12% das petições de medicamentos genéricos foram reprovadas em 2009 antes da avaliação técnica propriamente dita; 18% em 2010; 15,5% em 2011; 9,4% em 2012 [39]. Entre 2000 e 2012, 80 medicamentos novos (novas moléculas) não foram aprovados pelo FDA: 76 (95,0%) devido à segurança, eficácia ou ambas as deficiências e somente 4 (5,0%) devido à qualidade [40].

No EMA, em 2009, 19 (40%) dos medicamentos novos (novas moléculas) foram indeferidos ou desistiram da petição antes de receberem resposta negativa por parte do EMA [41]. Entre 2003 e 2010, houve 86 indeferimentos de medicamentos, dentre os quais 16 receberam uma resposta negativa do EMA e 70 desistiram da petição [42]. Pignatti *et al.* (2002) pesquisaram questões relacionadas a análise das petições de registro de medicamentos solicitadas ao EMA. Identificaram que 32 das 111 (29%) solicitações de registro de medicamentos novos e biológicos realizadas entre setembro de 1997 e abril de

2000 foram rejeitadas. Desse total, houve desistência por parte da empresa em 29 pedidos e 3 receberam parecer negativo. As principais motivações relacionadas a qualidade do medicamento foram controle de qualidade de IFA (14,4%), desenvolvimento do produto acabado (12,6%), estabilidade do produto acabado (10,8%), controle de qualidade do produto acabado (9,0%), caracterização de IFA (medicamentos biológicos) (8,1%), desenvolvimento biológico (8,1%) e estabilidade do IFA (6,3%) [43]. Dentre os motivos apontados no estudo, a maioria é comum aos achados brasileiros, com diferentes proporções: controle de qualidade de IFA, estabilidade do produto acabado, controle de qualidade do produto acabado e estabilidade do IFA. Desenvolvimento biológico não é requisito para medicamentos sintéticos, portanto não seria apontado. O desenvolvimento do produto acabado passou a ser requerido no Brasil em 2015 a partir da norma vigente [11]. A caracterização de IFA em medicamentos biológicos não foi apontada por se tratar de uma avaliação de medicamentos sintéticos. Considerando a caracterização do IFA de forma não específica, não foi apontada como motivo de indeferimento talvez por deficiência na especialização da avaliação técnica desse quesito na ANVISA.

Na Europa, durante a revisão do processo, os questionamentos e solicitações são enviadas a empresa através da *“major objection”*. Os requerentes tem um prazo predeterminado para respondê-las [43]. O processo é essencialmente o mesmo no Brasil: os esclarecimentos e solicitações de informação são feitos a partir de uma notificação de exigência [18]. O não cumprimento integral da exigência pode levar ao indeferimento do registro. Diante dessa probabilidade, os requerentes de registro na Europa optam por desistir da petição: os dados demonstram que quase 100% dos indeferimentos foram desistências, e não reprovações [42, 43]. Tal fato, porém, não ocorre no Brasil. Mesmo havendo o mecanismo de desistência dos processos, ele não é tão representativo [30]. Todos os indeferimentos receberam parecer negativo da ANVISA. Uma hipótese para a baixa utilização do mecanismo de desistência no país seja o recurso administrativo visto como alternativa para reverter o indeferimento. Embora não seja majoritário - houve recurso administrativo para 40% (53) das petições indeferidas. Este instrumento ainda é bastante utilizado, o que também contribui para a morosidade do processo de registro no país, visto que o recurso requer avaliação pela mesma instância que subsidiou a decisão e avalia os demais pedidos de registro de medicamentos.

Particularmente, o grande número de indeferimentos devido a razões não técnicas (16%) não era esperado, uma vez que as regulamentações relacionadas ao processo de submissão de registro já estavam disponíveis desde 2005 [18], detalhadas em 2012 e 2013 [22, 23]. Uma possível explicação para tal fato seria que, embora houvesse os requerimentos, eles não eram devidamente cumpridos pelos requerentes de registro, tampouco verificados pela ANVISA. Houve aumento do rigor na aplicação do requerimento após as orientações de 2012 e 2013. Em 2012, foi determinado um procedimento de análise preliminar, a partir do qual todos as petições de registro, no momento do recebimento, eram revisadas a fim de verificar se foram anexados todos os documentos e dados necessários para permitir a análise técnico-sanitária. É provável que este procedimento tenha começado a ser adotado em 2011, mesmo antes de ser regulamentado. O grande número de indeferimentos por razões não técnicas entre 2011 e 2012 reforçam essa hipótese. O FDA também possui requisitos estabelecidos para recusar petições que não estejam suficientemente completas para revisão substancial [39]. Procedimentos como esses contribuem para melhor preparação e apresentação dos processos a serem submetidos para análise e evita o desperdício de recursos em indeferimentos que não envolvem conhecimento técnico e seriam simples de solucionar.

As motivações relacionadas ao controle de qualidade dos medicamentos tiveram ocorrência predominante (13,3%) no indeferimento de registros, e a validação de método analítico como principal subcategoria (5,2%). Para o registro de medicamentos, a qualidade, segurança e eficácia para o uso proposto devem ser reconhecidas através de evidências científicas e análises utilizando métodos analíticos aceitos pela ANVISA [8, 44]. Quando uma metodologia analítica específica não está descrita em nenhuma Farmacopeia aceita pela ANVISA, ela deve ser validada [24, 25, 44]. No FDA, o conceito é semelhante [45]. O regulamento brasileiro atual sobre a validação de metodologia analítica é a Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003, que revogou a primeira, Resolução RE nº 475, de 19 de março de 2002 [44, 46]. Desde então, existem requisitos para este tema que ainda não são cumpridos em sua totalidade. A regulamentação brasileira também é bastante semelhante ao guia de validação do ICH. A principal diferença é a exigência da comprovação da robustez do método e a determinação do desvio padrão relativo no parâmetro de precisão na norma

brasileira [44, 47]. No entanto, essas diferenças não justificam o quantitativo alto de indeferimentos. Os regulamentos, tanto o nacional quanto os internacionais, estabelecem os parâmetros a serem validados, mas não descrevem detalhadamente a execução dos ensaios. A validação é uma etapa importante no desenvolvimento do método [48] e deve ser adequada para cada produto [47]. O principal desafio para a validação pode não ser o próprio desenvolvimento do método, mas sim o planejamento dos experimentos e a interpretação dos resultados baseada na avaliação estatística. Um processo submetido em 2012 exemplifica essa situação: não houve comprovação do parâmetro especificidade para os testes de teor e produtos de degradação. Conforme a RE nº 899/2003, para comprovação da especificidade do método, deve-se demonstrar que ele é capaz de medir exatamente um composto em presença de outros [44]. Para os testes de teor e produtos de degradação, a especificidade pode ser determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras contaminadas com quantidades apropriadas de impurezas ou excipientes e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado pela presença desses materiais. Quando a impureza ou o padrão do produto de degradação não estiverem disponíveis, deve-se realizar estudos de degradação forçada [44]. No exemplo mencionado, os padrões de impurezas não estavam disponíveis e a ausência do teste de degradação forçada não foi justificada, o que demonstra falta de planejamento dos experimentos e descumprimento das normas. A necessidade de programas de treinamento, portanto, é evidente [48].

O estudo da estabilidade do medicamento é obrigatório para o seu registro, e foi a segunda principal razão para o indeferimento (12,4%). A primeira norma sobre estudos de estabilidade, de 1996, já mencionava a importância de alguns testes, tais como teor, produtos de degradação e dissolução. Além disso, estabelecia que os métodos analíticos a serem utilizados deveriam ser validados e indicadores de estabilidade [49]. A Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005 é o regulamento atual sobre estabilidade de medicamentos [50]. Determina alguns testes obrigatórios e a possibilidade de justificar sua ausência. No entanto, apesar do aumento da rigidez da legislação em vigor, ela foi publicada há mais de 10 anos, por isso ainda está deficiente quando comparada ao guia do ICH que trata de estabilidade [51]. Ainda assim, algumas razões de indeferimento mencionadas já constavam na

legislação brasileira há mais de 30 anos. Os indeferimentos por estabilidade do medicamento estão intimamente relacionados aos de controle de qualidade, discutidos anteriormente. É importante destacar que especificações de estabilidade devem ser determinadas de acordo com o comportamento daquele medicamento desenvolvido. Cada produto pode, por exemplo, ter um perfil de degradação e de desempenho ao longo do tempo que não necessariamente se adequa ao que está padronizado internacionalmente, seja em compêndios oficiais, ou em recomendações internacionais, como os Métodos de Dissolução Recomendados pelo FDA [52]. Portanto, métodos e especificações padronizadas não devem ser aplicados sem prévia análise crítica quanto a sua adequabilidade, entretanto podem auxiliar no desenvolvimento de método próprio para o produto.

O controle de qualidade do IFA feito pelo fabricante do medicamento foi a quarta razão (8,2%) para o indeferimento de registro após o não cumprimento de prazos (10,0%), que será discutido em capítulo subsequente por se tratar de razão não técnica de indeferimento. Considerando que a qualidade do IFA é essencial para garantir a qualidade dos medicamentos, os fabricantes de medicamento devem assegurar e confirmar que o IFA cumpre com os requisitos de qualidade. Isso significa que o fabricante do medicamento também deve estabelecer especificações e métodos internos para controle de qualidade do IFA. Embora tal informação esteja presente nas normas de registro [24, 25], a ausência de controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento ainda é frequente. As especificações e metodologias devem ser adotadas com base no perfil de impurezas e solventes residuais provenientes da rota de síntese do fabricante do IFA e compêndios oficiais. Tais solicitações estão alinhadas a diretrizes internacionais, não constituem excepcionalidade brasileira que justifique o descumprimento [53–55].

Outros dois itens relacionados ao IFA são importantes razões de indeferimento: itens relacionados ao fabricante do IFA e estudos de estabilidade do IFA (totalizam 12,8%). Quando um medicamento é aprovado, aprova-se também o fabricante do IFA [11, 24, 25]. Portanto, o fabricante do IFA deve cumprir com os regulamentos brasileiros. Grande parte dos indeferimentos ocorreu por ausência dos estudos de estabilidade do IFA na zona climática brasileira, que corresponde a zona climática IVb ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\%\text{UR} \pm 5\%\text{UR}$) [56]. É obrigatória a apresentação de estudos completos de estabilidade acelerada e ao

menos protocolo de estudos de estabilidade de longa duração na zona IVb [57, 58]. É um ponto controverso de avaliação, e a ANVISA recebe diversos questionamentos a respeito. Muitos fabricantes de IFA se recusam a cumprir o regulamento brasileiro porque os maiores mercados consumidores de IFA encontram-se em condições climáticas mais brandas, geralmente zona II ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$) [56]. Tal exigência brasileira dificulta a prospecção de fabricantes de IFA e conseqüentemente, o registro de medicamentos. Porém, ao não garantir a estabilidade do IFA em zona climática brasileira, a qualidade do medicamento e sua estabilidade poderá ser diretamente afetada.

A ausência do relatório de produção completo também foi motivo para rejeição do registro (5,8%). O relatório de produção permite a avaliação o processo de produção atual do medicamento e serve como base para futuras alterações pós-registro. O indeferimento relacionado ao relatório de produção pode refletir a ausência do cumprimento de BPF e a desconexão entre os departamentos responsáveis pelo desenvolvimento, produção e de assuntos regulatórios da indústria farmacêutica. Pode indicar que não houve planejamento conjunto voltado para o desenvolvimento do medicamento, observância dos requisitos normativos e para a elaboração do processo de registro do medicamento. Novamente, verifica-se que as falhas se originaram na fase de planejamento dos experimentos. Houve a produção dos lotes-piloto de medicamento necessários para registro sem a devida observância de todos os requisitos fundamentais para comprovar que os lotes produzidos são consistentes e reprodutíveis para produção industrial a ser concedida pelo registro. Reforça-se mais uma vez a necessidade de programas de treinamento para melhoria dos projetos.

Em seguida, foi apontada a equivalência farmacêutica (5,4%). Os principais problemas de equivalência farmacêutica estão relacionados à validação do método analítico para métodos não farmacopeicos: não foi realizada ou não obedeceu ao requisitos regulatórios [44]. Na ausência da validação, não é possível aprovar a equivalência farmacêutica, e conseqüentemente, a intercambialidade entre os medicamentos genérico, similar e referência. A equivalência farmacêutica é um dos princípios básicos de medicamentos genéricos e similares. Deve ser realizada por centros especializados para que todo o investimento e desenvolvimento do produto não sejam perdidos. O mesmo acontece

com estudos de bioequivalência, o outro pilar para comprovação da eficácia e segurança de genéricos e similares.

O teste de dissolução também foi apontado como causa de indeferimento (4,6%). O método de dissolução deve ser reprodutível para fins de controle de qualidade [59]; ser discriminativo, ou seja, capaz de evidenciar mudanças na formulação e nos processos de fabricação que podem afetar o desempenho da formulação [60]; e, em alguns casos, prever *in vitro* o comportamento *in vivo* do medicamento [59, 61]. Para desafiar o comportamento discriminativo do método, são realizadas modificações em parâmetros críticos de processo, que podem ser exclusivos de cada formulação [59, 61]. Dessa forma, mesmo que haja método de dissolução descrito em farmacopeia aceita pela ANVISA [62], é necessário verificar se este é adequado e discriminativo para o produto em questão [63]. O regulamento que trata de métodos de dissolução dispõe sobre o desenvolvimento dos métodos de dissolução e a necessidade de demonstração de que são discriminativos, especialmente os não descritos em compêndios oficiais. Trata da excepcionalidade de desenvolver o método de dissolução para os casos em que o método descrito em compendio oficial não é adequado para o produto, mas não reforça a necessidade de comprovação do poder discriminativo do método farmacopeico, apesar de tal conceito estar implícito quando se trata de desenvolvimento do método [60]. O tratamento como exceção pode justificar a ocorrência de tal motivo de indeferimento. Ainda relacionado as subcategorias referentes ao método de dissolução, a especificação do produto deve ser adequada para os lotes a serem avaliados na rotina de produção e representativa do desempenho do produto durante os estudos de estabilidade [59]. Por isso deve ser reavaliada após a conclusão dos estudos de estabilidade e de desenvolvimento do medicamento.

Os estudos de bioequivalência representam o outro pilar para comprovação da eficácia e segurança de genéricos e similares. Caso a bioequivalência seja reprovada, ausente ou tenha sido realizada com medicamento que não está na lista de referência, motivos que foram apontados como causas de indeferimento (3,4%), o medicamento não é aprovado [64]. A falha na comprovação da bioequivalência é motivo crítico para o indeferimento do registro, já que é um estudo imprescindível para classificação de um medicamento genérico como tal. Seu indeferimento leva a perda de todo o investimento

aplicado no desenvolvimento daquele medicamento. É um demonstrativo da falta de entendimento das empresas quanto ao princípio do medicamento genérico: as provas de bioequivalência são essenciais para caracterização da sua intercambialidade [2]. Caracteriza, mais uma vez, falta de planejamento e treinamento.

O controle de qualidade de excipientes também foi considerado motivo de indeferimento (3,2%). As especificações, métodos analíticos adotados e a referência farmacopeica são requisitos brasileiros e internacionais para registro de medicamentos [24, 25, 65]. É provável que este documento não tenha sido anexado ao pedido de registro, o que não significa que não foi realizado. É um motivo passível de resolução via exigência, não levaria ao indeferimento se fosse a única razão. Porém, foi apontada em conjunto com uma não conformidade crítica, que não foi resolvida via exigência.

Em seguida, a fotoestabilidade do medicamento foi mencionada (2,6%). O estudo de fotoestabilidade deve ser apresentado ou justificado, caso não realizado [50]. Os indeferimentos ocorreram majoritariamente por ausência do estudo e de justificativa. A ausência de controle de substâncias relacionadas também foi apontada como subitem. Considerando que o teste de fotoestabilidade visa demonstrar que a exposição a luz não resulta em alterações significativas no produto [51], um estudo de fotoestabilidade sem o teste de substâncias relacionadas não pode ser considerado satisfatório.

A avaliação preliminar e documentação (totalizam 6,2%), que foram apontados como motivos não técnicos de indeferimento, serão abordados em capítulo subsequente que irá tratar exclusivamente das razões administrativas.

O controle de qualidade realizado pelo importador aparece em seguida (2,0%). O importador deve executar todos os testes de controle de qualidade estabelecidos pelo fabricante do medicamento. Portanto, as especificações, os métodos de análise e as respectivas validações devem ser incluídos no pedido de registro [24, 25]. As análises não podem ser completamente terceirizadas. É necessário ter um laboratório próprio de controle de qualidade para realizar análises frequentes de baixa complexidade [24]. Os elevados custos de instalação de laboratório, equipamentos, pessoal e de análise podem justificar não

execução de todos os testes. Alguns países, porém, como EUA, Austrália, Canadá, Singapura e Taiwan não exigem que o controle de qualidade seja realizado pelo importador [66]. Pode ser uma alternativa a ser avaliada pelo Brasil.

O controle de qualidade de embalagem também foi mencionado (1,6%). Provavelmente, este documento também não foi anexado ao pedido de registro, o que não significa que não foi realizado. Considerando que o controle de qualidade da embalagem é uma etapa simples, está consolidado em farmacopeias internacionais, e não representa uma razão crítica que por meio de exigência. No entanto, deve ter sido apontada como uma não conformidade relacionada a outra crítica, não sanada ou não passível de exigência.

O perfil de dissolução (1,4%) foi considerado como causa diferente da já mencionada “Dissolução” porque o perfil de dissolução está relacionado a comparação entre o medicamento genérico ou similar e o medicamento referência para prever o comportamento *in vitro* dos medicamentos antes dos estudos de bioequivalência; para bioisentar outras dosagens do mesmo medicamento e em alterações pós-registro [64]. Quando os perfis entre o referência e genéricos não são comparáveis, a intercambialidade entre os medicamentos testados pode ser aprovada com base nos estudos de bioequivalência [64]. Dessa forma, os subitens de indeferimento apontados - perfil de dissolução entre medicamentos genéricos e de referência reprovados e resultados iniciais da curva de perfil com variabilidade acima do estabelecido - são não-conformidades relacionadas ao indeferimento do registro que também seriam passíveis de exigência caso fossem as únicas motivações.

Estudos de bioequivalência podem ser dispensados para algumas formas farmacêuticas; para um ou mais dosagens, quando o estudo de bioequivalência foi realizado com uma dosagem e as demais possuem composição proporcional; e para alguns IFAs contidos em uma lista positiva, determinados a partir do Sistema de Classificação Biofarmacêutica [67, 68]. Para produtos com múltiplas dosagens, a proporcionalidade entre as formulações entre todas as dosagens, a linearidade farmacocinética e o perfil de dissolução semelhante entre todas as dosagens confirmam a bioisenção das demais dosagens sem a realização do estudo de bioequivalência para todas [67]. Esse procedimento

também é aceito pelo FDA e EMA [69–71]. A reprovações devido a estudos de bioisenção ocorreram devido aos perfis de dissolução que não foram similares entre as dosagens ou não foram apresentados. Esse ponto, porém, está claro na normativa brasileira e é internacionalmente estabelecido [64, 67, 72].

Em relação a formulação (1,4%), informações sobre o excipiente e sobre o desenvolvimento do produto, apontadas como subitens do indeferimento são itens não críticos que poderiam ser sanados via exigência. Porém, a ausência/presença de sulco funcional no comprimido requer produção de novos lotes. A partir da RDC nº 60/2014, a justificativa quanto a presença do sulco passou a ser exigida [11], o que não era requisitado pelos regulamentos anteriores [24, 25]. Antes da RDC nº 60/2014, não era dada a devida funcionalidade ao sulco, que poderia ser incluído ao comprimido também por questões estéticas. Assim, a inclusão do sulco estético em produtos desenvolvidos anteriormente a vigência da regulação atual poderia ter sido justificada para evitar questionamentos e o indeferimento.

Bula e rotulagem somaram 2,8% (14) das razões de indeferimento e serão discutidas em conjunto. Os itens relacionados a bula e rotulagem foram classificados em três categorias diferentes porque algumas informações são obrigatórias apenas na rotulagem, apenas na bula ou em ambos [73, 74]. Os itens de indeferimento estão relacionados a ausência de informações obrigatórias ou desenho fora da especificação. Neste caso, o cumprimento dos requisitos regulamentares é muito simples, requer a cópia e adequação da bula padrão do medicamento referência [74] e não envolve qualquer desenvolvimento técnico. Pouparia recursos, tempo e evitaria ciclos de revisão se os aspectos fossem atentamente observados antes da submissão do registro.

Outra razão para a rejeição do registro foi a ausência de estudos de fotoestabilidade para o IFA (0,8%), requisito de qualidade para registro de medicamentos genéricos e novos no Brasil. Em outros países, embora o guia do ICH para fotoestabilidade seja dedicado a novos produtos, também é aplicado a medicamentos genéricos [51, 75]. Dessa forma, considerando não se tratar de uma particularidade do Brasil, o não cumprimento deste item não foi considerado justificável.

O registro de IFA, também apontado (0,4%), aplica-se apenas a IFA descritos em uma lista positiva [76–78]. Possuem o seu próprio processo de registro, e obedecem praticamente aos mesmos requisitos dos IFA avaliados no mesmo processo de um medicamento [79]. O registro de IFA é vantajoso porque o IFA de um fabricante específico pode ser avaliado uma única vez e estará aprovado para diferentes medicamentos. O registro da IFA é pré-requisito para o registro do medicamento, o que significa que ele deve ser submetido antes da petição do medicamento [79]. O indeferimento do medicamento ocorreu devido à não observância deste item.

Posteriormente, segue o estudo de estabilidade em uso (0,4%). O regulamento atual exige estudos de estabilidade específicos para os produtos que necessitam de diluição e reconstituição antes da sua utilização [50]. No entanto, não menciona testes de estabilidade em uso para produtos multidoses, que devem manter as características de qualidade mesmo após repetidas aberturas e fechamentos da embalagem primária. Como a estabilidade em uso não está prevista na regulamentação, o processo poderia ser indeferido somente se a exigência não fosse cumprida após solicitação.

O cumprimento de BPF também foi apontado como razão de indeferimento. Na verdade, inconsistências relacionadas a BPF devem ser avaliadas pelo setor responsável pelas inspeções de BPF, uma vez que este requerimento pode impactar na certificação da empresa e em todos os seus processos de registro. A produção de medicamentos citotóxicos em áreas não segregadas pode afetar a segurança de pacientes submetidos a estudos de bioequivalência, mascarar ou aumentar eventos adversos.

Caso as impurezas fossem consideradas como categoria, e não subcategoria, representariam a terceira causa mais frequente de indeferimento, com 13,7% das citações. O medicamento deve possuir qualidade, identidade, atividade, pureza e segurança reconhecidas, e nenhuma matéria prima pode ser utilizada sem que sua qualidade tenha sido atestada [8]. Por isso, o teste de impurezas é universal para IFA e medicamentos [80]. A importância da pureza de IFA e medicamentos foi descrita em 1976 [8]. Em 1998, foi publicada a Instrução Técnica IT nº 01, de 15 de julho de 2008, reafirmando a importância da identificação e quantificação de impurezas nos estudos de estabilidade e durante

avaliação de métodos analíticos [46, 50, 81]. A IT nº 01/2008 sugeriu condições para realização dos estudos de degradação forçada para cumprir com as condições da legislação vigente à época e introduziu limites de impureza de qualificação, identificação e notificação. Porém, a IT não possuía caráter normativo. Os limites foram regulamentados em 2013 e se tornaram vigentes somente ao final de 2015 para novas solicitações de registro [81–83]. Por isso os itens de indeferimento pertinentes a impurezas foram relacionados principalmente aos estudos de estabilidade e validação de métodos analíticos, já que a resolução relacionada a impurezas não estava vigente à época de avaliação dos dados [82].

