

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ**  
**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS - FARMANGUINHOS**  
**ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS**

**TALLANE TEQUE DE OLIVEIRA SANTANA**

***Registro de Medicamentos na Anvisa e Programa de Pré-  
Qualificação da OMS: diferenças e similaridades entre requisitos***

**RIO DE JANEIRO - RJ**

**2017**

**TALLANE TEQUE DE OLIVEIRA SANTANA**

***Registro de Medicamentos na Anvisa  $\chi$  Programa de Pré-  
Qualificação da OMS: diferenças e similaridades entre requisitos***

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas do Instituto de Tecnologia em Fármacos como Trabalho de Conclusão de Curso, requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Dra. Luciana de Paula Barros Gonçalves.

**RIO DE JANEIRO – RJ**

**2017**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S231r Santana, Tallane Teque de Oliveira

Registro de Medicamentos na Anvisa X Programa de Pré-  
Qualificação da OMS: diferenças e similaridades entre requisitos. /  
Tallane Teque de Oliveira Santana. – Rio de Janeiro, 2017.

xiii, 81 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Luciana de Paula Barros Gonçalves.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-  
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais  
Farmacêuticas, 2017.

Bibliografia: f. 72-81

1. Registro de Medicamentos. 2. Anvisa. 3. Programa de Pré-  
Qualificação. 4. OMS. I. Título.

CDD 615.1

TALLANE TEQUE DE OLIVEIRA SANTANA

***Registro de Medicamentos na Anvisa x Programa de Pré-  
Qualificação da OMS: diferenças e similaridades entre requisitos***

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas do Instituto de Tecnologia em Fármacos como Trabalho de Conclusão de Curso, requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Banca Examinadora em 24 de julho de 2017.

Dra. Luciana de Paula Barros Gonçalves  
Presidente da Banca Examinadora (Orientadora)

Prof. Maria Cristina Milen da Silveira Santos  
Membro Convidado / Farmanguinhos

MSc. Daniel Lacerda de Oliveira  
Membro Convidado / Farmanguinhos

Rio de Janeiro

2017

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me instruir, guiar e ensinar a percorrer caminhos, que em muitos momentos pareciam impossíveis de serem trilhados, dando-me a paciência e sabedoria necessária para a conclusão de mais uma etapa.

Aos meus pais, que mesmo de longe sempre foram fonte infindável de inspiração, conforto e compreensão ao longo deste período.

Aos meus amigos de Farmanguinhos, em especial Alda Valéria e Alexandre Moore que insistiam para que o trabalho prosseguisse a contento, mas que sempre estiveram ao meu lado ofertando todo apoio possível e entusiasmando-me cada vez mais. Érica Daemon, já ia me esquecendo (risos), obrigada pela mais recente e sincera amizade.

Ao meu amigo, colega de turma e de trabalho, Rogério Costa, com o qual compartilhei momentos incríveis, dos mais tensos aos mais divertidos.

Às minhas chefias Shirley Trajano, Maria Cristina Milen, Ana Nardacci e colegas de trabalho por compreenderem a contribuição desta etapa à minha vida profissional e suportarem as ausências durante o curso.

Agradeço à Farmanguinhos, todos os professores, coordenação e secretaria pelos ensinamentos transmitidos, auxílio e compreensão nos momentos requeridos.

Ao Projeto FACT (*Fixed-Dose Artemisinin-based Combination Therapy*) desenvolvido pela DNDi (*Drug for Neglected Diseases initiative*) e demais parceiros, dentre eles Farmanguinhos, através do qual tornou-se janela de oportunidade para o desenvolvimento deste trabalho.

Sem dúvidas, à minha orientadora Dra. Luciana de Paula Barros Gonçalves, que voluntariamente e mesmo seguindo outros caminhos prontamente aceitou desenvolver este trabalho comigo. Obrigada pelos ensinamentos técnicos, incentivo, lições de vida e pela paciência com o meu silêncio.

Enfim, agradeço a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para que os caminhos fossem percorridos com o sucesso almejado.

“Seja como os pássaros que, ao pousarem um instante sobre ramos muito leves, sentem-nos ceder, mas cantam! Eles sabem que possuem asas”.

Victor Hugo

## RESUMO

Os medicamentos têm sido utilizados como um importante recurso terapêutico para o tratamento de diversas doenças ao longo dos tempos. Diante de tal relevância para a população, o registro de medicamento junto ao órgão regulador para assegurar sua conformidade com os requerimentos de qualidade, segurança e eficácia torna-se um processo indispensável para sua comercialização e consumo. Nesse sentido, o programa de pré-qualificação de medicamentos oferecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) busca elencar produtos com normas e padrões conhecidos pela organização, principalmente pertencentes a classes terapêuticas pouco assistidas, para que sejam adquiridos por organizações e agências em atendimento às necessidades de países com escassez de recursos. Desse modo, o presente estudo visou comparar os requisitos que devem ser apresentados para o registro de medicamentos novos junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e àqueles que são aplicáveis ao Programa de Pré-Qualificação de medicamentos da OMS. Para isto, a metodologia adotada para a execução do trabalho foi um estudo de abordagem descritivo-comparativa fundamentada em pesquisa documental e bibliográfica sobre a regulamentação do processo de registro de medicamentos novos (associação em dose fixa) junto à Anvisa e relacionados ao programa de pré-qualificação de medicamentos da OMS. Os resultados evidenciaram que apesar do processo de pré-qualificação da OMS ser mais detalhado e criterioso, existe considerável concordância entre os requisitos da RDC nº 60/2014 publicada pela Anvisa e os guias disponibilizados pela OMS. Portanto, ainda durante a fase de desenvolvimento do produto, as empresas devem observar os pontos que não estão totalmente cobertos pela legislação nacional de registro de medicamentos e consultar os guias da OMS em busca do alinhamento com os requerimentos internacionais tendo em vista uma possível obtenção da certificação como nicho de mercado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Registro de medicamentos. Anvisa. Programa de pré-qualificação. OMS.

## **ABSTRACT**

Medicines have been used as an important therapeutic resource for treatment of various diseases throughout the ages. In the face of such importance for the population, the registration of the medicines by the regulatory body to ensure your compliance with the requirements of quality, safety and efficacy becomes a process essential to your marketing and consumption. In this sense, the pre-qualification program of medicines offered by the World Health Organization (WHO) search list products with known standards by the Organization, mainly belonging to therapeutic classes, to be little gained by organizations and agencies in meeting the needs of countries with a shortage of resources. Thus, the present study aimed to compare the requirements that must be submitted for the registration of new drugs by the National Health Surveillance Agency (Anvisa) and those that are applicable to the program of prequalification of medicines by WHO. For this, the methodology adopted for the execution of the work was a study of descriptive-comparative approach based on documentary and bibliographic research about the regulation of the process of registration of new medicines (fixed-dose association) at Anvisa and related to prequalification programme of medicines by WHO. The results showed that despite the prequalification process be more detailed and thorough, there is considerable consistency between the requirements of RDC n° 60/2014 published by Anvisa and guides provided by WHO. Therefore, during the development phase of the product, companies must observe the points that are not fully covered by the law of registration of medicines and consult the WHO guides in search of alignment with international requirements with a view to possible certification as a niche market.

**KEYWORDS:** Registration of medicines. Anvisa. Prequalification program. WHO.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Etapas do processo de registro de medicamentos junto à Anvisa..... | 28 |
| <b>Figura 2.</b> Etapas do processo de pré-qualificação da OMS.....                 | 35 |
| <b>Figura 3.</b> Organização do Common Technical Document (CTD).....                | 45 |

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| <b>Quadro 1.</b> Fases dos estudos clínicos. ....  | 29 |
| <b>Quadro 2.</b> Áreas de atuação da Organização Mundial da Saúde.....   | 31 |
| <b>Quadro 3.</b> Benefícios da pré-qualificação de medicamentos da OMS para os aplicantes. ....  | 33 |
| <b>Quadro 4.</b> Etapas da submissão dos dados e informações. ....   | 37 |
| <b>Quadro 5.</b> Comparação da organização dos requisitos para registro de medicamento novo na Anvisa e do Programa de Pré-qualificação da OMS. .... | 46 |
| <b>Quadro 6.</b> Requisitos do Módulo 1 (Informação Administrativa) solicitados pelo Programa de Pré-qualificação da OMS.....                        | 47 |
| <b>Quadro 7.</b> Requisitos da Seção III (Da Documentação Administrativa) exigidos para registro de medicamento novo na Anvisa. ....                 | 47 |
| <b>Quadro 8.</b> Requisitos Gerais do Módulo 3 (Qualidade) solicitados pelo Programa de Pré-qualificação da OMS.....                                 | 54 |
| <b>Quadro 9.</b> Requisitos da Seção IV (Da Documentação Técnica da Qualidade) exigidos para registro de medicamento novo na Anvisa. ....            | 55 |
| <b>Quadro 10.</b> Comparação dos requisitos sobre o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) entre o Módulo 3 do CTD e o relatório técnico da Anvisa.....     | 56 |
| <b>Quadro 11.</b> Requisitos sobre o produto acabado solicitados no Módulo 3 do CTD. ....  | 58 |
| <b>Quadro 12.</b> Requisitos sobre o produto acabado solicitados no relatório técnico da Anvisa. ....  | 59 |
| <b>Quadro 13.</b> Descrição dos requisitos referentes às seções 3.2.A e 3.2.R do CTD. ....   | 65 |
| <b>Quadro 14.</b> Descrição das seções dos Módulos 4 e 5 do CTD. ....  | 66 |
| <b>Quadro 15.</b> Requisitos da Seção III (Do Registro de Nova Associação em Dose Fixa) exigidos para registro de medicamento novo na Anvisa.....    | 66 |
| <b>Quadro 16.</b> Sumário de requerimentos para os diferentes cenários de associação. ....   | 67 |

## LISTA DE SIGLAS

|        |   |
|--------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária  |
| APIMF  | Carta de Acesso aos Arquivos Mestre do Insumo Farmacêutico Ativo ( <i>em inglês, API Master File</i> )                                  |
| ARN    | Autoridade Reguladora Nacional  |
| BPC    | Boas Práticas Clínicas  |
| BPF    | Boas Práticas de Fabricação   |
| BTIF   | Formulário de Teste de Bioequivalência ( <i>em inglês, Bioequivalence Trial Information Form</i> )                                      |
| CBPF   | Certificado de Boas Práticas de Fabricação  |
| CCVISA | Comissão Científica em Vigilância Sanitária   |
| CEP    | Cópia do Certificado de Adequação à Farmacopeia Europeia ( <i>em inglês, Certificate of suitability of the European Pharmacopoeia</i> ) |
| CGTAI  | Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação  |
| CPP    | Certificado de Produto Farmacêutico ( <i>em inglês, Certificate of Pharmaceutical Product</i> )   |
| CPQ    | Confirmação de Pré-qualificação ( <i>em inglês, Certificate of Prequalification</i> )   |
| CTD    | Common Technical Document   |
| DIARE  | Diretoria de Autorização e Registro Sanitários  |
| DICOL  | Diretoria Colegiada   |
| DIMON  | Diretoria de Controle e Monitoramento Sanitários  |
| DIRES  | Diretoria de Gestão Institucional   |
| DMF    | Dossiê Mestre da Droga ( <i>em inglês, Drug Master File</i> )   |
| DOU    | Diário Oficial da União   |
| FACT   | Fixed-Dose Artemisinin-based Combination Therapy  |
| GEDOC  | Gerência de Gestão Documental e Memória Corporativa   |
| GGCIP  | Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa   |
| GGMED  | Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos  |
| GRU    | Guia de Recolhimento da União   |
| ICH    | International Conference on Harmonisation   |
| IFA    | Insumo Farmacêutico Ativo   |
| MS     | Ministério da Saúde   |

|        |   |
|--------|---|
| OCDE   | Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico                                     |
| OMS    | Organização Mundial da Saúde  |
| ONU    | Organização das Nações Unidas   |
| OPAS   | Organização Pan-Americana de Saúde  |
| P&D    | Pesquisa e Desenvolvimento  |
| PIB    | Produto Interno Bruto   |
| PIL    | Folheto de Informação ao Paciente ( <i>em inglês, Patient Information Leaflet</i> )             |
| PNM    | Política Nacional de Medicamentos   |
| POP    | Procedimentos Operacionais Padrão   |
| PQT    | Time de Pré-qualificação ( <i>em inglês, Prequalification Team</i> )                            |
| QIS    | Sumário das Informações de Qualidade ( <i>em inglês, Quality Information Summary</i> )          |
| QOS    | Sumário Global de Qualidade ( <i>em inglês, Quality Overall Summary</i> )                       |
| RDC    | Resolução da Diretoria Colegiada  |
| SCB    | Sistema de Classificação Biofarmacêutica  |
| SMF    | Site Master File  |
| SmPC   | Sumário das Características do Produto ( <i>em inglês, Summary of Product Characteristics</i> ) |
| SNVS   | Sistema Nacional de Vigilância Sanitária  |
| SUS    | Sistema Único de Saúde  |
| SVS    | Secretaria de Vigilância Sanitária  |
| TFVS   | Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária  |
| UNAIDS | Joint United Nations Programme on HIV/AIDS  |
| UNFPA  | United Nations Population Fund  |
| UNIAP  | Unidade de Gestão de Atendimento ao Público   |
| UNICEF | United Nations Children's Fund  |
| VS     | Vigilância Sanitária  |
| WHO    | World Health Organization   |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....   | 13 |
| <b>2. OBJETIVO</b> .....   | 16 |
| 2.1. OBJETIVO GERAL .....  | 16 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....   | 16 |
| <b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....  | 17 |
| 3.1. VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL: BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO A PARTIR DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS)..... | 17 |
| 3.2 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA).....   | 19 |
| 3.3 REGULIZAÇÃO SANITÁRIA DE MEDICAMENTOS .....  | 23 |
| 3.3.1 REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS.....  | 27 |
| 3.3.1.1 REGISTRO DE NOVA ASSOCIAÇÃO EM DOSE FIXA.....  | 28 |
| 3.4 A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) .....   | 30 |
| 3.5 O PROGRAMA DE PRÉ-QUALIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS DA OMS .....  | 32 |
| 3.5.1 ETAPAS DO PROGRAMA DE PRÉ-QUALIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS DA OMS .....  | 34 |
| 3.5.1.1 CONVITE DE EXPRESSÃO DE INTERESSE.....   | 36 |
| 3.5.1.2 SUBMISSÃO DOS DADOS E INFORMAÇÕES (DOSSIÊ).....  | 37 |
| 3.5.1.3 VERIFICAÇÃO INICIAL DOS DADOS E INFORMAÇÕES (DOSSIÊ) SUBMETIDOS.....   | 38 |
| 3.5.1.4 AVALIAÇÃO DO DOSSIÊ .....  | 38 |
| 3.5.1.5 INSPEÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO .....  | 39 |
| 3.5.1.6 DECISÃO FINAL DA PRÉ-QUALIFICAÇÃO .....  | 41 |
| <b>4. METODOLOGIA</b> .....  | 43 |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....   | 44 |
| 5.1 APRESENTAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DA DOCUMENTAÇÃO.....  | 44 |
| 5.2 PARTE ADMINISTRATIVA .....   | 46 |
| 5.3 PARTE RELACIONADA À QUALIDADE .....  | 54 |
| 5.3.1 QUALIDADE: INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA).....  | 55 |
| 5.3.2 QUALIDADE: PRODUTO ACABADO.....  | 58 |
| 5.3.3 QUALIDADE: DADOS ADICIONAIS .....  | 64 |

|  |    |
|--|----|
| 5.4 PARTE RELACIONADA À SEGURANÇA E EFICÁCIA ..... | 66 |
| <b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....               | 70 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....                           | 72 |
| <b>APÊNDICES</b> .....                             | 82 |

## 1. INTRODUÇÃO

O papel dos medicamentos no cuidado à saúde das pessoas, grupos e coletividades pode ser considerado fundamental e indispensável ao longo da história. Dada essa importância, cabe às autoridades reguladoras a função de legislar e regulamentar a cadeia dos produtos farmacêuticos, que abrange desde a produção até o consumo, verificando sua segurança, eficácia e qualidade, com o intuito de minimizar os riscos intrínsecos e extrínsecos (SANDRI; DE SETA; LUIZA, 2013).

A regulação traduz-se no modo de ação do Estado em evitar que práticas de determinadas atividades variem além de certos limites preestabelecidos, sendo essencial ao bom funcionamento dos sistemas e contribuindo com elementos que promovem o acesso equitativo e qualificado a produtos e serviços. Sendo assim, a função regulatória praticada com êxito resolve, reduz ou melhora o problema que gerou a sua implementação, ao passo que, uma política de regulação bem estruturada torna-se a base de uma atuação bem-sucedida (GOSTIN, 2007; MAIA; GUILHEM, 2016; SILVA; TAGLIARI, 2016).

Estabelecida como uma das diretrizes da Política Nacional de Medicamentos (PNM), através da Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, a regulamentação sanitária de medicamentos trata do registro de medicamentos e da autorização de funcionamento de empresas e estabelecimentos, assim como das restrições e eliminações de produtos que venham a revelar-se inadequados ao uso, com base nas informações decorrentes da farmacovigilância (BRASIL, 1998).

Segundo Couto (2014), dentre os dispositivos mais importantes estabelecidos pelo controle sanitário e pela regulação oficial, destaca-se a concessão do registro de medicamento. Por meio deste instrumento, é permitido ao órgão regulador o acompanhamento, a avaliação e o controle de produtos sob seu regime, pois o registro constitui base essencial para a execução de uma série de ações de vigilância sanitária, assegurando, deste modo, a entrada e circulação no mercado de produtos comprovadamente seguros e eficazes.

A etapa de registro de um novo medicamento consiste na submissão dos dados coletados durante as fases de descoberta e desenvolvimento para avaliação e aprovação do órgão regulador (REDIGUIERI; DIAS; GRADIM, 2013). Assim, é permitido ao órgão regulador o conhecimento de quais são os medicamentos produzidos e vendidos, garantindo primordialmente que cheguem ao mercado somente produtos farmacêuticos que tenham eficácia, segurança e qualidade previamente comprovadas (SOARES et al., 2012).

No Brasil, medicamentos são registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), uma autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde (MS), que foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. A Anvisa é o órgão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), responsável pela aceitação do padrão de qualidade dos diversos produtos farmacêuticos que existem no mercado, pois todos devem passar pelo crivo da sua análise para a obtenção do registro (SAID, 2004; CONDESSA, 2008).

Sob esse aspecto, cabe ressaltar que foi publicada pela Anvisa, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 60, em 10 de outubro de 2014, que 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. A documentação a ser apresentada consiste da documentação legal, além da documentação técnica da qualidade (relatórios sobre a produção e o controle de qualidade), relatórios de experimentação terapêutica, dentre outros requisitos específicos conforme modalidade do medicamento a ser registrado (BRASIL, 2014a).

Da mesma forma, o Programa de Pré-Qualificação, criado em 2001, é um serviço oferecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para facilitar o acesso aos medicamentos com unificados e conhecidos padrões de qualidade, segurança e eficácia, a princípio, para o tratamento de HIV/AIDS, malária e tuberculose. Desde o início, o Programa era apoiado pela Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), United Nations Children's Fund (UNICEF), United Nations Population Fund (UNFPA) e o Banco Mundial como uma contribuição concreta para o objetivo prioritário das Nações Unidas de combate às doenças generalizadas em países com limitado acesso aos medicamentos de qualidade (WHO, 2016). Baseado em estudos epidemiológicos e em algumas situações de emergência pública, o elenco de medicamentos do Programa foi sendo ampliado, e atualmente, abrange diversas áreas terapêuticas, incluindo medicamentos para diarreia, hepatites B e C, influenza, saúde reprodutiva e doenças negligenciadas (filariose linfática, helmintíases transmitidas pelo solo, esquistossomose, leishmaniose visceral e cutânea, dentre outras).

É inegável, portanto, que faz parte das responsabilidades das autoridades reguladoras assegurar que todos os produtos sujeitos a seu controle estejam em conformidade com padrões aceitáveis de qualidade, segurança e eficácia; e que todas as premissas e práticas empregadas para fabricar, armazenar e distribuir estes produtos cumpram com os requerimentos para garantir a continuada conformidade dos produtos com estas normas até o momento em que são entregues ao usuário final (WHO, 1997). Com efeito, não é novidade que o inadequado cumprimento dos critérios exigidos compromete seriamente qualquer produto para saúde,

fragilizando a essencial tríade de qualidade, segurança e eficácia, tão exigida pelas autoridades reguladoras.

Nesse sentido, considerando a relevância dos critérios de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos disponibilizados à população, bem como a tendência à harmonização dos requerimentos exigidos para registro de medicamentos por diferentes agências reguladoras, que o presente estudo possui como tema o comparativo entre os requisitos que devem ser apresentados para o registro de medicamentos novos junto à Anvisa e àqueles que são aplicáveis ao Programa de Pré-Qualificação de medicamentos da OMS.

A escolha do medicamento novo como objeto central para o desenvolvimento deste trabalho, mais especificamente, na modalidade de nova associação em dose fixa, representa a importância que estes medicamentos possuem na busca por estratégias que conduzam ao desenvolvimento de novos tratamentos ou melhorias de formulações já existentes.

O fator preponderante que define a proposta do tema, refere-se à experiência adquirida com o Projeto FACT (*Fixed-Dose Artemisinin-based Combination Therapy*), fruto de uma inovação colaborativa entre DNDi (*Drug for Neglected Diseases initiative*) e outros parceiros, dentre eles Farmanguinhos, com o objetivo de desenvolver um medicamento para o tratamento da malária. O projeto resultou no medicamento antimalárico, uma nova associação em dose fixa, composto por artesunato e mefloquina, para uso adulto e pediátrico. Atualmente, o projeto busca a pré-qualificação do medicamento junto à OMS.