4.5. CONCLUSÃO

Comparada a outros órgãos reguladores, a ANVISA pode ser considerada uma agência nova. Os regulamentos estão em processo constante de desenvolvimento e melhoria, em consonância com os regulamentos internacionais em muitos casos, principalmente com a inserção recente do Brasil como membro do ICH [84]. Tópicos como estabilidade de medicamentos, validação de métodos analíticos e produtos de degradação estão em discussão na agência [85]. Os dados demonstram que a ANVISA avançou em questões técnicas, mas as empresas ainda não atendem a aspectos básicos, regulados nacionalmente há pelo menos uma década e amplamente discutidos cientificamente. A elevada proporção de indeferimentos de registro demonstra uma lacuna entre a expectativa regulatória e as estratégias de desenvolvimento de produtos e submissão de processos de registro de medicamentos. Por isso, o aprimoramento de mecanismos de transparência regulatória é tão importante, e uma tendência internacional. O Brasil incorpora a essência da transparência [86], mas as informações ainda são majoritariamente obtidas através de solicitação por parte do interessado. A divulgação proativa foi iniciada em 2016 através da publicação do PPAM para medicamentos novos e genéricos inéditos [34], o que já ocorre em outros países [37, 38]. Sem dúvida, padrões estabelecidos internacionalmente são importantes referências para a divulgação nesta área [87].

5. CAUSAS NÃO TÉCNICAS PARA O INDEFERIMENTO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS

Nesse capítulo, será apresentado o artigo publicado na revista Vigilância Sanitária em Debate, edição maio 2017 “Carmo, ACM; Nogueira, E; Gratieri, T. *Principais Razões Não Técnicas para o Indeferimento de Registro de Medicamentos em 2015*. Vigil. sanit. debate 2017; 5(2):120-126” [17].

Principais razões não técnicas para o indeferimento de registro de medicamentos em 2015

Main non-technical reasons to refuse pharmaceutical drug products registration in 2015

Ana Cerúlia Moraes do Carmo^{I,II}

Ellen Nogueira^I

Tais Gratieri^{II,*}

RESUMO

O registro de medicamentos contempla a avaliação do cumprimento do caráter administrativo da empresa requerente do registro e o caráter técnico-científico relacionado à eficácia, à segurança e à qualidade do medicamento. Esse trabalho buscou identificar os principais motivos administrativos de indeferimento de registro de medicamentos novos, genéricos e similares no Brasil, além de detalhar o procedimento atual de submissão e instrução de processos de registro. Espera-se que, a partir desta análise, futuros peticionamentos possam ser aprimorados e indeferimentos por tais razões, reduzidos. Para isso, foi realizado levantamento das normas vigentes para o detalhamento do processo de submissão de registro e uma análise retrospectiva dos indeferimentos publicados no Diário Oficial da União através do banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Datavisa, do ano de 2015. As principais razões de indeferimento por motivos administrativos foram levantadas nos pareceres de indeferimento e constituem o não cumprimento de prazos (61,7%), a avaliação preliminar de processo (19,8%) e a documentação insuficiente para análise técnica (18,5%). A divulgação de tais razões contribui para a transparência do processo regulatório, orientação interna e externa quanto à aplicabilidade dos atos normativos.

PALAVRAS-CHAVE: Anvisa; Registro de Medicamento; Medicamento Genérico; Medicamento Similar; Vigilância Sanitária

ABSTRACT

The registration of pharmaceutical drug products involves reviewing company's administrative aspects as well as technical-scientific aspects related to efficacy, safety and quality. This study evaluated the main administrative reasons for registration refusals of new, generic and similar (branded generic) pharmaceutical drug products in Brazil. Actual submission procedure and process instruction is presented in detail. The aim is to contribute for the improvement of novel applications, reducing non-technical refusals. A retrospective search of registration refusals in 2015 published by the Brazilian Government Official Gazette using Anvisa database, called Datavisa, was performed. The main reasons for non-technical registration refusals of generic and similar pharmaceutical drug products were deadline non-compliance (61.7%), preliminary review (19.8%) and insufficient documentation to permit a substantial full review (18.5%). Disclosure of administrative reasons behind failed applications is a step forward on regulatory transparency, and on internal and external orientation about regulatory mechanisms.

KEYWORDS: Anvisa; Products Registration; Generic Drug; Similar Drug; Sanitary Surveillance

^I Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil

^{II} Universidade de Brasília (UNB), Brasília, DF, Brasil

* E-mail: tgratieri@gmail.com



INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi criada com o objetivo de promover a proteção da saúde da população, realizando, para isso, o controle sanitário da produção e da comercialização de produtos submetidos à vigilância sanitária, incluindo os medicamentos¹.

Para que um medicamento seja comercializado no Brasil, ele deve ser registrado². Essa atribuição é exclusiva da Anvisa, que também é responsável por estabelecer os requisitos para registro de medicamentos no país por meio de regulamentos¹.

O registro é importante instrumento de controle sanitário, por meio do qual serão avaliados o cumprimento do caráter administrativo da empresa requerente do registro e o caráter técnico-científico relacionado à eficácia, segurança e qualidade do medicamento para que seja disponibilizado à população³. Os atos referentes ao registro devem ser publicados no Diário Oficial da União (DOU)² e incluem as informações-chave a respeito do produto, como o nome da empresa requerente do registro, o princípio ativo, o nome do medicamento, a forma farmacêutica, a concentração (dosagem), a embalagem primária e secundária, a quantidade de doses unitárias e a decisão da Anvisa acerca do processo, se houve deferimento ou indeferimento. Nos casos de indeferimento, a motivação completa é compartilhada com a empresa solicitante do registro.

A observância e o cumprimento de todos os requisitos legais e infralegais são imprescindíveis à análise e à subsequente aprovação do pedido de registro. Especialmente aqueles de caráter administrativo, cujo descumprimento leva ao indeferimento de registro sem a análise técnica da petição, ou seja, sem a avaliação propriamente dita da qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Desse modo, a população é privada do acesso a medicamentos por inobservância de aspectos não técnicos, alguns típicos à administração pública, aumentando o desperdício de recursos tanto por parte das empresas quanto do órgão regulatório.

No Brasil, há diferentes categorias de registro de medicamentos. Para fins de contextualização do artigo, serão definidos apenas os medicamentos sintéticos, classificados como novos, genéricos, similares e também medicamentos clones.

Medicamentos novos são aqueles que contém princípio ativo ainda não registrado no país, incluindo seus novos sais, isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados igualmente não registrados. Sua eficácia e segurança são comprovadas através de ensaios clínicos. Geralmente é um produto inédito no mercado, cujo princípio ativo possui proteção patentária. É também identificado por um nome de marca⁴.

De acordo com a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, medicamentos similares possuem o mesmo princípio ativo, mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia, indicação terapêutica e são equivalentes farmacêuticos ao medicamento referência. São identificados por um nome de marca. Os medicamentos genéricos são intercambiáveis com um

medicamento de referência, com comprovada segurança eficaz e qualidade, designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI). É produzido geralmente após expiração ou renúncia da proteção patentária do medicamento de referência².

Desde 2014, através da Resolução RDC nº 31, de 29 de maio de 2014, foi criada uma categoria chamada de medicamento clone, que apenas pode divergir do outro medicamento (processo matriz) quanto ao nome de medicamento, ao *layout* de embalagem e às informações legais presentes na bula e na rotulagem. O processo de registro é simplificado e a decisão será a mesma exarada para o processo matriz⁵.

Diante disso, esse trabalho visa identificar os principais motivos de indeferimentos de registro de medicamentos novos, genéricos e similares por razões administrativas e detalhar as normas vigentes da Anvisa acerca do procedimento de submissão de petições e instrução processual de registro de medicamentos sintéticos na Anvisa, a fim de aprimorar futuros peticionamentos e contribuir para a redução do número de indeferimentos por tais razões.

MÉTODO

Foi realizada uma análise retrospectiva das petições de registro de medicamentos novos, genéricos e similares indeferidos no ano de 2015 publicados no DOU.

A partir do levantamento dos registros reprovados em 2015, o detalhamento dos motivos de indeferimento de cada um dos processos foi pesquisado nos pareceres de reprovação, levantados a partir do sistema Datavisa. Esse sistema consiste do banco de dados da Anvisa com as informações a respeito do produto, tais como requerente do registro, formulação, pareceres de aprovação ou reprovação do registro.

Foram selecionados os dados a respeito dos indeferimentos motivados por razões administrativas.

Para o detalhamento do processo de submissão de registro de medicamentos sintéticos na Anvisa, foi realizado o levantamento das normas vigentes relacionadas a esse assunto.

RESULTADOS

Os procedimentos de submissão de registro de medicamentos sintéticos e de instrução processual são regulamentados principalmente pelas Resoluções RDC nº 204, de 6 de julho de 2005, e RDC nº 25, de 16 de junho de 2011 e atualmente devem seguir o fluxo e os prazos descritos na Figura^{6,7}.

Entre 1º de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2015, foram publicadas 272 decisões a respeito de medicamentos genéricos, similares e novos no Brasil no DOU, dentre as quais 136 (50%) indeferimentos de medicamentos genéricos e similares. Nenhum medicamento novo foi reprovado. Dos 136 indeferimentos, seis

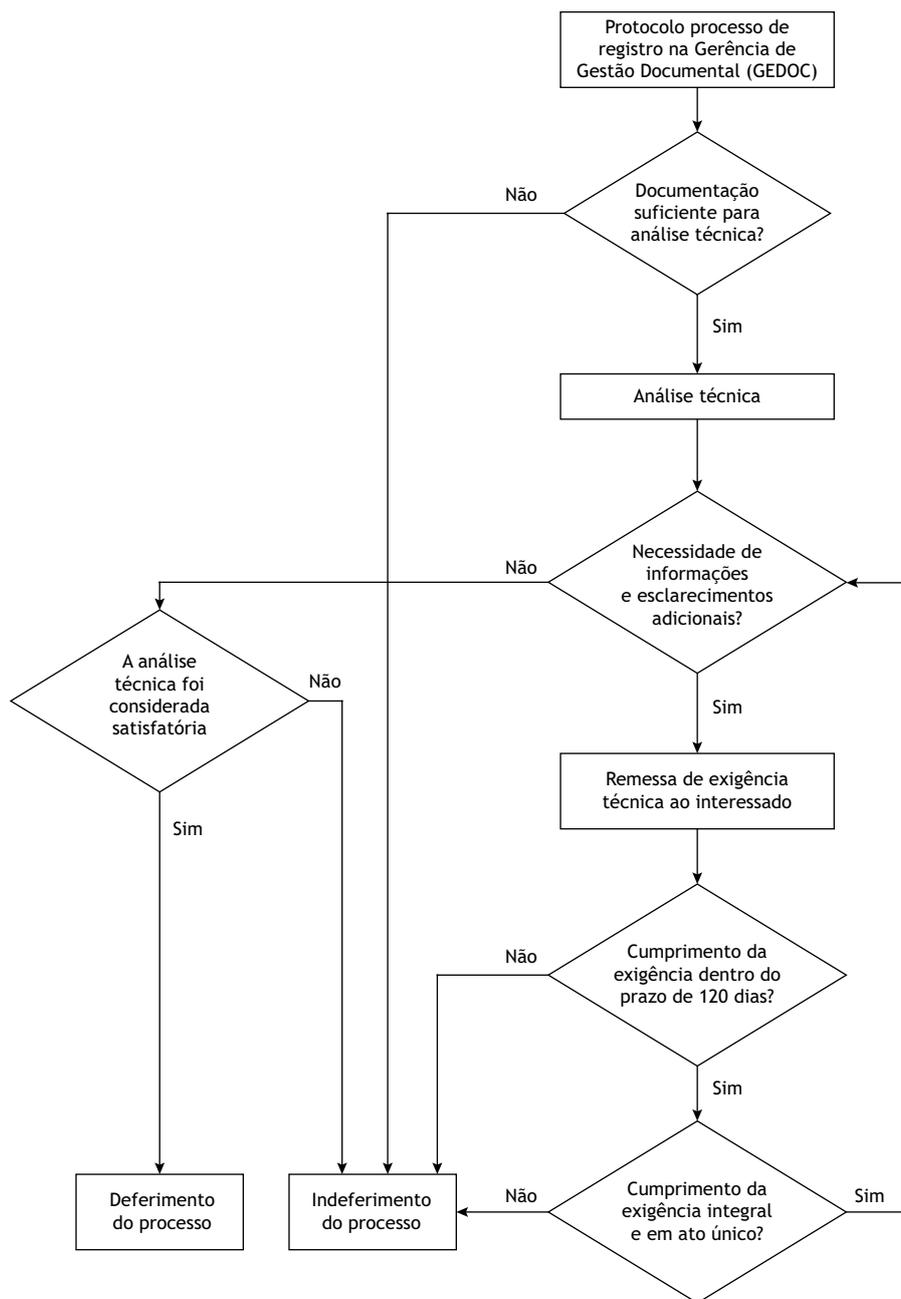


Figura. Fluxograma de protocolo de análise de petições de registro de medicamento na Anvisa.

não foram considerados, por se tratarem de petições de medicamentos clone, o que causaria duplicidade de resultados. Dessa forma, 130 indeferimentos foram considerados neste trabalho: 93 (35%) referentes a genéricos e 37 (14%) a similares⁸.

Para os 130 processos publicados, foram correlacionadas 501 motivações para a não aprovação do medicamento, dentre as quais 81 (16%) decorrem da desobediência de aspectos administrativos regulamentados pela Agência.

Foram consideradas razões administrativas aquelas relacionadas ao cumprimento de prazos, à documentação e à avaliação preliminar do processo de registro, distribuídas conforme Tabela.

DISCUSSÃO

O processo de registro de medicamentos, bem como outros documentos que são apresentados à Anvisa, é protocolado na Gerência de Gestão Documental (Gedoc)⁷.

No que tange aos medicamentos sintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, a análise engloba a avaliação da qualidade (tecnologia farmacêutica), segurança e eficácia. Atualmente, a Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, dispõe sobre os critérios para concessão de registro para tais categorias⁴.

Os processos de registro de medicamentos genéricos e similares na Anvisa são submetidos por meio físico, exclusivamente,



Tabela. Razões administrativas de indeferimento de registros de medicamentos genéricos e similares no Brasil em 2015.

Razão administrativa de indeferimento	n	%
Prazos	50	61,7
Não foi solicitada a adequação ao medicamento clone	33	40,7
Não cumprimento de exigência dentro do prazo legal	13	16
Não foi solicitada a prorrogação de prazo para o cumprimento de exigência dentro do prazo legal	2	2,5
Não foi solicitado o desarquivamento do processo dentro do prazo legal	2	2,5
Avaliação preliminar	16	19,8
Não foi enviada documentação relativa ao controle de qualidade realizado pelo importador	3	3,7
Não foi enviado relatório de sumário de validação de processos produtivos	3	3,7
Não foi enviada documentação relativa ao desenvolvimento da formulação	2	2,5
Não foi enviada documentação relativa ao controle de qualidade realizado pelo fabricante do medicamento	2	2,5
Não foi enviado estudo de fotoestabilidade do medicamento	2	2,5
Não foram enviados laudos de controle de qualidade de IFA realizado pelo fabricante do IFA*	1	1,2
Não foi enviado certificado de registro do medicamento no país de origem	1	1,2
Não foram enviadas informações sobre produto terminado conforme modelo disposto no Anexo I da RDC nº 60/2014	1	1,2
Não foi enviada a validação de métodos analíticos para o IFA realizada pelo fabricante do medicamento	1	1,2
Documentação	15	18,5
Ausência de CBPF vigente**	9	11,1
Ausência de CBPF para planta piloto	2	2,5
Alvará sanitário vencido no momento do protocolo do registro	1	1,2
Protocolo de registro duplicado	1	1,2
Ausência de mídia eletrônica	1	1,2
Em desacordo com a ordem disposta pela RDC nº 60/2014	1	1,2

*IFA: insumo farmacêutico ativo; **CBPF: Certificado de Boas Práticas de Fabricação.

na sede da Agência em Brasília, enquanto que os medicamentos novos são protocolados virtualmente por meio de um Sistema de Registro Eletrônico de Medicamentos (SISREGMED)^{7,9}. Não foram observados indeferimentos de registro dessas categorias por erro no protocolo decorrente do assunto peticionado. Destaca-se que a Resolução RDC nº 86, de 27 de junho de 2016, determinou que, a partir de junho de 2017, será obrigatória a apresentação da documentação de registro de medicamentos similares e genéricos em formato exclusivamente eletrônico¹⁰.

Antes do início da análise técnica, o processo de registro de medicamentos genéricos e similares é submetido a uma avaliação preliminar, na qual verifica-se se todos os documentos necessários para a avaliação técnica propriamente dita foram instruídos no processo^{6,11,12}. Em caso positivo, ele segue para análise técnica (Figura). A Anvisa poderá solicitar mais informações ou esclarecimentos sobre a documentação peticionada por meio de exigência enviada ao solicitante do registro. A resposta do peticionante é encaminhada à Agência por meio do cumprimento de exigência⁶.

Em 2014 e 2015, foram publicadas e entraram em vigor normativas que impactaram diretamente o processo de submissão de registro de medicamentos e o número de indeferimentos.

O principal motivo de indeferimento de registro por razões administrativas foi o não cumprimento de prazos, majoritariamente pela ausência de solicitação de adequação a medicamento clone. De acordo com a RDC nº 31/2014, as empresas deveriam solicitar em até 90 dias, a partir da data de publicação

da resolução, a adequação ao medicamento clone para petições de registro de medicamentos genéricos e similares já protocoladas de acordo com a normativa anterior^{5,13} e ainda pendentes de análise técnica. Caso a empresa não solicitasse a adequação, o processo estaria sujeito ao indeferimento⁵. Para 33 petições (40,7%), o procedimento de adequação não foi adotado, o que levou ao quantitativo elevado relacionado a esse assunto em 2015. Porém, tal ocorrência foi característica do ano de 2015 e não levará a quantitativos elevados nos próximos anos.

Em 2015, foram alterados prazos para cumprimento de exigência e desarquivamento de processos pela Resolução RDC nº 23, de 5 de junho de 2015¹⁴. Anteriormente à publicação dessa normativa, o prazo para cumprimento da exigência era de 30 dias a partir da data da confirmação de recebimento da exigência, prorrogáveis por mais 60 dias a pedido do notificado por razões fundamentadas⁶. A partir de junho de 2015, o prazo para cumprimento de exigência passou a ser de 120 dias improrrogáveis, contados a partir da data da confirmação de recebimento da exigência. Verificou-se, portanto, como causas de indeferimento a falta de cumprimento de exigência dentro do prazo legal - 30 ou 120 dias, a depender do vencimento do prazo no primeiro ou segundo semestre de 2015 - e a ausência de solicitação de prorrogação de prazo em 30 dias, no primeiro semestre do mesmo ano.

Após recebimento de exigência, o notificado poderia solicitar arquivamento temporário do processo para cumpri-la¹⁵. Porém, tal procedimento foi suspenso em 2014, por meio da Resolução RDC nº 7, de 28 de fevereiro de 2014¹⁶. Em 2015, a partir da



publicação da RDC nº 23/2015¹⁴, as petições arquivadas temporariamente deveriam ser desarquivadas a pedido do interessado no prazo de até um ano a partir da data do arquivamento. O desarquivamento não solicitado dentro do prazo levou ao indeferimento de dois processos (2,5%).

Atualmente, a fila de petições de registro de medicamentos genéricos e similares que aguardam análise está em torno de 800 pedidos, alguns protocolados em 2010¹⁷. O não cumprimento de prazos, de forma geral, pode indicar a falta de interesse dos peticionantes em registrar processos que estão na fila por muitos anos. Ao invés de utilizarem o instrumento para desistência dos processos nos quais não possui mais interesse de registro¹⁸, as empresas optam pela publicação do indeferimento decorrente da perda do prazo. O indeferimento e a desistência a pedido não geram custos para a peticionante do registro. É necessária a elaboração da petição de desistência, mas que consiste de um documento simples. Contudo, a avaliação do pedido de desistência é menos dispendiosa que o indeferimento do processo para a administração pública. Considerando a fila de petições aguardando análise, a economia de tempo de avaliação de petições nas quais não se tem interesse contribuiria para a maior agilidade de avaliação e para a disponibilidade de medicamentos ao mercado.

A reprovação na avaliação preliminar constituiu o segundo motivo de indeferimento por razões administrativas. Nesse quesito, 17,3% dos processos indeferidos foram instruídos com documentação insuficiente de acordo com a norma vigente de registro de medicamentos, a Resolução RDC Nº 60/2014⁴, e 2,4% não permitiram a análise a partir da RDC nº 16, de 2 de março de 2007¹⁹, que regulamentava o registro de medicamentos genéricos e foi revogada pela RDC nº 60/2014⁴. Porém, exceto pelas requisições do relatório sumário de validação de processos produtivos e de documentação relativa ao desenvolvimento de formulação (totalizaram 6,2%), que foram incluídos na RDC nº 60/2014, os demais requisitos já eram solicitados por regulamentos anteriores que tratavam do registro de genéricos e similares e que datam de 2007^{19,20}. Considerando o tempo decorrido entre o protocolo do processo de registro e a avaliação técnica propriamente dita dos processos que aguardam na fila de análise, pode-se inferir que os processos eram complementados enquanto aguardavam análise, utilizando indevidamente, para tanto, o instrumento aditamento⁶, que permite aprimorar o processo após o protocolo. Porém, a partir de 2014, a avaliação preliminar passou a ser adotada, reduzindo o número de processos incompletos que aguardavam de forma indevida a análise e retardavam, consequentemente, o registro de outros medicamentos.

Entre os motivos relacionados à documentação, as ausências de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) vigentes para a planta fabril e para a planta piloto somam as principais razões. De acordo com as Resoluções RDC nº 16/2007 e nº 17, de 2 de março de 2007, a empresa deve ter CBPF vigente no momento do protocolo do registro^{19,20}. Para planta piloto, não é necessário CBPF específico, porém ela deve estar contemplada na planta fabril inspecionada pela Vigilância Sanitária para fins de concessão do CBPF. Contudo, de acordo com a RDC nº 60/2014, a falta do CBPF válido não impede a submissão do pedido de registro,

mas sim a sua aprovação⁴. Portanto, tal item não será motivo de indeferimento prévio a análise técnica para petições protocoladas a partir da vigência do regulamento atual⁴.

O grande número de processos indeferidos por razões não técnicas é uma atividade altamente dispendiosa para a Anvisa, visto que a verificação do processo, a elaboração do parecer de indeferimento e a publicação no DOU demandam recursos tecnológicos, pessoais e físicos da Agência. A observância dos requerimentos regulatórios para submissão de processos com documentação completa e dentro dos prazos evitaria o desperdício de recursos públicos e contribuiria para maior agilidade do processo de registro de medicamentos no Brasil.

Em 2008, a Anvisa implantou o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação, que objetiva modernizar e qualificar os regulamentos da Agência, contribuindo para: efetividade dos atos normativos; transparência; aprimoramento dos mecanismos de participação da sociedade no processo regulatório; promoção da desburocratização e facilitação do acesso à regulamentação²¹. A publicação de normativas em 2014 e 2015, que impactaram diretamente no procedimento de submissão de registro, é consequência da aplicação do Programa. Demonstrem a preocupação da Agência em simplificar e agilizar o processo. O peticionamento de medicamentos novos por meio exclusivamente eletrônico também é um movimento de modernização e promove agilidade e economicidade ao processo de registro.

Por outro lado, o alto número de indeferimentos por razões não técnicas pode indicar falhas na aplicação de requisitos regulamentares, na divulgação e esclarecimentos quanto a novas normas e prazos publicados. As mudanças nos requisitos para arquivamento e desarquivamento de processos em 2014 e 2015 e nos prazos relacionados ao cumprimento de exigência exemplificam a intensa variação de resoluções relacionadas ao assunto sem a devida harmonização quanto aos novos prazos, o que contribuiu para os indeferimentos. Representam, ainda, desafios para a implementação do Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação nos aspectos relativos à divulgação e à transparência dos regulamentos, orientação interna e externa quanto à aplicabilidade dos atos normativos. O acompanhamento por parte da gestão da Anvisa para aprimorar o processo de avaliação das propostas de revisão e de novas resoluções é fundamental para a modernização regulatória da agência em harmonia com regulamentos internacionais e para efetividade na sua aplicação.

CONCLUSÕES

As principais razões de indeferimento por motivos administrativos levantadas em 2015 contemplam o não cumprimento de prazos, avaliação preliminar de processo e documentação insuficiente para análise técnica. A divulgação de tais razões contribui para a implementação do Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação como um importante passo para promoção da transparência do processo regulatório da Anvisa e para orientação quanto as atualizações dos atos normativos.



REFERÊNCIAS

1. 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 União. 27 jan 1999.
2. Brasil. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial União. 24 set 1976.
3. Perfeito JPS. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento [dissertação]. Brasília, DF: Universidade de Brasília; 2012.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. s.l. : Diário Oficial União. 13 out 2014.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 31, de 29 de maio de 2014. Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências. Diário Oficial União. 30 maio 2014.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 204, de 6 de julho de 2005. Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a RDC nº 349, de 3 de dezembro de 2003. Diário Oficial União. 7 jul 2005.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 25, de 16 de junho de 2011. Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa. Diário Oficial União. 20 jun 2011.
8. Carmo ACM, Piras SS, Rocha NFM, Gratieri T. Main reasons for registration application refusal of generic and similar pharmaceutical drug products by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA). *BioMed Research International*. 2017;2017:ID7894937. <https://doi.org/10.1155/2017/7894937>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC nº 20, de 10 de abril de 2013. Dispõe sobre o processo eletrônico de registro de medicamentos novos. Diário Oficial da União. 15 abr 2013.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 86, de 27 de junho de 2016. Dispõe sobre os procedimentos para o recebimento de documentos em suporte eletrônico. Diário Oficial União. 28 jun. 2016.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Orientação de Serviço Nº 02-2012/GGMED/ANVISA, de 20 de novembro de 2012 [acesso 25 jul 2016]. Avaliação de petições - Indeferimento de petições sem emissão de exigência. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5c96e7004d9aa60eb7cef7c116238c3b/OS+02-2012+indeferimento+sem+exig%C3%Aancia.pdf?MOD=AJPERES>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Orientação de Serviço Nº 06-2013/GGMED/ANVISA, de 27 de junho de 2013 [acesso 25 jul 2016]. Avaliação de petições no âmbito da Coordenação de Registro de Medicamentos - CRMED/GTFAR/GGMED - Indeferimento de petições sem emissão de exigência. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a916590040388956b333f3dc5a12ff52/OS+N%C2%BA+06-2013.pdf?MOD=AJPERES>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução Normativa Nº 6, de 23 de dezembro de 2008. Dispõe sobre instrumentos que preconizam a racionalização de procedimentos para análise técnica de petição. Diário Oficial União. 24 dez 2008.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 23, de 5 de junho de 2015. Altera a Resolução RDC nº 204, de 6 de julho de 2005, que dispõe sobre o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a Resolução RDC nº 206, de 14 de julho de 2005, que dispõe sobre normas que regulamentam a petição de arquivamento temporário e a guarda temporária e dá outras providências. Diário Oficial União. 8 jun 2015.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 206, de 14 de julho de 2005. Estabelece normas que regulamentam a petição de arquivamento temporário e a guarda temporária. Diário Oficial União. 15 jul 2005.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC nº 07, de 28 de fevereiro de 2014. Suspende a possibilidade de novos requerimentos de arquivamento temporário previstos na Resolução RDC nº 206, de 14 de julho de 2005, e na Resolução RDC nº 204, de 06 de julho de 2005. Diário Oficial União. 5 mar 2014.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Lista de petições aguardando análise. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017[acesso 21 mar 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/listadepeticoes/fila_tipo_produto.asp?nomeCombo=MEDICAMENTOS.
18. BRASIL. Presidência da República. Lei Nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999. Regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal. Diário Oficial União. 1 fev 1999.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 16, de 2 de março de 2007. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial União. 5 mar 2007.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 17, de 2 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. s.l.: Diário Oficial União. 5 mar 2007.



21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.
Portaria Nº 422, de 16 de abril de 2008. Institui o
Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação

no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária
e dá outras providências. Diário Oficial União.
17 abr 2008.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Anvisa pelo fornecimento de dados.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo. As opiniões expressas nesse artigo refletem as opiniões dos autores, não necessariamente a visão da ANVISA quanto ao assunto abordado.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.
Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.

6. QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

6.1. INTRODUÇÃO

O controle de qualidade de medicamentos correspondeu a maior causa de indeferimentos de registro de 2015. Adicionado ao controle de qualidade do IFA realizado pelo próprio fabricante do IFA e do medicamento, controle de qualidade dos excipientes, do material de embalagem e controle de qualidade do importador correspondem a 33% das razões de indeferimento de registro.

Considerando a importância da qualidade dos produtos farmacêuticos e a elevada porcentagem dos indeferimentos relacionados a problemas no controle de qualidade, esse capítulo será dedicado a discutir a evolução da qualidade na indústria farmacêutica e a regulação sanitária brasileira comparada a internacional no que tange a qualidade. O assunto também foi abordado no trabalho publicado pela revista *Accreditation and Quality Assurance*: “do Carmo, AM; Cunha-Filho, MSS; Gelfuso, GM; Gratieri, T. *Evolution of quality on pharmaceutical design: regulatory requirement?* *Accred Qual Assur* (2017), 1-7. doi:10.1007/s00769-017-1270-z” [88]. (Anexo II).

6.2. HISTÓRICO DA QUALIDADE

O conceito de qualidade é amplamente discutido e possui várias definições, segundo a dimensão a qual se aplica. Tem-se essa percepção nos vários conceitos concebidos ao termo pelos grandes disseminadores e impulsionadores do movimento pela qualidade.

De acordo com Garvin, há quatro eras definidas para a qualidade, marcadas por diferentes abordagens e níveis de envolvimento organizacional: inspeção, controle

estatístico da qualidade, garantia da qualidade e gestão estratégica da qualidade. O início de uma nova fase não exclui as precedentes, que podem coexistir na organização a depender da atividade [89].

A fase de inspeção foi iniciada ao final do século XIX e início do século XX, com o surgimento da produção em massa e a necessidade de peças intercambiáveis. O produto era inspecionado à procura de defeitos aleatoriamente, sem definição estatística de amostragem [89].

A partir de 1930, impulsionada por W.A. Shewart, inaugura-se a era do controle estatístico do processo, quando foram estabelecidos parâmetros de variação aceitáveis para o produto, para que somente aqueles que estivessem fora dos limites estabelecidos fossem descartados ou reprocessados. Passou-se, então, a utilizar técnicas estatísticas de amostragem e gráficos com limites para controle estatístico do processo, tabelas de níveis de qualidade aceitável [89].

Entre 1940 e 1960, com a garantia da qualidade, a qualidade deixou de ser restrita e baseada na produção fabril para ter implicações mais amplas no gerenciamento. Foram introduzidos novos conceitos: quantificação dos custos da qualidade [90, 91], controle de qualidade total [92], engenharia da confiabilidade [89] e zero defeito [93]. Joseph Juran propôs a quantificação e classificação dos custos de qualidade em custos das falhas, relacionados a defeitos e falhas nos produtos, que podem ser evitados; custos de avaliação, incorridos na determinação do grau de conformidade aos requisitos da qualidade; e os custos de prevenção, para manter em níveis mínimos os custos das falhas e de avaliação [91]. Também propôs a trilogia da qualidade: planejamento, controle e melhoria, que constituem a base do conceito de qualidade desde o projeto (“*quality by design*” - QbD) [90, 91, 94]. Na mesma época, Armand Feigenbaum propôs o Controle de Qualidade Total: o controle começaria no projeto do produto e só terminaria quando o cliente estivesse satisfeito [92]. A engenharia da confiabilidade tinha por objetivo garantir um desempenho do produto de acordo com as especificações ao longo do tempo e sob condições preestabelecidas [89]. Philip Crosby defendeu o conceito de zero defeitos: para garantir a qualidade, as pessoas devem ser induzidas a fazer melhor tudo o que devem fazer, para fazer certo a partir da primeira tentativa [93]. Diversos segmentos industriais passaram a se preocupar em melhorar os padrões de qualidade

dos seus produtos, desde a aquisição de matérias primas até a distribuição de seus produtos [89, 90].

A partir da década de 70, teve início a era de Gestão Estratégica da Qualidade, após a entrada dos produtos japoneses de alta qualidade no mercado americano. A qualidade passou a ser definida do ponto de vista do cliente: ele é quem determina se o produto é ou não aceitável, e passa a ser uma estratégia da empresa para ultrapassar a concorrência. As metas de qualidade passaram de limites fixos para alvos móveis, buscando a melhoria contínua [89, 95].

Após a segunda guerra mundial, o Japão passou a investir na melhoria da qualidade de seus produtos, com a colaboração de estudiosos americanos como Deming, Juran e Feigenbaum [89]. O Sistema Toyota de Produção, ou manufatura enxuta, teve início na década de 1950 no Japão. Consistia em uma nova abordagem para a produção, visando a eliminação dos desperdícios. Para tanto, a qualidade era construída e auditada durante o processo para que os possíveis defeitos fossem sanados na mesma etapa, e não inspecionados somente ao final do processo para, então, consertá-los. Dessa forma, evitava-se o retorno do produto a etapas anteriores de produção com consequente redução do desperdício [96, 97]. O sistema de manufatura enxuta também pode ser entendido como um modelo estratégico e integrado de gestão, já que para melhoria da produtividade e da qualidade do produto, é imprescindível o envolvimento da administração superior da empresa, e não só dos trabalhadores, mantendo, assim, o compromisso e dedicação a longo prazo [89, 98].

6.3. QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O sistema de qualidade atrelado a visão estratégica da empresa vem sendo adotado pela indústria automobilística, principalmente, desde a década de 1950 no Japão e 1970 nos Estados Unidos. Somente a partir do ano 2005 foi acordada uma nova visão de qualidade entre os países membros do ICH, semelhante a proposta pela quarta era da qualidade e pelo sistema de manufatura enxuta [99]. Essa nova visão está baseada no risco e no conhecimento científico e se diferencia da tradicionalmente utilizada pelas

indústrias farmacêuticas. O lapso temporal da adoção da gestão estratégica da qualidade pela indústria farmacêutica deve-se a suas particularidades, como tamanhos de lotes pequenos, diferentes processos produtivos, produtos complexos, além da necessidade de cumprimento obrigatório de regulamentos rigorosos de qualidade de produto e processo para garantir a segurança do paciente [100]. Nesse contexto, é possível concluir que a gestão estratégica da qualidade é um impulsionador para a descoberta, desenvolvimento e produção de medicamentos [101].

A FDA, anteriormente ao ICH, reconheceu a necessidade de ampliar o modo de avaliar a qualidade dos produtos, realizada até então através de inspeções de BPF e avaliação da documentação submetida ao FDA. Em 2000, a quantidade de recolhimentos e resíduos nos EUA gerados em decorrência de falhas na produção de medicamentos foi muito alta. As informações submetidas para registro pareciam não ser suficientes para garantir o aumento de escala de lotes-piloto e para entender as causas de não conformidades durante a fabricação. Tal fato gerou grande quantidade de requisições de pós-registro, que necessitavam de aprovação prévia da FDA antes de sua implementação, independentemente dos riscos específicos de cada medicamento para o paciente. Além disso, a expansão global da indústria farmacêutica com maior número de produtos alinhada aos avanços na tecnologia de produção e de ciências farmacêuticas impulsionou a mudança de paradigma [102–104]. Para tanto, a FDA passou a adotar como princípios para avaliação da qualidade a orientação baseada no risco, regulamentos com embasamento científico, orientação para sistemas de qualidade integrados, cooperação internacional, fortalecimento da proteção à saúde pública. A FDA lançou guias para incentivar o desenvolvimento voluntário e a inovação no desenvolvimento, produção e garantia de qualidade como forma de antecipar possíveis questões técnicas e regulamentares sobre o assunto [104–106].

Em relação a nova abordagem do sistema de qualidade, foram elaborados guias pelo ICH para orientação quanto a sua implementação: Desenvolvimento Farmacêutico (Q8) [107], Gestão de Risco de Qualidade (Q9) [99] e Sistema de Qualidade Farmacêutico (Q10) [108].

O Guia Q8 trata do conteúdo de desenvolvimento farmacêutico a ser submetido na documentação as autoridades regulatórias. O objetivo do desenvolvimento é conceber processo de fabricação e produto de qualidade para obter consistentemente um medicamento com o desempenho desejado. Desta forma, a qualidade é delineada na concepção do produto – qualidade desde o projeto (*quality by design*) - e não somente testada durante ou ao final do processo produtivo. O guia vai além: propõe o campo de projeto (*design space*) em que haveria a interação multidimensional entre as variáveis dos materiais e os parâmetros de processo que garantissem a qualidade do produto final. Dessa forma, a variação dentro do espectro já testado no campo de projeto não caracterizaria uma alteração pós registro de medicamento, pois já teriam sido avaliadas anteriormente ao registro. Isso seria benéfico por reduzir o número de submissões de pós registro, levaria a melhoria de processos produtivos dentro da faixa já aprovada sem a necessidade de aguardar a aprovação da agência, facilitaria as decisões regulatórias com base no risco depreendido do conhecimento científico do produto e seu processo produtivo [107].

O guia Q9 trata da gestão do risco da qualidade. A produção e o uso de medicamentos envolve certo grau de risco, no qual a qualidade está também embutida. A verificação da qualidade do medicamento busca garantir que a produção de lotes durante o seu ciclo de vida mantém as mesmas características daquele que foi submetido a ensaios *in vivo*. O gerenciamento de risco da qualidade visa, portanto, identificar e controlar possíveis problemas na qualidade do produto no seu desenvolvimento e produção, para garantir de maneira ainda mais eficaz a qualidade do medicamento ao seu usuário. Deve se basear no conhecimento científico e ter como foco a segurança do paciente. O guia sugere a utilização de ferramentas conhecidas para o gerenciamento do risco, que muitas vezes é realizado de maneira informal na indústria farmacêutica, através de observações e tendências. Tais informações são importantes, mas não devem ser as únicas. Assim como o desenvolvimento farmacêutico proposto no guia Q8, a gestão eficaz dos riscos de qualidade pode facilitar a tomada de decisões com melhor embasamento, tanto das empresas quanto dos agentes reguladores, devido a maior

garantia de capacidade para lidar com riscos potenciais, e melhor utilização dos recursos por ambas as partes [99].

O guia Q10 busca padronizar um modelo de sistema de qualidade farmacêutica eficaz, baseado em conceitos de qualidade da Organização Internacional de Padronização (ISO) e de BPF. Visa a implementação de um sistema de qualidade integrado, para a obtenção de produtos com qualidade apropriada; o desenvolvimento de um sistema efetivo de controle e monitoramento da qualidade do produto e desempenho do processo; a inovação e melhoria contínua dos processos, bem como o reforço da ligação entre as atividades de desenvolvimento e de produção de produtos farmacêuticos durante o seu ciclo de vida [108].

As principais diferenças entre o sistema tradicional e o novo modelo encontram-se na tabela 3 [109, 110].

Sucintamente, na abordagem tradicional, a qualidade é verificada no produto acabado, avaliando se ele cumpre com as especificações aprovadas. Em caso de descumprimento, o produto é reprocessado ou descartado, o que representa um desperdício considerável para a indústria. Os parâmetros do processo de fabricação, as especificações e métodos de controle de qualidade são determinados a partir de poucos lotes de desenvolvimento e pilotos fabricados para solicitação de registro. São especificações estreitas para assegurar a consistência da produção dos lotes. Muitas mudanças de processo, de especificação ou outras verificadas no escalonamento para produção industrial geram solicitações pós registro, que necessitam de aprovação prévia da agência reguladora antes da implementação. Isso demanda recursos substanciais tanto para os reguladores como para a indústria [111].

Por outro lado, na nova abordagem, a qualidade é incorporada ao produto. Dessa forma, a qualidade é confirmada no produto final, e não atestada como parte da consistência de fabricação ou controle de processo. Os parâmetros de processo, especificações e métodos são testados e determinados no campo de projeto. Por isso, o que já foi testado e aprovado no campo de projeto não caracteriza alteração de produto,

conseqüentemente, não necessita de aprovação regulatória antes da implementação, reduzindo o número de submissões pós-registro [94, 101, 107, 112]. A segurança do paciente e a eficácia do produto também são consideradas com base na avaliação de risco [94, 111, 113].

Tabela 3. Principais diferenças entre o modelo tradicional e o novo modelo de qualidade

Parâmetro	Modelo tradicional	Novo modelo de qualidade
Desenvolvimento	Empírico, aleatório, muitas vezes realizado em uma variável de cada vez.	Experimentos planejados com base estatística para extrapolar os resultados dentro de um campo de projeto.
Processo produtivo	Rígido. Mudanças são desencorajadas. A validação de processos é feita com os primeiros lotes industriais.	A validação do processos é realizada para descobrir os impactos de pequenas variações de parâmetros na qualidade do produto com base no seu ciclo de vida e verificação contínua do processo.
Controle em processo	Os testes são realizados para tomada de decisão de prosseguir ou não com o processo. Não é realizado em linha.	Ferramentas de tecnologia analítica de processo (PAT) são utilizadas para verificação em tempo real.
Controle de qualidade	Inspeção e liberação de acordo com as especificações.	Liberação em tempo real. Confirma a qualidade como parte da estratégia de controle baseada em risco.
Documentação de registro	Baseada em dados de lotes piloto.	Baseada no conhecimento do processo, do produto e nos requerimentos de desempenho.
Gerenciamento do ciclo de vida do produto	Reativo. Utiliza ações corretivas. Gera alterações pós registro.	Ações preventivas com melhoria continua a partir do permitido no campo de projeto. Parâmetros aprovados no campo de projeto não necessitam de alterações pós registro.

Em 2011, EMA e FDA, ambos membros da ICH, lançaram um programa piloto para a revisão paralela de novos pedidos de registro de medicamentos segundo a nova abordagem, para assegurar a implementação consistente das diretrizes dos guias Q8, Q9, Q10 do ICH e para facilitar o compartilhamento de decisões sobre os novos conceitos regulatórios [114]. A revisão paralela inclui a avaliação, por cada agência, da documentação referente ao QbD, tais como desenvolvimento, campo de projeto, teste de liberação de produto em tempo real. Ambas se comunicam e se consultam durante a revisão [115].

Um exemplo de mudança regulatória baseada no novo paradigma de qualidade foi o Método de Análise 2.9.47 da Farmacopeia Europeia, que descreve a uniformidade de unidades de dosagem utilizando tamanhos grandes de amostra. Este procedimento destina-se à avaliação de produtos fabricados utilizando a tecnologia analítica de processo (PAT), que faz parte da QbD [116, 117], demonstrando que as agências reguladoras estão dispostas a implementar e manter princípios do novo modelo.

6.4. QUALIDADE NO BRASIL

No Brasil, a Resolução RDC nº 17, de 16 de abril 2010, que trata das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, determina a implementação da Política da Qualidade da empresa, isto é, as intenções e diretrizes globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela gestão superior da empresa. A Resolução trata também da garantia da qualidade, que deve abranger todas as providências adotadas para garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos. Incorpora não somente as Boas Práticas de Fabricação, como também o projeto e o desenvolvimento do produto [118].

Os conceitos introduzidos pela RDC nº 17/2010 para política e garantia da qualidade estão alinhados com a era de gestão estratégica da qualidade, na preocupação do envolvimento de toda a gestão estratégica da empresa para obtenção de produtos de qualidade a partir da sua concepção. Porém, o Brasil ainda não possui regulamento

específico para tratar da qualidade do medicamento a partir do seu desenvolvimento, e se tornou membro do ICH recentemente [84], portanto ainda não adota oficialmente o que é preconizado por seus guias. A RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, regulamento atual sobre o registro de medicamentos novos, genéricos e similares, passou a exigir, como documentos técnicos de qualidade, informações a respeito do desenvolvimento da formulação, englobando a função dos excipientes, estudo de compatibilidade entre excipientes e IFA, justificativa da utilização de excessos de IFA, que são pontos abordados no guia ICH Q8; e relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo definição das etapas críticas de fabricação e parâmetros avaliados [11, 107]. Possivelmente tal inclusão foi uma iniciativa para que as empresas percebessem que o desenvolvimento do produto e a definição de parâmetros de fabricação são essenciais para a concepção de um produto de qualidade, e que tal fato não será garantido tão somente pela inspeção de BPF e controle de qualidade do medicamento.

Na prática, muitas petições de registro analisadas de acordo com a RDC nº 60/2014 em 2015 foram indeferidas devido a não-conformidades relacionadas aos novos conceitos de qualidade de desenvolvimento e produção de medicamentos [16]. A maioria das petições de 2015 não foi avaliada segundo a RDC nº 60/2014 por terem sido submetidas anteriormente a vigência dessa norma (figura 3). Porém, o dado reforça que a concepção do produto ainda é um procedimento empírico para os laboratórios brasileiros. A indústria de medicamentos genéricos e similares no Brasil tem enfoque principalmente no controle de qualidade dos medicamentos, compatível com o modelo proposto na era de controle estatístico de processo. A abordagem estratégica de qualidade pode ser verificada em algumas empresas através da adoção de conceitos de manufatura enxuta, porém é mais voltada ao aumento da produtividade que à construção da qualidade do produto a partir do seu desenvolvimento. Como a RDC nº 17/2010 aborda primordialmente o atendimento as BPF para estabelecimento da política de qualidade da empresa, esse é o aspecto cobrado pela ANVISA e atendido pelas empresas [118].

A introdução de requisitos relacionados ao desenvolvimento de produtos e validação de processo na RDC nº 60/2014, cujo cumprimento é obrigatório para o registro de medicamentos no país, talvez não seja a melhor maneira de introduzir conceitos tão

complexos à indústria farmacêutica nacional, pois trata-se de uma mudança do paradigma de qualidade adotado atualmente, não somente pelas empresas, mas pela própria ANVISA, que também não está harmonizada quanto a qual conduta adotar. Verifica-se que ao mesmo tempo que conceitos que visam a modernização do sistema de qualidade são introduzidos, outros regulamentos são revisados para enrijecer ainda mais o controle de qualidade dos produtos. A revisão da regulamentação de validação de métodos analíticos utilizados para controle de qualidade de medicamentos, RE nº 899, de 29 de maio de 2003 [44], colocada em consulta pública em fevereiro de 2016 [119] é um exemplo. O regulamento propõe métodos estatísticos específicos para os testes, modelos de tabela, o que, de certa forma, tolhem o desenvolvimento e a busca por conhecimento da própria indústria e novamente posiciona o controle estatístico de qualidade como forma de garantia da qualidade: quanto maior a rigidez dos métodos analíticos adotados, maior a qualidade do produto.