Por conseguinte, a temática do estudo justifica-se no fato de que as agências reguladoras e organizações devem garantir a tríade da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos que são disponibilizados à população com base nas informações submetidas. Portanto, é importante a harmonização dos requisitos exigidos entre as agências, da mesma forma que as instituições aplicantes necessitam estarem aptas para cumprir os critérios previamente estabelecidos. Desse modo, o estudo visa contribuir para a revisão sistemática dos itens que devem ser atendidos em ambos os processos pelas instituições aplicantes, funcionando como uma ferramenta de auxílio para a montagem dos dossiês para submissão. A análise e apresentação dos dados obtidos podem possibilitar ações de melhorias ainda nos processos de desenvolvimento do medicamento, de forma que os aplicantes reavaliem suas perspectivas de mercado.

Com base no exposto torna-se oportuna a seguinte inquietação: qual a relação entre o processo de registro de um medicamento novo junto ao órgão regulador nacional e o Programa de Pré-Qualificação promovido pela OMS?

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Comparar os requisitos aplicáveis ao registro de medicamentos na Anvisa e à pré-qualificação de medicamentos pela OMS, partindo-se da comparação dos requisitos exigidos em ambas as aplicações.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Apresentar um panorama acerca dos atuais requisitos exigidos no processo de registro de medicamentos (nova associação em dose fixa) da Anvisa e do processo de pré-qualificação da OMS;
- Correlacionar os fatores limitantes e facilitadores para a execução de ambos os processos, além de;
- Apontar tendências e perspectivas para harmonização dos critérios de submissão do registro de medicamentos e o programa de pré-qualificação da OMS.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1. VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO BRASIL: BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO A PARTIR DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (SNVS)**

Apesar de pouco mais de duas décadas da criação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, que foi definido no Brasil através da Portaria 1.565, de 26 de agosto de 1994, torna-se importante destacar que a Vigilância Sanitária (VS) sempre esteve associada à busca incessante pela saúde, desde os primórdios das civilizações. A história da saúde pública e da vida em sociedade traz evidências de demandas para controle e restrições sobre o exercício da medicina, meio ambiente, medicamentos e alimentos, necessários para a segurança da população, como por exemplo, as normas constantes no Código de Hamurabi e no Antigo Testamento (COSTA; ROZENFELD, 2009; MAIA, 2012).

No Brasil, com o movimento da reforma sanitária, que ganhou força nos anos 80, a saúde é debatida como resultado da oferta de múltiplas políticas sociais que garantam moradia, emprego, alimentação, educação, saneamento básico e qualidade do meio ambiente (BRASIL, 2002). Até então, segundo Costa e Rozenfeld (2009, p.15), o Ministério da Saúde definia a Vigilância Sanitária como:

um conjunto de medidas que visam elaborar, controlar a aplicação e fiscalizar o cumprimento de normas e padrões de interesse sanitário relativo a portos, aeroportos e fronteiras, medicamentos, cosméticos, alimentos, saneantes e bens, respeitada a legislação pertinente, bem como o exercício profissional relacionado com a saúde.

Deste modo, através da Constituição Federal de 1988, foram instituídos direitos de cidadania, incluindo o direito à saúde, pelo qual um conjunto de políticas sociais e econômicas procura garantir sua promoção, proteção e recuperação. Delineia-se, portanto, uma nova institucionalidade com competências comuns aos entes federativos e enumeram-se oito competências do Sistema Único de Saúde (SUS), dentre elas, executar as ações de vigilância sanitária e epidemiológica, bem como as de saúde do trabalhador (DE SETA; DAIN, 2010).

A chamada Lei Orgânica da Saúde, Lei Federal 8.080, de 19 de setembro de 1990, no mesmo sentido da Constituição Federal de 1988, organiza o Sistema Único de Saúde e incorpora as recomendações e reivindicações do movimento da reforma sanitária junto ao conceito de risco, apresentando a vigilância sanitária como, “conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde” (BRASIL, 1990).

De fato, como corroboram De Seta e Dain (2010), Souza e Costa (2010), a definição legal da vigilância sanitária formalizou o conjunto de práticas – regulamentação sanitária, fiscalização, inspeção, registro de produtos, apreensões para análises, interdição de atividade, dentre outras, na qual ela teria a responsabilidade de intervir sobre riscos e problemas sanitários que decorressem dos processos de sua atuação, tendo a ‘proteção da saúde’ como elemento fundamental da prática em vigilância sanitária.

Ressaltado que as atividades da vigilância sanitária surgiram da necessidade de proteção da população, ao longo dos anos e seguindo os ditames da Constituição Federal de 1988, a vigilância sanitária, teve um escopo de atuação baseado em ações normativas, produzindo intensa atividade regulatória. Este efeito foi estimulado, também pela criação do mercado comum do Cone do Sul, o Mercosul, que demandou intenso trabalho de harmonização de normas entre vários países, trabalho concentrado na qualidade da produção e nas boas práticas (OLIVEIRA; CRUZ, 2015; COSTA; ROZENFELD, 2009).

Esta influência da globalização econômica nos serviços de âmbito da vigilância sanitária, é novamente apontada por Costa (2013), quando declara que a demanda da população pela proteção da saúde e a demanda dos segmentos produtivos norteiam países que objetivam participar do mercado internacional.

Visto que a qualidade dos produtos e serviços é uma exigência fundamental do mercado, a vigilância sanitária constitui, portanto, um importante componente de intervenção do Estado.

De modo que, a vigilância sanitária seja na esfera federal, estadual ou municipal, através de suas funções e instrumentos, deve atuar com excelência nas rotinas de vigilância e fiscalização para adequar o sistema produtivo de bens e serviços de interesse da saúde, elevando a qualidade e tornando-se elemento significativo da organização econômica da sociedade (COSTA, 2013; LOUREIRO, 2015).

Segundo Souto (2007), embora possua este papel desempenhado de modo racional, técnico-científico e jurídico, voltado para a organização econômica, torna-se necessário certa cautela por parte dos especialistas e gestores da saúde, pois o processo regulatório das práticas de vigilância pode apresentar conflitos entre interesses político-jurídicos, econômicos e a saúde pública.

Além do mais, apesar do seu amplo campo de atuação, o modelo de vigilância sanitária construído no Brasil, direcionou suas atividades, mesmo insuficientemente, na ação fiscalizadora, denotando um reducionismo do seu papel, resultando numa atividade notoriamente cartorial e burocrática para o atendimento da demanda do setor produtivo e limitando seu potencial transformador das condições de saúde (SOUZA, 2007).

É preciso considerar, que mesmo a função puramente regulatória de controle sanitário exige permanente e ágil atualização de conhecimentos, para acompanhar o desenvolvimento tecnológico dos segmentos produtivos. A ausência dos recursos necessários passa a incorrer em elevado grau de incerteza, no que diz respeito ao processo de avaliação dos riscos seja pela insuficiência do conhecimento científico, seja pela incapacidade do aparato da vigilância sanitária em avaliar, mensurar o risco e traduzir em regulamentos (SOUZA; COSTA, 2010).

Diante do exposto, os marcos ao longo da trajetória do sistema nacional de vigilância sanitária no Brasil levaram ao reconhecimento de suas atividades de controle e que estas desempenham papel fundamental na promoção e proteção à saúde da população.

### **3.2 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA)**

O cenário da Vigilância Sanitária no Brasil passou por significativas influências políticas na década de 90. A precariedade dos serviços de vigilância sanitária para proteger a saúde da população brasileira propulsionou as mudanças, tornando-se notório quando ocorreram mortes preveníveis em serviços de saúde, falsificação e comércio ilegal no mercado farmacêutico (COSTA; FERNANDES; PIMENTA, 2008).

Para atender a reformulação da função regulatória da instância federal e as exigências diante do contexto da globalização dos mercados, o governo buscou implantar o ajuste macroeconômico e a concepção de Estado Mínimo e Necessário (PIOVESAN, 2009). Então, a vigilância sanitária deixa de integrar a administração direta e são criadas as agências reguladoras na área da saúde, responsáveis por estabelecer regras para inserção e atuação no mercado, parâmetros para tarifação, defender e estimular a competição no setor regulado (KORNIS et al., 2011; ROZENFELD, 2014).

Neste âmbito, extinguiu-se a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) e foi promulgada em 26 de janeiro de 1999, a Lei 9.782, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVS), uma autarquia sob regime especial vinculada ao Ministério da Saúde. Mais tarde, sua sigla foi modificada de ANVS para Anvisa pela Medida Provisória nº 2.039-24, de 21 de dezembro de 2000.

Como argumenta Piovesan (2009), a criação da Anvisa foi uma decisão técnica e política do Estado, em resposta ao contexto vivido no momento, face aos problemas que exigiam que a instância federal de Vigilância Sanitária apresentasse credibilidade técnica, social e política, bem como, capacidade governativa sobre setores produtivos do âmbito da saúde. Considerando

estes aspectos, em seu artigo 6º, a Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, determina que a Anvisa tem por finalidade institucional:

promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras (BRASIL, 1999).

O vínculo entre a Anvisa e o Ministério da Saúde é firmado mediante contrato de gestão, instrumento pelo qual a Agência e o órgão da administração direta promovem a execução de atividades na área de vigilância sanitária e pactuam metas e indicadores para avaliação da atuação administrativa e desempenho da Agência (RAMALHO, 2009). A Anvisa, por sua vez, tem obrigação de prestar contas do seu cumprimento, por meio de Relatório Anual de Atividades (PIOVESAN, 2009).

Conforme ressaltado por Masson (2007) e mais tarde, evidenciado por Moreira; Costa (2010), o contrato de gestão se mostra um instrumento formal e de pouca efetividade, utilizado, convenientemente, para cumprir determinações legais, com metas fáceis, para não gerar restrições à Agência ou punição dos diretores por não cumprimento. A supervisão deficiente do Ministério da Saúde parece reiterar o sentimento de ‘cumprimento burocrático’, esvaziando o sentido de planejamento e avaliação de acordo com as necessidades da população.

É reiterativo que a regulação e o controle exercidos pela Anvisa, por delegação do Ministério da Saúde, reporta aos direitos constitucionais à saúde e interferem diretamente nas políticas públicas de setores estratégicos essenciais à população, buscando o equilíbrio do sistema regulado (NOGUEIRA, 2002; DELGADO, 2015).

Entretanto, Rozenfeld (2014) considera que a regulação econômica exercida pela Anvisa, através da política de controle de preços, especialmente no mercado farmacêutico, destoa do foco primordial da saúde, embaralhando o papel dos setores sociais envolvidos e comprometendo a avaliação técnico-científica de produtos e empresas. Sobretudo, porque a arrecadação da Agência detalhadas por Piovesan (2009) e Brasil (2016a), demonstram que decorrem das Taxas de Registro, Fiscalização e Inspeção em Vigilância Sanitária (TFVS), pagos pelo setor regulado; dos repasses realizados pelo Tesouro Nacional; da execução da dívida ativa; do produto da alienação de bens, objetos, instrumentos e patrimônio de infratores, além dos recursos provenientes de convênios.

A instância decisória mais alta da Anvisa é composta por uma Diretoria Colegiada (Dicol), onde cinco integrantes com mandatos de três anos, cujo começo e término não são coincidentes entre si, com direito a recondução por tempo similar e estabilidade por todo

período. Os dirigentes são sabatinados pelo Senado Federal antes de sua nomeação e dentre os cinco, um é designado por decreto do Presidente da República para exercer o posto de diretor-presidente (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017a).

As decisões são tomadas em um sistema colegiado, por maioria simples. A Dicol conta com o apoio de outros órgãos do Governo, tais como o Conselho Consultivo (representantes de outros órgãos de governo, do setor produtivo e da sociedade), a Procuradoria (procuradores da Advocacia Geral da União), a Auditoria Interna (servidores da Agência) e a Ouvidoria. A Agência conta ainda com o suporte técnico da Comissão Científica em Vigilância Sanitária (CCVisa), composta por especialistas altamente qualificados para auxiliar o Conselho Consultivo, além das gerências-gerais, gerências e coordenações que repartem as diversas competências (ALVES, 2008; BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017a).

Conforme assinalado por Piovesan (2009), dentre os poderes dotados pelas agências reguladoras e citados por Marques Neto (2005), a Anvisa reúne os poderes normativo, sancionatório, de fiscalização, de conciliação e de recomendação.

Através do poder normativo, são estabelecidas normas com força de lei que regulamentam o setor regulado. O poder sancionatório expressa-se por meio das autuações, multas e cancelamento de registros e licenças, assim como no direito de obrigar a reparação da conduta lesiva, enquanto o poder de fiscalização trata-se do monitoramento e verificação das atividades e condutas dos regulados. Este é o chamado poder de polícia, ao qual fica caracterizado o interesse público que a Anvisa deve perseguir ao exercê-lo, atuando em benefício da saúde de toda a população indistintamente (NOGUEIRA, 2002). O poder de conciliação está na capacidade de conciliar os interesses de diferentes setores à proteção da saúde e o desenvolvimento econômico e social do país. Por último, e não menos importante, está o poder de recomendação de medidas ou decisões a serem tomadas no âmbito das políticas públicas.

No que se refere às competências designadas à Agência, no artigo 7º, da Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, são destacáveis no contexto abordado no presente trabalho: a) a coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária; b) o estabelecimento de normas e acompanhamento das ações de vigilância sanitária; c) a administração e arrecadação da taxa de fiscalização de vigilância sanitária; d) a autorização de funcionamento de empresas, desde a fabricação até a comercialização, de bens e produtos submetidos ao seu controle, incluindo os medicamentos; e) a concessão de registros de produtos; f) a concessão e cancelamento do certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação; g) a interdição de locais ou proibição da cadeia de produção de bens e serviços, no caso de não cumprimento da legislação ou

iminente risco à saúde; h) o cancelamento da autorização de funcionamento e autorização especial de empresas, no caso de não cumprimento da legislação ou iminente risco à saúde; além do, i) monitoramento da evolução dos preços dos bens e serviços relacionados à saúde (BRASIL, 1999).

Para abranger um escopo de atividades tão complexo e extenso, a Anvisa é formada por unidades executivas de acordo com as áreas de conhecimento e atuação, denominadas gerências-gerais, como as de Coordenação e Fortalecimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária; de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias; de Medicamentos e Produtos Biológicos; de Inspeção e Fiscalização Sanitária; de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária; dentre uma série de outros campos de interesse para a saúde.

Na esfera dos medicamentos e produtos biológicos, dentre as inúmeras incumbências, a Anvisa responde pela coordenação e gerência da instrução e análise de recursos de medicamentos e produtos biológicos; da farmacopeia, da propriedade intelectual; da bula, rotulagem e medicamentos clones; da avaliação de eficácia e segurança; da avaliação de tecnologia de registro e pós-registro de medicamentos sintéticos; de medicamentos específicos, notificados, fitoterápicos, dinamizados e gases medicinais; de inspeção e fiscalização sanitária de medicamentos e insumos farmacêuticos, subordinadas às diferentes gerências-gerais e respectivas diretorias (BRASIL, 2016b).

Em conjunto com a vigilância sanitária dos estados e municípios realiza ações de farmacovigilância e regulação da promoção de medicamentos, visando garantir a segurança sanitária e manter os padrões de qualidade exigidos no registro. Em razão da sua função, a Agência pode vir a ser solicitada também pelo Ministério da Saúde ou Ministério Público para intervir em questões pontuais e graves que envolvam risco iminente para usuários, profissionais e meio ambiente (PIOVESAN, 2009).

Portanto, alinhada à finalidade institucional atribuída pela lei que a define, a visão da Agência é “ser uma instituição promotora de saúde, cidadania e desenvolvimento, que atua de forma ágil, eficiente e transparente, consolidando-se como protagonista no campo da regulação e do controle sanitário, nacional e internacionalmente” (BRASIL, 2017a).

Em maio de 2010, a Anvisa foi certificada como uma Autoridade Reguladora Nacional (ARN) de Nível 4, o qual atesta a competência e eficiência da agência no desempenho das funções de regulação da saúde recomendadas pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e pela OMS para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos (PAHO, 2017). A Agência teve ainda sua competência técnica reconhecida pela OMS, por meio dos

programas de Pré-Qualificação de Vacinas e Qualificação do Sistema de Controle Laboratorial de Medicamentos (BRASIL, 2017a).

Com o objetivo de assegurar que o contexto brasileiro seja incluído no processo de elaboração das referências internacionais, e que os requisitos regulatórios se mantenham modernos e atualizados, a Anvisa participa dos principais fóruns de discussão e regulação de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária. Por conseguinte, a cooperação técnica constitui um recurso vantajoso para o fortalecimento das capacidades regulatórias dos participantes, favorecendo a troca de experiências e o aproveitamento das melhores práticas regulatórias executadas por diferentes Autoridades Sanitárias (BRASIL, 2017a).

### **3.3 REGULAÇÃO SANITÁRIA DE MEDICAMENTOS**

Embora a estrutura de vigilância não se limite ao formato de agência reguladora, a vigilância sanitária sutilmente se confunde com regulação sanitária, ou seja, a intervenção do Estado no sistema de bens e serviços regulados, que visa prevenir, coibir ou reduzir as imperfeições do mercado provenientes de condições ou comportamentos que possam causar danos ou riscos à saúde da população (BRASIL, 2014b; MAIA; GUILHEM, 2016).

Posto isto, a importância da função exercida pelas agências reguladoras, pressupõe que estas devem aparentar credibilidade nas informações que divulgam, apesar dos desafios consideráveis na manutenção da confiança pública, tanto por serem órgãos do governo quanto por estarem necessariamente envolvidos em um processo altamente político (GOSTIN, 2007). Sobretudo, além de perceber os riscos e ser capaz de evitá-los para proteger a saúde, a atuação regulatória efetiva e eficiente das agências, em especial a Anvisa, deve promover a inovação e incentivar o desenvolvimento socioeconômico do país, pois interfere no aumento de participação no Produto Interno Bruto (PIB) dos setores regulados pela Agência e no número de pessoas com acesso a bens e serviços de saúde (BRASIL, 2014b).

Conforme evidenciado por Silva (2013), a Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OCDE) adotou o termo ‘Reforma Regulatória’, referindo-se à necessidade de uma melhor e mais inteligente regulação, em busca de mudanças que aumentem o desempenho, o custo-efetividade e a qualidade jurídica dos regulamentos e das formalidades governamentais a eles relacionadas.

A abrangência e complexidade da atividade regulatória da Anvisa definem a dinâmica e a imposição de vigilância contínua e atualização da regulamentação sanitária para o acompanhamento do processo de inovação científica, tecnológica, produtiva e comercial do

País. Isto se deve à natureza do setor regulado, composto por variados segmentos da economia (dentre eles, a produção, distribuição, comércio e a prestação de serviços relacionados a alimentos, cosméticos, medicamentos, produtos para a saúde em geral, agrotóxicos, tabaco, além do controle sanitário), e o atributo técnico-científico do objeto regulado – seja ele, produtos, atividades, processos ou ambientes que implique em risco à saúde (SILVA, 2013).

O Relatório de Atividades da Anvisa em 2014, apresenta os números expressivos em que a Agência atua, o rol inclui mais de 450 indústrias de medicamentos, 80 mil supermercados, 6 mil indústrias de cosméticos, 4 mil fabricantes de saneantes, 6 mil hospitais e 2 mil fabricantes de produtos para a saúde. A isso tudo, soma-se a atuação nas áreas de Agrotóxicos e Tabaco, e de Portos, Aeroportos e Fronteiras, que conta com 77 postos em todo o Brasil (BRASIL, 2014b).

Os relatórios anuais demonstram que a área de medicamentos é a que mais compromete a agenda regulatória da Anvisa com seus temas e subtemas. Como parte do objeto de estudo deste trabalho, os medicamentos devem ser abordados na discussão da vigilância sanitária e na atuação da ARN sobre os mesmos daqui por diante.

É sabido que o tema dos medicamentos e suas múltiplas questões aparecem historicamente no cuidado em saúde, ao longo de todo o ciclo de assistência desde a prevenção auxiliando o diagnóstico, na redução de sintomas, na manutenção da vida, dentre outros (SILVA, 2011; COSTA, 2013). Ainda, a utilização de medicamentos ineficazes, de má qualidade ou prejudiciais pode resultar em falha terapêutica, exacerbação da doença, resistência aos medicamentos, e às vezes morte (FEFER, 2012).

Não surpreende, portanto, que os medicamentos representem um gasto significativo no orçamento das famílias e do Estado e como medida de saúde pública, cabe à Agência a responsabilidade pelo desenvolvimento da legislação e pela regulamentação que garantam a qualidade, segurança e eficácia e exatidão dos dados dos produtos farmacêuticos (SANDRI; DE SETA; LUIZA, 2013). Como ressalta Silva (2011), implica também, em uma equipe técnica especializada e bem treinada, pois quanto mais produtos estiverem disponíveis, maior a dificuldade de realizar as ações de regulação de forma correta e com qualidade, e maior o volume de inspeções de fábricas, controle de prescrições, monitoramento de propagandas, dentre outros.

Como parte da Política Nacional de Medicamentos, a regulação de medicamentos apresenta características de uma política intersetorial, pois apesar de a Anvisa possuir e concentrar grande parte da competência regulatória sobre medicamentos no Brasil, ainda assim implica em diálogo e negociação do setor saúde com outros órgãos governamentais, como os

ministérios de Ciência e Tecnologia, da Indústria e Comércio, os da área econômica, e com outros atores, como a indústria farmacêutica, o parlamento, as entidades de profissionais de saúde e outras da sociedade civil organizada, entre outros atores, e abrange, inclusive, organizações internacionais (COSTA, 2013; AITH et al., 2014).