De acordo com o apresentado anteriormente, as eras da qualidade podem coexistir em uma organização. Portanto, a preocupação em melhorar e padronizar os métodos analíticos de controle de qualidade não é dispensável. Os resultados dos indeferimentos de registro, majoritariamente atribuídos a problemas no controle de qualidade do medicamento e validação de métodos analíticos, confirmam que a indústria farmacêutica ainda tem dificuldades em cumprir tal requisito, mesmo sendo um conceito primário de qualidade utilizado para garantir a qualidade com base em alguns lotes produzidos para o registro. O desafio atual é fazer com que o controle estatístico da qualidade e a gestão estratégica sejam ambos desenvolvidos em paralelo, sendo o primeiro, parte do segundo. Ademais, o desenvolvimento das empresas, tanto de métodos analíticos, quanto de produtos, processos produtivos e de pessoal, deve ser estimulado, não só através de regulamentos, cujo caráter é mandatório. Avanços na área da saúde exigem novas tecnologias farmacêuticas. Assim, investir em uma equipe interdisciplinar com profissionais de farmácia, química, biologia, física, engenharia e estatística deve ser uma iniciativa da indústria para utilizar novas tecnologias e desenvolver um projeto QbD robusto, que vise atender as necessidades dos pacientes [116].

Assim como na indústria, a implementação da avaliação de riscos também é importante na ANVISA. Uma gestão eficaz do risco de qualidade permite a tomada de decisões consistentes, devido à capacidade de lidar com os riscos potenciais e a uma melhor utilização dos recursos por ambas as partes [18, 19]. A versão regulatória atual tende a tratar todos os produtos igualmente, observando se eles cumprem ou não os requisitos legais, sem necessariamente considerar os riscos específicos para a segurança, eficácia e qualidade [111]. Ao estabelecer pontos de controle baseados no risco, seria possível a otimização do tempo de análise, da tomada de decisões e a aplicação de recursos necessários para melhor controlar produtos classificados como de alto risco.

A conscientização das empresas e da ANVISA sobre o desenvolvimento da qualidade dos medicamentos é uma necessidade demandada pela sociedade, pelos pacientes. Dessa forma, constrói-se uma relação de confiança entre academia, as empresas, o agente regulador e a sociedade, com a geração de produtos de qualidade sem a necessidade de regulação e fiscalização exacerbada [120].

6.5. DESAFIOS

Diversas categorias industriais já adotam a visão estratégica da qualidade como forma de desenvolver e melhorar continuamente a qualidade dos seus produtos. A indústria farmacêutica, assim como agentes reguladores internacionais, passaram a adotar tal visão recentemente, devido a particularidades do setor farmacêutico, buscando a inovação e o desenvolvimento de melhores produtos que atendam às necessidades dos pacientes com qualidade, menor custo e sem a necessidade de intensa intervenção de agentes reguladores. A implementação e modernização de regulamentos é necessária para harmonizar conceitos que continuem beneficiando empresas a partir do conhecimento adquirido através do desenvolvimento de melhores produtos e processos que atendam às necessidades dos pacientes.

O alinhamento às práticas internacionais será desafiador tanto para a ANVISA quanto para o mercado farmacêutico nacional. Deverá ser adotado um período de transição envolvendo as indústrias e os pesquisadores das universidades para uma discussão conjunta com a Agência. As empresas devem encarar o desenvolvimento dos seus produtos como etapa primordial para garantir a qualidade dos medicamentos, merecendo, dessa forma, os devidos investimentos não só em novas tecnologias, mas principalmente em profissionais capacitados que embasem cientificamente o que produzem, testem as possibilidades de variação do seu processo produtivo de forma a garantir um produto final padronizado, e visem a redução de desperdícios.

O Brasil está em um momento muito semelhante ao que viveu nos EUA quando a idéia QbD foi lançada: ausência de análise de risco, muitas petições de registro e pós registro aguardando análise, informações empíricas sobre etapa de desenvolvimento, estagnação da indústria nacional com relação à inovação, inclusão de cada vez mais requisitos regulatórios para garantir a qualidade do medicamento, o que leva a custos elevados e aumenta o tempo de revisão dos processos de registro [102, 111]. É um ótimo momento para discutir e implementar diferentes práticas para mudar esse cenário. A ANVISA pode aprimorar as avaliações dos produtos com base em análise de risco, através de regulamentos que visem não somente o aumento da rigidez no controle estatístico de processo, mas também uma orientação para a implementação da visão estratégica da qualidade, visando sempre a obtenção de medicamentos que necessitem de menos avaliações e atendam às necessidades do paciente.

A transição para QbD não será simples e exigirá trabalho conjunto para o desenvolvimento de uma estratégia de QbD em consonância com as agências internacionais, transformando a revisão regulatória em uma prática moderna de avaliação da qualidade baseada em ciência.

7. ESTABILIDADE

7.1. INTRODUÇÃO

Falhas relacionadas a estudos de estabilidade tiveram a segunda maior ocorrência nas razões de indeferimento de registro de medicamentos sintéticos em 2015. Entre as subcategorias, as mais frequentes estavam relacionadas a produtos de degradação, controle de qualidade e métodos indicativos de estabilidade.

A estabilidade é um dos aspectos mais importantes do IFA e do medicamento. A partir da avaliação da estabilidade, garante-se que atributos de qualidade sejam mantidos durante determinado período de tempo sob a influência de uma variedade de fatores ambientais [51, 121–123]. A eficácia e a segurança do fármaco devem ser determinadas por efeitos farmacológicos e adversos causados principalmente pelo princípio ativo do medicamento, e não por impurezas. Portanto, o teor de princípio ativo e impurezas deve ser avaliado durante todo o tempo de armazenamento para não exceder os limites seguros. Neste contexto, os métodos analíticos indicativos de estabilidade (MAIE) são desenvolvidos para detectar impurezas comumente observadas ou que provavelmente aparecem durante a vida útil do produto devido à degradação [124].

Esse capítulo irá discutir as exigências brasileiras para o registro de medicamentos em relação aos MAIE, estabelecendo uma comparação com o cenário internacional. Acredita-se que a discussão sobre esse tema contribuirá para a redução dos indeferimentos causados não só pela ausência do MAIE, mas também aos métodos de produtos de degradação e outros do controle de qualidade que contribuíram para o indeferimento de registro relacionado a estabilidade. O próprio MAIE pode ser utilizado para controle das impurezas, portanto, ao tratar desse quesito, o outro será automaticamente cumprido, se o método for desenvolvido corretamente. É também um tema que gera bastantes questionamentos pela indústria: em 2016 a ANVISA recebeu 97 questionamentos sobre os MAIE.

7.2. MÉTODOS DE ESTABILIDADE

Os métodos analíticos utilizados para monitorar a estabilidade de um medicamento foram inicialmente classificados em duas diferentes categorias, de acordo com a sua natureza discriminativa: métodos específicos de estabilidade e métodos indicativos de estabilidade [125]. Um método específico da estabilidade é capaz de medir de forma inequívoca o fármaco na presença de excipientes, produtos de degradação e outros componentes da matriz do medicamento. Um método indicativo de estabilidade é capaz de discriminar o fármaco e os produtos de degradação na presença de excipientes e componentes de matriz [125, 126]. No entanto, uma revisão recente da literatura sobre o assunto demonstrou que muitos métodos intitulados indicativos de estabilidade não se enquadram corretamente nessa definição. Desta forma, os termos MAIE-específico e MAIE-seletivo foram sugeridos para substituir as denominações método específico de estabilidade e método indicativo de estabilidade, respectivamente [126]. Esta abordagem será utilizada neste capítulo.

7.3. DIRETRIZES INTERNACIONAIS SOBRE MÉTODOS ANALÍTICOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE

Diversas diretrizes e regulamentos internacionais foram publicados abordando direta ou indiretamente o conceito de MAIE. A tabela 4 compila estas referências.

Em uma minuta, a FDA definiu o MAIE como [127]:

Métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Métodos específicos capazes de mensurar com exatidão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência.

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento
FDA	xxx	Estudo de estabilidade para substâncias ativas e medicamentos, 1998	<p>“Métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Métodos específicos capazes de mensurar com exatidão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência”.</p> <p>“Protocolo de estabilidade: "A metodologia indicativa da estabilidade deve ser validada pelo fabricante e descrita em pormenor suficiente para permitir a validação e/ou verificação por laboratórios do FDA”.</p>	<p>"Os testes de estresse ajudam a determinar as características de estabilidade intrínseca de uma molécula, estabelecendo vias de degradação para identificar os possíveis produtos de degradação e para validar o poder indicativo de estabilidade dos procedimentos analíticos utilizados".</p> <p>"As informações de estabilidade devem cobrir, se necessário, as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas do teste. Devem ser aplicados métodos validados indicativos de estabilidade".</p> <p>"O reteste de diferentes porções do mesmo lote para uso em momentos diferentes, conforme necessário, é aceitável, desde que o lote tenha sido armazenado nas condições definidas, os métodos de teste sejam validados e indicativos de estabilidade e todos os atributos relacionados à estabilidade sejam com</p>	"Métodos analíticos devem ser totalmente validados e os ensaios devem ser indicativos de estabilidade".

(continua)

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento
FDA				obtenção de resultados satisfatórios".	(continuação)
FDA	xxx	Validação de métodos e procedimentos analíticos para sintéticos e biológicos. Guia para indústria, 2015.		“Se um procedimento é um método analítico quantitativo validado que pode detectar mudanças em atributos de qualidade da substância ativa e do medicamento durante o seu armazenamento, ele é considerado um teste indicativo de estabilidade”.	
FDA	xxx	USFDA, Guia para a Indústria: INDs para estudos de fase II e III – química, produção e informações de controle. Rockville, EUA (2003).		“Encoraja-se a realização de estudos de estresse para estabilidade com o IFA no início do desenvolvimento, pois estes estudos fornecem informações cruciais para a seleção métodos indicativos de estabilidade para estudos em tempo real”.	
FDA	Document o nº III-05, versão nº 1.5	USFDA Gerência de Assuntos Regulatórios – Manual de laboratório	"Um ensaio indicativo de estabilidade mede com exatidão os ingredientes ativos, produtos de degradação, impurezas do processo, excipientes ou outras impurezas potenciais sem interferência. Isso pode ser demonstrado através da realização de estudos de estresse, também chamado de degradação forçada. Os		“Métodos analíticos indicativos de estabilidade validados devem ser utilizados”.

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento
FDA	Document o nº III-05, versão nº 1.5		estudos de estresse expõem o medicamento ou fármaco a hidrólise ácida e básica, degradação térmica, fotólise, oxidação, etc. Os estudos de estresse devem demonstrar que as impurezas, os produtos de degradação do ingrediente ativo e os excipientes não interferem com a quantificação do ativo".		
ICH	Q1A (R2)	Estudo de estabilidade para novas substâncias ativas e medicamentos, 2003		"O teste de estresse da substância ativa pode auxiliar a identificar os produtos de degradação prováveis, que podem, por sua vez, ajudar a estabelecer as rotas de degradação, a estabilidade intrínseca da molécula e a validar o poder indicativo de estabilidade dos métodos analíticos utilizados".	"Procedimentos analíticos devem ser totalmente validados e indicativos de estabilidade".
ICH	Q3A(R2)	Impurezas em novas substâncias ativas		"Devem ser utilizados métodos analíticos validados e indicativos de estabilidade".	
				"O pedido de registo deve incluir provas documentadas de que os procedimentos analíticos foram validados e são adequados para a detecção e quantificação de produtos de degradação.	

(continuação)

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento <i>(continuação)</i>
ICH	Q3B(R2)	Impurezas em novos medicamentos, 2006			“O pedido de registo deve incluir provas documentadas de que os procedimentos analíticos foram validados e são adequados para a detecção e quantificação de produtos de degradação (ver diretrizes ICH Q2A e Q2B sobre validação analítica). Em particular, os procedimentos analíticos devem ser validados para demonstrar especificidade para os produtos de degradação especificados e não especificados”.
ICH	Q6A	Especificações : Novas entidades químicas e produtos		“Teor: um método específico, indicativo de estabilidade deve ser incluído para determinar o conteúdo da nova substância ativa. Em muitos casos, é possível empregar o mesmo procedimento (por exemplo, HPLC) tanto para teor quanto para quantificação de impurezas. Nos casos em que o uso de um método de teor não específico é justificado, outros métodos analíticos de suporte podem ser utilizados para obtenção da especificidade geral”.	“Teor: um método específico, indicativo de estabilidade deve ser incluído para determinar a dosagem (conteúdo) para todos os novos produtos. Em muitos casos, é possível empregar o mesmo procedimento (por exemplo, HPLC) tanto para teor quanto para quantificação de impurezas (...). Nos casos em que o uso de um método de teor não específico é justificado, outros métodos analíticos de suporte podem ser utilizados para obtenção da especificidade geral”.
ICH	Q7	Guia de Boas Práticas de		“Os procedimentos utilizados no estudo de estabilidade	

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento
					<i>(continuação)</i>
ICH	Q7	Produção para IFAs, 2000.		devem ser validados e indicativos de estabilidade".	
OMS	OMS Série de Relatórios Técnicos 953	OMS Comitê de especialistas em especificações para preparações Farmaceuticas: relatório 43	Métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Métodos específicos capazes de mensurar com exatidão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência.	"O teste de estresse da substância ativa pode auxiliar a identificar os produtos de degradação prováveis, que podem, por sua vez, ajudar a estabelecer as rotas de degradação, a estabilidade intrínseca da molécula e a validar o poder indicativo de estabilidade dos métodos analíticos utilizados. A natureza dos testes de estresse irá depender do IFA, individualmente, e do tipo de forma farmacêutica envolvida". "Procedimentos analíticos validados e indicativos de estabilidade devem ser utilizados. Quando e em que medida será realizado dependerá dos resultados dos estudos de validação".	"Procedimentos analíticos devem ser totalmente validados e indicativos de estabilidade. Quando e em que medida será realizado dependerá dos resultados dos estudos de validação".
EMA	CPMP/QW P/122/02, rev 1 corr	Guia de estudos de estabilidade: estudos de estabilidade de substâncias		"O teste de estresse da substância ativa pode auxiliar a identificar os produtos de degradação prováveis, que podem, por sua vez, ajudar a estabelecer as rotas de	"Procedimentos analíticos devem ser totalmente validados e indicativos de estabilidade. Quando e em que medida será realizado dependerá dos resultados dos estudos de validação".

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento
					<i>(continuação)</i>
EMA	CPMP/QW P/122/02, rev 1 corr	ativas existentes e os respectivos produtos terminados		degradação, a estabilidade intrínseca da molécula e a validar o poder indicativo de estabilidade dos métodos analíticos utilizados".	
USP	USP <2>	Medicamentos orais – testes de Qualidade			O teor deve ser específico e indicativo de estabilidade para determinar a potência (conteúdo) do medicamento. Quando um método não específico (ex. Titulação) é justificado, outros métodos analíticos devem assegurar que nenhum interferente será detectado.
USP	USP <1191>	Considerações de estabilidade na dispensação farmacêutica			“Em intervalos apropriados de tempo, são realizados, com amostras do produto, a medida do o teor através de métodos indicativos de estabilidade, a observância de mudanças físicas na amostra e, quando aplicável, testado quanto a esterilidade e resistência do crescimento microbiológico, toxicidade e biodisponibilidade”.
USP	USP <1086>	Impurezas no IFA e em medicamentos			“Quando a degradação de um medicamento ao longo do tempo é um problema, o método analítico é, ao mesmo tempo, indicativo de estabilidade e indicativo de pureza”.
EP	II. Introdução			“Especificidade de ensaios: na elaboração de monografias de	

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento
					<i>(continuação)</i>
EP	II. Introdução			substâncias químicas ativas, o modelo geralmente adotado pela comissão é incluir o controle das impurezas (impurezas de processo e produtos de degradação) através de uma seção de testes bem desenvolvida, com métodos indicativos de estabilidade, ao invés de incluir um teste de teor específico na monografia desenvolvido para assegurar que o produto possui qualidade aceitável por um período de tempo”.	
Mercosul	MERCOSUR/GMC/R ES Nº 53/96	Estabilidade de produtos farmacêuticos	“4.4.3. Os métodos de teor devem ser validados e indicadores de estabilidade. Também é necessário registrar os desvios padrão”.		
Anvisa	Resolução nº 134, de 13 de julho de 2001	Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos	“16.6.3. Deve ser desenvolvido e implementado um programa escrito de estudo de estabilidade, incluindo os seguintes elementos: (...) b) todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de potência, de pureza e as características físicas, bem como as evidências		

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento
			documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto”.		(continuação)
Anvisa	RDC nº 45, de 09 de Agosto de 2012	Realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.		<p>“XVI - Testes indicativos de estabilidade - Métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Métodos específicos capazes de mensurar com exatidão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência.”</p> <p>“Art. 10. Os métodos analíticos utilizados no estudo de estabilidade devem estar validados e ser indicativos de estabilidade”.</p>	
Anvisa	RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015	Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação			<p>“I- estudo de degradação forçada: estudo que permite a geração de produtos de degradação através da exposição do insumo farmacêutico ativo e produto acabado a condições de estresse, como por exemplo, luz,</p>

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento
		de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas			<i>(continuação)</i> temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/ básica e oxidação, entre outras. Este estudo permite o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade com especificidade e seletividade adequada, bem como fornecer informações acerca das possíveis rotas de degradação de um determinado produto”.
Anvisa	Guia nº 04/2015				“Métodos indicativos de estabilidade: Métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Métodos específicos capazes de mensurar com exatidão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência. A classificação de um método como indicativo de estabilidade também depende da finalidade à qual ele é proposto. Um método pode ser indicativo de estabilidade somente para teor, sendo capaz de quantificar um IFA em meio aos seus produtos de degradação sem quantificar todos os produtos de degradação

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento <i>(continuação)</i>
Anvisa	Guia nº 04/2015				<p>relevantes; ou somente para produtos de degradação, sendo capaz de quantificar todos os produtos de degradação relevantes, mas não o IFA; ou ainda indicativo de estabilidade para ambos os aspectos, ou seja, para teor e para produtos de degradação”.</p> <p>“Estudo de degradação forçada: estudo que permite a geração de produtos de degradação através da exposição do IFA e medicamento a condições de estresse, como por exemplo, luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/básica e oxidação, entre outras. Este estudo permite o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade com especificidade e seletividade adequada, bem como fornecer informações acerca das possíveis rotas de degradação de um determinado produto”.</p> <p>“Um método indicativo de estabilidade para produtos de degradação é aquele capaz de detectar e quantificar todos os produtos de degradação (PD) relevantes do perfil de degradação “real”. Porém, não é possível desenvolver tal método utilizando-se apenas amostras do IFA ou</p>

Tabela 4. Referências ao MAIE

Instituição	Código	Título	Referência ao MAIE (de forma genérica)	Referência ao MAIE relacionada ao IFA	Referência ao MAIE relacionada ao medicamento <i>(conclusão)</i>
Anvisa	Guia nº 04/2015				<p>medicamento no final do estudo de estabilidade de longa duração porque em geral a degradação é pequena (...). O estudo de degradação forçada é, portanto, a ferramenta utilizada para se obter um perfil de degradação para o desenvolvimento do método indicativo de estabilidade</p> <p>“Observe-se que o fato de um método estar descrito em monografia oficial, mesmo que em farmacopeia aceita pela ANVISA, não é comprovação suficiente de que ele é indicativo de estabilidade. O poder indicativo de estabilidade do método deve ser avaliado, mesmo que se trate de um método farmacopeico”.</p>

Recentemente, o FDA recuperou este conceito através de uma aplicação do MAIE [45]:

Se um método analítico quantitativo é validado e pode detectar alterações em um ou mais atributos de qualidade do IFA ou do medicamento durante o seu armazenamento, ele pode ser considerado indicativo de estabilidade.

O mesmo guia do FDA também possui orientações como demonstrar a especificidade de um MAIE: uso de amostras contaminadas com analitos de interesse e outras interferências conhecidas; amostras submetidas a estresse em várias condições; amostras envelhecidas ou armazenadas sob condições de temperatura e umidade aceleradas [45]. Para medicamentos novos em investigação (IND), o FDA sugere que os estudos de degradação forçada sejam realizados com os IND em estudos de fase 3, por constituir etapa importante para seleção de métodos analíticos indicativos de estabilidade [128, 129].

Nenhum dos guias do ICH possui a definição exata de MAIE, tampouco o detalhamento de como desenvolvê-lo. O guia ICH Q1A, que trata de estudos de estabilidade, menciona que o teste de degradação forçada realizado com o IFA contribui para presumir as possíveis vias e produtos de degradação, além de ser parte importante para evidenciar que o método analítico é indicativo de estabilidade [51]. Os guias Q3A e Q3B sobre impurezas mencionam que os métodos analíticos devem ser validados para detectar e quantificar produtos de degradação. O guia Q3B também menciona que os métodos devem demonstrar especificidade para produtos de degradação conhecidos e desconhecidos [130, 131]. ICH Q6B, que trata das especificações do produto, inclui MAIE como um teste universal para IFA e medicamentos. Também menciona que o mesmo método pode ser usado para teor do ativo e quantificação de impurezas [80]. Outros guias do ICH também resgatam o conceito de MAIE (tabela 4) [123].

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), um MAIE possui o mesmo conceito inicialmente concebido pelo FDA [56, 127] e o estudo de degradação forçada, a

mesma função referenciada no ICH Q1A [51, 56]. Também menciona que o MAIE deve ser aplicado em estudos de estabilidade (tabela 4).

Na EMA, a diretriz de estabilidade para IFAs existentes e respectivos medicamentos também menciona que os métodos analíticos devem ser indicativos de estabilidade. O teste de degradação forçada tem o mesmo objetivo definido pela OMS e Q1A, embora a OMS estabeleça as condições para os estudos de degradação [132]. Quando o IFA estiver descrito em uma monografia oficial da Farmacopeia Européia, não são necessários testes de estresse se os produtos de degradação forem denominados nos termos "ensaio de pureza" e/ou "declaração de transparência"; tampouco se houver dados relevantes publicados em literatura científica que suportem as vias de degradação propostas. Na ausência de dados de literatura ou em outras farmacopeias, o teste de estresse deve ser realizado [132].

A Farmacopeia Americana (USP) menciona que os métodos devem ser indicativos de estabilidade e de pureza para produtos cuja degradação ao longo do tempo é um problema [18]. O MAIE também é referido para ensaios de teor [133, 134]. Para a elaboração de monografias de IFA na Farmacopeia Européia, o MAIE deve ser utilizado em detrimento de um método específico, uma vez que o MAIE está devidamente desenvolvido para assegurar a qualidade do produto durante todo o seu prazo de validade [135]. Percebe-se, portanto, que, apesar de ser uma exigência oficial, a definição de MAIE não é fornecida em nenhuma das referidas farmacopeias oficiais.

7.4. DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE MÉTODOS ANALÍTICOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE

A primeira legislação de estabilidade harmonizada no Mercosul estabeleceu que os métodos deveriam ser validados e indicadores de estabilidade (tabela 4) [49]. A referência ao MAIE surgiu em 2001 em uma resolução exclusivamente brasileira como uma das exigências dos estudos de estabilidade: devem incluir todos os parâmetros dos métodos de teor, impurezas e características físicas e testes microbiológicos, quando

aplicável, e devem fornecer evidências documentadas de que os métodos indicam a estabilidade do produto [136]. Esta resolução baseou-se nas diretrizes de BPF estabelecidas pela OMS e contém exatamente as mesmas instruções de estabilidade da OMS (tabela 4) [137, 138]. Evidentemente, a simples referência ao poder indicativo de um método nesta resolução de BPF, sem discutir ou aprofundar o assunto e sem a devida fiscalização, não fez com que o requisito fosse cumprido a partir desse momento. Os dados dos processos de registro de medicamentos indeferidos pela ausência de MAIE nos estudos de estabilidade reforçam essa informação. Todos os processos indeferidos foram submetidos à análise da ANVISA entre 2010 e 2012, 10 anos após a resolução de BPF com a referência ao MAIE [16].

O conceito e a obrigação do MAIE foram de fato regulamentados no Brasil pela Resolução RDC nº 45, de 09 de agosto de 2012, que dispõe sobre os estudos de estabilidade de IFA. O conceito de MAIE nesta RDC é bastante semelhante ao do FDA, mas focado na avaliação de estabilidade de IFA (tabela 4). A partir desta resolução, o MAIE tornou-se uma obrigação para os IFAs submetidos a registro no Brasil [57]. Em contrapartida, o MAIE ainda não é obrigatório para os estudos de estabilidade de medicamentos [50].

A Resolução RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, relativa aos produtos de degradação, também se refere ao MAIE. Menciona que os estudos de degradação forçada permitem o desenvolvimento do MAIE com adequada especificidade e seletividade, bem como fornece informações sobre possíveis rotas de degradação de um dado produto [82]. Como em outras diretrizes internacionais, a RDC nº 53/2015 determina as condições dos estudos de degradação, mas não fornece abordagem prática para o teste de estresse [47, 51, 130], por ser dependente do IFA e da forma farmacêutica, portanto responsabilidade do fabricante do medicamento [51, 139]. No entanto, é o único país dentre os avaliados que determina a extensão da degradação. Esse tópico gera bastantes discussões e pesquisa, mas não há consenso de que 10% da degradação seja ideal para a validação do método analítico, o que é o mínimo recomendado pela RDC nº 53/2015 [82, 140]. Alguns autores recomendam 5-20% como faixa ideal de degradação [122, 141]; outros consideram 10-15% adequados para a validação de um ensaio de pureza cromatográfica;

menos de 10% de degradação do IFA também são sugeridos [142]. A diretriz da OMS recomenda limitar a perda de ativos a 10-30% por ensaio e justifica tal valor para limitar a geração de produtos de degradação secundários [56, 143].

Além disso, a RDC nº 53/2015 lista todos os fatores a serem considerados nos testes de estresse: degradação térmica, por umidade, ácida, oxidativa, alcalina, fotolítica, íons metálicos. A ausência do teste em qualquer uma das condições requer justificativa técnica [82]. Neste ponto, também não há consenso entre os regulamentos internacionais, práticas industriais e literatura científica [51, 140, 144, 145]. A OMS indica os mesmos fatores de estresse e sugere condições para cada um. Por exemplo, para a oxidação, a condição recomendada é peróxido de hidrogênio a 3% por 1-3 horas e proporção 1:1 com o IFA [144]. O ICH dá exemplos de fatores de estresse e de algumas condições para os testes com IFA [51, 140]:

"temperaturas (com incrementos de 10°C, por exemplo, 50°C, 60°C, etc. acima daquela temperatura utilizada para testes acelerados), umidade (ex. 75%UR ou maior), quando apropriado, oxidação e fotólise com a substância ativa".

Guias do FDA sobre algumas categorias específicas de produtos exemplificam fatores de estresse, mas não estabelecem em que condições [128, 140, 143]. Assim como o FDA, o EMA também recomenda os fatores de estresse, mas não as condições [132, 143]. Embora uma condição de estresse possa ser muito branda para uma substância, pode levar à degradação maciça de outra. Portanto, é importante não fixar a condição de estresse, considerando que o detalhamento do estudo de degradação forçada depende das características do IFA, do tipo de medicamento e das informações científicas disponíveis [127, 140].

Em dezembro de 2015, a ANVISA também publicou o Guia nº 04/2015, relacionado a RDC nº 53/2015. O conceito de MAIE presente no guia é bastante semelhante aquele proposto pelo FDA (tabela 4). O guia acrescenta que uma classificação de MAIE depende da sua finalidade [146]:

Um método pode ser indicativo de estabilidade somente para teor, sendo capaz de quantificar um IFA em meio aos seus produtos de degradação sem quantificar todos os produtos de degradação relevantes; ou somente para produtos de degradação, sendo capaz de quantificar todos os produtos de degradação relevantes, mas não o IFA; ou ainda indicativo de estabilidade para ambos os aspectos, ou seja, para teor e para produtos de degradação.

Tais finalidades estão, de certa forma, alinhadas com os conceitos de MAIE-específico e MAIE-seletivo [124–126]. O MAIE para teor é um MAIE-específico, enquanto um método que envolve ambos os aspectos é um MAIE-seletivo [124]. MAIE para produtos de degradação pode ser um MAIE-seletivo, se for adequado para também quantificar o princípio ativo e os produtos de degradação. Se não houver um MAIE-seletivo, deve-se utilizar dois métodos complementares: um MAIE-específico de teor para quantificar o princípio ativo e um MAIE para quantificar produtos de degradação, adequado somente para estes últimos, e não para teor [47, 80, 133, 142].

O guia também acrescenta que o perfil de degradação de interesse sanitário é aquele obtido ao final do estudo de estabilidade de longa duração. Portanto, o MAIE é aquele capaz de detectar e quantificar todos os produtos de degradação relevantes durante o prazo de validade do produto. No entanto, não é possível desenvolver esse método apenas com amostras de estabilidade, uma vez que pode haver degradação insuficiente. Assim, não seria possível verificar se os resultados foram afetados por um erro intrínseco do método analítico, por co-eluição do ativo com as impurezas, por exemplo; ou devido a produtos de degradação não detectados [38].

7.5. CONCLUSÃO

A ausência de discussão e de instruções efetivas na regulamentação brasileira até 2015 levou ao indeferimento de registros de medicamentos devido à ausência do MAIE. Desde então, o conceito de MAIE, sua importância, condições e extensão dos estudos de

degradação forçada foram definidos e amplamente discutidos pela ANVISA. Nesse aspecto, o cenário brasileiro relativo ao MAIE está mais regulamentado que os internacionais. No entanto, a ANVISA ainda pode melhorar suas orientações, reforçando que qualquer método destinado a discriminar o ingrediente ativo das impurezas pode ser um MAIE, até mesmo um método de dissolução, por exemplo, considerando os conceitos aqui discutidos. Ao adicionar as orientações regulatórias à vasta literatura científica disponível a respeito do tema, acredita-se que as indústrias farmacêuticas terão maior facilidade em atender a este requisito regulatório e, conseqüentemente, reduzir os indeferimentos de registro relacionados a controle de qualidade.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A introdução dos medicamentos genéricos no mercado foi muito importante para a sociedade brasileira devido ao aumento da disponibilidade de medicamentos a um menor custo com qualidade, segurança e eficácia garantidas. Tendo sido criada no mesmo ano que a ANVISA, a política dos genéricos está alinhada à missão da agência, em promover e proteger a saúde da população.

O indeferimento de registro de medicamentos é uma ferramenta de proteção da saúde: aqueles medicamentos que não demonstraram qualidade, segurança e eficácia mínimas são impedidos de entrar no mercado brasileiro. Porém, é um mecanismo muito oneroso para as empresas e para a Anvisa, devido ao desperdício de recursos com o desenvolvimento do produto, submissão e avaliação do processo de registro. É principalmente para a população, que não terá acesso a mais uma opção de tratamento mais barata, em muitos casos. Por isso a importância em avaliar os motivos de indeferimento de registro de medicamentos no país.

As principais causas de indeferimento de registro de medicamentos genéricos e similares em 2015 foram controle de qualidade do medicamento, estabilidade do medicamento, prazos, controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento e outros fatores relacionados ao IFA. Somam mais de 50% do total levantado e demonstram a variabilidade das causas. Estão não somente relacionadas a razões técnicas, como também a administrativas, cujo cumprimento deveria ser mais simples por não requerer qualificação para elaboração de argumento técnico para resposta. O controle de qualidade foi o problema majoritário, relacionado não somente ao medicamento, como também ao IFA, excipiente, importador, e indiretamente relacionado a estabilidade. É um dado interessante que demonstra a necessidade das empresas revisarem a sua estratégia de qualidade, assim como importância dada ao controle estatístico dos dados.

O grande número de indeferimentos de registro de medicamentos deve-se, em grande parte, a ausência de investimentos da indústria farmacêutica na atualização e qualificação técnica de sua mão de obra especializada. Muitas causas de indeferimento

relatadas poderiam ser evitadas se os técnicos estivessem a par da legislação brasileira e de regulamentos internacionais, e embasassem suas justificativas técnicas de forma robusta. Também não há muita preocupação em construir uma imagem positiva da empresa baseada em deferimentos, demonstrando a qualidade dos seus produtos. Ainda, mostraram-se insuficientes os investimentos na pesquisa, desenvolvimento e inovação tecnológica de seus produtos. Principalmente para medicamentos genéricos e similares, a cultura de que é necessário conhecer detalhadamente o seu produto ainda não é muito disseminada, por se tratarem de cópias de medicamentos referência. Os custos de desenvolvimento de um medicamento equivalente terapêutico são reduzidos devido à ausência da pesquisa relacionada a descoberta do princípio ativo inovador e dos estudos reduzidos de segurança e eficácia. Porém, ainda assim, é necessário investir no desenvolvimento da tecnologia farmacêutica adequada para carrear o princípio ativo e garantir a qualidade necessária para o efeito terapêutico. A evolução dos conceitos relacionados ao desenvolvimento do produto fomenta a adoção de novas visões, tais como a utilização de ferramentas relacionadas ao QbD, avaliação de fatores críticos de processo, avaliação de riscos e melhoria contínua de processos.

Comparada a outras agências, a ANVISA pode ser considerada uma agência jovem, que ainda está em processo de aperfeiçoamento regulatório. A deficiência e até ausência de algumas normas; as atualizações e revogações de regulamentos em curtos períodos de tempo sem a devida orientação às empresas; ou a demora de publicação de alguns regulamentos e a ausência da fiscalização e devida cobrança de requisitos regulatórios também contribuíram para o comportamento desarmonizado e autônomo das indústrias. Cita-se como exemplo os MAIE, cuja obrigatoriedade era mencionada há anos, entretanto sem a devida orientação e detalhamento. Porém, há muitas iniciativas na ANVISA para o seu constante desenvolvimento em consonância com regulamentos internacionais, como a entrada recente do país como membro do ICH, a abertura de regulamentos para Consulta Pública antes da sua publicação definitiva, a divulgação de relatórios de registro por meio do PPAM, que sintetiza a avaliação técnica nos casos de aprovação do medicamento e a exposição do motivo de indeferimento do registro nos casos de reprovação. Ademais, tais iniciativas demonstram a preocupação em aprimorar os mecanismos de transparência regulatória, o que é muito importante para evitar

indeferimentos de registro devido à ausência de informações por parte da agência. A própria divulgação e tratamento científico dos dados relacionados ao indeferimento de registro de medicamentos a partir desse estudo são ações em prol da transparência regulatória.

O projeto de desenvolvimento de um medicamento e a submissão de um processo de registro exigem cuidadoso planejamento, fase que demanda mais tempo e recursos. Exige ainda a observância de várias normas específicas, das excepcionalidades de cada caso e das próprias peculiaridades relacionadas à tecnologia farmacêutica. Espera-se que este estudo seja somente o primeiro a respeito do tema e contribua para o aprimoramento do desenvolvimento do medicamento e seu processo de registro de medicamentos. Consequentemente, contribua para o aumento das opções de medicamento de qualidade à população brasileira e fortalecimento da saúde pública.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Brasil. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999.
- [2] Brasil. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999.
- [3] Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004.
- [4] Dias CRC, Romano-Lieber NS. Generic drug policy implementation in Brazil [Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil]. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 1661–1669.
- [5] EMIS. Pharmaceutical Sector - Brazil. 2014; 1–50.
- [6] EMIS. Pharmaceutical Sector - Brazil. 2013; 1–50.
- [7] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regularização de Produtos - Medicamentos. Categoria Regulatória. <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos> (2016, accessed 12 April 2017).
- [8] Brasil. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976.
- [9] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 133, de 29 de maio de 2003.
- [10] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014.
- [11] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 60, de 10 de outubro de 2014.
- [12] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 35, de 15 de janeiro de 2012.
- [13] Perfeito JPS. *O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento*. Universidade de Brasília, 2012.
- [14] Araújo LU, Albuquerque KT de, Kato KC, et al. Medicamentos Genéricos no Brasil:

- Panorama Histórico e Legislação. *Rev Panam Salud Pública* 2010; 28: 480–492.
- [15] Gava CM. *Registro sanitário de medicamentos novos: as Normas Legais E Uma Análise Do Mercado*. Fundação Oswaldo Cruz, 2005.
- [16] Carmo, ACM; Piras, SS; Rocha, NFM; Gratieri T. Main Reasons For Registration Application Refusal Of Generic And Similar Pharmaceutical Drug Products By The Brazilian Health Surveillance Agency. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 10 pages.
- [17] Carmo ACM, Nogueira E, Gratieri T. Principais razões não técnicas para o indeferimento de registro de medicamentos em 2015 (Main non-technical reasons to refuse pharmaceutical drug products registration in 2015). *Vigilância Sanitária em Debate* 2015; 5: 120–126.
- [18] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 204, de 6 de julho de 2005.
- [19] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 25, de 16 de junho de 2011.
- [20] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 20, de 10 de abril de 2013.
- [21] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 86, de 27 de junho de 2016.
- [22] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Orientação de Serviço - OS nº 02-2012 /GGMED/ANVISA - Indeferimento de petições sem emissão de exigência.
- [23] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Orientação de Serviço - OS nº 06-2013/GGMED/ANVISA, de 27 de junho de 2013.
- [24] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 16, de 2 de março de 2007.
- [25] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 2 de março de 2007.
- [26] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema de Fila de Petições. <http://portal.anvisa.gov.br/sistema-de-fila-de-peticoes> (2017, accessed 21

February 2017).

- [27] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 23, de 5 de junho de 2015.
- [28] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 206, de 14 de julho de 2005.
- [29] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 07, de 28 de fevereiro de 2014.
- [30] Brasil. Lei nº 9.784 , de 29 de janeiro de 1999.
- [31] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 25, de 04 de abril de 2008.
- [32] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 59, de 10 de outubro de 2014.
- [33] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe - mudança no termo de publicação das petições de medicamentos (Versão 1.1).http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=359290&_101_type=document (2014, accessed 21 February 2017).
- [34] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como se avalia um medicamento? Pareceres disponíveis!http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3071190&_101_type=content&_101_groupId=2 (2016, accessed 12 April 2017).
- [35] Sousa VD, Silveira D. Regulatory transparency: social, technical, and ethical aspects of clinical trial data access. *Rev Panam Salud Publica* 2015; 37: 430–434.

- [36] Lucchese G. GLOBALIZAÇÃO E REGULAÇÃO SANITÁRIA Os rumos da Vigilância Sanitária no Brasil.
- [37] U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products.<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
- [38] European Medicines Agency. European public assessment reportshttp://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.
- [39] U.S. Food and Drug Administration. ANDA Submissions — Refuse to Receive for Lack of Proper Justification of Impurity Limits Guidance for Industry.
- [40] Sacks L V, Shamsuddin HH, Yasinskaya YI, et al. Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000-2012. *Jama* 2014; 311: 378–384.
- [41] Hans-Georg Eichler, Bo Aronsson, Eric Abadie TS. New drug approval success rate in Europe in 2009. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 355–356.
- [42] Tafuri G, Trotta F, Leufkens HGM, et al. Disclosure of grounds of European withdrawn and refused applications: a step forward on regulatory transparency. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 75: 1149–51.
- [43] Pignatti F, Aronsson B, Gate N, et al. The review of drug applications submitted to the European Medicines Evaluation Agency: Frequently raised objections, and outcome. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 573–580.
- [44] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003.
- [45] U.S. Food and Drug Administration. Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics. *Guid Ind* 2015; 1–15.
- [46] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 475, de 19 de março de 2002.
- [47] International Conference on Harmonization. *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology* - Q2

- (R1).http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf (2005).
- [48] Rambla-Alegre M, Esteve-Romero J, Carda-Broch S. *Is it really necessary to validate an analytical method or not? That is the question*. 2012. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.10.050.
- [49] Common Market of the South. MERCOSUR/GMC/RES N° 53/96. Estabilidad de productos farmacéuticos. Epub ahead of print 1996. DOI: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.
- [50] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n° 01, 29 de julho de 2005.
- [51] International Conference on Harmonization. *Stability Testing of New Drug Substances and Products - Q1A (R2)*. 2003.
- [52] U.S. Food and Drug Administration. Dissolution Methods.
- [53] International Conference on Harmonization. Quality Guidelines.<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
- [54] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. ANDA Submissions — Content and Format of Abbreviated New Drug Applications.
- [55] World Health Organization. Annex 4. Guidelines on submission for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-sixth report*. 2012, pp. 121–196.
- [56] World Health Organization. *WHO Technical Report Series 953. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-third report*http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_885_chi.pdf (1999).
- [57] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 45, de 09 de agosto de 2012.
- [58] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Orientação de Serviço - OS n° 02/2013-GGMED/ANVISA – Estudos de estabilidade de IFA.

- [59] The United States Pharmacopeial Convention. The Dissolution Procedure. Development and Validation. In: *United States Pharmacopeia (USP)*. Rockville, 2016.
- [60] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010.
- [61] The United States Pharmacopeial Convention. (1090) Assessment of Drug Product Performance — Bioavailability , Dissolution. *United States Pharmacop* 2012; 669–675.
- [62] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 37, de 6 de julho de 2009.
- [63] Anand O, Yu LX, Conner DP, et al. Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective. *AAPS J* 2011; 13: 328–35.
- [64] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31, de 29 de maio de 2014.
- [65] International Conference on Harmonization. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality - M4Q (R1). Quality overall summary of module 2. Module 3: Quality. 2002; 24.
- [66] World Health Organization. IGDRP generic drug product regulatory gap analysis. *WHO Drug Inf* 2016; 30: 361–369.
- [67] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011.
- [68] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº10, de 29 de setembro de 2016.
- [69] U.S. Food and Drug Administration. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA - Guidance for Industry. *Center for Drug Evaluation and Research* 2013; 3,13.
- [70] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. *CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr *** 2010; 1: 1–27.

- [71] Galgatte UC, Jamdade VR, Aute PP, et al. Study on requirements of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada. *Saudi Pharm J* 2014; 22: 391–402.
- [72] United States of America. Code of Federal Regulations. Title 21, Volume 5. Chapter I, subchapter D, Subpart B-Procedures for Determining the Bioavailability or Bioequivalence of Drug Products.<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?r=320.24> (1938).
- [73] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009.
- [74] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009.
- [75] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products.
- [76] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 03, de 28 de junho de 2013.
- [77] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 15, de 17 de novembro de 2009.
- [78] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 6, de 23 de dezembro de 2008.
- [79] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009.
- [80] International Conference on Harmonization. *Specifications: Test Procedures and Acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances - Q6A*. 1999.
- [81] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe Técnico IT nº 01, de 15 de julho de 2008.
- [82] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 53, de 4 de dezembro

- de 2015. 2015.
- [83] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013.
- [84] International Conference on Harmonization. Current Members and Observers.<http://www.ich.org/about/membership.html> (accessed 20 November 2016).
- [85] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Agenda Regulatória. Biênio 2015-2016. 2016; 1–356.
- [86] Brasil. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011.
- [87] Sousa V, Ramalho P, Silveira D. Sharing regulatory data as tools for strengthening health systems in the Region of the Americas. *Rev Panam Salud Pública* 2016; 39: 174–183.
- [88] DoCarmo AM, Cunha-Filho MSS, Gelfuso GM, et al. Evolution of quality on pharmaceutical design: regulatory requirement? *Accredit Qual Assur* 2017; 1–7.
- [89] Garvin DA. *Gerenciando a qualidade: a visão estratégica e competitiva*. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992.
- [90] Juran J. *Juran on Quality by design: the new steps for planning quality into goods and services*. New York: The Free Press, 1992.
- [91] Juran J, Gryna F. *Juran's Quality Control Handbook*. Fifth Edit. New York: McGraw-Hill, 1988.
- [92] Feigenbaum A V. *Total Quality Control*. New York: McGraw-Hill, 1991.
- [93] Crosby PB. *Quality is free: the art of making quality certain*. New York: McGraw-Hill, 1979.
- [94] Yu LX, Amidon G, Khan MA, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J* 2014; 16: 771–83.
- [95] Madu CN, Kuei C. Introducing Strategic Quality Management. *Long Range Plann* 1993; 26: 121–131.

- [96] Liker JK. *The Toyota way: 14 management principles from the world's greatest manufacturer*. New York: McGraw-Hill, 2004.
- [97] Taiichi Ohno. *Toyota Production System: Beyond Large-Scale Production*. Portland: Productivity Press, 1988.
- [98] Godinho Filho M, Fernandes FCF. *Manufatura Enxuta: uma revisão que classifica e analisa os trabalhos apontando perspectivas de pesquisas futuras*. 2004.
- [99] International Conference on Harmonization. *Quality Risk Management - Q9*. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/quality-risk-management.html> (2005).
- [100] García-Muñoz CO and S. Process Modeling and Control in Drug Development and Manufacturing. *Comput Chem Eng* 2010; 34: 1007–1170.
- [101] Savic IM, Marinkovic VD, Tasic L, et al. From experimental design to quality by design in pharmaceutical legislation. *Accredit Qual Assur* 2012; 17: 627–633.
- [102] Rathore AS. Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. *Trends Biotechnol* 2009; 27: 546–553.
- [103] Yu LX, Woodcock J. FDA pharmaceutical quality oversight. *Int J Pharm* 2015; 491: 2–7.
- [104] U.S. Food and Drug Administration. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century.
- [105] U.S. Food and Drug Administration. Innovation or stagnation. Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. *Food and Drug Administration*. <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/criticalpathopportunitiesreports/ucm077262.htm> (2004).
- [106] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. *Food and Drug Administration* <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm088828.htm> (2004).
- [107] International Conference on Harmonization. *Pharmaceutical Development - Q8*

- (R2).www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (2009).
- [108] International Conference on Harmonization. *Pharmaceutical Quality System - Q10*.www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf (2008).
- [109] Peraman R, Bhadraya K, Padmanabha Reddy Y. Analytical quality by design: A tool for regulatory flexibility and robust analytics. *Int J Anal Chem*; 2015. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1155/2015/868727.
- [110] Nadpara NP, Thumar R V., Kalola VN, et al. Quality by design (QBD): A complete review. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2012; 17: 20–28.
- [111] Yu LX. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharm Res* 2008; 25: 781–791.
- [112] Yu LX, Amidon G, Khan MA, et al. Quality by Design — Bridging the Gap between Concept and Implementation. *AAPS J* 2014; 16: 771–83.
- [113] Sangshetti JN, Deshpande M, Zaheer Z, et al. Quality by design approach: Regulatory need. *Arab J Chem*. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1016/j.arabjc.2014.01.025.
- [114] European Medicines Agency. EMA/172347/2011. EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications.www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/UCM248526.pdf (2011).
- [115] European Medicines Agency. Quality by design. *European Medicine Agency webpage*http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000162.jsp (accessed 9 May 2017).
- [116] Rantanen J, Khinast J. The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. *J Pharm Sci* 2015; 104: 3612–3638.
- [117] European Pharmacopoeia Commission. Demonstration of uniformity of dosage units using large sample sizes. In: *European Pharmacopoeia*. 2013, pp. 384–386.