O cumprimento à diretriz da PNM, relativa à regulamentação sanitária de medicamentos, compreende um conjunto de ações pré-definidas no arcabouço regulatório da Anvisa. Dentre elas, incluem-se a concessão de autorização de funcionamento, a certificação de que o processo produtivo do fabricante adere às boas práticas de fabricação e de controle de qualidade, além das ações de inspeção, fiscalização regular e sistemática, e o estabelecimento de regras rígidas para o registro de medicamentos (OLIVEIRA, 2013; COSTA, 2013; RUMEL; CHINCHILLA; NEVES, 2006).

Publicada em 23 de setembro de 1976, a Lei nº 6.360 determina que os medicamentos, dentre outros produtos, estejam sujeitos à vigilância sanitária, sendo atribuição exclusiva do Ministério da Saúde a concessão do registro (BRASIL, 1976). Neste caso, cabe à Anvisa estabelecer os requisitos que são exigidos na sua solicitação, bem como as condições que as empresas devem cumprir para obter a autorização, visando garantir que sejam entregues à população medicamentos que atendam aos critérios de qualidade, eficácia e segurança (HORTA, 2002).

Convém ressaltar que com a impraticabilidade da eliminação total dos riscos envolvidos na utilização dos medicamentos, para minimizá-los, o processo de concessão do registro deve basear-se em consistente análise de toda a documentação técnica, fornecida pela empresa petionária (SAID, 2004; PIANETTI; CÉSAR, 2016).

Dentre alguns motivos que justificam a importância e obrigatoriedade de se realizar o registro de medicamentos, podem ser citados:

- a. avaliação sobre as propriedades terapêuticas do medicamento em comparação com os efeitos adversos que ele provoca no organismo humano – análise da relação risco/benefício e eficácia/segurança;
- b. necessidade de o sistema de vigilância sanitária dispor de informações detalhadas sobre os produtos que são comercializados e consumidos no País: - domínio dos padrões, especificações e métodos de análise necessários ao planejamento das ações de controle sanitário dos medicamentos; - conhecimento e monitoramento dos riscos provenientes do uso dos medicamentos ou dos desvios de qualidade do fabricante;
- c. construção de base de dados que possa direcionar as políticas regulatórias, bem como subsidiar as políticas de fomento à pesquisa, produção e capacitação de recursos humanos;
- d. importância do momento para a regulação econômica do mercado (SAID, 2004, p.42).

Como evidencia Condessa (2008), as diferentes categorias no cenário de medicamentos no Brasil, possibilitou ao sistema de vigilância sanitária criar legislações específicas para regulamentar cada uma dessas classes.

Conforme Regimento Interno da Anvisa (BRASIL, 2016b), dentro da estrutura organizacional da Agência, subordinada à Diretoria de Autorização e Registro Sanitários (DIARE), está a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) e suas respectivas gerências e coordenações. É de competência desta gerência propor a concessão ou indeferimento de registro dos medicamentos de acordo com o tipo; novos, inovadores genéricos, similares, dentre outros.

A Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa (GGCIP) vinculada à Diretoria de Gestão Institucional (DIRES), através da Gerência de Gestão Documental e Memória Corporativa (GEDOC) e da Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação (CGTAI) são responsáveis por realizar toda a gestão da informação necessárias para a tomada de decisão na Anvisa. O fluxo da documentação pertinente ao registro dos mais diferentes tipos de produtos é movimentado através da Unidade de Gestão de Atendimento ao Público (UNIAP), que responde pela prestação de serviços ao público em geral e pertencente à GEDOC.

A coordenação, promoção e avaliação, em nível nacional, da execução das atividades de inspeção e sanitária para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) na área de medicamentos e outros produtos para saúde, são de competência da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária e suas gerências e coordenações específicas, ligada à Diretoria de Controle e Monitoramento Sanitários (DIMON).

Em concordância, as autoras Said (2004) e Condessa (2008) esclarecem que as inspeções realizadas nas linhas de produção dos medicamentos vieram acrescentar ao processo de concessão do registro o quadro das condições de produção que a empresa peticionária declara ter. Essas condições são auditadas através da inspeção na planta produtiva e as evidências encontradas são utilizadas para compor a análise do registro do medicamento, pois o registro somente será aprovado em caso de condições satisfatórias comprovadas através de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido (BRASIL, 2004).

No Brasil, o registro de medicamentos é válido por cinco anos, a contar da data de publicação do registro no Diário Oficial da União (DOU). Levando-se em consideração, que na ocasião da concessão do registro, nem todos os aspectos dos medicamentos são conhecidos, torna-se significativo e justificável a renovação do registro.

Para Said (2004), a necessidade de renovação de registro, por novos períodos de iguais cinco anos, exigida pela Anvisa implica em reavaliar a relação risco x benefício do uso daquele medicamento, com base nas reações adversas possivelmente observadas na pós-comercialização; revalidar as indicações terapêuticas, doses e formulações, buscando manter no mercado produtos de melhor qualidade e saneando àqueles que de alguma forma apresentem risco à saúde da população.

Em síntese, a regulamentação sanitária de medicamentos busca através das legislações vigentes, cumprir a avaliação acerca da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos que são disponibilizados à população, sendo a justificativa para o estabelecimento de critérios essenciais para circulação de medicamentos no mercado.

### **3.3.1 REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS**

Os requisitos que regulamentam o processo de concessão e renovação de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares estão dispostos na RDC nº 60, publicada pela Anvisa em 10 de outubro de 2014.

Na esfera da regulação sanitária do Brasil, são tidos como medicamentos novos àqueles inovadores, com ou sem patente, que são registrados pela primeira vez no País. Em geral, seus princípios ativos são moléculas novas, sintéticas ou semissintéticas, associadas ou não a outros princípios ativos (REDIGUIERI; DIAS; GRADIM, 2013). Neste caso, está envolvido todo um processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) que se inicia com a descoberta e síntese da molécula, desenvolvimento farmacotécnico do medicamento e posteriormente realização de estudos pré-clínicos até se chegar na pesquisa em humanos (BRASIL, 2016d).

Por outro lado, os medicamentos podem ser considerados novos contendo princípio ativo já registrado no país, desde que apresentem forma farmacêutica, concentração, via de administração, indicação ou associação ainda não registrada para aquele princípio ativo (REDIGUIERI; DIAS; GRADIM, 2013).

Baseado nos dados de qualidade, segurança e eficácia obtidos nas etapas de pesquisa e desenvolvimento, a Anvisa avalia a documentação administrativa e técnico-científica submetida no processo de concessão de registro do medicamento novo para decidir quanto à liberação ou não deste medicamento para comercialização ou consumo (REDIGUIERI; DIAS; GRADIM, 2013; BRASIL, 2016d), conforme Figura 1.



**Figura 1.** Etapas do processo de registro de medicamentos junto à Anvisa.  
Fonte: BRASIL, 2017b.

A etapa 1 consiste da regularização sanitária da empresa proponente, a qual deve manter atualizada toda a documentação legal cabível que comprove a regularidade da empresa. Em seguida, a etapa 2 preconiza a identificação da petição junto à Anvisa, onde a empresa deve identificar qual o tipo de peticionamento será realizado e verificar a documentação necessária para o processo. Na etapa 3, no processo de peticionamento a documentação obrigatória deve ser anexada. A análise da petição pela Anvisa é realizada na etapa 4, nesta etapa a agência reguladora verifica a ausência de documentos, a necessidade de exigências técnicas e se a petição atende aos requisitos. Após análise, a Anvisa publica no Diário Oficial da União (DOU) o deferimento ou indeferimento da petição, finalizando a etapa 5.

Para o desenvolvimento deste trabalho, dentre as modalidades de medicamento novo, foram consideradas as associações em dose fixa, as quais possuem vasto potencial de desenvolvimento de novas formulações para otimização de tratamentos, como por exemplo, sinergia dos princípios ativos ou para atendimento de faixas etárias pediátricas.

### 3.3.1.1 REGISTRO DE NOVA ASSOCIAÇÃO EM DOSE FIXA

Segundo a Anvisa, uma associação refere-se a uma combinação específica de princípios ativos independentemente da formulação, ou seja, os princípios ativos isolados podem ser administrados concomitantemente ou em uma mesma forma farmacêutica. É o caso da

associação em dose fixa, onde uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma razão fixa de doses apresentam-se em uma mesma forma farmacêutica (BRASIL, 2010).

O registro de uma associação medicamentosa se justifica quando há uma população de pacientes definida para a qual uma combinação particular de ativos em uma razão fixa de doses tenha demonstrado ser segura e eficaz, e quando todos os princípios ativos contribuem para o efeito terapêutico (BRASIL, 2010).

A RDC nº 60/2014 estabelece requisitos relacionados à qualidade, segurança e eficácia. A norma está estruturada em requisitos gerais para registro (incluem documentação administrativa e da qualidade) e requisitos específicos para o registro de medicamento novo (registro de nova associação em dose fixa).

Para cada forma farmacêutica deve ser elaborado relatório técnico, contendo informações técnicas sobre os princípios ativos, sobre a produção (incluindo controle do processo produtivo), controle de qualidade das matérias-primas e do produto terminado e estudos de estabilidade (REDIGUIERI; DIAS; GRADIM, 2013).

Para comprovar a eficácia terapêutica e a segurança do medicamento proposto deve ser apresentado relatório técnico completo, contendo, dentre outras informações, o dossiê de ensaios pré-clínicos e clínicos.

Os estudos pré-clínicos ou não-clínicos abrangem estudos experimentais *in vivo* e fornecem informações preliminares sobre a atividade farmacológica e principalmente sobre a segurança da formulação. São recomendados métodos alternativos *in vitro* em substituição a estudos *in vivo*, desde que validados e aceitos internacionalmente (BRASIL, 2013; PIANETTI; CÉSAR, 2016).

Quanto aos estudos clínicos, a empresa proponente deve apresentar protocolo contendo as informações farmacológicas básicas adequadas à essa fase do estudo, assim como informações clínicas detalhadas obtidas durante as fases prévias, relacionadas à farmacodinâmica; margem de segurança; margem terapêutica; farmacocinética e toxicologia (BRASIL, 2016d; PIANETTI; CÉSAR, 2016). Os estudos clínicos podem ser agrupados em quatro fases distintas e sequenciais:

#### Quadro 1. Fases dos estudos clínicos.

|        |   |
|--------|---|
| Fase I | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primeiro estudo em um número reduzido de pessoas voluntárias e em geral sadias (20 a 100 indivíduos);</li> <li>- Visa avaliar uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e, quando possível, um perfil farmacodinâmico do novo medicamento.</li> </ul> |
|--------|---|

|          |  |
|----------|--|
| Fase II  | - Estudo terapêutico piloto, realizado com número limitado de pessoas afetadas pela enfermidade ou condição patológica (geralmente 100 a 300 indivíduos);<br>- Além do estudo de segurança a curto prazo, segue de um estudo de administração com o objetivo de se determinar a dose e o esquema posológico mais adequado. |
| Fase III | - Estudo terapêutico ampliado e aprofundado, com grandes e variados grupos de pacientes (centenas a milhares de indivíduos), em que se tem como objetivo determinar a relação entre risco e benefício a curto e longo prazos, assim como o valor terapêutico relativo da formulação avaliada.                              |
| Fase IV  | - Estudos de vigilância pós comercialização, conhecidos como estudos de farmacovigilância, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das reações já conhecidas, e as estratégias de tratamento.  |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>1</sup>

Atendidos satisfatoriamente todos os requisitos para registro de nova associação em dose fixa o registro do medicamento é concedido à empresa proponente.

### 3.4 A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS)

A necessidade de uma organização global para tratar de saúde, surgiu quando diplomatas se reuniram em 1945, no período pós 2ª Guerra Mundial, no cenário da criação da Organização das Nações Unidas (ONU). Então, em 1946, na Conferência Internacional da Saúde realizada na Cidade de Nova York, foi aprovada a Constituição da Organização Mundial da Saúde. Entretanto, a Constituição entra realmente em vigor a partir de 1948, quando os 26 membros das Nações Unidas ratificam os seus estatutos com foco nas iniciativas de combate às doenças que atingem à população em massa e na promoção da saúde. O Brasil veio a tornar-se Estado-Membro neste mesmo ano (WHO, 2014a; WHO, 2017a).

Seguindo este direcionamento, a Constituição da OMS apresenta a saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença ou enfermidade”, definição esta, amplamente adotada em todo o mundo como premissa básica quando o assunto é saúde (WHO, 1946).

Definida como uma autoridade de direção e coordenação em saúde, a Organização Mundial da Saúde, possui alcance internacional e está subordinada ao sistema das Nações Unidas.

<sup>1</sup> Elaborado a partir de BRASIL (2016d), PIANETTI e CÉSAR, 2016.

Segundo dados de 2016, são atualmente 194 Estados-Membros, com mais de 7.000 pessoas de mais de 150 países trabalhando para a Organização em 150 escritórios em países, territórios e áreas. Possui seis escritórios regionais, onde são agrupados os Estados-Membros, e uma sede localizada em Genebra, Suíça. Cada região possui um escritório regional: as Américas, África, Europa, Mediterrâneo Oriental, Sudeste da Ásia e o Pacífico Ocidental (WHO, 2016; WHO, 2017b).

O Secretariado é composto por especialistas em saúde e em outras áreas; e equipes de apoio que trabalham no escritório principal, nos seis escritórios regionais e em países-membros ao redor do mundo (FERREIRA et al., 2014).

A governança ocorre por meio da Assembleia Mundial da Saúde, que é o órgão supremo de decisão; e o Conselho Executivo, que dá o efeito às decisões e políticas da Assembleia da Saúde. A organização é comandada pelo Diretor-Geral, que é indicado pela Assembleia Mundial da Saúde sobre a nomeação do Conselho Executivo (WHO, 2017c).

Para atingir ao propósito primordial estabelecido de garantir o nível mais elevado de saúde para todos os seres humanos, a OMS tem como principais áreas de atuação, as descritas no Quadro 2.

**Quadro 2.** Áreas de atuação da Organização Mundial da Saúde.

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>Sistemas de Saúde</b>              | Ação conjunta com parceiros globais, sociedade civil, universidades e setor privado para apoiar os países a desenvolver, implementar e monitorar sólidos planos nacionais de saúde. Além de suportar os países a assegurar a disponibilidade equitativa e integral dos serviços de saúde à população a um preço acessível; tornar acessível, segura e eficaz as tecnologias em saúde; e fortalecer os sistemas de informação em saúde e a elaboração de políticas baseadas em evidências. |
| <b>Doenças Não Transmissíveis</b>     | Doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, câncer, diabetes, doença pulmonar crônica, e condições de saúde mental – juntamente com violência e lesões – são coletivamente responsáveis por mais de 70% de mortes em todo o mundo, com ocorrência maior em países de renda média e baixa. Portanto, as consequências destas doenças atingem além do setor de saúde, e, as soluções requerem mais do que um sistema que previne e trata as doenças.                                     |
| <b>Promoção da Saúde</b>              | Promoção da saúde durante a vida com foco na finalização da Agenda de Metas de Desenvolvimento do Milênio, que busca reduzir as disparidades entre e dentro dos países.   |
| <b>Doenças Transmissíveis</b>         | Trabalho conjunto com os países para aumentar e manter o acesso à prevenção, tratamento e cuidados para o HIV, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas e reduzir as doenças imunopreveníveis.   |
| <b>Preparo, vigilância e resposta</b> | Liderança e coordenação das respostas em saúde no suporte aos países, avaliações de riscos, identificação de prioridades e definição de estratégias, orientações técnicas, suprimentos e recursos financeiros, bem como o monitoramento das situações de saúde.   |

**Serviços  
Corporativos**

Funções, ferramentas e recursos que permitem a execução das ações de trabalho, como por exemplo, a convocação de Estados-Membros para a formulação de políticas, assessoria jurídica de uma equipe durante o desenvolvimento de tratados internacionais, equipe de comunicação para ajudar a disseminar informações, dentre outros.

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>2</sup>

Dentre os esforços da OMS para oferecer os serviços básicos de saúde principalmente aos países com maior escassez de recursos, está o Programa de Pré-qualificação de Medicamentos abordado no próximo capítulo.

### **3.5 O PROGRAMA DE PRÉ-QUALIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS DA OMS**

A pré-qualificação de medicamentos da OMS foi primeiro estabelecida – como o Programa de Pré-qualificação de Medicamentos – em 2001, em resposta à pandemia de HIV/AIDS. O foco inicial era orientar as agências das Nações Unidas e outras organizações internacionais a respeito da qualidade de medicamentos anti-retrovirais, mais tarde ampliou a necessidade em fornecer produtos com qualidade assegurada – diagnósticos *in vitro*, ingredientes farmacêuticos ativo, produtos farmacêuticos, vacinas e dispositivos de imunização – particularmente para uso em países de baixa renda (WHO, 2011a; WHO, 2017e).

Portanto, seus serviços agora incluem avaliação, não somente de um range de produtos farmacêuticos em várias áreas terapêuticas, mas também a avaliação de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) e os laboratórios de controle de qualidade. Também provê assistência técnica e conduz extensivas atividades de treinamento. Em 2013, o Programa de Pré-qualificação de Medicamentos foi unificado ao Programa de Pré-qualificação de Diagnósticos e Vacinas, para criar o Time de Pré-qualificação (PQT) da OMS (WHO, 2011a; WHO, 2017d).

Alinhado aos propósitos da OMS, a visão do PQT consiste em produtos para saúde, de qualidade, para todos, enquanto sua missão visa garantir em tempo oportuno a disponibilidade de produtos de qualidade assegurada para a prevenção, diagnósticos e tratamento de doenças prioritárias, através do acesso de qualidade, segurança e eficácia destes produtos, com foco na sua adequação para uso limitado de recursos. Seus objetivos buscam:

- propor uma lista de produtos prequalificados fabricados em sites com normas e padrões reconhecidos pela OMS;
- manter o seguimento de produtos e instalações de fabricação para questões de qualidade;
- certificar-se de que a pré-qualificação e atualização da lista de aprovados original é realizada periodicamente e que as variações e mudanças são controladas corretamente;

<sup>2</sup> Elaborado a partir de WHO, 2017a.

- apoiar as autoridades reguladoras nacionais de medicamentos na capacitação de avaliação, inspeção e controle de medicamentos para doenças prioritárias (WHO, 2011a).

Para Stahl (2013), dentre outros fatores, a pré-qualificação de medicamentos, fundamenta-se na falta da qualidade assegurada de medicamentos e de sistemas de regulação bem estabelecidos, e preponderantemente na necessidade da qualidade ser construída com o produto e não ser testada no produto.

Levando-se em consideração os aspectos expostos, os benefícios da pré-qualificação de medicamentos se assemelham aos objetivos do programa, ou seja, fornecimento de medicamentos de qualidade para aquisição, não só pelas Nações Unidas, mas também por outros parceiros, como busca por melhoria de resultados na saúde pública; maior absorção de medicamentos projetados para atender países com menos recursos, reforço da capacidade reguladora em países menos desenvolvidos e mecanismo eficaz que reduz o tempo de registro de medicamentos prequalificados (WHO, 2017f). Para as empresas aplicantes, os benefícios do programa de pré-qualificação da OMS estão relacionados no Quadro 3.

**Quadro 3.** Benefícios da pré-qualificação de medicamentos da OMS para os aplicantes.

|  |   |
|--|---|
| <b>Aumento de vendas ou de acesso ao mercado</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elegibilidade para propostas internacionais patrocinadas por doadores de medicamentos;</li> <li>- Maior capacidade de fabricar produtos para entrada em mercados rigorosamente regulamentados;</li> <li>- Aumento potencial para competir com sucesso por contrato de fabricação em mercados locais;</li> <li>- Processo de registro mais rápido.</li> </ul> |
| <b>Melhora a imagem ou marca</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Status associado à produtos de qualidade garantida;</li> <li>- Melhor imagem, internamente e externamente.</li> </ul>  |
| <b>Redução de custos de produção</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhor uso da capacidade;</li> <li>- Menores custos operacionais variáveis/comerciais.</li> </ul>  |
| <b>Aumento de capacidade/competências</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desenvolvimento de recursos humanos para garantir o gerenciamento de fabricação de qualidade;</li> <li>- Capacidade para assegurar a qualidade de fabricação em toda a gama de produtos;</li> <li>- Nova ou aumentada capacidade para atender a rigorosos requisitos normativos.</li> </ul>  |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Elaborado a partir de WHO, 2017f.

Face aos procedimentos de aprovação nacionais, a pré-qualificação ocorre apenas para grupos terapêuticos convidados, no qual a adesão é voluntária, sem implicações legais diretas, pois não configura uma autorização de comercialização nacional, apesar de alguns países adotá-lo para essa finalidade. A partir de 2013, taxas foram introduzidas para aplicação de novos processos completos e grandes alterações para processos já aprovados e suas avaliações e inspeções são feitas por equipes multinacionais, onde os resultados são disponibilizados publicamente (STAHL, 2013).