- [118] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010.
- [119] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 129, de 12 de fevereiro de 2016.
- [120] Cook J, Cruañes MT, Gupta M, et al. Quality-by-Design: Are We There Yet? *AAPS PharmSciTech* 2014; 15: 140–148.
- [121] van de Merbel N, Savoie N, Yadav M, et al. Stability: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team. *AAPS J* 2014; 16: 392–399.
- [122] Sehrawat R, Maithani M, Singh R. Regulatory Aspects in Development of Stability-Indicating Methods: A Review. *Chromatographia* 2010; 72: 1–6.
- [123] Huynh-Ba K. *Handbook of stability testing in pharmaceutical development: Regulations, methodologies, and best practices*. 2009. Epub ahead of print 2009. DOI: 10.1007/978-0-387-85627-8.
- [124] Maggio RM, Vignaduzzo SE, Kaufman TS. Practical and regulatory considerations for stability-indicating methods for the assay of bulk drugs and drug formulations. *TrAC - Trends Anal Chem* 2013; 49: 57–70.
- [125] Donald D . Hong and Mumtaz Shah. Chapter 11. Development and Validation of HPLC Stability-Indicating Assays. In: Jens T . Carstensen and C . T Rhodes (ed) *Drug Stability Principles and Practices*. CRC Press, 2000, pp. 329–384.
- [126] Monika Baksgi, Saranjit Singh. Development of validated stability- indicating assay methods : Critical review. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 28: 1011–1040.
- [127] U.S. Food and Drug Administration. Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. *U.S. Food and Drug Administration* 1998; 1–114.
- [128] U.S. Food and Drug Administration. INDs for Phase 2 and Phase 3 studies. Chemistry, manufacturing, and controls information. *Guid Ind* 2003; 24pp.
- [129] Jain D, Basniwal PK. Forced degradation and impurity profiling: Recent trends in analytical perspectives. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 86: 11–35.

- [130] International Conference on Harmonization. *Impurities in New Drug Products - Q3B (R2)*. 2006.
- [131] International Conference on Harmonization. *Impurities in New Drug Substances - Q3A (R2)*. 2006.
- [132] COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). Guideline on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products. 2004; 1–18.
- [133] The United States Pharmacopeial Convention. Oral Drug Products - Product Quality Tests. In: *United States Pharmacopeia (USP)*. 2016, pp. 8279–8284.
- [134] The United States Pharmacopeial Convention. Stability Considerations in Dispensing Practice. In: *USP*. 2016, pp. 1381–1385.
- [135] European Pharmacopoeia Commission. II. Introduction. In: *European Pharmacopoeia*. 2016, pp. 5–8.
- [136] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 134, de 13 de julho de 2001.
- [137] Barcelos JC. *Boas práticas de fabricação de medicamentos: antecedentes, evolução, tendências e perspectivas*. Fundação Oswaldo Cruz, 2009.
- [138] World Health Organization. *WHO Technical Report Series 823. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty second report*. Geneva, Switzerland, 1992.
- [139] Maheswaran R. Scientific Considerations of Forced Degradation Studies in ANDA Submissions. *J Valid Technol* 2012; 5: 92.
- [140] Klick S, Muijselaar PG, Waterval J, et al. Towards a Generic Approach for Stress Testing of Drug Substances and Drug Products. *Pharm Technol* 2005; february 2: 48–66.
- [141] Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, et al. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs - A review. *J Pharm Anal* 2014; 4: 159–165.

- [142] Kats M. Forced degradation studies: regulatory considerations and implementation: stress testing studies are conducted to challenge specificity of stability-indicating and impurity- monitoring methods as part of validation protocol Michael Kats. *Biopharm Int* 2005; 18: 32.
- [143] Singh S, Junwal M, Modhe G, et al. Forced degradation studies to assess the stability of drugs and products. *TrAC - Trends Anal Chem* 2013; 49: 71–88.
- [144] World Health Organization. WHO Technical Report Series 929. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Thirty-ninth Report. 2005; 142.
- [145] Steven W. Baertschi, Karen M. Alsante RAR. *Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation*. 2nd editio. Informa Healthcare, 2011.
- [146] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia nº 04/2015. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos*. Versão 1. 2015.

Anexo I

Research Article

Main Reasons for Registration Application Refusal of Generic and Similar Pharmaceutical Drug Products by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA)

Ana Cerúlia Moraes do Carmo,^{1,2} Stefânia Schimaneski Piras,¹
Nayrton Flávio Moura Rocha,¹ and Tais Gratieri²

¹Office of Assessment of Synthetic Drugs Pharmaceutical Technology, General Office of Drug Products, Brazilian Health Regulatory Agency, ANVISA, Brasília, DF, Brazil

²Laboratory of Food, Drugs and Cosmetics (LTMAC), School of Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil

Correspondence should be addressed to Tais Gratieri; tgratieri@gmail.com

Received 18 July 2016; Revised 10 January 2017; Accepted 23 January 2017; Published 9 February 2017

Academic Editor: Ronald E. Baynes

Copyright © 2017 Ana Cerúlia Moraes do Carmo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Objective. The marketing authorization of generic and similar pharmaceutical drug products involves the analysis of proposing company's administrative aspects as well as drug product technical description and scientific evaluations. This study evaluated the main reasons for registration refusal of generic and similar pharmaceutical drug products in Brazil. The aim is to help future applicants to better organize the proposal. **Methods.** A retrospective search of drug products registration processes was performed on the Brazilian Government Official Gazette from January 1, 2015, and December 31, 2015. **Results.** Drug product quality control, drug product stability study, deadline accomplishment, API quality control made by drug manufacturer, active pharmaceutical ingredient (API), and production report were the main reasons for marketing authorization application refusal of generic and similar pharmaceutical drug products in 2015. **Conclusion.** Disclosure of the reasons behind failed applications is a step forward on regulatory transparency. Sharing of experiences is essential to international regulatory authorities and organizations to improve legislation requirements for the marketing authorization of generic and similar pharmaceutical drug products.

1. Introduction

A generic drug is defined as a drug with the same active pharmaceutical ingredient (API), dosage form, safety, quality, and efficacy as the original proprietary drug, with which it can be interchangeable [1]. They were established in Brazil in 1999 to improve population access to low cost quality medicines. Generic drugs prices are usually at least 65% cheaper than the original ones, as they are approved after original drug patent expiration and their production do not involve molecular development and clinical studies costs [2, 3].

Similar drug products are present on Brazilian market for more years than generics. They have the same API, dosage form, strength, indication, and posology of the original proprietary drug but are identified by a brand name [1]. Only in 2003 did bioequivalence and pharmaceutical equivalence

start to be mandatory for similar drugs [4]. Since 2014, all similar drugs have proved their therapeutic equivalence, so they can be interchangeable with reference drugs [5].

The Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) is the national authority responsible for the minimum regulatory requirements for pharmaceutical drug products marketing authorization [6]. The review process prior registration approval is done by technical specialists based on documents submitted by an applicant. It considers company's administrative aspects and drug scientific evaluation, as established in regulatory requirements [7, 8]. For generic and similar drugs, drug scientific evaluation includes their equivalence to the brand name drug from the viewpoint of quality, efficacy, and safety, proved by bioequivalence studies, as in other agencies [7–9]. After evaluation, the registration application can be approved and questioned through major objections,

when deficiencies that can be solved are identified, as other noncritical issues that require clarification, or refused, when regulatory requirements are not accomplished [1].

The rejection is a disadvantage to the applicant, who may have to review the entire process or even redevelop the product, in case the decision has reached final instances and no further appellations are allowed, to ANVISA, who spent public resources reviewing the applications, and mostly to society, which will not have access to an alternative treatment with guaranteed quality, safety, and efficacy. Moreover, scientific assessment carried on rejected applications is not published, and it prevents the study of the most important factors associated with refusal reasons. In this note, a retrospective analysis of the main reasons for marketing authorization refusal of generic and similar pharmaceutical drug products in Brazil is presented. The aim is to publish useful information for future applications, so that processes can be better prepared and time required for analysis reduced.

2. Material and Methods

A retrospective search of approved and refused drug products registration processes was performed on the Government Official Gazette (GOG) from January 1, 2015, and December 31, 2015. GOG publishes brief information about process, as company name, drug product name and its API, and presentations including dosage form, strengths, container closure types, and configurations. Detailed information of each refused process was retrieved from ANVISA databank and analyzed. ANVISA databank is an internal software which contains information about drug products, that is, their applicants, application date, and motivation reports for approval or refusal.

After data review, refusal reasons were classified as administrative (nontechnical) or scientific (technical), categorized in general areas and further subdivided and detailed in specific categories, according to subjects described on particular regulatory regulations.

3. Results

Between January 1, 2015, and December 31, 2015, 272 new, generics, and similar pharmaceutical drug products applications were published on Government Official Gazette. From this total, 136 products were approved: 25 new drugs (10%), 99 generics (36%), and 12 similar drugs (4%). 136 generics and similar products had their registration refused by ANVISA. Any new drug product was refused. Six of them referred to clone petitions, simplified application linked to a matrix petition, which contains all technical and clinical information requested for drug product registration. Clone is based on a matrix petition and they differ exclusively in drug product name, packaging layout, and legal information [10]. Hence, 130 refused reports from 55 different applicants were considered in this note: 93 (35%) generic drugs and 37 (14%) similar drugs.

From 130 refused reports, 62 (47%) refused reports are related to drug products produced in Brazil; 26 (21%) are drug products from other countries: India (17; 13%), Chile (3; 2%),

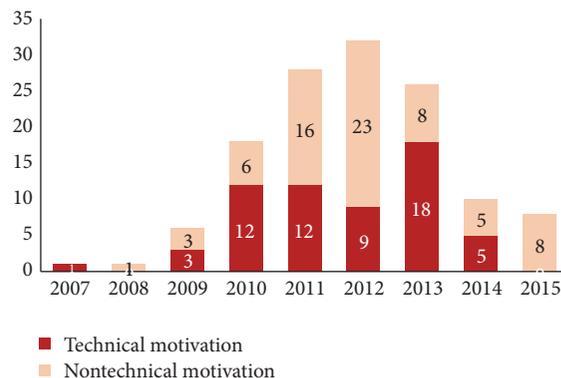


FIGURE 1: Number of refused marketing authorization applications in accordance with process submission year.

Argentina (1; 1%), Slovenia (1; 1%), Uruguay (1; 1%), Spain (1; 1%), Germany (1; 1%), and Turkey (1; 1%). 42 (32%) reports did not inform where drug product was produced.

Approved new drug products corresponded to 10% (25) of registered products. 5% (13) of Brazilian new products have been already registered by both FDA and EMA, 1% (2) only by FDA, and 1% (2) only by EMA [11, 12].

Retrieved processes were submitted between 2007 and 2015. Major nontechnical refusals occurred on documents applied on 2011 and 2012 (Figure 1).

The retrospective analysis revealed 501 reasons for refusal. Each reason was classified in general areas according to major themes described in registration regulations and detailed in specific categories [7, 8] (Table 1). 21 reports presented just one reason for refusal.

Technical reasons corresponded to 84% (420) of refused registrations. Nontechnical reasons (16%; 81) included deadline accomplishment, preliminary analysis, and documentation.

Drug product quality control was the main reason for registration refusal. Analytical method validation problems, related to quality control, involved lack of specificity, linearity, accuracy in assay, dissolution, and impurity methods.

Main reasons related to API quality control were also analytical validation problems including absence of validated analytical method for impurities assay and lack of specificity in impurities analytical method.

The topic related to impurities represented an important registration reason for refusal, which was related not only to drug product quality control but also to drug analytical method validation or verification, drug stability and photostability, and API quality control performed by drug product manufacturer and API manufacturer, as represented in Figure 2.

4. Discussion

In the analyzed period, refused registrations corresponded to 50% of all published marketing authorization processes. This corresponds to a large quantity when compared to US Food and Drug Administration (FDA), which refused 12% applications in 2009; 18% in 2010; 15.5% in 2011; 9.4% in 2012

TABLE 1: Distribution of main reasons for refusal to approve generic and similar pharmaceutical drug products.

Classification (general area and specific categories)	Quantity (<i>n</i>)	%
<i>Drug product quality control</i>	67	13.3%
Analytical method validation	26	5.2%
Absence of impurity control	7	1.4%
Absence of obligatory tests	6	1.2%
Absence of adequate justification for proposed limits for impurities	5	1.0%
Partial analytical method validation	5	1.0%
Reproved method or specification	4	0.8%
Wrong calculation	3	0.6%
Others	11	2.2%
<i>Drug product stability study</i>	62	12.4%
Absence of impurity control	17	3.4%
Refusal due to reproved quality control	8	1.6%
Nonstability indicating assay method	7	1.4%
Incomplete study	5	1.0%
Absence of obligatory quality control tests	4	0.8%
Disagreement between dissolution specification and results	4	0.8%
Absence of reconstitution stability study	3	0.6%
Nonspecific method for degradation products	2	0.4%
Others	12	2.4%
<i>Deadline accomplishment</i>	50	9.9%
Absence of clone drug product petition	33	6.6%
Nonaccomplishment of objections answer deadline	13	2.6%
Others	4	0.8%
<i>API quality control, by drug product manufacturer</i>	41	8.2%
Analytical validation problems	13	2.6%
Absence of method or analysis of residual solvents	7	1.4%
Absence of method or analysis of impurities	6	1.2%
Absence of obligatory tests	4	0.8%
In disagreement with compendial standard	3	0.6%
Absence of certificate of analysis	2	0.4%
Others	6	1.2%
<i>Active pharmaceutical ingredient (API)</i>	41	8.2%
API quality control faults	25	5.0%
Lack of API polymorphic form proof	5	1.0%
Lack of synthesis route	3	0.6%
Nonaccomplishment of objections answer deadline	2	0.4%
Absence of documents	2	0.4%
Others	4	0.8%
<i>Production report</i>	29	5.8%
Production report did not include all stages of production process	8	1.6%
Production process was nonreproducible	6	1.2%
GMP noncompliance	5	1.0%
Different batch sizes	3	0.6%
Generic formulation with different API from the reference drug	2	0.4%
Others	5	1.0%
<i>Pharmaceutical equivalence</i>	27	5.4%
Analytical method validation	10	2.0%
Reference drug product with unapproved efficacy and safety	4	0.8%
Reproved quality control method	3	0.6%
Reproved	4	0.8%
Others	6	1.2%

TABLE 1: Continued.

Classification (general area and specific categories)	Quantity (n)	%
<i>API stability studies</i>	23	4.6%
Lack of stability studies on Brazilian climatic zone	16	3.2%
Nonstability indicating methods	4	0.8%
Absence of accelerated stability study	2	0.4%
Others	1	0.2%
<i>Dissolution</i>	23	4.6%
Nondiscriminative methods	10	2.0%
Inadequate dissolution quality control specification	4	0.8%
Others	9	1.8%
<i>Bioequivalence studies</i>	17	3.4%
Reproved	10	2.0%
Absent	5	1.0%
Studies done with drug products that are no longer considered reference	2	0.4%
<i>Excipients quality control</i>	16	3.2%
<i>Preliminary analysis</i>	16	3.2%
<i>Documentation</i>	15	3.0%
Absence of current GMP certificate	11	2.2%
Others	4	0.8%
<i>Drug product photostability</i>	13	2.6%
Absent	7	1.4%
Absence of degradation products control	5	1.0%
Others	1	0.2%
<i>Minor reasons</i>	61	12.7%
<i>Total</i>	501	100.0%

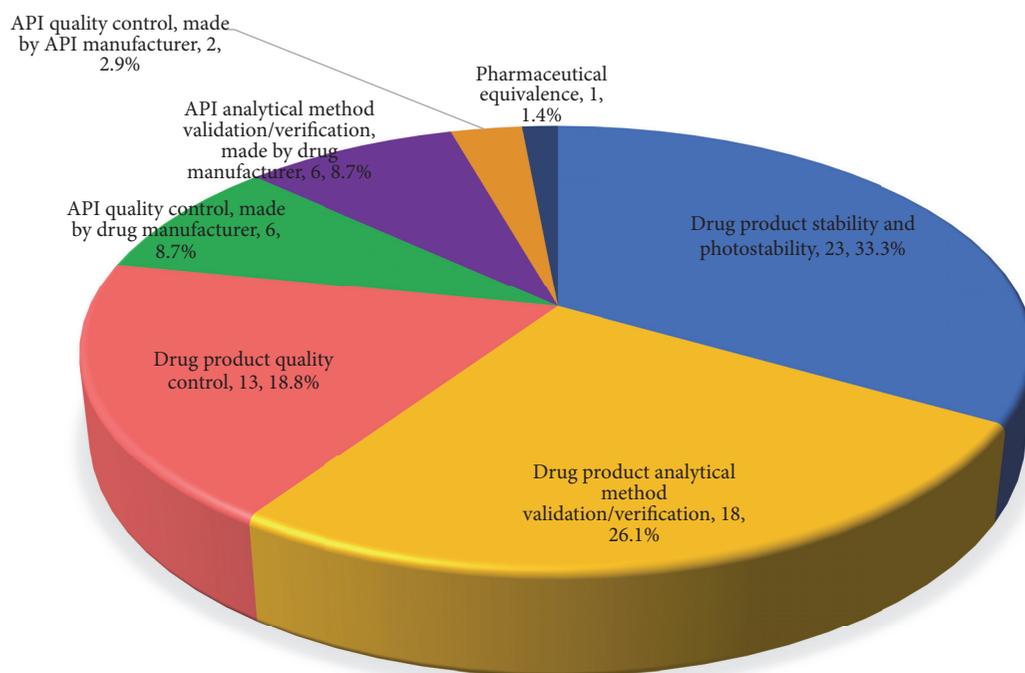


FIGURE 2: Distribution of problems related to impurity which led to refusal of marketing authorization application for generic and similar pharmaceutical products.

[13]. Between 2000 and 2012, 80 new drug products were not approved in the USA: 76 (95.0%) due to safety, efficacy, or both deficiencies and 4 (5.0%) due to quality [14]. In Europe, in 2009, 19 (40%) of new drug products received a negative opinion of European Medicines Agency (EMA) or were withdrawn by the applicant prior to receipt EMA opinion [15].

Pignatti et al. (2002) have researched issues raised during the review of drug applications submitted for approval to the EMA and their impacts on outcomes. 32 of the 111 applications reviewed between September 1997 and April 2000 (29%) were rejected (29 applications were withdrawn, and 3 received a negative opinion). Quality major objections were related to API quality control (14.4%), pharmaceutical development of the finished product (12.6%), stability of the finished product (10.8%), finished product quality control (9.0%), characterization of API on generics (8.1%), biological development (8.1%), and stability of the active substance (6.3%) [16].

In Europe, major objections are sent to the applicant during the review. Applicants have to accomplish them in a predetermined period of time [16]. The process is essentially the same in Brazil [17]. Failure to solve all major objections may lead to a refusal. Faced with this probability, applicants often prefer to withdraw their application in Europe (almost 100% of refused marketing authorization was due to being withdrawn). The same does not happen in Brazil. All refused registration received a negative opinion from ANVISA. There is also an instrument to being withdrawn [18] but it is not as representative.

Particularly the large number of nontechnical refusals (16%) was not expected, since regulations orienting the submission process were already available. Application submission procedure was established in 2005 [17], detailed in 2012 [19] and 2013 [20] through orientations. Therefore, a possible explanation for the persistency of nontechnical refusals would be that although regulatory requirement was available, it was not applied as they should be, neither by companies nor by ANVISA. The procedure began to be better applied only after both orientations [19, 20]. A great majority of processes applied on 2011 and 2012 refused due to nontechnical motivation (80%) reinforce this hypothesis. In 2012, a preliminary analysis procedure was determined, by which a screening approach should briefly review all applications received, checking if it was sufficiently complete to permit a substantial review. Orientations for helping process preparations and correct submission are one of ANVISA's responsibility. Hence, transparency actions as this one are strongly encouraged, so new processes are submitted in accordance with guidelines.

FDA also has established some requirements to refuse submissions that are not sufficiently complete to permit substantive review [21]. Repairing an incomplete file during the analysis is a waste of resources, because it needs many cycles of FDA response and applicant repair [13].

Apart from this, deadline accomplishment, a nontechnical reason, was the third major reason of refusal, mainly due to absence of clone drug product petition. Clone drug product is identical to another one, named matrix petition, differing exclusively in name and labeling [10]. It was a particular situation in the year 2015, due to deadline established

by regulation to clone adequacy. It will not happen in the next years [10].

Data content of quality, safety, and efficacy to be presented to ANVISA (Table 2) are very similar to that required by Common Technical Documentation (CTD) established by ICH and World Health Organization [22–26]. Hence, ANVISA regulations are being developed in consonance with international regulatory authorities. However, as Brazilian drug producers are still responsible for 74% of all refused processes and no Brazilian drug product was approved to American or European market on 2015, it can be concluded that they are still not able to follow Brazilian regulation or foreign ones [12, 27]. This data reinforces the importance of transparency initiatives to ameliorate technical quality of national drug products and expand internal and international generic and similar drugs market.

Drug product quality control problems had the highest occurrence (13.3%). For pharmaceutical drug products registration, quality, safety, and efficacy for the proposed use have to be recognized through scientific evidence and analysis [1] using established methods accepted by ANVISA [28]. When a specific analytical method is not described in any official pharmacopeia accepted by ANVISA, it has to be validated [7, 8, 29]. In USA, the concept is similar [30]. The Brazilian current regulation on validation of analytical procedures is Resolution RE number 899/2003, which revoked the first one, Resolution RE number 475 (March 19, 2002) [29, 31]. Since then, there are regulatory requirements for this theme which are not yet fully accomplished. Brazilian regulation is also quite similar with ICH guideline. The main difference is robustness requirement and precision parameter relative standard deviation [32]. However, such differences do not justify the large number of rejections on this subject. Regulatory requirements establish which parameters must be validated, but they do not bring detailed descriptions of how to perform the assays. We believe such absence may be the main reasons to stand validation as one of the most common reasons for refusal. The validation procedure is an important step of method development [33] and it has to be suitable for each product [32]. Main challenge for a method validation may not be the method development itself rather the experiments planning and results interpretation based on proper statistical analysis. An iconic representation of this may be found in one of the process submitted in 2012 in which specificity was not proved for both assay and impurity test. The regulatory requirement states that specificity should be conducted during the validation of identification tests for the determination of impurities and the analyte [29]. For the analyte assay and impurity test, specificity can be determined comparing the results obtained on samples spiked with appropriate levels of impurities or excipients, with unspiked samples, to demonstrate that the results are unaffected by the presence of these materials. When a possible impurity is not available, it is necessary to perform forced degradation tests [29]. In the example depicted here, impurities standards were not available, and the absence of forced degradation test was not justified, demonstrating lack of proper experiment planning and noncompliance with regulatory requirement, consequently. Hence, the necessity of training programs is evident [33].

TABLE 2: Obligations of an application.

Area [6, 7]	Obligations [6, 7]	Comment
Administrative documentation	(i) Payment of health surveillance fee (ii) GMP certification	The absence of fee payment, operating authorization, and GMP certification lead to marketing authorization refusal without substantive review [12]
	(iii) Operating authorization	A special operating authorization is necessary when controlled drugs are manipulated
	(iv) Sanitary permit (v) Petition forms (vi) Certificate of technical responsibility <i>For imported drug products</i> (i) Certificate of Pharmaceutical Product (CPP) (ii) GMP certification (iii) Importer quality control specifications	For imported drug products, the absence of CPP and GMP certification causes marketing authorization refusal without substantive review [12]
Production report	(i) Batch master record (ii) Production process and equipment (iii) Industrial batch size (iv) Three pilot batches' record copies	Production report should be the standard one for production of either pilot or industrial batches Pilot batches records must have the same processes established on batch master record
	(i) Synthetic route (ii) Analytical methods and specifications adopted (iii) API certificate of analysis (iv) Mainly impurities (v) Chirality data (vi) Polymorphism data (vii) Stability and photostability studies	Describe starting material, solvents, and intermediates (i) Both API and drug product manufacturers have to present analytical method and specifications (ii) When a specific analytical method is not described in any official pharmacopeia accepted by ANVISA, it has to be validated [6, 7] API certificate of analysis also has to be presented. Drug product manufacturer has to apply API certificates from the API batches used on drug product pilot batches [6, 7] Main impurities have to be monitored on quality control tests Chiral forms may have different pharmacological effects. They are related to efficacy and safety of a drug product Polymorphism can affect solubility and dissolution rate of a drug product. It directly impacts bioavailability. API polymorphic forms have to be monitored until the expiration date, using proper analytical methods for physical characterization Stability studies must be performed in Brazilian climatic zone, IVb: 30°C ± 2°C; 75% ± 5%
Drug product quality control	(i) Analytical methods and specifications adopted (ii) Certificate of analysis of three pilot batches	When a specific analytical method is not described in any official pharmacopeia accepted by ANVISA, it has to be validated [6, 7] (i) Methods must be specific. To prove specificity, forced degradation studies must be performed with the drug product (ii) Forced degradation studies are also important for prediction of possible compounds generated on stability studies, production process, and interaction between excipients and API
	Drug product stability study	Stability study report from three pilot batches (i) Stability indicating methods must be used to determine, with accuracy, the content of the drug product, degradation products, and other components, without any interfering species (ii) Methods must be validated (iii) Specification should be established according to drug product on analysis
Therapeutical equivalence	(i) Pharmaceutical equivalence (ii) Bioequivalence	Pharmaceutical equivalence must compare drug product biobatch and reference drug product. Biobatch consists of the drug product batch used on bioequivalence studies Bioequivalence is an in vivo obligatory study which compares the bioavailability of a reference drug product and generic or similar drugs

Drug product stability study was the second main reason for marketing authorization refusal. It is an obligatory study for drug product registration [7, 8]. Stability first regulation from 1996 had already discussed the importance of tests to effectively assess the dosage form, including assay, impurity, and dissolution. In addition, it established that evaluation methods should be validated and stability-indicating [34]. Nowadays, Resolution RE number 01/2005 is the current regulation [35]. It brings some obligatory tests or the possibility for justifying its absence. Nonetheless, results demonstrated that despite the increased rigidity of the current legislation, it has been published for more than 10 years, so it is still lagging when compared to the Stability ICH guidelines [36]. Even so, some refusals motivations were already covered in the Brazilian legislation for 30 years. Moreover, many stability reasons are also related to analytical method, validation and development problems, as already discussed. Stability specifications have to be determined based on each drug product. Dissolution methods and specification recommended by other regulatory agencies to methods not described in official compendia, as FDA-Recommended Dissolution Methods [37], cannot be applied without prior critical analysis, because they are not always suitable for Brazilian products. They are just aids of industry personnel development.

API quality control, made by drug product manufacturer, is fourth main refusal reasons, after deadline accomplishment, already discussed. Considering that the API quality is critical to drug product quality, it is essential that drug manufacturers assure and confirm that API accomplishes quality requirements. It means drug products manufacturers have to establish internal API quality control specifications and methodology. Although this information is present in registration regulatory requirements, absence of API methodology development is still a failure point on drug registration. Internal API quality control specifications and methodology should be adopted based on impurity profile and residual solvents arising from API manufacturer synthetic route, official compendia, and also international guidelines as ICH quality guidelines [36]. Although international guidelines do not bind ANVISA decisions, it serves as source and guidance.

Two items related to API manufacturers are important refusal reasons: API and API stability studies. When a drug product is approved, an API manufacturer is also approved for that drug [7, 8]. Therefore, API manufacturer has to comply with Brazilian regulatory requirements. Within API manufacturer category, great part of denials corresponded to lack of stability studies performed on Brazilian climatic zone. Brazil is classified as IVb climatic zone [38]. It is mandatory to present complete accelerated stability studies and at least long term stability studies protocol in IVb climatic zone [39, 40]. It is a controversial point of evaluation, and ANVISA has received several complaints by industry. The problem is that many international API manufacturers refuse to comply with Brazilian regulation, as countries representing major consumer markets belong to climatic zones of milder conditions. Therefore, they usually do not perform such studies on the Brazilian stipulated condition.

Equally important reason for process refusal was the absence of complete production report, which allows the

evaluation of current production process and the possibility of future postapproval changes. Production reports can reflect absence of GMP accomplishments and disconnection between production, development, and regulatory departments in pharmaceutical industry. The absence of complete production reports may be indicative that these departments did not work together during product development and regulatory application preparation.

Production reports were followed by pharmaceutical equivalence. Main problem related to pharmaceutical equivalence was related to analytical method validation: the method was not validated or did not comply with validation regulatory requirement [29]. If it happens, pharmaceutical equivalence and interchangeability cannot be proved. Pharmaceutical equivalence is the basic principle of generic and similar drugs. It must be performed by specialized centers to avoid losing all investments and all drug product studies [41]. The same happens with bioequivalence studies and other pillars to prove efficacy and safety of generic and similar drugs. If study is reproved or not presented, drug product will not be able to get marketing approval.

Other reasons for marketing authorization denial included inadequacies on dissolution test. Dissolution method has to be rugged and reproducible for routine operation and capable of being transferred [42] and discriminative, which means to be sensitive to formulation and process variables that can affect dissolution rate [41] and, in some cases, to reproduce biopharmaceutical product performance [43]. The most common way to challenge discriminatory power of a method is to test formulations with changes in critical process parameters and it is completely dependent on the formulation [43]. Thus, even there is a dissolution method described in a pharmacopeia, it is necessary to check if it is suitable and discriminative for that drug product [44], differently of what is regulated [17, 19, 20, 41]. As this information is not clear in regulation, it can justify this refusal reason.

Reasons for registration denials regarding impurities, if considered as a separate subject, would represent the third most frequent cause for refusal, with 13.7% of citations. Impurities are a universal test for both API and drug products [45]. A drug product has to have recognized quality, identity, activity, quality, purity, and safety and no raw material can be used in drug manufacturing without having been checked for acceptable quality [1]. Since 1976 evidences of the importance of API and drug product purity are described [1]. In 2008, Technical Report IT number 01 (July 15, 2008) was disclosed, reaffirming the importance of impurities identification and quantification on stability and analytical methods validation [31, 35, 46]. IT number 01/2008 suggested conditions for forced degradation studies to comply with current legislation and introduced limits of impurities qualification, identification, and notification, which were regulated only in 2013 [47, 48].

Impurities items were mainly related to noncompliance with stability studies and analytical methods validation regulations, as specific resolution only comes into effect from the end of 2015 for new registration requests [48]. Developing specific methods for identification, quantification, and, in

many cases, impurities qualification is probably what generated such a refusal index.

Compared to other regulatory agencies, ANVISA can be considered as a new one. Technical standards are still being developed and improved, in consonance with international agencies in many cases. Topics as drug stability, analytical method validation, and impurities identification are being continuously discussed in the agency [49]. Reported data shows that ANVISA legislation has advanced on technical requirements, but companies still violate basic aspects, which are nationally regulated for at least a decade and widely discussed scientifically. The high proportion of applications rejected highlights a gap between regulatory expectations and applicants development and submission strategies. To solve these problems, transparency is already a concern of international regulatory agencies. Detailed information about approved drugs, serious adverse drug reactions, and other pharmacovigilance relevant data have been standardized [50, 51]. Brazil incorporates the essence of transparency [52], but information provision is mostly by request. Proactive disclosure is still a challenge. Undoubtedly, established standards from international health regulatory agencies could be a reference to openness and disclosure approaches in this area [53].

5. Conclusion

Disclosure of the reasons behind failed applications is a step forward on regulatory transparency, which can be useful for both industry and ANVISA to ameliorate marketing authorization process. Drug product quality control, drug product stability study, deadline accomplishment, API quality control made by drug manufacturer, and API and production report were the main reasons for registration application refusal of generic and similar pharmaceutical drug products in 2015. Hence, producers of generic and similar pharmaceutical drug products are encouraged to allocate resources and training on these main issues so they can properly ensure technical quality of developed products and a successful marketing authorization.

Disclosure

Opinions expressed in this paper do not necessarily reflect the views or policies of the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA).

Competing Interests

Ana Cerúlia Moraes do Carmo, Stefânia Schimaneski Piras, and Nayrton Flávio Moura Rocha are employees of the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA). The remaining authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments

The authors thank ANVISA for data support.

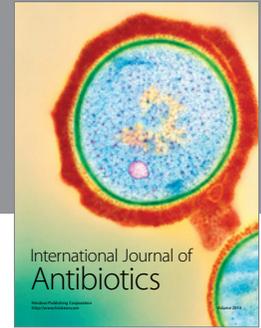
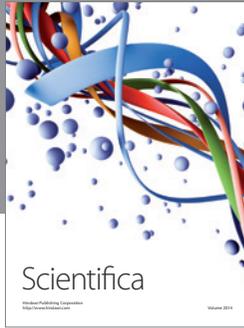
References

- [1] Brazil, Law nº6.360, 23th September 1976, Provides information about health surveillance of pharmaceutical drug products, pharmaceutical ingredients and correlatives, cosmetics, sanitizers and other products and other providences, 1976, http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm.
- [2] IMS Institute for Healthcare Informatics, *The Global Use of Medicines: Outlook through 2017*, 2013, <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1501906.pdf>.
- [3] K. K. Midha and G. McKay, "Bioequivalence; its history, practice, and future," *The AAPS Journal*, vol. 11, no. 4, pp. 664–670, 2009.
- [4] Brazilian Health Regulatory Agency, "Provides information about similar pharmaceutical drugs registration and other providences," Resolution RDC no 133, May 2003 http://www.anvisa.gov.br/areas/coges/legislacao/2003/REP_RDC.133_2003.pdf.
- [5] Brazilian Health Regulatory Agency, "Resolution RDC nº58, 13th october 2014. Provides measures to be adopted by applicants at Anvisa for similar drug interchangeability with drug reference," 2014 http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf.
- [6] "Defines National System of Health Surveillance, creates Brazilian Health Regulatory Agency and other providencias," Brazil. Law no 9782, 26th January 1999 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm.
- [7] Brazilian Health Regulatory Agency, "Resolution RDC no 16, 2nd march 2007. Approves Technical Regulation of Generic pharmaceutical drugs," <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=05/03/2007&jornal=1&pagina=29&totalArquivos=112>.
- [8] Brazilian Health Regulatory Agency, "Resolution RDC no 17, 2nd march 2007. Provides information about Similar pharmaceutical drugs registration and other providences," 2007 <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=30&data=05/03/2007>.
- [9] United States of America, *United States Code. The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, title 21, chapter 9, subchapter V, 1938.
- [10] Brazilian Health Regulatory Agency, "Provides information about simple procedure of registration, post approval registration, renovation of registration applications of generic, similar, specifics, homeopathics, phytotherapy and biologics pharmaceutical drug products and other informations," Resolution RDC no 31, May 2014.
- [11] U.S. Food and Drug Administration, FDA Approved Drug Products, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
- [12] European Medicines Agency, European public assessment reports, <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar.search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125>.
- [13] U.S. Food and Drug Administration, *Guidance for Industry: ANDA Submissions-Refuse-to-Receive Standards*, US Food and Drug Administration, Silver Spring, Md, USA, 2015.
- [14] L. V. Sacks, H. H. Shamsuddin, Y. I. Yasinskaya, K. Bouri, M. L. Lanthier, and R. E. Sherman, "Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000–2012," *Journal of the American Medical Association*, vol. 311, no. 4, pp. 378–384, 2014.
- [15] H.-G. Eichler, B. Aronsson, E. Abadie, and T. Salmonson, "New drug approval success rate in Europe in 2009," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 9, no. 5, pp. 355–356, 2010.

- [16] F. Pignatti, B. Aronsson, N. Gate et al., "The review of drug applications submitted to the European Medicines Evaluation Agency: frequently raised objections, and outcome," *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 58, no. 9, pp. 573–580, 2002.
- [17] Brazilian Health Regulatory Agency, Resolution RDC 204, 2005, Regulates application procedure, Anvisa Technical Analysis and Revokes RDC 349, 2003.
- [18] Brazil, "Regulates the administrative procedure in the Federal Public Administration," Law no 9784, January 1999.
- [19] Brazilian Health Regulatory Agency, "General Office of Drug Products. Service Orientation OS no 02-2012, 20th November 2012," 2012.
- [20] Brazilian Health Regulatory Agency, "General Office of Drug Products," Service Orientation no. 06, 2013.
- [21] United States of America; United States Code, "The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Title 21, Chapter 1, Subchapter D, Sec. 314.101."
- [22] ICH harmonised tripartite guideline, "M4: The Common Technical Document".
- [23] U. C. Galgatte, V. R. Jamdade, P. P. Aute, and P. D. Chaudhari, "Study on requirements of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada," *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 22, no. 5, pp. 391–402, 2014.
- [24] R. Kuribayashi, M. Matsuhama, and K. Mikami, "Regulation of generic drugs in Japan: the current situation and future prospects," *AAPS Journal*, vol. 17, no. 5, pp. 1312–1316, 2015.
- [25] World Health Organization, "Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability," WHO Technical Report Series 937, WHO, Genève, Switzerland, 2006.
- [26] K. C. C. Soares, G. M. L. Santos, G. M. Gelfuso, and T. Gratieri, "An update of the brazilian regulatory bioequivalence recommendations for approval of generic topical dermatological drug products," *The AAPS Journal*, vol. 17, no. 6, pp. 1517–1518, 2015.
- [27] U.S. Food and Drug Administration, *ANDA (Generic) Drug Approvals in 2015*, 2015.
- [28] Brazilian Health Regulatory Agency, Resolution RDC 37, 2009.
- [29] Brazilian Health Regulatory Agency, Resolution RE no. 899, May 2003.
- [30] US Food and Drug Administration, *Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics*, US Food and Drug Administration, Silver Spring, Md, USA, 2015.
- [31] Brazilian Health Regulatory Agency, Resolution RE 475, 2002.
- [32] The International Council for Harmonization (ICH), "Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2(R1)," Current version 4, 2005.
- [33] M. Rambla-Alegre, J. Esteve-Romero, and S. Carda-Broch, "Is it really necessary to validate an analytical method or not? that is the question," *Journal of Chromatography A*, vol. 1232, pp. 101–109, 2012.
- [34] Common Market of the South, "Resolution no 53/96. Stability of pharmaceutical products," 1996.
- [35] Brazilian Health Regulatory Agency, Resolution RE 01, 2005.
- [36] The International Council for Harmonisation (ICH), "Quality Guidelines," <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
- [37] US Food and Drug Administration, "FDA-Recommended Dissolution Methods," <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>.
- [38] World Health Organization, "Annex 2-Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products," WHO Technical Report Series 953, WHO, Genève, Switzerland, 2009.
- [39] Brazilian Health Regulatory Agency, "Resolution RDC no 45, 9th August 2012. Provides information about active pharmaceutical ingredient stability studies," 2012.
- [40] Brazilian Health Regulatory Agency, General Office of Drug Products. Service Orientation OS no. 02-2013, February 2013.
- [41] Brazilian Health Regulatory Agency, "Provides information about pharmaceutical equivalence determination and dissolution profile comparison," Resolution no. 31, 11 August 2010.
- [42] The United States Pharmacopeial Convention, *The Dissolution Procedure. Development and Validation. s.l.: USP*, vol. 39, chapter 1092, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Md, USA, 2016.
- [43] United States Pharmacopeial Convention, *The Dissolution Procedure. Development and Validation. s.l.: United States Pharmacopeia*, vol. 39, chapter 1092, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Md, USA, 2016.
- [44] O. Anand, L. X. Yu, D. P. Conner, and B. M. Davit, "Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective," *The AAPS Journal*, vol. 13, no. 3, pp. 328–335, 2011.
- [45] ICH, "ICH harmonised tripartite guideline. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A," in *Proceedings of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 1999.
- [46] Brazilian Health Regulatory Agency, "Clarification on item 2.9 of the Annex to Resolution RE No. 1 of 29/07/2005, which established Guide to Stability Studies. 2008," Technical Report IT 01, Brazilian Health Regulatory Agency, 2008.
- [47] Brazilian Health Regulatory Agency, "Establishes parameters for reporting, identification and qualification degradation products with synthetic and semi-synthetic drug substances in drug products classified as new, generic and similar, among others," Resolution RDC no. 58, December 2013.
- [48] Brazilian Health Regulatory Agency, "Establishes parameters for reporting, identification and qualification degradation products with synthetic and semi-synthetic drug substances in drug products classified as new, generic and similar, among other provisions," Resolution RDC no. 53, 4th December 2015.
- [49] Brazilian Health Regulatory Agency, *Regulatory Agenda Bienium 2015-2016. Defines and Disseminates the Priorities for Regulatory Actions of Brazilian Health Regulatory Agency*, Brazilian Health Regulatory Agency, São Paulo, Brazil, 2015.
- [50] G. Permanand, E. Mossialos, and M. McKee, "Regulating medicines in Europe: the European Medicines Agency, marketing authorisation, transparency and pharmacovigilance," *Clinical Medicine*, vol. 6, no. 1, pp. 87–90, 2006.
- [51] A. K. Asamoah and J. M. Sharfstein, "Transparency at the food and drug administration," *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 25, pp. 2341–2343, 2010.
- [52] Brazil, "Law no 12527, 18th November, 2011. Regulates information access provided in section XXXIII art. 5, clause II, § 3 art. 37 and § 2 art. 216 of the Federal Constitution; amending Law

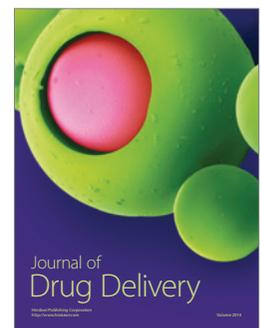
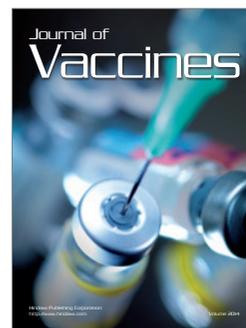
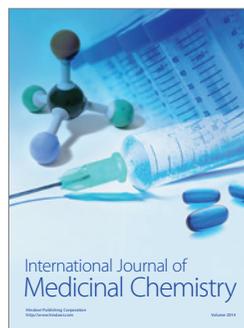
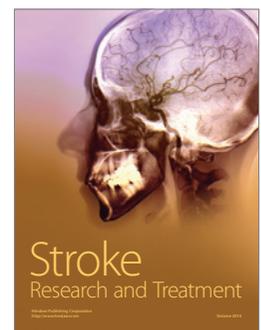
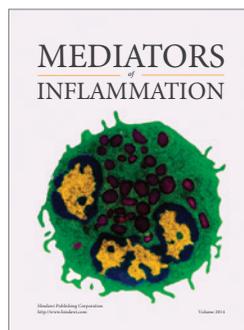
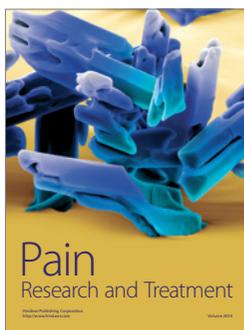
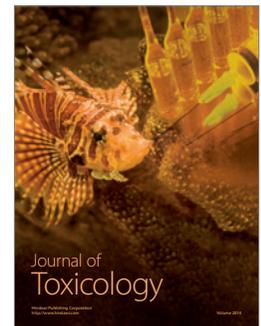
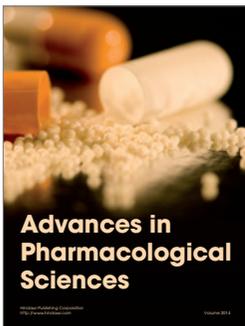
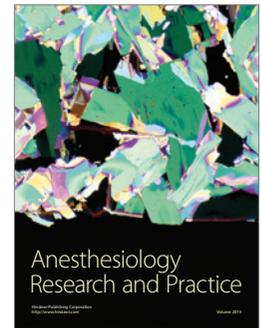
8112 of December 11, 1990; revokes Law 11111, of May 5 2005, and provisions of Law 8159 and other measures,” 2011.

- [53] V. D. Sousa, P. I. Ramalho, and D. Silveira, “Sharing regulatory data as tools for strengthening health systems in the Region of the Americas,” *Revista Panamericana de Salud Pública*, vol. 39, no. 3, pp. 174–183, 2016.



Hindawi

Submit your manuscripts at
<https://www.hindawi.com>



Anexo II

Evolution of quality on pharmaceutical design: regulatory requirement?

AnaCerúlia Moraes doCarmo^{1,2} · Marcilio S. S. Cunha-Filho¹ ·
Guilherme Martins Gelfuso¹ · Tais Gratieri^{1,3}

Received: 8 February 2017 / Accepted: 11 May 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract Quality by design (QbD) concept was first outlined by quality pioneer Joseph M. Juran, who believed quality could be designed into a product, preventing, therefore, most quality problems, normally related to the way quality was planned. This concept, as others related to quality conception and management, has already been applied by other industries, as automotive, and later introduced to pharmaceutical industry through US Food and Drug Administration and The International Council on Harmonization of Technical Requirements for Medicinal Products for Human Use guidelines. Brazil mostly applies statistical quality control and still does not have specific regulations regarding QbD, neither other countries in Latin America. Thus, the current stage of pharmaceutical quality regulation in Latin America must be understood to implement better strategies that can positively affect the development of drug products to reach advanced levels of quality. This article reviews aspects related to quality of pharmaceuticals and assesses data to analyze whether

Brazilian pharmaceutical industry can adapt to this scenario as a pilot for other South American countries.

Keywords Quality by design · Strategic quality management · ANVISA · Brazil

Historic background

The concept of quality control and management has been commonly devised in four different quality eras, which were different on level of organizational involvement: inspection, statistical quality control, quality assurance and strategic quality management. The beginning of a new phase did not preclude the preceding, i.e., they could coexist depending on the activity of an organization [1].

The inspection phase started with the rise of mass production. At first, products were randomly inspected for defects, without any statistical sampling definition. When a defective product was found, it was simply remade or discarded [1].

Statistical process control was inaugurated in 1930. Variability was recognized as an important attribute in quality control; therefore, only products outside established limits were discarded or reprocessed [1]. The statistical quality control based on sampling guaranteed quality standards of manufactured products with a high degree of confidence.

Between 1940 and 1960, with quality assurance, quality ceased to be restricted to industrial production. New concepts were introduced, such as quality costs quantification [2, 3], total quality control [4], reliability engineering [1] and zero defects [5]. Later on, Joseph Juran proposed a classification quality costs and a “quality trilogy”: planning, control and improvement, which can be referenced as the basis of quality by design (QbD) [2, 3, 6, 7]. Around the same time, Armand Feigenbaum proposed total quality

The opinions expressed in this article by the authors do not necessarily reflect the views or policies of the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA).

✉ Tais Gratieri
tgratieri@gmail.com

¹ Laboratory of Food, Drugs and Cosmetics (LTMAC), School of Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil

² Office of Assessment of Synthetic Drugs Pharmaceutical Technology, General Office of Drug Products, Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Brasília, DF, Brazil

³ Faculty of Health Sciences, University of Brasília Campus Universitário Darcy Ribeiro, s/n. Asa Norte, Brasília, DF 70910-900, Brazil

control: Business was managed to serve the client, beginning with product design [4]. Reliability engineering was intended to ensure performance of the product for a specific period of time [1]. Philip Crosby initiated zero defects program: To ensure quality, everybody has to work to do things right at first time, eliminating costs associated with poor quality [5]. Several company segments started to integrate a collective effort to improve product quality standards, from raw material acquisition to final product commercialization [1, 2].