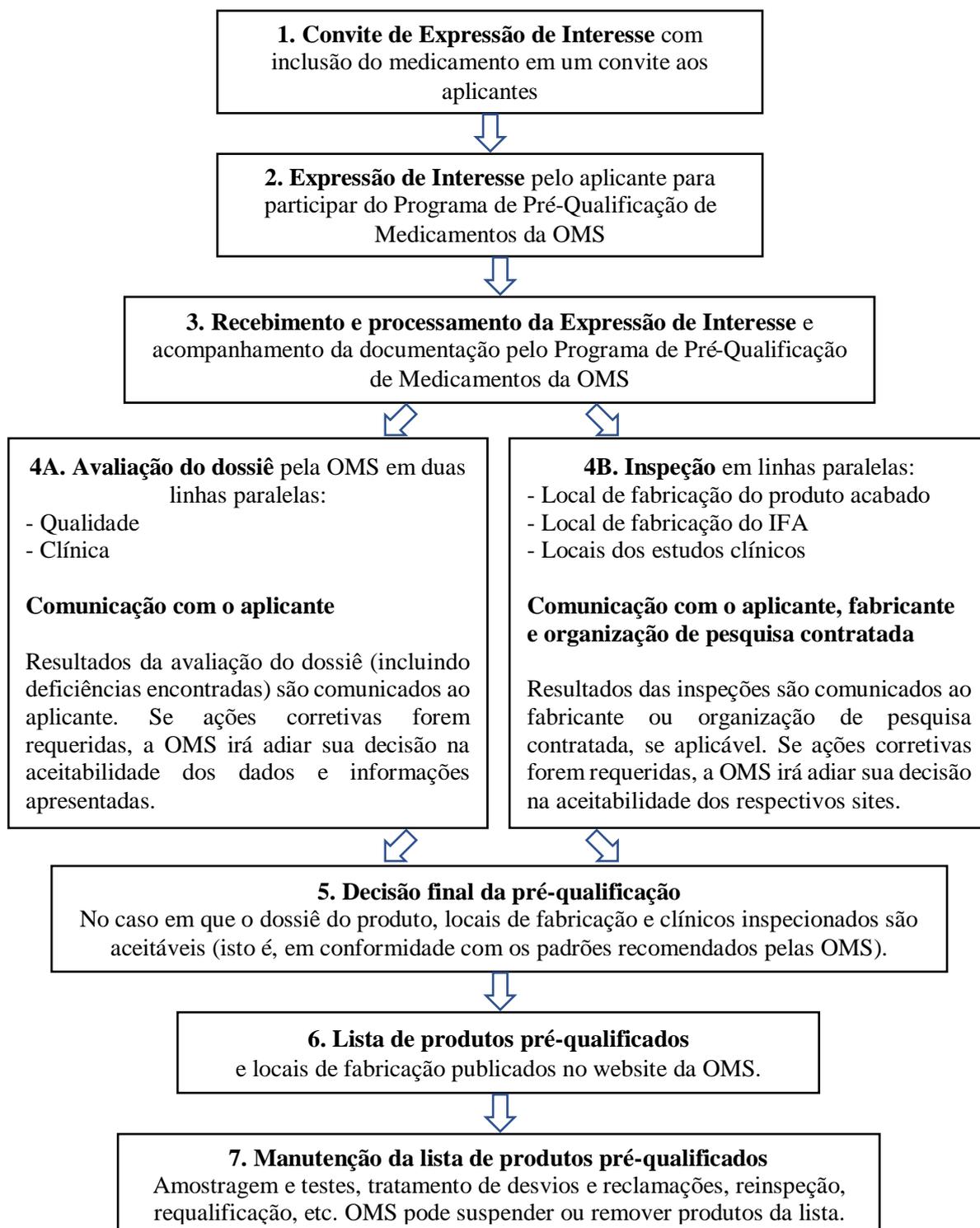
Na concepção do projeto, foi estabelecido um sistema de qualidade consistindo em um procedimento para pré-qualificação que foi adotado pelo Comitê de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas da OMS, vários guias, normas e padrões e Procedimentos Operacionais Padrão (POPs). Nos casos em que a OMS não tinha orientações, utilizaram-se guias pertinentes do International Conference on Harmonisation (ICH) (WHO, 2011a).

Para cada tipo de produto, a pré-qualificação é baseada na aplicação de padrões unificados de qualidade, segurança e eficácia, através de um extenso procedimento de avaliação que consiste na análise de dados de produto e informações que são voluntariamente submetidos pelos candidatos interessados e fabricantes, expressando o seu interesse em participar do projeto. Isto é acompanhado pela inspeção dos locais de fabricação correspondentes, bem como outros elementos específicos do produto avaliado, para verificação dos dados apresentados nos processos do produto e avaliação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas Clínicas (BPC) e outras orientações pertinentes (WHO, 2011a; WHO, 2017e).

As etapas que fazem parte do processo de aplicação de um medicamento ao Time de Pré-qualificação de medicamentos da OMS (PQTm) estão apresentadas no capítulo a seguir.

### **3.5.1 ETAPAS DO PROGRAMA DE PRÉ-QUALIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS DA OMS**

Qualquer fabricante de produtos farmacêuticos acabados pode expressar interesse em ter seus produtos avaliados pela OMS, desde que esses produtos sejam elegíveis para avaliação. Produtos elegíveis para avaliação, incluem medicamentos genérico e inovador, que contêm apenas um ingrediente ativo ou que combinam vários (WHO, 2017g). O processo de pré-qualificação consiste em algumas etapas que são apresentadas na Figura 2.



**Figura 2.** Etapas do processo de pré-qualificação da OMS.

Fonte: Adaptado de WHO, 2011b.

Resumidamente, o fabricante verifica se o medicamento que deseja submeter à avaliação para pré-qualificação está incluído no convite aos fabricantes para apresentarem uma Expressão de Interesse para avaliação do produto. Então, o fabricante envia uma solicitação à OMS de acordo com o procedimento de pré-qualificação para o produto.

A OMS examina as informações enviadas para avaliação para pré-qualificação, utilizando um *checklist*. Trata-se de uma lista interna das características do dossiê que precisam ser confirmadas para ser considerado aceitável, antes de ser designado ao dossiê um número de referência da OMS e aceito para avaliação completa. A verificação pode levar a uma ou mais solicitações de informações adicionais. Se o produto já foi aprovado por uma rigorosa autoridade regulatória, o aplicante pode optar por fazer uma submissão para avaliação abreviada. A avaliação do dossiê é acompanhada da verificação da conformidade da produção do medicamento e locais de testes clínicos com as Boas Práticas OMS relevantes (WHO, 2017g). Uma vez atendidos todos os requerimentos solicitados, o medicamento é incluído na lista de produtos pré-qualificados pelo Programa de Pré-qualificação de Medicamentos da OMS e passa a ser considerado aceitável para aquisição pelas Nações Unidas e outras organizações.

### **3.5.1.1 CONVITE DE EXPRESSÃO DE INTERESSE**

O primeiro passo no processo de pré-qualificação de um medicamento é a sua inclusão em um convite aos aplicantes para apresentarem uma expressão de interesse para a avaliação do produto. Estes convites são emitidos em intervalos regulares pela OMS, por área terapêutica, após consulta aos programas de doenças e/ou especialistas clínicos (WHO, 2011b; COUTO, 2014; WHO, 2017h).

Dentre os produtos farmacêuticos elegíveis, estão os relacionados ao tratamento de HIV/AIDS, tuberculose, malária, doenças tropicais negligenciadas, diarreia, gripe, ou para a saúde reprodutiva. Estão geralmente incluídos na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS ou nos guias e recomendações de tratamento da OMS, ou ambos. São selecionados, entre outros critérios, com base na prevalência da doença, evidências sobre a eficácia e segurança, e análise comparativa de custo-efetividade (WHO, 2011b; WHO, 2017h).

Os convites são abertos, convocando todas as partes interessadas em apresentar uma expressão de interesse para os produtos farmacêuticos listados. Os convites são normalmente publicados no website da OMS, e possivelmente, também através de outros meios, como a imprensa internacional. Em situações de grande preocupação com a saúde pública, determinada pela OMS, a organização também pode convidar diretamente as partes interessadas para submeterem dossiês de produtos específicos para avaliação sem publicação de convite de expressão de interesse (WHO, 2011b).

Para submeter uma expressão de interesse para avaliação do produto, o aplicante deve enviar a documentação exigida, organizada de acordo as orientações fornecidas pela OMS.

### 3.5.1.2 SUBMISSÃO DOS DADOS E INFORMAÇÕES (DOSSIÊ)

Como solicitado no convite de expressão de interesse, os interessados devem apresentar dossiê com os dados e informações sobre o produto em questão, conforme orientações publicadas no website da OMS.

Os convites são direcionados aos fabricantes de produtos farmacêuticos. Entretanto, nos casos em que o aplicante não é o fabricante do produto, toda documentação relevante, deve ser submetida, demonstrando que o aplicante detém o controle de todo processo de fabricação, assegurando a garantia da qualidade de todos os produtos submetido à pré-qualificação (WHO, 2011b).

A apresentação de uma expressão de interesse para avaliação de um produto consiste em duas etapas (Quadro 4). O dossiê do produto deve ser apresentado em inglês e seguir a estrutura e formato do Common Technical Document (CTD), acordado no âmbito da International Conference on Harmonization (ICH) para harmonização de requisitos técnicos entre diferentes agências (WHO, 2017i).

**Quadro 4.** Etapas da submissão dos dados e informações.

| <b>1ª Etapa</b>   |   |
|---|---|
| <b>Submissão da documentação em formato eletrônico para verificação inicial</b> |   |
| Carta de Apresentação   | Manifesta o interesse em participar no processo de pré-qualificação da OMS e confirmando que as informações apresentadas são corretas e verdadeiras.  |
| Dossiê do produto   | Onde são apresentados, no formato especificado, os dados e informações do produto.  |
| <b>2ª Etapa</b>   |   |
| <b>Submissão da documentação em cópia impressa e eletrônica</b>                 |   |
| Carta de Apresentação   | Vide descrição anterior.  |
| Dossiê do produto   |   |
| Amostras do produto   | Na quantidade que permita o exame visual (aparência do produto, material de embalagem e rotulagem) e análises química e farmacêutica.   |
| <i>Site Master File (SMF)</i>   | Documento elaborado pelo fabricante que contém as informações no que diz respeito à produção e/ou controle e quaisquer operações relevantes, para cada local de fabricação do produto farmacêutico. |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Elaborado a partir de WHO, 2017i.

### **3.5.1.3 VERIFICAÇÃO INICIAL DOS DADOS E INFORMAÇÕES (DOSSIÊ) SUBMETIDOS**

O dossiê de cada produto submetido passa por uma triagem inicial antes de ser aceito e avaliado detalhadamente. Neste processo, um roteiro padronizado é utilizado pela equipe de avaliadores para verificar se informações-chave foram apresentadas no dossiê.

Não são aceitos dossiês de produtos que não estejam listados no convite de expressão de interesse publicado ou que não tenha sido convidado pela OMS a submeter determinado produto. Do mesmo modo, não são aceitos dossiês incompletos. Em caso de deficiência de dados e informações no processo, o aplicante é informado e solicitado a submeter as informações adicionais requeridas dentro do período de tempo determinado. Se as solicitações não forem atendidas, o processo pode ser rejeitado e devolvido ao aplicante devido à ausência de informações (WHO, 2011b; WHO, 2017i).

Após a triagem, os dossiês classificados como completos são considerados como aceitos para avaliação pela OMS. Então, é atribuído um número de referência a cada dossiê e o aplicante é informado através da carta da aceitação. Esta carta funciona como um acordo, entre a OMS e o aplicante, do compromisso em cumprir as disposições do programa de pré-qualificação (WHO, 2011b; WHO, 2017i).

### **3.5.1.4 AVALIAÇÃO DO DOSSIÊ**

Os dados e informações submetidos no dossiê do produto são avaliados por equipes de especialistas designados pela OMS, para determinar se estes atendem às normas e requisitos da pré-qualificação de medicamentos. A avaliação de um dossiê é conduzida na sede da OMS em Genebra – Suíça e durante as sessões de avaliação realizadas a cada 2 (dois) meses nos escritórios da Divisão de Suprimentos da UNICEF, em Copenhague – Dinamarca. Uma vez que o dossiê é aceito para avaliação completa, o grupo de inspeção também pode planejar a inspeção no local de fabricação, se necessário (WHO, 2017j).

Os avaliadores devem possuir qualificações e experiências necessárias nas áreas de desenvolvimento farmacêutico, avaliação da qualidade de produtos farmacêuticos, garantia da qualidade, biofármacos e outras áreas relevantes. De preferência, os avaliadores devem ser oriundos de autoridades reguladoras nacionais de medicamentos e agirem como conselheiros temporários à OMS, respeitando-se a confidencialidade e regras de conflito de interesse da

Organização. Para manter a isonomia da avaliação dos dossiês, todo o processo segue diretrizes estabelecidas através de procedimentos operacionais padrão da OMS (WHO, 2011b).

Para avaliar a parte de qualidade de cada processo, são atribuídos dois avaliadores. O avaliador principal elabora o relatório, e o segundo revisor do mesmo nível, analisa o relatório do primeiro. Além disso, dois avaliadores de eficácia são atribuídos a cada processo de medicamento, que realizam funções semelhantes aos avaliadores de qualidade. Cada dossiê é avaliado de forma independente, mas um avaliador pode aconselhar-se com os demais assessores em questões que apresentam alguma interface (WHO, 2017j).

Como resultado da avaliação é elaborado um relatório com todos as observações, informações e questionamentos apontados pela equipe de avaliadores. Este relatório é enviado ao aplicante que deve apresentar as respostas e informações adicionais assim que possível. Após recebimento do relatório, o aplicante deve informar dentro de 1 (um) mês o prazo estimado para responder todas as solicitações. Até que os dados adicionais sejam enviados, a OMS suspende o procedimento e não realiza nenhuma medida para prosseguimento daquele processo (WHO, 2011b).

Caso seja necessário, o aplicante pode solicitar uma consulta ou reunião para esclarecer questões identificadas pelos especialistas envolvidos na avaliação do dossiê. Como medida auxiliar, a OMS se dispõe a prestar assistência técnica aos aplicantes em relação às informações do produto a ser submetido, bem como requerimentos de produção e controle (WHO, 2011b).

Durante a avaliação, podem ser identificados problemas ou áreas de preocupação que devem ser investigados *in loco* durante uma inspeção futura, estes pontos são indicados ao grupo de inspeção (WHO, 2017j).

### **3.5.1.5 INSPEÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO**

Antes da concessão da pré-qualificação, os locais de fabricação do produto farmacêutico devem ser submetidos às inspeções para avaliar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação, conforme recomendações da OMS, bem como a verificação dos dados e informações enviadas para apreciação.

As inspeções são realizadas por uma equipe de inspetores que executam procedimento semelhante aos avaliadores da documentação. O *Site Master File* apresentado pelo aplicante na segunda etapa da submissão do dossiê, é revisado pela equipe de inspeção antes de ocorrer a visita, pois o mesmo atua como um documento de apresentação do local de fabricação (WHO, 2011b).

A equipe de inspeção é composta por especialistas nomeados pela OMS. São preferencialmente, vinculados aos serviços de inspeção de autoridades reguladoras nacionais de medicamentos, que atuam como conselheiros temporários para a OMS. Os inspetores devem possuir as qualificações e experiência relevantes, com competências nas áreas de produção e controle de qualidade de produtos farmacêuticos, além da experiência adequada em BPF (WHO, 2011b).

Por via de regra, um membro da equipe da OMS coordena e lidera a equipe de inspeção. Para garantir a isonomia do processo, a equipe de inspeção deve ser imparcial e livre de conflitos de interesse, com os papéis e responsabilidades de cada membro claramente definidos, cabendo aos mesmo a confidencialidade e padrão de conduta de acordo com os procedimentos estabelecidos. Representantes de autoridades reguladoras nacionais, agências de aquisição e outros membros da OMS podem acompanhar a inspeção no site de fabricação como observadores ou para fins de treinamento (WHO, 2011b; WHO, 2017k).

As inspeções da OMS são pautadas nos princípios do gerenciamento de risco da qualidade. Devido ao critério de composição da equipe, podem aproveitar a experiência dos parceiros regulamentares, visando potencializar a utilização dos recursos de inspeção internacional e maximizar a utilidade do resultado de inspeção (WHO, 2011b; WHO, 2017k).

Antes da visita ao site, um plano de inspeção deve ser fornecido e acordado com o fabricante. Ao planejá-lo, os inspetores podem levar em consideração os resultados de inspeções anteriores realizadas pela própria OMS ou por autoridade regulatória de elevado rigor; histórico de conformidade com as Boas Práticas de Fabricação; complexidade do site, processos e produtos; podem ser ajuizados também, os resultados obtidos a partir da avaliação do dossiê apresentado (WHO, 2011b).

As inspeções são restritas à verificação da conformidade com as BPF em relação aos produtos apresentados para pré-qualificação. Todas as inspeções são realizadas como um exercício de amostragem, ou seja, nem todos os elementos das recomendações de BPF ou todas as partes de um site serão examinadas, mas apenas aqueles elementos de relevância direta para os produtos enviados (WHO, 2011b).

Após a inspeção, a equipe tem o prazo de 30 dias para emitir relatórios precisos, consistentes, que forneçam informações adequadas para assegurar a continuidade entre sucessivas inspeções e ajudem os fabricantes a implementar melhorias de qualidade. Se forem observadas não conformidades, um plano de ações corretivas será aplicável, o que adia a decisão da OMS sobre a aceitabilidade do site em questão, até que as evidências das ações

corretivas sejam apresentadas e consideradas satisfatórias à luz das normas especificadas (WHO, 2011b; WHO, 2017k).

A OMS se reserva ao direito de rescindir este procedimento para um produto específico se o aplicante não for capaz de fornecer as informações necessárias ou implementar as ações corretivas dentro de um período de tempo especificado, ou se a informação fornecida for insuficiente para conclusão do procedimento (WHO, 2011b).

Em alguns casos, a visita da equipe de inspeção pode ser dispensada, desde que o site em questão cumpra os padrões recomendados pela OMS, o que pode ser atestado através da análise documental dos relatórios de inspeção relevantes, do plano de ações corretivas a quaisquer não conformidades identificadas nos relatórios de inspeção e relatório de revisão periódica do produto aceitável (WHO, 2011b).

### **3.5.1.6 DECISÃO FINAL DA PRÉ-QUALIFICAÇÃO**

A partir do momento em que a OMS considera que todas as etapas do procedimento de pré-qualificação foram satisfatoriamente atendidas, de acordo com os padrões estabelecidos, o medicamento é incluído na lista de produtos farmacêuticos pré-qualificados e uma carta de pré-qualificação é enviada ao aplicante, informando-o sobre o resultado do processo de avaliação do produto submetido (WHO, 2011b; WHO, 2017k).

A lista de produtos pré-qualificados, com suas características principais, é regularmente atualizada e publicada no website da OMS. Inclusive, os Relatórios de Avaliação e de Inspeção podem ser publicados, respeitando-se a proteção de informações comercialmente sensíveis, conforme acordo estabelecido com a Resolução da Assembleia Mundial de Saúde - 57.14, de 22 de maio de 2004. De acordo com seus procedimentos, a OMS também se reserva ao direito de publicar os resultados de avaliação negativa, que incluem alertas de interesse e avisos de suspensão, e compartilhar o relatório completo às autoridades de interesse da Organização e das agências das Nações Unidas (WHO, 2011b; WHO, 2017k).

Uma vez incluído na lista de medicamentos pré-qualificados, o fabricante é responsável por manter a OMS continuamente atualizada sobre todos os aspectos relevantes da produção e controle de tais produtos, atendendo às exigências, conforme acordado com a Organização. Toda documentação apropriada deve ser fornecida para comprovar que qualquer alteração pretendida ou implementada não terá impacto negativo sobre a características do produto (WHO, 2011b).

A OMS se respalda sobre a manutenção da qualidade dos produtos pré-qualificados por meio de algumas medidas. Dentre estas, o monitoramento e avaliação das alterações apresentadas pelo fabricante para notificação ou aprovação da OMS, onde se pondera o grau de risco que as alterações representam à qualidade, segurança e eficácia do produto (WHO, 2017l).

Outra medida considerável, trata-se da requalificação que deve ser realizada em 5 (cinco) anos a contar da data da pré-qualificação, ou quando solicitado pela OMS que o fabricante apresente dados e informações sobre o referido produto. Reinspeção ou requalificação também podem ser realizadas se alguma fraude ou omissão praticada pelo aplicante, no processo de avaliação ou durante o seguimento das atividades, for evidenciada, ou ainda se a OMS ou as Nações Unidas considerarem que os lotes de medicamentos pré-qualificados fornecidos não estão em conformidade com as especificações aplicáveis (WHO, 2011b; WHO, 2017l)

Ainda podem ser relacionados como artifícios, a reinspeção rotineira ou iniciada após o recebimento de reclamação; os testes de monitoramento da qualidade realizados aleatoriamente (medicamentos pré-qualificados e não pré-qualificados); além, do monitoramento da qualidade dos serviços prestados por laboratórios de controle de qualidade pré-qualificados (WHO, 2017l).

A OMS não pode garantir que os produtos listados e locais de fabricação continuarão a cumprir as normas, entretanto estes controles auxiliam a verificação da aderência aos requerimentos, cabendo à Organização suspender ou retirar produtos da lista, com base em informações significativas e comprovadas, a qualquer momento disponíveis (WHO, 2017k).

## 4. METODOLOGIA

Para alcançar os objetivos propostos, o estudo em questão adotou uma abordagem descritivo-comparativa fundamentada em pesquisa documental e bibliográfica sobre a regulamentação do processo de registro de medicamentos novos junto à Anvisa e relacionados ao programa de pré-qualificação de medicamentos da OMS.

A busca pelas publicações oficiais referentes aos processos de registro de medicamentos novos, mais especificamente de nova associação em dose fixa, e do programa de pré-qualificação foi realizada nos próprios sítios eletrônicos da Anvisa e da OMS, respectivamente.

Após uma revisão sistemática das principais publicações, foi realizada a leitura dos documentos para construção da fundamentação teórica e identificação dos requisitos técnicos solicitados em ambos os processos, fundamentais para a concessão do registro de medicamento na Anvisa e certificação internacional para obtenção da pré-qualificação da OMS. Para o embasamentos dos requisitos apontados, também foram realizadas pesquisas de outras publicações (artigos científicos, notícias, monografias, dissertações, dentre outras) através de ferramentas, tais como *Scielo*, *PubMed*, *Carrot 2*, *Publish or Perish*, utilizando-se expressões e palavras-chave.

Os requisitos foram individualizados e sumarizados em tabelas conforme a seção categorizada. Em seguida, foi realizada a análise descritivo-comparativa dos requisitos nas seções agrupadas. Os resultados na análise comparativa foram catalogados conforme os principais requisitos administrativos e técnicos de ambos os processos, a partir da construção de tabelas com um enfoque sintético e consequente discussão acerca do assunto em questão.

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 APRESENTAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DA DOCUMENTAÇÃO**

Conforme mencionado na metodologia, para fins de comparação entre os critérios para concessão do registro de medicamentos novos pela autoridade reguladora nacional de medicamentos no Brasil – a Anvisa, e a documentação a ser submetida para ao Programa de Pré-Qualificação de Medicamentos da OMS foram utilizadas as publicações oficiais das instituições.

Para a Anvisa, a norma que dispõe sobre os critérios para concessão e renovação de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares é a RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Esta resolução estabelece os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão do registro, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

A RDC nº 60/2014, define em seu Capítulo III, os requisitos gerais para o registro, que incluem, em destaque para o desenvolvimento deste trabalho, as Seções I (Das medidas Antecedentes ao Registro de Medicamento Novo), III (Da Documentação Administrativa) e IV (Da Documentação Técnica da Qualidade). Em seu Capítulo IV, são definidos os requisitos específicos para registro de medicamento novo. Para desenvolvimento deste trabalho, foi selecionada a Seção III, que trata do Registro de Nova Associação em Dose Fixa.

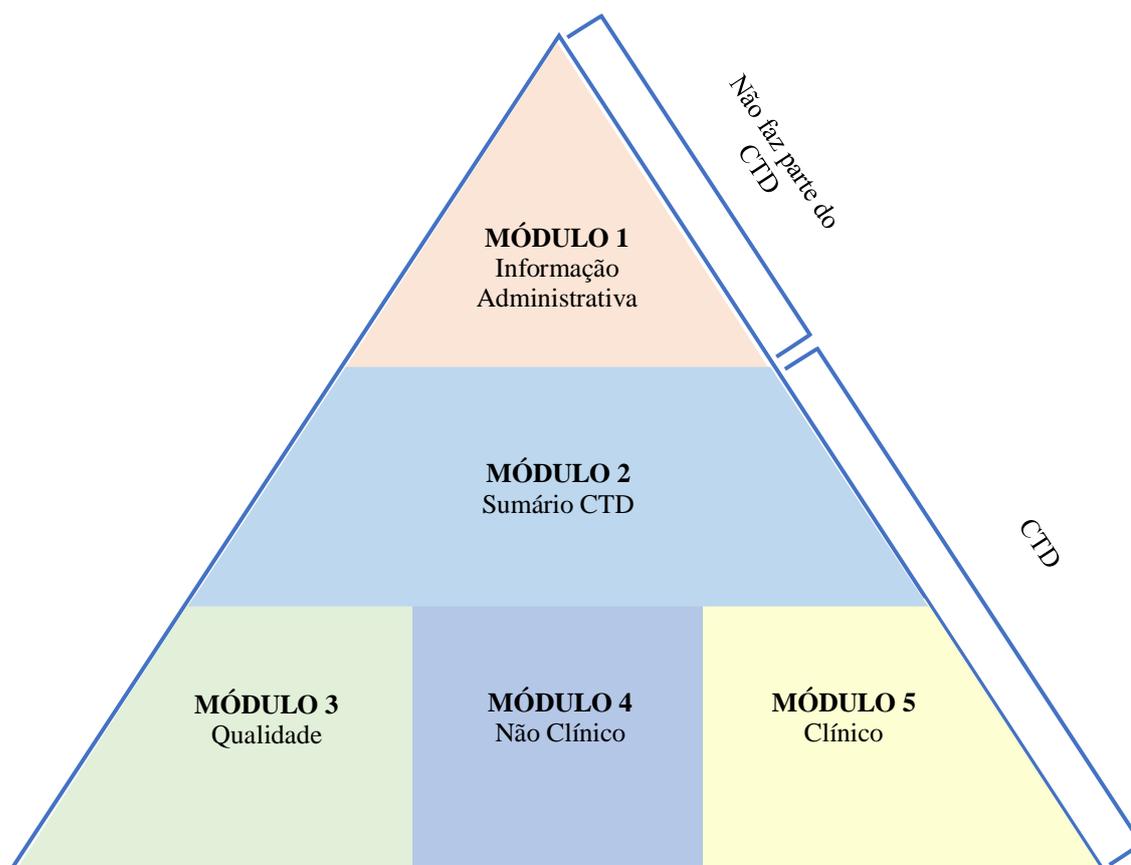
A Anvisa ainda adota um sistema de módulos para o peticionamento eletrônico dos dados e informações. Segundo a Agência, o registro eletrônico de medicamentos foi construído em módulos de forma a facilitar a análise técnica e permitir que informações já preenchidas para uma petição possam ser utilizadas em outras (BRASIL, 2017b). Entretanto, trata-se uma nova forma de categorização das informações o que pode dificultar o entendimento e organização das informações pelo fabricante.

O sistema eletrônico se divide em quatro módulos principais:

- IFA: contém as informações referentes ao fabricante do insumo farmacêutico ativo;
- Produto: contém as informações referentes à produção e qualidade da forma farmacêutica;
- Medicamento: contém as informações do medicamento em sua embalagem final;
- Segurança e Eficácia: contém os estudos que comprovam a segurança e eficácia do medicamento.

A OMS possui diversas normas e guias que auxiliam a submissão de documentos do produto para avaliação da pré-qualificação. O Anexo 15, do WHO Technical Report Series, No. 961 (2011c) apresenta as orientações iniciais sobre a submissão da documentação à OMS, que deve ser organizada no formato do Common Technical Document (CTD), para reduzir o tempo e os recursos necessários para compilar o dossiê do produto.

O CTD é organizado em 5 (cinco) módulos, conforme ilustrado na Figura 3.



**Figura 3.** Organização do Common Technical Document (CTD).

Fonte: Adaptado de ICH, 2002.

- Módulo 1. Informações Administrativas: específico para a OMS e para cada região. Deve conter, por exemplo, formulários de aplicação, proposta do layout de rotulagem para uso em cada região e sumário das informações de qualidade.
- Módulo 2. Sumário do CTD: deve iniciar com uma introdução geral do medicamento, incluindo classe farmacológica, modo de ação e proposta para uso clínico; e sumário das informações de qualidade. A organização dos sumários deve seguir o descrito nos Guias do CTD para o Registro de Medicamentos para Uso Humano – M4Q, M4S e M4E, equivalentes às partes de Qualidade, Segurança e Eficácia, respectivamente.

- Módulo 3. Qualidade: deve conter as informações sobre qualidade e estruturado conforme Guia M4Q do ICH.
- Módulo 4. Não Clínico: deve conter relatório dos estudos não-clínicos apresentados na ordem descrita pelo Guia M4S do ICH.
- Módulo 5. Clínico: deve conter relatórios dos estudos clínicos em humanos apresentados conforme Guia M4E do ICH.

Em termos de organização e em linhas gerais, os requisitos para registro de medicamento novo na Anvisa se assemelham aos módulos adotados pelo Programa de Pré-qualificação da OMS, conforme resumido no Quadro 5.

**Quadro 5.** Comparação da organização dos requisitos para registro de medicamento novo na Anvisa e do Programa de Pré-qualificação da OMS.

| Anvisa                 |  | OMS  |
|------------------------|--|--|
| Requisitos Gerais      | Documentação Administrativa              | Módulo 1: Informação Administrativa        |
|                        | Documentação Técnica da Qualidade        | Módulo 3: Qualidade                        |
| Requisitos Específicos | Registro de Nova Associação em Dose Fixa | Módulo 4: Não Clínico<br>Módulo 5: Clínico |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>5</sup>

## 5.2 PARTE ADMINISTRATIVA

No que se refere à parte administrativa da documentação, apesar da variação de acordo com a localidade, os requisitos da OMS especificados no Módulo 1 solicitam mais itens em comparação aos requisitos exigidos para registro de medicamentos pela Anvisa.

Inicialmente, para o Programa de Pré-qualificação da OMS, o aplicante deve submeter no Módulo 1 (Informação Administrativa) do dossiê, uma carta de apresentação (item 1.0, ver Quadro 6) na qual assume que todos os dados e informações referentes ao produto a ser avaliado são verdadeiros e corretos. Todos os itens do dossiê, incluindo os Módulos de 1 a 5, devem ser sumarizados numa tabela de conteúdo.

<sup>5</sup> Elaborado a partir de BRASIL (2014a) e WHO (2011c).

**Quadro 6.** Requisitos do Módulo 1 (Informação Administrativa) solicitados pelo Programa de Pré-qualificação da OMS.

| Módulo 1 – Informação Administrativa                                   |  |
|--|--|
| 1.0 Carta de apresentação  |  |
| 1.1 Tabela de Conteúdo da Aplicação incluindo Módulo 1 (Módulos 1 - 5) |  |
| 1.2 Informação de Aplicação  | 1.2.1 Cópia do Convite de Expressão de Interesse   |
|  | 1.2.2 Autorização de Fabricação e Comercialização / Status de Registro Internacional e/ou Certificado de Produto Farmacêutico conforme OMS |
|  | 1.2.3 Cópia do Certificado de Adequação à Farmacopeia Europeia (CEP)   |
|  | 1.2.4 Carta de Acesso aos Arquivos Mestre do Insumo Farmacêutico Ativo (APIMFs)  |
|  | 1.2.5 Informação de Boas Práticas de Fabricação (BPF)  |
|  | 1.2.6 Solicitação de Bioisenção em Relação à Condução do Estudo de Biodisponibilidade Comparativa  |
| 1.3 Informação do Produto  | 1.3.1 Sumário das Características do Produto (SmPC)  |
|  | 1.3.2 Rotulagem (primária e secundária)  |
|  | 1.3.3 Bula (Folheto de Informação ao Paciente ou PIL)  |
| 1.4 Sumários Regionais   | 1.4.1 Formulário de Teste de Bioequivalência (BTIF)  |
|  | 1.4.2 Sumário das Informações de Qualidade (QIS)   |
| 1.5 Revisão de Documentos Eletrônicos                                  |  |
| 1.6 Amostras   |  |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>6</sup>

**Quadro 7.** Requisitos da Seção III (Da Documentação Administrativa) exigidos para registro de medicamento novo na Anvisa.

| Seção III – Da Documentação Administrativa   |  |
|--|--|
| I – Formulário de Petição  | 1) Dados do Pedido   |
|  | 2) Dados da Empresa  |
|  | 3) Dados do Produto  |
|  | 4) Medicamento Referência                                    |
|  | 5) Dados da Fórmula  |
|  | 6) Dados dos Dossiês dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) |
|  | 7) Dados dos Fabricantes do Medicamento                      |
|  | 8) Dados da Apresentação                                     |
|  | 9) Termo de Responsabilidade                                 |
| II – Comprovante de Pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) e respectiva Guia de Recolhimento da União (GRU), ou isenção, quando for o caso |  |
| III – Modelo de Texto de Bula  |  |

<sup>6</sup> Elaborado a partir de WHO (2011c).

|  |
|--|
| Seção III – Da Documentação Administrativa   |
| IV – Layout das Embalagens Primária e Secundária de Cada Apresentação do Medicamento, Referente a Cada Local de Fabricação   |
| V – Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, para linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado, ou ainda cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPF |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>7</sup>

O compromisso com a veracidade dos dados e informações apresentados à Anvisa, bem como com a qualidade do produto objeto da solicitação de registro, é firmado através do Termo de Responsabilidade (subitem 9, ver Quadro 7), contido no Formulário de Petição, no qual o responsável técnico e o responsável legal assumem a responsabilidade civil e criminal dos fatos. A tabulação do conteúdo é solicitada pela Anvisa no parágrafo 1º, Capítulo II (Das Disposições Gerais), da RDC nº 60/2014.

Diferentemente do registro junto à Anvisa, cujo processo é obrigatório para comercialização de medicamentos, a pré-qualificação se inicia através do convite de expressão de interesse da OMS (subitem 1.2.1, ver Quadro 6), no qual a participação do aplicante é voluntária. Portanto, o primeiro item solicitado na seção de 1.2 – Informação de Aplicação, refere-se à cópia do Convite de Expressão de Interesse que indica o grupo terapêutico e inclui o medicamento a ser submetido a avaliação na lista dos produtos elegíveis àquela convocação.

Em geral, por referir-se a um produto que já possui um histórico de registro no país de origem, o aplicante deve apresentar autorização de fabricação e comercialização, status de registro internacional e/ou Certificado de Produto Farmacêutico (CPP) no formato recomendado pela OMS (subitem 1.2.2, ver Quadro 6). Este último, refere-se ao documento elaborado por autoridade reguladora nacional, que resume a base técnica sobre a qual o produto foi licenciado e estabelece o status do produto farmacêutico e do requerente para fins de exportação (WHO, 2017m).

Ainda neste conjunto de documentos deve ser considerada a lista dos países em que tem sido concedida a autorização de comercialização do medicamento, em que o medicamento tenha sido retirado do mercado e em que a aplicação para comercialização tenha sido rejeitada ou adiada (WHO, 2011c).

---

<sup>7</sup> Elaborado a partir de BRASIL (2014a).

Ao enviar informações sobre os IFAs, o aplicante deve indicar claramente no início da seção pertinente (QIS) como as informações para cada fabricante de IFA está sendo apresentada. Dentre as quatro opções disponíveis, estão:

- 1) Documento de Confirmação de Pré-qualificação do IFA (CPQ);
- 2) Certificado de Adequação à Farmacopeia Europeia (CEP);
- 3) Carta de Acesso aos Arquivos Mestre do Insumo Farmacêutico Ativo (APIMFs);
- 4) Todas as informações no dossiê do produto (Módulo 3 – Qualidade, Seção 3.2.S).

Definida a opção 1, deve ser fornecida no Módulo 1, cópia completa do documento de pré-qualificação do IFA. Semelhante ao processo de pré-qualificação dos medicamentos, a pré-qualificação de um IFA é um procedimento para os fabricantes dos ativos, onde são verificadas a qualidade do IFA e a conformidade com as boas práticas de fabricação. As informações complementares sobre um IFA pré-qualificado são fornecidas no website da OMS e no documento de Confirmação de Pré-qualificação (CPQ) (WHO, 2014b).

Caso seja definida a opção 2, deve ser fornecida uma cópia completa do Certificado de Adequação à Farmacopeia Europeia – CEP, incluindo anexos (subitem 1.2.3, ver Quadro 6). A declaração de acesso ao CEP deve ser devidamente preenchida pelo titular do CEP em nome do fabricante ou aplicante. Além disso, um compromisso escrito deve ser incluído informando que o aplicante informará caso o CEP seja retirado (WHO, 2014b). Este procedimento busca avaliar e controlar a pureza química das substâncias farmacêuticas, a qualidade microbiológica e o risco de Encefalopatia Espongiforme Transmissível (se relevante), permitindo assim, sua certificação com base na Farmacopeia Europeia (EDQM, 2017).

Para a Anvisa, as informações das substâncias de origem animal para controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível são solicitadas na seção de documentação técnica da qualidade.

Para a opção 3, detalhes completos da química, processo de fabricação, controle de qualidade durante a fabricação e o processo e validação para os IFAs podem ser apresentados através da Carta de Acesso aos Arquivos Mestre do Insumo Farmacêutico Ativo – APIMF (subitem 1.2.4, ver Quadro 6) fornecida pelo fabricante. Neste quesito, destaca-se a importância da parceria e comunicação facilitada que o fabricante do medicamento ou aplicante deve possuir com os seus fabricantes de IFA.

Nestes casos, a parte aberta (informação não proprietária) precisa ser incluída em sua totalidade como anexo no Módulo 3 – Qualidade, Seção 3.2.S. Trata-se de responsabilidade do aplicante assegurar que a APIMF completa (ou seja, tanto a parte aberta do aplicante quanto a

parte restrita do fabricante) seja fornecida pelo fabricante do IFA diretamente à OMS. Deste modo, a equipe de pré-qualificação mantém acesso a toda informação necessária para a avaliação adequada do uso do IFA no produto acabado (WHO, 2008; WHO, 2014b).

O principal objetivo do APIMF é manter a propriedade intelectual confidencial ou *know-how* do fabricante do IFA, enquanto ao mesmo tempo permite que o aplicante do processo de pré-qualificação tenha total responsabilidade pelo produto farmacêutico acabado, incluindo a qualidade do IFA. Em segundo lugar, as informações disponíveis em arquivos mestre utilizadas no programa de pré-qualificação evitam a duplicidade de avaliação (WHO, 2008).

Os dados iniciais sobre o insumo farmacêutico ativo também são solicitados pela Anvisa na parte administrativa do processo de registro de medicamento. No Formulário de Petição (subitem 6, ver Quadro 7), devem ser registradas as informações de identificação do IFA e do respectivo fabricante, identificadas as partes aberta e fechada do Dossiê Mestre da Droga (DMF) apresentado e indicadas as etapas do processo pelas quais o fabricante é responsável. Mais informações são solicitadas na parte da documentação técnica da qualidade.

Devido a relevância do quesito, informações referentes às Boas Práticas de Fabricação são solicitadas em ambos os processos, para registro de medicamento junto à Anvisa (item V, ver Quadro 7) e para pré-qualificação pela OMS (subitem 1.2.5, ver Quadro 6).

Segundo a OMS (2017n), sendo também a definição adotada pela Anvisa, Boas Práticas de Fabricação é um sistema para assegurar que os produtos são consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e como requerido pelo registro ou especificação do produto, além de minimizar os riscos envolvidos em qualquer produção farmacêutica que não podem ser eliminados através dos testes do produto acabado. As BPF cobrem todos os aspectos da produção, desde materiais, instalações, equipamentos, pessoal, higiene, dentre tantos outros tópicos que podem afetar a qualidade do produto acabado.

A OMS estabeleceu guias detalhados para Boas Práticas de Fabricação, que muitos países têm formulado seus próprios requisitos de BPF baseados nas recomendações da OMS.

A RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, é o regulamento técnico da Anvisa que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Sem caráter compulsório, baseados em referências internacionais e na experiência de autoridade sanitária, a Anvisa ainda dispõe de guias relacionados a determinados componentes abordados na RDC, objetivando formalizar recomendações que expressão o entendimento da Agência sobre procedimentos ou métodos,

considerados adequados ao cumprimento de requisitos exigidos pela legislação (BRASIL, 2017c).

Para atestar que determinado estabelecimento cumpre com as BPF, a Anvisa emite um documento por unidade fabril, contemplando as linhas de produção, formas farmacêuticas, classes terapêuticas especiais e/ou classes de risco de produtos para as quais a empresa foi inspecionada (BRASIL, 2017d).

Os requisitos técnicos recomendados pela OMS e exigidos pela Anvisa para o cumprimento e reconhecimento das BPF, foi objeto do trabalho de Couto (2014), o qual possibilitou ao autor evidenciar um alto grau de harmonização acerca dos componentes comparados entre os Guias da OMS e a normatização imposta pela Anvisa, demonstrando a inserção da legislação nacional no contexto internacional e o alinhamento entre a Anvisa e a OMS.

A solicitação de bioisenção (subitem 1.2.6, ver Quadro 6) está relacionada a dois fatores primordiais da farmacocinética de medicamentos, biodisponibilidade e bioequivalência.

A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão em que a substância é liberada de sua forma farmacêutica e absorvida, tornando-se disponível na circulação sistêmica. Enquanto a bioequivalência, trata-se do estudo de biodisponibilidade comparativa entre dois ou mais medicamentos, sendo os mesmos considerados bioequivalentes se suas biodisponibilidades (velocidade e extensão da absorção) forem semelhantes, após administração na mesma dosagem (REDIGUIERI, [2007?]).

O termo bioisenção, portanto, é aplicado ao processo regulatório de aprovação de um produto farmacêutico quando o dossiê é aprovado com base em evidências que não sejam através de testes de equivalência *in vivo*. Ou seja, são definidos critérios para isenção e substituição dos estudos de biodisponibilidade e bioequivalência, levando em consideração a forma farmacêutica, dosagem, solubilidade e via de administração (BRASIL, 2011; WHO, 2005).

A OMS publicou uma série de guias relativos ao registro de produtos farmacêuticos acabados. Os medicamentos combinados em dose fixa, são classificados em 4 cenários, sendo:

- Cenário 1: a nova combinação contém os mesmos ativos nas mesmas dosagens de uma combinação já existente. Trata-se portanto, de um genérico.
- Cenário 2: a nova combinação contém os mesmos ativos nas mesmas dosagens de um regime estabelecido com monodrogas. Os perfis de segurança e eficácia estão bem caracterizados e as interações farmacocinéticas são conhecidas.

- Cenário 3: a nova combinação contém ativos com segurança e eficácia estabelecidas, mas que nunca foram associados. As interações farmacocinéticas não são conhecidas.
- Cenário 4: a nova combinação contém uma ou mais moléculas novas.

Evidências quanto à bioequivalência são necessárias para os cenários 1 e 2, e às vezes, para os cenários 3 e 4, por exemplo quando há grandes diferenças entre formulação e/ou método do produto a ser registrado e as condições usadas em ensaios clínicos cruciais. Pode ser desenvolvido também com a finalidade de estudar as interações farmacocinéticas entre os princípios ativos presentes na associação, neste caso utilizando uma combinação dose não fixa (*loose*) como comparador (BRASIL, 2010; WHO, 2015).