In 1970, strategic quality management era had begun by the entry of high-quality Japanese products in American market. Quality became a company strategy for survival and competitiveness, looking for continuous quality improvement [1, 8]. The Toyota Production System, or lean manufacturing, began in the 1950s in Japan. This new approach was based on the elimination of waste. Therefore, quality was built and audited during the process to fix possible defects in the same step, avoiding returning it to earlier stages [9, 10]. Lean manufacturing can also be understood as a strategic and integrated management model to achieve quality and productivity [11].

Quality on pharmaceutical industry

Strategic quality management has been mainly adopted by the automotive industry. The new vision based on risk and scientific knowledge was lately adopted by pharmaceutical industry due to its singularity, such as small batches sizes, many and complex production processes and the mandatory strict quality regulations to ensure patient safety [12]. Quality management is undoubtedly an important driver for the transformation of drug discovery, development and manufacture [13].

The US Food and Drug Administration (FDA), before The International Council on Harmonization of Technical Requirements for Medicinal Products for Human Use (ICH), recognized the necessity to expand quality evaluation of drug products, based until then on good manufacturing practices (GMP) inspections and regulatory review of drug product applications. In 2000, the amount of recalls and product waste as a result of mistakes in manufacturing was very high. Information developed and submitted for registration seemed to be not sufficient to guarantee scale-up and to understand root causes for manufacturing failures. Such failures generated a great number of post-approval supplements for review, and, as regulatory review treated all products equally, without considering specific risks to the patient, a disconnection between product review and GMP inspections was observed. Furthermore, global expansion of pharmaceutical industry with greater number of products aligned with advances in production technology and pharmaceutical

sciences management quality boosted the paradigm shift [14–16]. In this way, the FDA proposed a reappraisal of approaches for product quality regulation, encouraging the adoption of integrated quality systems, international cooperation, public health protection, scientific and risk-based orientation, innovation on the development, production and quality assurance in order to anticipate technical and regulatory issues [16–18]. Product development importance and problems were emphasized by FDA in 2004, when a guideline addressing challenges and opportunities of critical path of development was published [17]. In 2004, FDA also published a final report that outlined QbD in pharmaceutical industry, and encouraged continuous improvement and risk management in the drug manufacturing process [16, 19].

In addition to new concepts, three important guidance documents were also published by the ICH about the implementation of quality system new approach: pharmaceutical development (Q8) [20], quality risk management (Q9) [21] and pharmaceutical quality system (Q10) [22].

ICH Q8 guideline recognizes and defines QbD in agreement with Juran view as “a systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management” [20]. Therefore, quality is built in by design, not tested into products.

Quality risk management described in ICH Q9 aims to identify and control potential quality issues during development and manufacturing, to ensure product remains consistent with those tested by means of *in vivo* studies. Product quality should be based on scientific knowledge and focused on safety.

Q10 guideline describes an effective pharmaceutical quality system model based on International Standards Organization (ISO) quality concepts and GMP. The aim is to obtain a system to enhance quality and availability of medicines, innovation and continual improvement of processes as well as strengthening the link between development and manufacturing activities of pharmaceutical products throughout their life cycle [22].

The main differences between traditional and new quality approaches are listed in Table 1 [23, 24].

Briefly, in the traditional approach, quality is verified in finished drug product by assessing whether it complied with approved specifications. In case of non-compliance, the product is reprocessed or discharged, which represents a considerable waste. Manufacturing process and parameters, specification and methods are determined using a few pilot batches manufactured for marketing authorization application. All approved parameters are tight to assure manufacturing consistency. Many process, specification or other changes verified in scale-up or industrial production

Table 1 Main differences between traditional and new quality approach

Parameter	Traditional approach	New quality approach
Development	Empirical, random, often conducted on variable at a time	Planned experiments with statistical bases to extrapolate results within a design space
Manufacturing process	Rigid. Changes are discouraged. Process validation is based on first industrial batches	Validation of the process in order to discover the impacts that small variations of protocol can have on product quality based on life cycle approach, with continuous process verification
In-process control	Tests for go/no go decisions. Offline analysis	Process analytical technology (PAT) tools used for feedback and feed forward at real time
Quality control	Inspection, in-process and release testing within specifications	Real-time release. It confirms quality, as a part of risk-based control strategy
Registration documentation	Based on pilot batches data	Based on process understanding, product knowledge and its performance requirements
Lifecycle management	Reactive, with corrective actions. Necessity of post-approval changes	Preventive actions, with continuous improvement enable within design space. Parameters approved in design space do not need a post-approval change

generate a post-approval amendment that have to be verified by a regulatory agency for implementation. The whole process may involve substantial effort coupled with considerable waste for both regulators and industry [25].

In contrast, in the new framework, quality is built into product. Then quality confirmation is verified in final product, not as a part of manufacturing consistency or process control. Manufacturing process and parameters, specifications and methods are understood and determined in design space (Table 1). Several parameters already tested and approved in design space would not characterize a change, which, consequently, would not need regulatory approval before implementation, reducing the number of post-approval submissions [6, 13, 20]. Patient safety and product efficacy are also considered through science-based risk assessment [6, 25, 26].

In 2011, the European Medicine Agency (EMA) and the US FDA, both members of ICH, launched a pilot program for parallel review of new approach applications, to ensure consistent implementation of ICH Q8, 9, 10 guidelines and to facilitate sharing decisions on new regulatory concepts [27]. The parallel review includes evaluation by each agency of application parts relevant to QbD, such as development, design space and real-time release testing, communication and consultation during the review [28]. A final report of this program was recently published, by which a total of 14 applications were evaluated and approved. Based on the learnings during the pilot, three sets of question and answer documents were published, besides some recommendations and harmonization between both agencies [29]. Also, the US FDA Office of Generic Drugs have published two examples of QbD for generic drugs: for modified and immediate release dosage forms, to illustrate the types of pharmaceutical development studies that can be used to implement QbD [30, 31].

Another example of regulatory change based on new paradigm of quality was Ph.Eur. Method of Analysis 2.9.47, which describes uniformity of dosage units using large sample sizes. This procedure is intended for the evaluation of products manufactured using process analytical technology (PAT), which is part of QbD [32, 33], demonstrating that regulatory organizations are willing to implement and keep up with principles of new concept.

Statistical tools

Different strategies have been proposed to apply QbD principles in several areas [13, 19, 23, 26, 32, 34–37] as an attempt of substituting the usual trial-and-errors procedures in the development and production of pharmaceutical formulations [6, 13]. A well-planned experiment could bring more information about a manufacturing process with less effort on the part of researchers. For this, several statistical tools could be employed as design of experiments, response surface methodologies, simulation experiments and emulators, multi-objective optimization and mixtures designs. Design of experiments is an efficient tool for systematic experimental planning to determine the relationship between experimental variables (factors) and expected output (response variable). Factorial designs are used when the responses are simultaneously affected by more than one factor, and the analysis of variance is applied to evaluate the main effects and their interactions [37]. Experiments can be organized in a full factorial design in which complete trials are performed of all combinations of several factors at all their levels. The factors choice is based on previous experience. When the number of experiments is not reasonable, a fractional factorial design would be recommended. This approach is able to

identify main effects and lower-order interactions [38]. Such planning uses some constraints considering that high-order interactions might be negligible. Plackett–Burman and Box–Behnken designs are of classic use.

Response surface methodologies explore graphically the relationship between controllable factors and important response variables using regression models. Polynomial regression techniques allow the development of an empirical model related to the response to those terms. They allow investigating, from a mathematical point of view, the construction of a space design that considers the interaction effects of the involved factors [39].

The idea to replace physical experimentation with an *in silico* experiment using a computer program has been explored by simulation experiments and emulators. Experiments can be run on the simulator diminishing time, cost and effort [40]. Increasingly powerful statistical tools have been developed in this direction. Emulators models can combine several levels of simulation fidelity with practical experiments. Software has been developed to solve specific challenges of pharmaceutical field, as mixing processes simulations, analytical methods development and chemical reactions prediction [37].

Complex processes as those in the pharmaceutical field demand a multi-objective optimization framework; in this sense, the *multi-objective optimization* has been proposed [37]. Recent implementations employ desirability functions to define a candidate solution desirability index based on the individual objectives scores, important, for example, in drug design [41].

Mixtures designs are specially indicated to investigate the effects of mixture composition on a dosage form. A characteristic feature of this approach is that the sum of all compounds must be 100 %, meaning that mixture factors cannot be completely manipulated independently of one another [42]. The most wide mixtures designs are cubic or quadratic simplex lattice designs. Mixture designs have also proved to be useful in preformulation studies [43].

More recently, novel solutions were introduced to improve modeling in pharmaceutical products, such as the application of *artificial neural networks* generated by computational systems to simulate biological neural networks [44]. This tool presents several advantages, as the possible use of different types of data together (continuous, discrete, binominal); the use of incomplete data or even historical data; and the capacity of generate complex multi-dimensional models of easy and quick numerical solutions [44]. The recent use of this approach in the scale-up of a high shear granulation process has shown applicability in important technical and quality barriers faced in the pharmaceutical field [45].

Quality in Brazil

In Brazil, the Resolution RDC no. 17/2010, which currently deals with drugs GMP, determines the implementation of quality policy in a pharmaceutical quality system. Quality policy involves quality standard programs, policies and processes authorized by company direction. The resolution also establishes quality assurance, which involves not only GMP, but also the design and development of the product [46].

Pharmaceutical quality system and quality assurance, concepts introduced by RDC no. 17/2010, are aligned with strategic quality management. However, Brazil does not have specific regulations to deal with quality by design. Furthermore, as a recent regulatory member of the ICH [47], ICH guidelines adoption is not yet a rule. As an exception, RDC no. 60/2014, which establishes criteria for registration of new, generic and similar drugs, included some points addressed in ICH Q8 guideline, such as documentation regarding formulation development, encompassing function of excipients, compatibility of excipients and active pharmaceutical ingredient (API), justification of API overage use; summary report of manufacturing process including definition of critical steps of manufacturing and parameters evaluated [20, 48]. Such requirement inclusion might be an ANVISA (Brazilian Health Surveillance Agency) initiative to aware companies that drug product development and manufacturing parameters definition are essential to design a quality product, and it is not guaranteed only by GMP inspections or quality control.

In practice, several petitions analyzed according to this new guideline were rejected due to non-conformities related to the new quality concepts of product development and production [49]. Most petitions were not yet analyzed following RDC no. 60/2014, but it reinforces that process and product conception is still empirical for Brazilian laboratories. Generic and similar drugs industry in Brazil is mainly focused on quality control, which is compatible with the statistical process control era. The strategic approach and the adoption of lean manufacturing concepts have indeed been implemented in some companies, but the main focus lies on productivity increment rather on quality since the development. This is because the RDC no. 17/2010 primarily addresses GMP, which is quality aspect accomplished by companies and inspected by ANVISA [46].

In 2015 in Brazil, 31 % of registration application refusal of generic and similar drugs was due to quality control non-conformities: 13.3 % (67 reasons) of them was related to drug product; 8.2 % (41 reasons) related to API quality control by drug product manufacturer; 5.0 % (25

reasons) related to API quality control by API manufacturer; 3.2 % (16 reasons) related to excipients; and 1.6 % (8 reasons) related to importer quality control [49]. Although being rigorously evaluated and questioned by ANVISA, statistical quality control is still a difficulty for pharmaceutical industry. Even being a primary concept to safeguard quality nowadays, based on a few batches data are required for registration. In addition, quality control and method validation appear as a key component of quality documentation, appearing as the main cause of registration refusal.

While concepts facing strategic quality are introduced, other regulations are reviewed to reinforce quality control. An example of these two different ways to treat quality at ANVISA is the review of analytical methods validation rules, RE no. 899/2003 [50], placed in public consultation in February 2016 [51]. The review proposes specific statistical methods for some parameters and models. Also, RE no. 899/2003 positions the statistical quality control as a mean of quality assurance: the higher the analytical methods stiffness, the higher product quality. Moreover, by editing regulatory rules with more and more rigid requirements, ANVISA take on more responsibility for quality product, further increasing agency workload.

Editing rules to present new requirements, as product development and validation process in by RDC no. 60/2014, which compliance is obligatory for drug registration, may be a questionable way to introduce such complex concepts to Brazilian pharmaceutical scenario. The FDA background makes clear that a quality paradigm shift involves other concepts and must be internally harmonized within the own regulatory agency and with pharmaceutical industries before being announced as mandatory regulation [48].

Still, quality eras can coexist. The concern to improve and standardize analytical methods for quality control is not dispensable, although QbD can also be applicable to analytical methods [23]. Registration denials, mainly attributed to problems in quality control and analytical methods validation [49], reinforce that pharmaceutical industry still breaches in meeting requirements. The challenge is to built statistical quality control and strategic management in parallel, with the first as a component of the second, introducing, for example, real-time process control and real-time quality assurance [18]. Investment on products, process and personnel development is also primordial and may not be only encouraged by regulation. Medical advances demand new pharmaceutical technology. Thus, investing in an interdisciplinary team with chemistry, biology, physics, engineering, and statistics professionals should be an industry initiative to apply new technologies and develop a robust QbD project, attending patients' necessities [32].

As in industry, risk assessment implementation is also important in ANVISA. Effective quality risk management can enable more effective and consistent risk-based decisions due to the capacity to deal with potential risks, and better use of resources by both parties [20, 21]. Current regulatory review tends to treat all products equally, observing whether they comply or not with actual requirements, in some cases without considering specific risks to safety, efficacy and quality [25]. By establishing risk-based control points, it would be possible to optimize analysis time, decision making and to apply necessary resources to better control high-risk products.

Patients demand better products. Thus, a reliable relationship between academia, companies, patients and regulatory agency is highly demanded to support QbD implementation [52].

Challenges

Different industries have adopted strategic vision of quality as a way to develop and continuously improve their products. Pharmaceutical laboratories, as well as international regulators, have recently adopted a strategic management in order to achieve high-quality products, with lower cost, less risk and without extensive regulatory oversight. Pharmaceutical regulation is necessary to harmonize concepts to continue benefiting companies from knowledge gained through development of better products and process that attend patients' necessities.

Rather than modifying current mandatory health regulation in line with the most recent quality standards adopted by the FDA and ICH, Latin American health agencies should initiate a transition period engaging the industries and the academy in a joint discussion. Although Latin America market is diverse in regulatory terms, discussing quality paradigm is an opportunity to reduce the differences between countries of this developing market [53].

Both Brazilian regulatory agency and pharmaceutical industry must also rise to the challenge, to align to this new international practice. Companies must face product design and process understanding as a key step to ensure quality and reduce risk. Therefore, appropriate investments should be done in multi-disciplinary teams who could guarantee quality, efficacy and safety of a product using new model tools: QbD, risk management, quality system facing innovation and continuous improvement.

Brazil is in a moment very similar to that lived in USA when QbD idea was launched: absence of risk-based analysis, many registration petitions awaiting analysis, empirical information about development step, stagnation of national industry with respect to innovation, inclusion of more requirements to assure quality, which lead to high

costs and increase review time [14, 25]. It is time to think and implement different practices to change this scenario. Brazil, Mexico, Colombia and Argentina are the most important pharmaceutical markets in Latin America. Therefore, Brazil can act as a model to other countries in this area as it had been moved ahead in GMP regulation [53].

The transition to QbD will not be simple and will require joint work for a strategy development that could fulfill the spirit of QbD in line with international agencies, transforming regulatory review in a modern science-based pharmaceutical quality assessment.

Acknowledgments The authors thank ANVISA for data support.

References

- Garvin DA (1988) *Managing quality: the strategic and competitive edge*. Free Press, New York
- Juran J (1992) *Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services*. The Free Press, New York
- Juran J, Gryna F (1988) *Juran's quality control handbook*, 5th edn. McGraw-Hill, New York
- Feigenbaum AV (1991) *Total quality control*. McGraw-Hill, New York
- Crosby PB (1979) *Quality is free: the art of making quality certain*. McGraw-Hill, New York
- Yu LX, Amidon G, Khan MA et al (2014) Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J* 16:771–783. doi:10.1208/s12248-014-9598-3
- Godfrey AB, Kenett RS (2007) Joseph M. Juran, a perspective on past contributions and future impact. *Qual Reliab Eng Int* 23:653–663. doi:10.1002/qre.861
- Madu CN, Kuei C (1993) Introducing strategic quality management. *Long Range Plann* 26:121–131. doi:10.1016/0024-6301(93)90214-Z
- Liker JK (2004) *The Toyota way: 14 management principles from the world's greatest manufacturer*. McGraw-Hill, New York
- Ohno Taiichi (1988) *Toyota production system: beyond large-scale production*. Productivity Press, Portland
- Godinho Filho M, Fernandes FCF (2004) Manufatura enxuta: uma revisão que classifica e analisa os trabalhos apontando perspectivas de pesquisas futuras. *Gestão Produção*. doi:10.1590/S0104-530X2004000100002
- García-Muñoz CO (2010) Process modeling and control in drug development and manufacturing. *Comput Chem Eng* 34:1007–1170
- Savic IM, Marinkovic VD, Tasic L et al (2012) From experimental design to quality by design in pharmaceutical legislation. *Accred Qual Assur* 17:627–633. doi:10.1007/s00769-012-0926-y
- Rathore AS (2009) Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. *Trends Biotechnol* 27:546–553. doi:10.1016/j.tibtech.2009.06.006
- Yu LX, Woodcock J (2015) FDA pharmaceutical quality oversight. *Int J Pharm* 491:2–7. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.05.066
- US Food and Drug Administration (2004) Final report on pharmaceutical CGMPs for the 21st century—a risk-based approach. Food Drug Administration <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswers/sonCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm137175.htm>. Accessed 9 May 2017
- US Food and Drug Administration (2004) Innovation or stagnation. Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. Food Drug Administration. <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/criticalpathopportunitiesreports/ucm077262.htm>
- US Food and Drug Administration (2004) Guidance for industry. PAT—a framework for innovative pharmaceutical development, Manufacturing, and quality assurance. Food Drug Administration. <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm088828.htm>
- Tomba E, Facco P, Bezzo F, Barolo M (2013) Latent variable modeling to assist the implementation of quality-by-design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing: a review. *Int J Pharm* 457:283–297. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.08.074
- International Conference on Harmonization (2009) pharmaceutical development—Q8 (R2). www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf
- International Conference on Harmonization (2005) Quality risk management—Q9. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/quality-risk-management.html>
- International Conference on Harmonization (2008) Pharmaceutical quality system Q10. www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
- Peraman R, Bhadrara K, Padmanabha Reddy Y (2015) Analytical quality by design: a tool for regulatory flexibility and robust analytics. *Int J Anal Chem*. doi:10.1155/2015/868727
- Nadpara NP, Thumar RV, Kalola VN, Patel PB (2012) Quality by design (QBD): a complete review. *Int J Pharm Sci Rev Res* 17:20–28
- Yu LX (2008) Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res* 25:781–791. doi:10.1007/s11095-007-9511-1
- Sangshetti JN, Deshpande M, Zaheer Z et al (2014) Quality by design approach: regulatory need. *Arab J Chem*. doi:10.1016/j.arabjc.2014.01.025
- European Medicines Agency (2011) EMA/172347/2011. EMA—FDA pilot program for parallel assessment of quality by design applications
- European medicines agency quality by design. European Medicines Agency webpage. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000162.jsp. Accessed 9 May 2017
- European Medicines Agency, US Food and Drug Administration (2017) EMA/13746/2017. Report from the EMA—FDA QbD pilot program. 1–2
- US Food and Drug Administration (2012) Quality by design for ANDAs: an example for immediate-release dosage forms. <http://www.fda.gov>. Accessed 19 May 2017
- US Food and Drug Administration (2011) Quality by design for ANDAs: an example for modified release dosage forms. <http://www.fda.gov>. Accessed 19 May 2017
- Rantanen J, Khinast J (2015) The future of pharmaceutical manufacturing sciences. *J Pharm Sci* 104:3612–3638. doi:10.1002/jps.24594
- European Pharmacopoeia Commission (2013) Demonstration of uniformity of dosage units using large sample sizes. *European Pharmacopoeia* 9:384–386
- Finkler C, Krummen L (2016) Introduction to the application of QbD principles for the development of monoclonal antibodies. *Biologicals* 44:282–290. doi:10.1016/j.biologicals.2016.07.004

35. Pramod K, Tahir MA, Charoo NA, Ansari SHAJ (2016) Pharmaceutical product development: a quality by design approach. *Int J Pharm Investig* 6:129–138. doi:[10.4103/2230-973X.187350](https://doi.org/10.4103/2230-973X.187350)
36. Pandey P, Badawy S (2016) A quality by design approach to scale-up of high-shear wet granulation process. *Drug Dev Ind Pharm* 2:175–189
37. Kenett RS, Kenett DA (2008) Quality by design applications in biosimilar pharmaceutical products. *Accred Qual Assur* 13:681–690. doi:[10.1007/s00769-008-0459-6](https://doi.org/10.1007/s00769-008-0459-6)
38. Kenett RS, Zacks S (2014) *Modern industrial statistics with applications in R, MINITAB and JMP.*, 2nd edn. Wiley
39. Bergman R, Lundstedt T, Abramo L et al (1998) Experimental design and optimization. *Chemom Intell Lab Syst* 42:3–40. doi:[10.1016/S0169-7439\(98\)00065-3](https://doi.org/10.1016/S0169-7439(98)00065-3)
40. Bates RA, Kenett RS, Steinberg DM (2006) Achieving robust design from computer simulations. *Qual Technol* 3:161–177. doi:[10.1080/16843703.2006.11673107](https://doi.org/10.1080/16843703.2006.11673107)
41. Nicolaou CA, Brown N (2013) Multi-objective optimization methods in drug design. *Drug Discov Today Technol* 10:1–9. doi:[10.1016/j.ddtec.2013.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2013.02.001)
42. Eriksson L, Johansson E, Wikstrom C (1998) Mixture design—design generation, PLS analysis, and model usage. *Chemom Intell Lab Syst* 43:1–24
43. Pires FQ, Angelo T, Silva JKR et al (2017) Use of mixture design in drug-excipient compatibility determinations: Thymol nanoparticles case study. *J Pharm Biomed Anal* 137:196–203. doi:[10.1016/j.jpba.2017.01.037](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.01.037)
44. Landin M, Rowe RC, York P (2012) Establishing and analyzing the design space in the development of direct compression formulations by gene expression programming. *Int J Pharm* 434:35–42. doi:[10.1016/j.ijpharm.2012.04.078](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.078)
45. Landin M (2017) Artificial intelligence tools for scaling up of high shear wet granulation process. *J Pharm Sci* 106:273–277. doi:[10.1016/j.xphs.2016.09.022](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.09.022)
46. Brazilian Health Surveillance Agency (2010) Resolution RDC n° 17, 16 Apr 2010
47. International conference on harmonization current members and observers. <http://www.ich.org/about/membership.html>. Accessed 20 Nov 2016
48. Brazilian Health Regulatory Agency (2014) Resolution RDC n° 60, 10 oct 2014
49. Carmo ACM, Piras SS, Rocha NFM, Gratieri T (2017) Main reasons for registration application refusal of generic and similar pharmaceutical drug products by the Brazilian Health Surveillance Agency. *Biomed Res Int*. doi:[10.1155/2017/7894937](https://doi.org/10.1155/2017/7894937)
50. Brazilian Health Regulatory Agency (2003) Resolution—RE no. 899, 29 may 2003
51. Brazilian Health Regulatory Agency (2016) Public Consultation no. 129, 12 Feb 2016
52. Cook J, Cruaños MT, Gupta M et al (2014) Quality-by-design: are we there yet? *AAPS PharmSciTech* 15:140–148. doi:[10.1208/s12249-013-0043-1](https://doi.org/10.1208/s12249-013-0043-1)
53. Sackman JE (2013) Latin America’s diverse growing market seeks regulatory harmonization. *Pharm Technol* 37:1–3