Pedidos de isenção do requisito de realização de estudos de bioequivalência (solicitados no Módulo 5) podem ser submetidos para avaliação do Time de Pré-qualificação, com base na proporcionalidade das formulações da série de dosagens adicionais ou no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Os formulários devem ser apresentados no formato recomendado pela OMS e incluídos no Módulo 1.

Para a Anvisa, as informações quanto aos estudos de biodisponibilidade são solicitadas na parte Dos Requisitos Específicos para o Registro de Medicamento Novo. Os critérios para isenção dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência estão descritos na RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011, onde a bioisenção para medicamentos novos é limitada para as demais dosagens, em que os estudos são requeridos; e baseada no sistema de classificação biofarmacêutica, nos casos de alteração maior de excipientes e ou inclusão maior de processo de produção (BRASIL, 2011).

Dentre os documentos que devem ser submetidos na seção 1.3 – Informação do Produto do dossiê para OMS, está o Sumário das Características do Produto – SmPC (subitem 1.3.1, ver Quadro 6).

Trata-se de um documento que faz parte do registro de todos os medicamentos autorizados na União Europeia, contendo informações para os profissionais de saúde de como utilizar um medicamento eficazmente e com segurança. Adicionalmente, torna-se uma importante fonte para a elaboração das bulas, ou seja, das informações que são direcionadas aos pacientes. Deve ser mantido atualizado durante todo o ciclo de vida do medicamento quando surgirem novos dados de eficácia e segurança (WHO, 2005; EMA, 2017). O SmPC deve ser apresentado conforme *template* disponibilizado pela OMS. Após a pré-qualificação do medicamento, as informações do documento são inseridas como parte do Relatório de Avaliação e publicadas no website da OMS.

Para a Anvisa, as informações essenciais para uso do medicamento, seja para profissionais (com termos mais técnicos e informações mais complexas) ou para pacientes (com termos mais acessíveis e diretos), são fornecidas através da bula.

Regulamentada pela RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, a bula é um documento legal sanitário que deve conter informações sobre a prescrição, administração, advertência e outras orientações necessárias para o uso correto do medicamento (BRASIL, 2009a). O modelo de texto de bula é requerido para registro de medicamento (item V, ver Quadro 7).

Para compor as informações do produto, devem ser apresentados as informações contidas nos rótulos das embalagens interna e externa do produto (subitem 1.3.2, ver Quadro 6), de acordo com *template* disponibilizado pela OMS, incluindo o *draft* do layout das embalagens. Da mesma forma que o SmPC, o texto da rotulagem do medicamento compõe parte do Relatório de Avaliação publicado pela OMS em seu website.

Em relação a este critério, a Anvisa também exige que seja apresentado o layout das embalagens primária e secundária de cada apresentação do medicamento, referente a cada local de fabricação (item V, ver Quadro 7). A RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009, refere-se ao regulamento técnico que estabelece as regras de rotulagem de medicamentos (BRASIL, 2009b).

Além do SmPC, citado como requisito da seção 1.3 – Informação do Produto do dossiê para OMS, deve ser submetido o Folheto de Informação ao Paciente – PIL (subitem 1.3.3, ver Quadro 6). Este documento refere-se a bula, onde constam as recomendações quanto ao uso do medicamento e que deve ser incluída na embalagem do produto. Conforme descrito anteriormente, a bula está listada como um item necessário para solicitação de registro de medicamento junto à Anvisa.

As seções mencionadas a seguir compõem parte do Módulo 1 do dossiê apresentado à OMS que não possuem equivalente na documentação requerida pela Anvisa.

A seção 1.4 – Sumários Regionais do dossiê do produto inclui o Formulário de Teste de Bioequivalência – BTIF (subitem 1.4.1, ver Quadro 6) e o Sumário das Informações de Qualidade – QIS (subitem 1.4.2, ver Quadro 6). A OMS disponibiliza no website os modelos padronizados, que devem ser seguidos para preparação dos documentos.

O BTIF contém um resumo das informações apresentadas para os testes de biodisponibilidade, à medida que o QIS fornece as informações-chave sobre a qualidade do produto, estruturando-se como um documento de referência oficial durante o curso de inspeções, das rodadas de avaliação do dossiê e do processo de requalificação. O QIS é uma versão acurada do QOS (Sumário Global de Qualidade) - Módulo 2, e apresenta informações essenciais sobre IFA e o produto acabado (incluindo, mas não limitado, a identificação do

fabricante, endereço do local de fabricação, especificações, estabilidade e considerações relevantes) (WHO, 2012).

A seção 1.5 – Revisão de Documentos Eletrônicos (Quadro 6) consiste na relação dos documentos eletrônicos (CD ou DVD) submetidos em Microsoft Word (requerido para *templates*/sumários, por exemplo, QOS, QIS, BTIF) ou texto selecionável formato PDF (outras documentações).

Amostras do produto acabado (item 1.6, ver Quadro 6) e seus respectivos certificados de análises devem ser fornecidos em quantidade suficiente que permitam a inspeção visual do produto farmacêutico, do material de embalagem e rotulagem, análises química, microbiológica e farmacêutica, bem como a comparação com os dados apresentados no SmPC, rotulagem e bula.

### 5.3 PARTE RELACIONADA À QUALIDADE

O Módulo 3 do CTD referente à Qualidade é composto por 3 seções, conforme apresentado no Quadro 8. A primeira seção, refere-se à Tabela de Conteúdo do Módulo 3 (item 3.1, ver Quadro 8) que deve relacionar todos os documentos incluídos no módulo, e a última, às Referências Bibliográficas (item 3.3, ver Quadro 8), que deve indicar as referências à literatura científica relacionadas ao IFA e ao produto acabado, quando apropriado.

O maior volume de dados e informações da parte de qualidade está inserido no Corpo de Dados, que se divide de acordo com o IFA, produto acabado, apêndices e informação regional. As subdivisões serão abordadas individualmente mais à frente.

**Quadro 8.** Requisitos Gerais do Módulo 3 (Qualidade) solicitados pelo Programa de Pré-qualificação da OMS.

|                                    |                                       |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| Módulo 3 – Qualidade               |                                       |
| 3.1 Tabela de Conteúdo do Módulo 3 |                                       |
| 3.2 Corpo de Dados                 | 3.2.S Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) |
|                                    | 3.2.P Produto Acabado                 |
|                                    | 3.2.A Apêndices                       |
|                                    | 3.2.R Informação Regional             |
| 3.3 Referências Bibliográficas     |                                       |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Elaborado a partir de WHO (2011c) e WHO (2014b).

A RDC nº 60/2014 reporta à documentação técnica da qualidade através da exigência de relatório técnico, que deve conter a estrutura apresentada no Quadro 9.

**Quadro 9.** Requisitos da Seção IV (Da Documentação Técnica da Qualidade) exigidos para registro de medicamento novo na Anvisa.

| Seção IV – Da Documentação Técnica da Qualidade |   |
|---|---|
| Relatório Técnico                               | I – Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)                                     |
|   | II – Desenvolvimento da Formulação                                      |
|   | III – Produto Terminado   |
|   | IV – Produção do Produto Terminado                                      |
|   | V – Controle de Qualidade das Matérias-Primas                           |
|   | VI – Controle de Qualidade do Produto Terminado                         |
|   | VII – Embalagem Primária e Embalagem Secundária Funcional               |
|   | VIII – Envoltório Intermediário   |
|   | IX – Acessórios que Acompanham o Medicamento em Sua Embalagem Comercial |
|   | X – Estudos de Estabilidade do Produto Terminado                        |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>9</sup>

### 5.3.1 QUALIDADE: INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA)

As informações sobre os IFAs, dentro da organização do CTD, são requeridas na seção 3.2.S do Módulo 3, enquanto estas informações são apresentadas no item I, do relatório técnico solicitado pela Anvisa.

Conforme apontado no capítulo 5.2 Parte Administrativa, para a OMS o aplicante deve indicar no QIS como as informações sobre os IFAs serão apresentadas no dossiê, conforme as opções disponíveis, sendo através do Documento de Confirmação de Pré-qualificação do IFA (CPQ); do Certificado de Adequação à Farmacopeia Europeia (CEP); da Carta de Acesso aos Arquivos Mestre do Insumo Farmacêutico Ativo (APIMFs); ou apresentando todas as informações no dossiê do produto.

O modo de apresentação das informações selecionado influencia diretamente nos itens que compõem a seção 3.2.S, pois determinados itens são dispensados de apresentação devido à algum processo de certificação anterior, evitando deste modo duplicidade de informações. Para o desenvolvimento deste trabalho, serão considerados os itens do dossiê completo.

<sup>9</sup> Elaborado a partir de BRASIL (2014a).

O Anexo 6, do WHO Technical Report Series, No. 986 (2014b), funciona como um guia para submissão da documentação da parte de qualidade do CTD. Este guia contém informações mais detalhadas sobre o conteúdo que deve ser apresentado em cada um dos itens das seções, o que auxilia na construção do dossiê do produto.

Quanto às orientações para elaboração do relatório técnico, a Anvisa dispõe somente da RDC nº 60/2014, do Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa (com enfoque nas orientações da parte clínica) e alguns materiais de suporte com Perguntas e Respostas.

O Quadro 10 apresenta a comparação entre os itens solicitados sobre o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) no Módulo 3 do CTD e no relatório técnico da Anvisa.

Em termos dos itens sobre o IFA, a Anvisa possui bom grau de harmonização com a documentação exigida pela OMS, sendo praticamente todos os itens abordados de alguma forma no relatório técnico. Os itens que não são claramente ou não são solicitados no relatório técnico solicitado pela Anvisa, referem-se ao processo de desenvolvimento, padrões de referência e sistema de embalagem realizados pelo fabricante do IFA.

**Quadro 10.** Comparação dos requisitos sobre o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) entre o Módulo 3 do CTD e o relatório técnico da Anvisa.

| 3.2.S Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / CTD |  | I – Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / Anvisa                    |
|---|--|---|
| 3.2.S.1<br>Informação<br>Geral              | 3.2.S.1.1 Nomenclatura                                     | a) Nomenclatura   |
|   | 3.2.S.1.2 Estrutura  | b) Estrutura  |
|   | 3.2.S.1.3 Propriedades Gerais                              | c) Propriedades Físico-Químicas                                 |
| 3.2.S.2<br>Fabricante                       | 3.2.S.2.1 Fabricante                                       | d) Identificação do Fabricante                                  |
|   | 3.2.S.2.2 Descrição do Processo de Fabricação e Controle   | e) Descrição do Processo de Síntese                             |
|   | 3.2.S.2.3 Controle de Materiais                            |   |
|   | 3.2.S.2.4 Controle de Etapas Críticas e Intermediárias     |   |
|   | 3.2.S.2.5 Processo de Validação                            |   |
|   | 3.2.S.2.6 Processo de Desenvolvimento                      | -   |
| 3.2.S.3<br>Caracterização                   | 3.2.S.3.1 Elucidação da Estrutura e Outras Características | f) Elucidação da Estrutura e outras Características e Impurezas |
|   | 3.2.S.3.2 Impurezas  |   |
| 3.2.S.4<br>Controle de<br>Qualidade         | 3.2.S.4.1 Especificação                                    | g) Controle de Qualidade  |
|   | 3.2.S.4.2 Procedimentos Analíticos                         |   |
|   | 3.2.S.4.3 Validação de Procedimentos Analíticos            |   |
|   | 3.2.S.4.4 Análises dos Lotes                               |   |

| 3.2.S Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / CTD |   | I – Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / Anvisa |
|---|---|--|
| 3.2.S.4 Controle de Qualidade               | 3.2.S.4.5 Justificativa da Especificação  | g) Controle de Qualidade                     |
| 3.2.S.5 Padrões de Referência ou Materiais  |   | -  |
| 3.2.S.6 Sistema de Embalagem                |   | -  |
| 3.2.S.7 Estabilidade                        | 3.2.S.7.1 Sumário e Conclusões da Estabilidade  | h) Estabilidade                              |
|   | 3.2.S.7.2 Pós-Aprovação do Protocolo de Estabilidade e Comprometimento com a Estabilidade |  |
|   | 3.2.S.7.3 Dados da Estabilidade   |  |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>10</sup>

A descrição mais detalhada dos itens estabelecidos no Anexo 6, do WHO Technical Report Series, No. 986 e no inciso I, da seção IV, da RDC nº 60/2014 está sumarizada no Apêndice A.

Como se presume, inicialmente ambos os processos solicitam a apresentação do IFA que compõe o produto farmacêutico. No caso da associação em dose fixa, deve ser considerada a descrição de dois ou mais IFAs, conforme composição do produto.

Todas as informações relativas ao IFA são fornecidas pelo respectivo fabricante, através do Dossiê Mestre da Droga (DMF), também conhecido por Arquivo Mestre do Insumo Farmacêutico Ativo (APIMF), dentre outras denominações. A forma de organizar os documentos destes arquivos-mestre varia um pouco de acordo com cada país, sua autoridade reguladora e suas normas, no entanto, uma tendência para mercados regulados tem sido a utilização do formato CTD.

Considerando que algumas informações referentes à fabricação são segredo industrial, o DMF costuma ser dividido em parte aberta e parte fechada. A parte restrita do DMF está relacionada à descrição detalhada principalmente, do desenvolvimento do processo de fabricação, validação, fabricação e controles de processo. As demais seções compõem a parte aberta do DMF (BRASIL, 2016c).

De posse destas informações, o aplicante deve utilizá-las para elaborar tanto as seções pertinentes do CTD quanto do relatório técnico da Anvisa.

Conforme demonstrado no Apêndice A, praticamente todos os requisitos sobre o Insumo Farmacêutico Ativo exigidos no relatório técnico da Anvisa possuem equivalência aos

<sup>10</sup> Elaborado a partir de BRASIL (2014a) e WHO (2014b).

requisitos do Módulo 3 do CTD. Os principais pontos que destoaram ou não estão claramente definidos na RDC nº 60/2014, referem-se: 1) aos detalhes do processo de desenvolvimento, incluindo a descrição das mudanças significativas do processo de manufatura do IFA (conforme item 3.2.S.2.6, ver Apêndice A) que não é requerida nesta seção do relatório; 2) às informações sobre padrões de referência e materiais utilizados para teste do IFA (conforme item 3.2.S.5, ver Apêndice A) que não está explicitamente descrito no requisito pertinente (item g, ver Apêndice A); e 3) à descrição do sistema de embalagem, a qual tem maior notoriedade ao ser discriminado em item específico (conforme item 3.2.S.6, ver Apêndice A), enquanto no relatório técnico é citado apenas quando refere-se ao item de estabilidade.

### 5.3.2 QUALIDADE: PRODUTO ACABADO

As informações sobre o produto acabado apresentam-se bem sedimentadas na seção 3.2.P do corpo de dados do Módulo 3 CTD, ao passo que, segmentam-se entre os itens de II a X no relatório da Anvisa. Os requisitos solicitados pela OMS sobre o produto acabado estão discriminados no Quadro 11.

**Quadro 11.** Requisitos sobre o produto acabado solicitados no Módulo 3 do CTD.

| 3.2.P Produto Acabado                             |  |   |
|---|--|---|
| 3.2.P.1 Descrição e Composição do Produto Acabado |  |   |
| 3.2.P.2<br>Desenvolvimento<br>Farmacêutico        | 3.2.P.2.1<br>Componentes                                 | 3.2.P.2.1.1 IFA                                       |
|   |  | 3.2.P.2.1.2 Excipientes                               |
|   | 3.2.P.2.2<br>Produto<br>Acabado                          | 3.2.P.2.2.1 Desenvolvimento da Formulação             |
|   |  | 3.2.P.2.2.2 Excessos                                  |
|   |  | 3.2.P.2.2.3 Propriedades Físico-químicas e Biológicas |
|   | 3.2.P.2.3 Desenvolvimento do Processo de Fabricação      |   |
|   | 3.2.P.2.4 Sistema de Embalagem                           |   |
|   | 3.2.P.2.5 Atributos Microbiológicos                      |   |
| 3.2.P.2.6 Compatibilidade                         |  |   |
| 3.2.P.3<br>Fabricação                             | 3.2.P.3.1 Fabricante                                     |   |
|   | 3.2.P.3.2 Fórmula Padrão                                 |   |
|   | 3.2.P.3.3 Descrição do Processo de Fabricação e Controle |   |
|   | 3.2.P.3.4 Controle de Etapas Críticas e Intermediárias   |   |
|   | 3.2.P.3.5 Processo de Validação                          |   |
| 3.2.P.4<br>Controle de<br>Excipientes             | 3.2.P.4.1 Especificações                                 |   |
|   | 3.2.P.4.2 Procedimentos Analíticos                       |   |

| 3.2.P Produto Acabado                      |   |
|--|---|
| 3.2.P.4<br>Controle de<br>Excipientes      | 3.2.P.4.3 Validação de Procedimentos Analíticos   |
|  | 3.2.P.4.4 Justificativa de Especificações   |
|  | 3.2.P.4.5 Excipientes de Origem Humana ou Animal  |
|  | 3.2.P.4.6 Novos Excipientes   |
| 3.2.P.5<br>Controle do<br>Produto Acabado  | 3.2.P.5.1 Especificações  |
|  | 3.2.P.5.2 Procedimentos Analíticos  |
|  | 3.2.P.5.3 Validação de Procedimentos Analíticos   |
|  | 3.2.P.5.4 Análises dos Lotes  |
|  | 3.2.P.5.5 Caracterização de Impurezas   |
|  | 3.2.P.5.6 Justificativa de Especificações   |
| 3.2.P.6 Padrões de Referência ou Materiais |   |
| 3.2.P.7 Sistema de Embalagem               |   |
| 3.2.P.8<br>Estabilidade                    | 3.2.P.8.1 Sumário e Conclusões da Estabilidade  |
|  | 3.2.P.8.2 Pós-Aprovação do Protocolo de Estabilidade e Comprometimento com a Estabilidade |
|  | 3.2.P.8.3 Dados de Estabilidade   |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>11</sup>

Com seções semelhantes às apresentadas pela OMS, a Anvisa estabelece os requisitos do relatório técnico referentes ao produto acabado, conforme demonstrado no Quadro 12 a seguir.

**Quadro 12.** Requisitos sobre o produto acabado solicitados no relatório técnico da Anvisa.

| Relatório Técnico                   |   |
|-------------------------------------|---|
| II<br>Desenvolvimento da Formulação | a) Desenvolvimento da Formulação                                    |
|                                     | b) Compatibilidade  |
|                                     | c) Detalhes de Fabricação, Caracterização e Controles               |
|                                     | d) Sistema Conservante  |
|                                     | e) Excessos   |
| III<br>Produto Terminado            | a) Descrição da Fórmula Completa                                    |
|                                     | b) Quantidade e Função dos Componentes                              |
|                                     | c) Proporção Qualitativa e Quantitativa dos Produtos Intermediários |
|                                     | d) Justificativa em Caso de Presença de Sulco                       |
| IV<br>Produção do Produto Terminado | a) Dossiê de Produção   |
|                                     | b) Fabricante   |
|                                     | c) Fluxograma das Etapas do Processo de Fabricação                  |

<sup>11</sup> Elaborado a partir de WHO (2014b).

| Relatório Técnico   |   |
|---|---|
| IV<br>Produção do Produto Terminado                                   | d) Descrição das Etapas do Processo de Fabricação           |
|   | e) Equipamentos   |
|   | f) Controle das Etapas Críticas                             |
|   | g) Validação do Processo de Fabricação                      |
| V<br>Controle de Qualidade das Matérias-Primas                        | a) Especificações e Métodos Analíticos para Excipientes     |
|   | b) Informações Adicionais para Excipientes de Origem Animal |
|   | c) Especificações e Métodos Analíticos para IFAs            |
| VI<br>Controle de Qualidade do Produto Terminado                      | a) Especificações e Métodos Analíticos                      |
|   | b) Perfil de Dissolução                                     |
| VII<br>Embalagem Primária e Embalagem Secundária Funcional            | a) Descrição  |
|   | b) Especificações, Métodos Analíticos e Resultados          |
| VIII Envoltório Intermediário   |   |
| IX Acessórios que Acompanham o Medicamento em Sua Embalagem Comercial |   |
| X<br>Estudos de Estabilidade do Produto Terminado                     | a) Estabilidade   |
|   | b) Estabilidade (medicamentos após abertos ou preparados)   |
|   | c) Fotoestabilidade   |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>12</sup>

Conforme evidenciado, o preparo das informações sobre o produto acabado demanda uma quantidade significativa de recursos por parte do fabricante do medicamento, visto que o volume e complexidade dos itens solicitados são superiores em relação ao IFA (descritos no capítulo anterior) e o desenvolvimento dos dados, em sua maioria, é atribuição e responsabilidade do próprio fabricante.

Devido ao maior número de itens, as similaridades, complementaridades e diferenças observadas entre os requisitos relativos ao produto acabado do relatório técnico da Anvisa foram comparados frente à respectiva seção do CTD. As descrições dos requisitos encontram-se sumarizadas no Apêndice B.

No que se refere às informações sobre o produto acabado, o CTD, diferentemente do relatório técnico da Anvisa, inicia com a seção de apresentação do produto acabado. Neste quesito, presente em ambos os processos, é possível identificar similaridade entre os requisitos. O item 3.2.P.1 do CTD solicita uma descrição geral do produto, incluindo composição, função dos componentes e embalagem. Os itens correspondentes no relatório técnico da Anvisa, III a)

<sup>12</sup> Elaborado a partir de BRASIL (2014a).

e III b), requerem também uma descrição detalhada do produto, com fórmulas, funções dos componentes, entretanto, não faz referência à parte de embalagem.

A seção seguinte relativa ao desenvolvimento farmacotécnico do produto representa a seção com mais divergências entre os itens. Os itens 3.2.P.2.1.1 e 3.2.P.2.1.2 do CTD que tratam dos componentes do produto (IFA e excipientes, respectivamente) estão parcialmente correspondidos no relatório técnico da Anvisa. Enquanto, a OMS solicita informações sobre a compatibilidade entre IFA e excipientes, IFA-IFA e como IFA e excipientes podem influenciar a formulação, a Anvisa tem um enfoque maior na compatibilidade do IFA com os excipientes e entre IFAs, no caso das associações.

Ainda em relação ao desenvolvimento farmacotécnico, são itens de ambos os processos, a apresentação de resumo sobre o desenvolvimento da formulação.

Além do resumo considerando a via de administração e a utilização do produto, no item 3.2.P.2.2.1 do CTD devem ser relatadas as diferenças entre as formulações dos estudos de biodisponibilidade comparativa ou bioisecção e a formulação industrial. Caso aplicável, no resumo também deve constar estudo sobre a presença de sulco no produto acabado.

O item II a) do relatório da Anvisa difere quanto à exigência das informações sobre as diferenças entre formulações neste item, e a justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes é exigida na seção sobre o produto terminado (item III d, ver Quadro 12).

Por razões de segurança e eficácia, a utilização de excesso de ativo na formulação é uma prática a qual a OMS e a Anvisa recomendam evitar, sendo aceitável somente para compensar perdas durante o processo de fabricação desde que tecnicamente justificado com a quantidade do excesso, etapas onde ocorrem e razões para tal. Os itens 3.2.P.2.2.2 do CTD e II e) do relatório da Anvisa descrevem a necessidade da apresentação de justificativa técnica para o excesso.

Parâmetros relevantes para a performance da formulação, ações de otimização do processo de fabricação, adequação do sistema de embalagem e compatibilidade do produto com diluentes ou dispositivos, quando for o caso, são informações solicitadas no CTD nos itens 3.2.P.2.2.3, 3.2.P.2.3, 3.2.P.2.4 e 3.2.P.2.6, respectivamente. Não existem requisitos específicos equivalentes para cada um destes itens no relatório solicitado pela Anvisa, no entanto, estas informações podem ser incluídas no resumo sobre o desenvolvimento da formulação, solicitado no item II a), uma vez que o setor de desenvolvimento da empresa é o melhor conhecedor das informações relevantes do medicamento.

Onde apropriado o uso de sistema conservante na formulação, devem ser apresentados estudos que comprovem a eficácia antimicrobiana do sistema. Estes dados são requeridos na seção de desenvolvimento farmacotécnico de ambos os processos, através do item 3.2.P.2.5 no CTD e do item II d) no relatório técnico da Anvisa.

No tópico relacionado à fabricação propriamente dita do produto farmacêutico, observa-se proximidade entre os itens dos dois processos.

Assim como deve ser apresentada a identificação completa dos fabricantes dos IFAs, também e principalmente, deve ser realizado para o fabricante do medicamento. A identificação de cada fabricante e local de fabricação proposto deve conter nome, endereço e responsabilidades, aplicando-se inclusive às empresas contratadas, envolvidos na fabricação e controle do produto farmacêutico. As informações são requeridas nos itens 3.2.P.3.1 do CTD e IV b) do relatório técnico.

Os demais requisitos do CTD e do relatório técnico da Anvisa referentes à fabricação do produto acabado se correlacionam entre si, conforme detalhado adiante.

Nos itens 3.2.P.3.2 e 3.2.P.3.3 do CTD são requisitadas informações sobre a produção do lote, abrangendo fórmula padrão com as respectivas proporções dos componentes; padrões de referência, fluxograma do processo com as etapas críticas e pontos de controle; narrativa do processo de fabricação, incluindo embalagem. Estes itens equiparam-se aos requisitos descritos no item IV d) do relatório técnico da Anvisa, excetuando-se a parte da embalagem, que não está claramente definida no escopo do item. Ainda no item 3.2.P.3.3 do CTD devem ser identificados os equipamentos utilizados no processo com suas respectivas características técnicas, sendo a mesma informação exigida no item IV e) do relatório técnico.

Quanto aos testes e critérios de aceitação para as etapas críticas do processo (item 3.2.P.3.4) e aos dados dos estudos de validação (item 3.2.P.3.5), ambos são exigidos de forma semelhante pela Anvisa, conforme itens IV f) e g), respectivamente.

A abordagem quanto às seções de controle de qualidade adotada pela Anvisa difere da OMS, pois enquanto o relatório técnico inclui requisitos sobre controle das matérias-primas e produto terminado, a OMS possui enfoque apenas nos excipientes e produto acabado.

Os itens 3.2.P.4.1 e 3.2.P.4.2 do CTD evidenciam a necessidade de submissão das especificações e métodos analíticos aplicáveis aos excipientes. Estes requisitos possuem correspondência com o item V a) do relatório técnico da Anvisa. Conforme citado anteriormente, nesta seção do relatório, a Anvisa estabelece a apresentação dos mesmos requisitos também para os insumos farmacêuticos, sendo que no CTD estes itens são requeridos apenas na seção 3.2.S referente aos IFAs.

As informações requeridas sobre validação analítica (item 3.2.P.4.3) e a justificativa para as especificações propostas para os excipientes (item 3.2.P.4.4) não possuem equivalência no relatório solicitado pela Anvisa. O requerimento de justificativa das especificações e dos métodos analíticos com as respectivas validações são solicitadas pela RDC nº 60/2014, parágrafo 10, do artigo 22, meramente para IFA não farmacopeico.

Os excipientes de origem animal são uma preocupação em comum da OMS e da Anvisa. Este fato comprova-se através dos itens 3.2.P.4.5 do CTD e V b) do relatório técnico, onde são solicitadas informações adicionais sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível.

Apesar de estarem organizados em seções diferentes, os requisitos de ambos os processos são muito próximos quanto aos detalhes de manufatura, caracterização e controles dos excipientes utilizados pela primeira vez em uma formulação. Ao passo que o requisito se encontra na seção de controle de excipientes do CTD (item 3.2.P.4.6), a Anvisa o descreve na seção pertinente ao desenvolvimento da formulação, item II c), sendo que os dois solicitam o cruzamento de referências para suportar os dados de segurança.

Partindo para o controle do produto acabado, é consensual entre Anvisa e OMS, a necessidade de submissão das especificações, métodos analíticos incluindo validação analítica, e resultados de análises de lotes. Para tal, o solicitante deve demonstrar que detém o domínio da tecnologia envolvida na metodologia aplicada e assim garantir, por meio dos resultados de análise, o controle adequado do produto a ser disponibilizado no mercado (BRASIL, 2016e). Estes elementos são pontuados do 3.2.P.5.1 ao 3.2.P.5.4 do CTD e no item VI a) do relatório técnico.

Ainda na seção referente ao controle de qualidade do produto acabado do CTD, são solicitadas informações sobre a caracterização de impurezas, no caso de não terem sido apresentadas na seção 3.2.S.3.2 referente ao IFA. Neste caso não há correspondência no relatório técnico da Anvisa, já que o tópico foi abordado na seção I, referente ao insumo farmacêutico ativo.

Da mesma forma como requerido para os excipientes, o CTD determina que seja apresentada justificativa para especificações propostas para o produto acabado. Não foi evidenciado requisito equivalente na RDC nº 60/2014.

Caso as informações sobre os padrões de referência ou materiais de referência utilizados para teste do produto acabado não tenham sido apresentados na seção 3.2.S.5 referente ao IFA, estas devem ser incluídas na seção 3.2.P.6 do CTD. A RDC 60/2014 não traz requisito específico para este tópico, entretanto, estas informações estão diretamente relacionadas com

as especificações e métodos analíticos apresentados tanto para as matérias-primas quanto ao produto acabado.

Diferentemente da OMS, onde as informações sobre perfil de dissolução são apresentadas na parte sobre desenvolvimento da formulação, para a Anvisa, é aplicável a submissão do gráfico do perfil de dissolução, item VI b), para medicamentos que requerem dados de dissolução (formas farmacêuticas sólidas, suspensões, adesivos transdérmicos, dentre outros) (BRASIL, 2016e).

No CTD as informações sobre a embalagem compõem uma única seção – 3.2.P.7, enquanto que os requisitos estabelecidos pela RDC nº 60/2014 estão dispersos entre os itens VII, VIII e IX.

Acerca do sistema de embalagem devem ser submetidos em ambos os processos, a descrição do material de embalagem, especificações, métodos não compendiais e resultados de controle de qualidade. Adicionalmente, para os componentes funcionais da embalagem secundária devem ser incluídas descrição e especificações. Somente a OMS exige breve descrição sobre componentes não funcionais da embalagem secundária, para a Anvisa (BRASIL, 2016e) se a embalagem secundária não impacta na qualidade, eficácia e segurança do medicamento, nenhuma informação sobre elas é requerida na avaliação do registro.

O último requisito pontuado nos dois processos refere-se à estabilidade do produto acabado. Os itens 3.2.P.8.1 e 3.2.P.8.3 do CTD requerem o tipo dos estudos conduzidos; protocolos utilizados; condições de armazenamento e prazo de validade (inclusive em uso, se aplicável), estudo de fotoestabilidade, além dos resultados sumarizados. Estas informações são compatíveis com os requisitos apresentados nos itens X a), b) e c) do relatório técnico.

Para a Anvisa se, na data do protocolo, não estiver decorrido o tempo necessário para conclusão dos estudos, devem ser apresentados os resultados do estudo em andamento, com resultados de, no mínimo, seis meses. Complementarmente, no item 3.2.P.8.2, a OMS solicita compromisso escrito, assumindo continuidades dos protocolos e fornecimento dos dados dos estudos em andamento, assim que disponível.

### **5.3.3 QUALIDADE: DADOS ADICIONAIS**

Finalizando o corpo de dados do Módulo 3 do CTD, estão as seções 3.2.A e 3.2.R, que se referem aos Apêndices e Informação Regional, respectivamente.

Pode haver ocasiões em que é apropriado repetir informações em apêndice. Os itens que compõem a seção 3.2.A – Apêndices estão relacionados no Quadro 13. A Anvisa não estabelece

seção específica para reapresentação de informações, estas devem ser apresentadas de acordo com as seções pertinentes percorridas neste trabalho.

O conteúdo da seção 3.2.R – Informação Regional não é harmonizado, portanto, os documentos, títulos e ordem, devem ser consistentes com os requerimentos relevantes da região. Qualquer informação adicional sobre a substância ativa e/ou medicamento deve ser providenciado nesta seção (ICH, 2002). Para o processo de pré-qualificação, a OMS estabelece a apresentação da documentação dos lotes, tanto para os lotes produzidos quanto os documentos mestre, além de sumário tabulado com os procedimentos analíticos e informação de validação, conforme descrito no Quadro 13.

**Quadro 13.** Descrição dos requisitos referentes às seções 3.2.A e 3.2.R do CTD.

|  |  |
|--|--|
| 3.2.A Apêndices  |  |
| 3.2.A.1 Instalações e Equipamentos                         | Aplicável para produtos biotecnológicos.   |
| 3.2.A.2 Avaliação de Segurança quanto à Agentes Adversos   | Deve incluir uma discussão sobre as medidas implementadas para controlar agentes endógenos e acidentais na produção, caso aplicável.   |
| 3.2.A.3 Novos Excipientes                                  | Conforme o critério adotado, o uso de excipientes novos pode não ser aceito por autoridade regulatória de grande rigor. Se forem aceitos novos excipientes, informações completas devem ser fornecidas na seção 3.2.P.4.6. |
| 3.2.R Informação Regional                                  |  |
| 3.2.R.1 Documentação de Produção                           |  |
| 3.2.R.1.1 Documentos de Produção Executados                | Cópias e tradução em inglês dos documentos dos lotes executados (lotes pilotos, estudos comparativos, dentre outros).  |
| 3.2.R.1.2 Documentos Mestre de Produção                    | Cópias dos documentos mestre de produção do produto acabado, para cada concentração proposta, lotes de tamanho comercial e site de fabricação.   |
| 3.2.R.2 Procedimentos Analíticos e Informação de Validação | Sumário dos procedimentos analíticos e informações de validação como apresentado na seção 2.3.R.2 do QOS (Módulo 2).   |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>13</sup>

O ponto em comum entre a seção 3.2.R do CTD e o relatório técnico da Anvisa refere-se à submissão de 1 (um) dossiê do lote, requisito descrito na seção sobre a fabricação do produto acabado, item IV a) da RDC 60/2014.

O Módulo 3 – Qualidade encerra-se com a seção 3.3 - Referências Bibliográficas onde, como próprio nome sugere, devem ser incluídas as referências à literatura científica relativa ao IFA e ao produto acabado.

<sup>13</sup> Elaborado a partir de WHO (2014b).

#### 5.4 PARTE RELACIONADA À SEGURANÇA E EFICÁCIA

Os dados de segurança e eficácia de um medicamento constituem uma das partes cruciais do dossiê do produto, estando relacionados, principalmente, aos estudos não clínicos (pré-clínicos) e clínicos. Os requisitos não clínicos e clínicos da OMS estão descritos nos Módulos 4 e 5, conforme descrito no Quadro 14, enquanto que no Quadro 15 estão citados os requisitos da Anvisa.

**Quadro 14.** Descrição das seções dos Módulos 4 e 5 do CTD.

|  |   |
|--|---|
| Módulo 4 – Não Clínico                         |   |
| 4.1 Tabela de Conteúdo do Módulo 4             |   |
| 4.2 Relatório dos Estudos                      |   |
| 4.3 Referências Bibliográficas                 |   |
| Módulo 5 – Clínico                             |   |
| 5.1 Tabela de Conteúdo do Módulo 5             |   |
| 5.2 Lista Tabular de Todos os Estudos Clínicos |   |
| 5.3 Relatórios dos Estudos Clínicos            | 5.3.1 Relatórios de Estudos Biofarmacêuticos                                  |
|  | 5.3.2 Relatórios dos Estudos Farmacocinéticos Utilizando Biomateriais Humanos |
|  | 5.3.3 Relatórios dos Estudos Farmacocinéticos em Humanos                      |
|  | 5.3.4 Relatórios dos Estudos Farmacodinâmicos em Humanos                      |
|  | 5.3.5 Relatórios dos Estudos de Eficácia e Segurança                          |
|  | 5.3.6 Relatórios de Experiência Pós-Marketing                                 |
|  | 5.3.7 Formulários de Caso/Listagens Individuais dos Pacientes                 |
| 5.4 Referências Bibliográficas                 |   |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>14</sup>

**Quadro 15.** Requisitos da Seção III (Do Registro de Nova Associação em Dose Fixa) exigidos para registro de medicamento novo na Anvisa.

|  |  |
|--|--|
| Seção III – Do Registro de Nova Associação em Dose Fixa                  |  |
| I – Justificativa Técnica da Racionalidade da Associação                 |  |
| II – Relatório de Segurança e Eficácia                                   | a) Ensaio Não Clínicos, quando aplicável<br>b) Ensaio Clínicos de Fase I e II, quando aplicável, e estudos de fase III para cada indicação terapêutica |
| III – Plano de Farmacovigilância Adequado à Nova Associação em Dose Fixa |  |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>15</sup>

<sup>14</sup> Elaborado a partir de WHO (2011c).

<sup>15</sup> Elaborado a partir de BRASIL (2014a).

A aplicabilidade de alguns requerimentos varia de acordo com os diferentes cenários existentes para uma associação, conforme apresentado no capítulo 5.2 – Parte Administrativa. Os requerimentos para os diferentes cenários encontram-se sumarizados no Quadro 16.

**Quadro 16.** Sumário de requerimentos para os diferentes cenários de associação.

| Requerimento                          | Cenário 1 | Cenário 2 | Cenário 3 | Cenário 4 |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Racional para a combinação            | Não usual | Não usual | ✓         | ✓         |
| Dados de biodisponibilidade           | Não usual | Não usual | Às vezes  | ✓         |
| Dados de bioequivalência              | ✓         | ✓         | Às vezes  | Às vezes  |
| Farmacologia e segurança não clínicos | Não usual | Não usual | Às vezes  | ✓         |
| Segurança e eficácia clínica          | Não usual | Não usual | ✓         | ✓         |
| Plano para farmacovigilância passiva  | ✓         | ✓         | ✓         | ✓         |
| Plano para farmacovigilância ativa    | Não usual | Não usual | ✓         | ✓         |

Fonte: Adaptado de WHO, 2005.

Em linhas gerais, para as associações os requisitos relacionados à parte não clínica e clínica são semelhantes entre a OMS e Anvisa, preocupando-se principalmente com os aspectos relacionados ao uso concomitante dos princípios ativos.

A justificativa da racionalidade da associação, requerido nos cenários 3 e 4, trata-se de uma argumentação o desenvolvimento do produto, incluindo considerações acerca das questões farmacocinéticas, farmacodinâmicas e terapêuticas, além das vantagens e desvantagens da associação (BRASIL, 2010).

Nos cenários 3 e 4, as possíveis interações farmacocinéticas entre os princípios ativos ainda não são conhecidas ou não estão bem estabelecidas. Nesses casos, estudos de biodisponibilidade relativa devem ser conduzidos para elucidar quaisquer interações farmacocinéticas entre os princípios ativos. Já os estudos de bioequivalência são sempre necessários quando os estudos clínicos apresentados para o registro da associação não foram realizados com a associação que será registrada. Evidência quanto à bioequivalência é requerida para os cenários 1 e 2 e às vezes para os cenários 3 e 4 (BRASIL, 2010; OLIVEIRA 2012).

Os estudos não clínicos, durante o desenvolvimento de uma associação, caracterizam o efeito do uso combinado dos ativos em observância aos aspectos farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos, identificando efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos da associação (BRASIL, 2013).

A necessidade e a extensão de estudos não clínicos com a associação são definidas de acordo com as características individuais dos princípios ativos, o potencial de interações entre esses ativos, as evidências científicas disponíveis tanto para a associação quanto para as monodrogas e na indicação terapêutica dessa associação. A avaliação desse conjunto de fatores torna-se decisório sobre o delineamento dos estudos não clínicos do produto ou sobre a dispensa de desenvolvimento dos mesmos (BRASIL, 2010; BRASIL, 2013).

Dados não clínicos normalmente não são requeridos nos cenários 1 e 2, contudo podem ser requeridos em algumas circunstâncias, por exemplo, quando a formulação possuir um ou mais excipientes cuja segurança não esteja bem estabelecida ou quando o perfil de impurezas da associação é significativamente diferente dos produtos contendo as monodrogas (WHO, 2005; BRASIL, 2013). No cenário 3, estudos não clínicos podem ser dispensados quando a associação de princípios ativos já tenha sido extensivamente utilizada em humanos, na faixa terapêutica que se pretende registrar, por um longo período e, possuir seu perfil de segurança estabelecido (WHO, 2005; BRASIL, 2010; OLIVEIRA 2012).

Para os casos em que não forem submetidos ensaios não clínicos, deve ser enviada justificativa técnica embasada em referências bibliográficas. No que diz respeito às novas identidades químicas, caso do cenário 4, a condução dos estudos não clínicos deve sempre ser necessária (WHO, 2005; BRASIL, 2010).

Quanto aos estudos clínicos, as associações do cenário 2, devido ao perfil de segurança e eficácia bem caracterizados por meio de evidência científica disponível na literatura, o relatório clínico apresentado pode ser baseado em dados da literatura. No cenário 3, onde a segurança e eficácia da combinação dos ativos ainda não foi estudada nas doses e indicações propostas ou não está estabelecido na literatura científica, deve ser conduzido estudo clínico de fase III, e eventualmente de fase II com a associação (WHO, 2005; BRASIL, 2010).

No caso do cenário 4, sempre será necessária a condução de estudos não clínicos e clínicos fase I, II e III.

Independente do enquadramento conforme os cenários, devem ser apresentados estudos clínicos Fase III, randomizados, controlados, referentes à associação para cada indicação terapêutica. Os estudos devem demonstrar que cada ativo contribui para o efeito da associação ou, nos casos em que um dos ativos potencializa o efeito do outro, essa superioridade da associação deve ser demonstrada, além de determinar que a combinação possui vantagem sobre os componentes ativos utilizados isoladamente em uma substancial população de pacientes (WHO, 2005; BRASIL, 2010; OLIVEIRA 2012).

Para os cenários 1 e 2, vigilância passiva (notificação espontânea) é usualmente aceitável. Adicionalmente, para os cenários 3 e 4, a vigilância ativa (prospectiva) deve ser considerada, especialmente quando há uma preocupação excepcional com a segurança.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O contexto e o momento do estudo mostraram-se propícios para a realização deste trabalho, tendo em vista que não há publicações recentes apresentando um panorama dos requisitos vigentes para registro de medicamentos novos junto à Anvisa, sobretudo em comparação aos requisitos solicitados no programa de pré-qualificação da OMS.

Os resultados evidenciaram que existe considerável concordância entre os requisitos da RDC nº 60/2014 publicada pela Anvisa e os guias disponibilizados pela OMS para pré-qualificação de medicamentos. Esta constatação demonstra que a regulamentação da Anvisa apresenta razoável grau de harmonização com os guias internacionais, portanto, a instituição como agência reguladora nacional de medicamentos tem se preocupado em manter normas semelhantes aos padrões internacionalmente reconhecidos por outras agências e organizações.

A convergência regulatória a qual a Anvisa busca se alinhar atua como um facilitador dos processos, pois uma vez que grande parte da documentação submetida para registro do medicamento pode ser utilizada para aplicação no programa de pré-qualificação de medicamentos da OMS, o processo torna-se mais ágil e menos suscetível a pendências durante as avaliações.

Apesar do processo de pré-qualificação ser mais extenso e rigoroso, a OMS conta com diversos guias e relatórios técnicos que auxiliam aos aplicantes com maiores detalhes na construção da documentação a ser submetida. A Anvisa por outro lado, conta basicamente com a RDC nº 60/2014 e suas atualizações para instruir os processos de registro. Por descrever de maneira sucinta, a legislação deixa alguns *gaps* que poderiam ser considerados como não exigência de critérios técnicos, entretanto tais informações podem ser apresentadas se consideradas relevantes pela empresa proponente. Basicamente todos os requisitos apresentados pela Anvisa possuem correspondência nos relatórios técnicos disponibilizados pela OMS.

Além da organização e apresentação que diferem em alguns pontos pelo fato da OMS adotar o formato do CTD para submissão, alguns requisitos determinados pela OMS não possuem equivalente nos requisitos estabelecidos pela Anvisa. Quanto aos princípios ativos, a Anvisa possui boa equivalência com os requisitos da OMS, observando-se apenas alguns pontos referente aos padrões de referência e sistema de embalagem que não estão claramente exigidos na RDC nº 60/2014. As principais discrepâncias observadas, referem-se à ausência de alguns

itens que são solicitados pela OMS, principalmente na parte do desenvolvimento farmacotécnico, controle de excipientes e produto acabado, e padrões de referência.

Visionando o processo de pré-qualificação da OMS, em virtude da sua importância e dos ganhos que tal certificação pode oferecer, ainda durante a etapa de desenvolvimento do produto, a empresa deve observar melhor estes pontos que não estão totalmente cobertos pela legislação de registro de medicamentos. Além disto, tendo em vista que o processo de pré-qualificação exige a apresentação de documentos e informações por parte dos fabricantes dos insumos, cabe à empresa manter uma boa relação com seus fornecedores visando o cumprimento de todos os requisitos relacionados à qualidade do seu produto.

O fato da Anvisa utilizar os principais guias internacionais para elaboração da regulamentação nacional sobre medicamentos corrobora a semelhança entre os requisitos e atua como um facilitador para aplicação no processo de pré-qualificação.

Observa-se que as perspectivas no ramo da regulamentação de medicamentos e todos os aspectos que envolvem sua produção e controle confluem para a harmonização dos critérios de qualidade, segurança e eficácia dos mesmos. Isto denota uma tendência ao crescente rigor por parte da agência reguladora nacional de medicamentos, uma vez que a Anvisa tem investido continuamente em capacitações e novas certificações que sejam internacionalmente reconhecidas.

Contudo, face aos dados apresentados, cabe reiterar que o processo de pré-qualificação da OMS ainda se revela mais detalhado e criterioso que o processo de registro de medicamentos novos da Anvisa. Portanto, percebe-se ainda há espaço para melhorias na regulamentação de medicamentos, sejam nos detalhes que devem ser minuciosamente estabelecidos ou nas informações que ainda não são requeridas.

Portanto, conclui-se que ao iniciar um novo projeto, não basta que as empresas busquem atender somente aos requisitos para registro de medicamentos da Anvisa com base na relação de proximidade técnica aos requisitos para o processo de pré-qualificação de medicamentos. Faz-se necessário, o desenvolvimento conjunto aos guias disponibilizados pela OMS, dessa forma, evita-se um posterior desperdício de recursos e sobretudo, aproveita-se a oportunidade de ter atestada internacionalmente a qualidade do produto pré-qualificado, além da ampliação do mercado de atuação.

## REFERÊNCIAS

AITH, F. M. A. et al. Regulação de medicamentos no Brasil: desafios no contexto do mundo globalizado. In: AITH, F. M. A.; DALLARI, S. G (Coord.). **Regulação de medicamentos no mundo globalizado**. São Paulo: Cepedisa, 2014. cap. 01.

ALVES, S. M. C. **Processo de participação da sociedade civil nas consultas públicas realizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (2000 – 2006)**. 2008. 236 f. Dissertação (Mestrado em Política Social) – Programa de Pós-Graduação em Política Social, Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

BRASIL. Congresso Nacional. **Lei Federal 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. Brasília: Congresso Nacional, 1976.

\_\_\_\_\_. Congresso Nacional. **Lei Federal nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília: Congresso Nacional, 1990.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Dispõe sobre a aprovação da Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

\_\_\_\_\_. Congresso Nacional. **Lei Federal 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. Brasília: Congresso Nacional, 1999.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cartilha de Vigilância Sanitária: cidadania e controle social**. 2. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2002.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Política vigente para a regulamentação de medicamentos no Brasil**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 08 de setembro de 2009**. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009a.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 71, de 22 de dezembro de 2009**. Estabelece regras para rotulagem de medicamentos. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009b.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para registro de novas associações em dose fixa**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 37, de 3 de agosto de 2011**. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Brasília, Ministério da Saúde, 2011.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos**. Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia. – GESEF. Versão 2. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada (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. Brasília, Ministério da Saúde, 2014a.

\_\_\_\_\_. **Governança & Qualidade Regulatória: o Programa de Boas Práticas Regulatórias da Anvisa**. Oficina Temática: Regulação de Produtos Nanotecnológicos de Interesse à Saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014b.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório de Atividades 2015 – Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2016a.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 61, de 03 de fevereiro de 2016**. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e dá outras providências. Brasília, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2016b.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas & Respostas. Assunto: Insumos Farmacêuticos Ativos**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2016c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Registro de Medicamentos**. Notícias. 2016d. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/registro-de-medicamentos/219201/pop\\_up?\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_languageId=pt\\_BR](http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/registro-de-medicamentos/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR)>. Acesso em: 15 abr. 2017.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas & Respostas: Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014**. Proposta Final de RDC. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2016e.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Institucional**. 2017a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/institucional>>. Acesso em: 15 abr. 2017.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regularização de Produtos**. Registro de Medicamentos Novos. 2017b. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-novos/registro>>. Acesso em: 24 maio 2017.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guias**. Saiba mais - Anvisa. 2017c. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/saiba-mais-guias>>. Acesso em: 03 jun. 2017.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regularização de empresas – Certificado de Boas Práticas de Fabricação**. 2017d. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/empresas/cbpf/informacoes-gerais>>. Acesso em: 03 jun. 2017.

CONDESSA, M. B. **A política atual para a regulação de medicamentos no Brasil**. 2008. 34 f. Monografia (Especialização em Farmacologia Básica e Clínica) - Curso de Especialização em Farmacologia Básica e Clínica, Centro Universitário Euro-americano, Unieuro, Brasília, 2008.

COSTA, E. A. Regulação e vigilância sanitária para proteção em saúde. In: VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. (Coord.). **A regulação sanitária de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013. cap. 01.

COSTA, E. A.; FERNANDES, T. M.; PIMENTA, T. S. A vigilância sanitária nas políticas de saúde no Brasil e a construção da identidade de seus trabalhadores (1976-1999). **Ciência & Saúde Coletiva**, 13 (Supl. 3), [S.l.], p. 995-1004, 2008.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Constituição da vigilância sanitária no Brasil. In: ROZENFELD, S. (Ed.). **Fundamentos da vigilância sanitária**. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2009. p. 15-40.

COUTO, M. V. L. **A pré-qualificação de medicamentos: análise comparativa entre as Boas Práticas de Fabricação da OMS e da ANVISA**. 2014. 176 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Programa de Pós-Graduação

em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2014.

DE SETA, M. H.; DAIN, S. Construção do Sistema Brasileiro de Vigilância Sanitária: argumentos para debate. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15 (Supl. 3), [S.l.], p. 3307-3317, 2010.

DELGADO, J. S. Regulação sanitária: atribuição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em prol da saúde pública. **Direito e Desenvolvimento**, João Pessoa, v. 6, n. 12, p. 107–119, 2015.

EDQM. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. **Background & legal framework**. Council of Europe. 2017. Disponível em: <<https://www.edqm.eu/en/certification-background-77.html>>. Acesso em: 31 maio 2017.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA. **Summary of product characteristics: what is it and what does it contain**. Apresentação em Draft. European Medicines Agency, 2013.

FEFER, E. Pharmaceutical legislation and regulation. In: EMBREY, M. (Ed.). **Managing access to medicines and health technologies**. Arlington, USA: Management Sciences for Health, 2012. cap. 06.

FERREIRA, C. F. et al. Organização Mundial da Saúde (OMS). **Sinus 2014: compartilhando responsabilidades na promoção da justiça**. Guia de estudos, [S.l.], 2014.

GOSTIN, L. O. General justification for public health regulation. **Public Health**, Washington, USA, v. 121, p. 829-834, 2007.

HORTA, M. P. Aspectos formais sobre o registro de medicamentos e os limites da atuação judicial. **Revista de Direito Sanitário**, São Paulo, v. 3, n. 3, p. 52–68, 2002.

ICH. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). **Organization of the Common Technical Document for the registration of Pharmaceutical for Human Use M4**. ICH, 2002.

KORNIS, G. E. M. et al. A regulação em saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 1077–1101, 2011.

LOUREIRO, V. L. R. **Licenciamento sanitário simplificado – uma alternativa para a “desburocratização” da legalização de estabelecimentos sob controle sanitário**. 2015. 41 f.

Monografia (Curso de Administração Pública) – Instituto de Ciências Humanas e Sociais, Universidade Federal Fluminense, Volta Redonda, 2015.

MAIA, C. S. **Inserção da vigilância sanitária na política de saúde brasileira.** 2012. 200 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Rio de Janeiro, 2012.

MAIA, C.; GUILHEM, D. A regulação sanitária brasileira como parte da política de saúde: lacunas e desafios. **Rev Panam Salud Publica**, [S.l.], v. 5, n. 39, p. 226-231, 2016.

MARQUES NETO, F. A. As agências como autoridades reguladoras independentes. In: \_\_\_\_\_. **Agências Reguladoras: instrumentos de fortalecimento do Estado.** São Paulo: Associação Brasileira de Agências de Regulação - ABAR, 2005. cap. 04.

MASSON, L. F. T. **O especialista em regulação e vigilância sanitária: competências técnicas e comportamentais.** 2007. 163 f. Dissertação (Mestrado Profissionalizante Concentração: Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Brasília, 2007.

MOREIRA, E. M. M.; COSTA, E. A. Avaliação de desempenho da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no modelo de contrato de gestão. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15 (Supl. 3), [S.l.], p. 3381-3391, 2010.

NOGUEIRA, R. P. As agências reguladoras da saúde e os direitos sociais. **Políticas Sociais – acompanhamento e análise.** Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada –IPEA, [S.l.], p. 101-105, 2002.

OLIVEIRA, B. V. S. **Novas associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos: uma análise sobre os estudos não clínicos e clínicos para o desenvolvimento e registro.** 2012. 163 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

OLIVEIRA, C. M.; CRUZ, M. M. Sistema de Vigilância em Saúde no Brasil: avanços e desafios. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 104, p. 255–267, 2015.

OLIVEIRA, J. C. M. **O fenômeno da pharmaceuticalização: limites da regulação sanitária.** 2013. 100 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **System for Evaluation of the National Regulatory Authorities for Medicines**. 2017. Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1615%3A2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&catid=1267%3Aquality-drug-regulation&Itemid=1179&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615%3A2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&catid=1267%3Aquality-drug-regulation&Itemid=1179&lang=en)>. Acesso em: 13 abr. 2017.

PIANETTI, G. A.; CÉSAR, I. C. Registro e autorização: atendimento aos requisitos mínimos de qualidade, eficácia e segurança. **OPAS/OMS – Representação Brasil**, Brasília, v. 1, n. 6, p. 1–8, 2016.

PIOVESAN, M. F. **A trajetória da implementação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (1999-2008)**. 2009. 173 f. Tese (Doutorado em Ciências na Área de Saúde Pública) Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2009.

REDIGUIERI, C. F. **Medicamentos novos e estudos de biodisponibilidade relativa**. Apresentação. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, [2007?].

REDIGUIERI, C. F.; DIAS, A. P.; GRADIM, M. M. Registro de Medicamentos Novos. In: VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. (Coord.). **A regulação sanitária de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013. cap. 02.

ROZENFELD, S. Regulação sanitária: inclusão e proteção à saúde. **Revista Visa em Saúde: sociedade, ciência & tecnologia**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 2-6, 2014.

RUMEL, D; CHINCHILLA, I. N.; NEVES, E. R. Z. Aspectos legislativos da regulação de medicamentos. **Revista de Direito Sanitário**, São Paulo, v. 7, n. 1/2/3, p. 183–194, 2006.

SAID, D. M. P. **Registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão**. 2004. 157 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Curso de Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004.

SANDRI, M. M. S.; DE SETA, M. H.; LUIZA, V. L. Autoridades reguladoras de medicamentos sul-americanas: uma análise a partir de regras organizacionais. **Rev Panam Salud Publica**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 34, p. 169–175, 2013.

SILVA, A. P. J.; TAGLIARI, P. O. P. Iniciativas de convergência regulatória em saúde nas Américas: histórico, evolução e novos desafios. **Rev Panam Salud Publica**, [S.l.], v. 5, n. 39, p. 281-287, 2016.

SILVA, G. H. T. **Performance regulatória: uma análise do Programa de Melhoria do Processo de regulamentação da Anvisa no contexto da atual Agenda de Reforma Regulatória no Brasil**. 2013. 291 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2013.

SILVA, M. M. **Regulação de medicamentos: uma aproximação às autoridades sul-americanas**. 2011. 91 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2011.

SOARES, M. L. C. et al. Eficiência regulatória: análise de sobrevivência aplicada a trajetória de registro de medicamentos genéricos. **Texto para Discussão**. Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada. Brasília: Livraria do IPEA, set. 2012.

SOUTO, A. **Processo de gestão na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa**. 2007. 191 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2007.

SOUZA, G. S. **Trabalho em vigilância sanitária: o controle sanitário da produção de medicamentos no Brasil**. 2007. 207 f. Tese (Saúde Pública) - Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2007.

SOUZA, G. S.; COSTA, E. A. Considerações teóricas e conceituais acerca do trabalho em vigilância sanitária, campo específico do trabalho em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15 (Supl. 3), [S.l.], p. 3329-3340, 2010.

STAHL, M. **The WHO Prequalification of Medicines Programme**. Workshop. Washington, USA: World Health Organization, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Constitution of the World Health Organization**. Geneva, World Health Organization, 1946.

\_\_\_\_\_. **Quality assurance of pharmaceuticals**. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1. Geneva, World Health Organization, 1997.

\_\_\_\_\_. **WHO Technical Report Series**, n. 929. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products, Annex 5. 2005.

\_\_\_\_\_. **WHO Technical Report Series**, n. 948. Guidelines on active pharmaceutical ingredient master file procedure, Annex 4. 2008.

\_\_\_\_\_. **WHO Prequalification of Medicines Programme.** WHO Drug Information Vol. 25, n. 3, 2011a.

\_\_\_\_\_. **WHO Technical Report Series,** n. 961. Procedure for prequalification of pharmaceutical products, Annex 10. 2011b.

\_\_\_\_\_. **WHO Technical Report Series,** n. 961. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished product, Annex 15. 2011c.

\_\_\_\_\_. **WHO Technical Report Series,** n. 970. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part, Annex 4. 2012.

\_\_\_\_\_. **Basic Documents.** Rights and obligations of associate members and other territories. 48. ed. Geneva, World Health Organization, 2014a.

\_\_\_\_\_. **WHO Technical Report Series,** n. 986. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished product: quality part, Annex 6. 2014b.

\_\_\_\_\_. **WHO Technical Report Series,** n. 992. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, Annex 7. 2015.

\_\_\_\_\_. **The Global Guardian of Public Health.** Geneva, World Health Organization, 2016.

\_\_\_\_\_. **About WHO. Who we are. What we do.** 2017a. Disponível em: <<http://www.who.int/about/en/>>. Acesso em: 04 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **About WHO. WHO regional offices.** 2017b. Disponível em: <<http://www.who.int/about/regions/en/>>. Acesso em: 04 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **About WHO. Governance of WHO.** 2017c. Disponível em: <<http://www.who.int/about/governance/en/>>. Acesso em: 04 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **Overview: history & mission.** Essential medicines and health products: prequalification of medicines. 2017d. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/en/>>. Acesso em: 06 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **Prequalification.** Programme. 2017e. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/en/>>. Acesso em: 06 dez. 2016.

\_\_\_\_\_. **Benefits of WHO Prequalification.** Essential medicines and health products: prequalification of medicines. 2017f. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/benefits-who-prequalification>>. Acesso em: 09 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **Prequalification procedures and fees.** Essential medicines and health products: prequalification of medicines. 2017g. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/prequalification-procedures-and-fees-0>>. Acesso em: 15 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **FPPs & APIs eligible for prequalification (“EOIs”).** Essential medicines and health products: prequalification of medicines. 2017h. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/products-eligible-prequalification>>. Acesso em: 16 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **Submission procedure – full assessment of a multisource (generic) FPP.** Essential medicines and health products: prequalification of medicines. 2017i. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/submission-procedure-expression-interest-eoi-full-assessment-multisource-generic-fpp>>. Acesso em: 16 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **Assessment.** Essential medicines and health products: prequalification of medicines. 2017j. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/assessment>>. Acesso em: 17 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **Inspections.** Essential medicines and health products: prequalification of medicines. 2017k. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/inspections-0>>. Acesso em: 17 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **Post-prequalification procedures.** Essential medicines and health products: prequalification of medicines. 2017l. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/post-prequalification>>. Acesso em: 19 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **Model certificate of a pharmaceutical product.** Essential medicines and health products. 2017lm. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/regulation\\_legislation/certification/modelcertificate/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/modelcertificate/en/)>. Acesso em: 31 maio 2017.

\_\_\_\_\_. **GMP questions and answers.** Essential medicines and health products. 2017n.  
Disponível em:  
<[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/gmp/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/gmp/en/)>. Acesso em:  
03 jun. 2017.

**APÊNDICE A** - Comparação dos itens sobre o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) entre o Módulo 3 do CTD e o relatório técnico da Anvisa.

|              | 3.2.S Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / CTD |   | I – Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / Anvisa |   |
|--------------|---|---|--|---|
|              | Item  | Descrição   | Item   | Descrição   |
| Nomenclatura | 3.2.S.1.1                                   | Nomenclatura do IFA, por exemplo:<br>- Nome Não Proprietário Internacional (INN);<br>- Nome compendial;<br>- Chemical Abstracts Service (CAS).  | a)   | Denominação Comum Brasileira (DCB)  |
| Estrutura    | 3.2.S.1.2                                   | Fórmula estrutural, incluindo estereoquímica absoluta e relativa, fórmula molecular e massa molecular relativa.   | b)   | Fórmula estrutural, incluindo estereoquímica absoluta e relativa, fórmula molecular e massa molecular relativa.   |
| Propriedades | 3.2.S.1.3                                   | Propriedades físico-químicas relevantes (descrição física, solubilidade, perfil quantitativo de solubilidade em pH aquoso, polimorfismo, tamanho de partícula.                                      | c)   | Forma física, relação estequiométrica entre forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula, pKa.  |
| Fabricante   | 3.2.S.2.1                                   | Nome, endereço e responsabilidade de cada fabricante, incluindo contratados, e cada local de fabricação ou teste.   | d)   | Nome do fabricante com endereço e documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA.  |
|              | 3.2.S.2.2                                   | Descrição do processo de fabricação e controle, por exemplo, fluxograma do processo. Narrativa da sequência do processo.  | e)   | Fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica. |
|              | 3.2.S.2.3                                   | Identificação de cada material utilizado na fabricação do IFA, com informações sobre a qualidade e controle destes materiais.   |  |   |
|              | 3.2.S.2.4                                   | Testes e critério de aceitação executados em etapas críticas do processo identificadas no fluxo do processo. Informação sobre a qualidade e controle de intermediários isolados durante o processo. |  |   |

|                       | 3.2.S Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / CTD |   | I – Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / Anvisa |  |
|-----------------------|---|---|--|--|
|                       | Item  | Descrição   | Item   | Descrição  |
|                       | 3.2.S.2.5                                   | Estudos do processo de validação e/ou avaliação.  |  |  |
| Fabricante            | 3.2.S.2.6                                   | Descrição e discussão das mudanças significativas do processo de manufatura e/ou do local de manufatura do IFA usados na produção dos lotes de biodisponibilidade comparativa ou Bioisenção, aumento de escala, piloto, e se disponível, lotes em escala de produção. | -  | -  |
| Caracterização        | 3.2.S.3.1                                   | Confirmação da estrutura baseada na rota sintética e análises espectrais. Devem ser incluídas informações sobre potencial isomerismo, identificação da estereoquímica, ou potencial em formar polimorfos.   | f)   | Confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da molécula, e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial isomerismo estrutural e polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas. |
|                       | 3.2.S.3.2                                   | Informações sobre impurezas, incluindo identificação, qualificação e base para os critérios de aceitação.   |  |  |
| Controle de Qualidade | 3.2.S.4.1                                   | Especificação para os IFAs.   | g)   | Especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA.  |
|                       | 3.2.S.4.2                                   | Métodos analíticos usados para teste do IFA.  |  |  |
|                       | 3.2.S.4.3                                   | Informação sobre validação analítica, incluindo dados experimentais para procedimentos analíticos usados para teste do IFA.   |  |  |
|                       | 3.2.S.4.4                                   | Descrição dos lotes e resultados das análises dos lotes.  |  |  |
|                       | 3.2.S.4.5                                   | Justificativa para as especificações do IFA.  |  |  |

|                                    | 3.2.S Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / CTD |   | I – Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) / Anvisa |  |
|------------------------------------|---|---|--|--|
|                                    | Item  | Descrição   | Item   | Descrição  |
| Padrões de Referência ou Materiais | 3.2.S.5                                     | Informações sobre padrões de referência e materiais utilizados para teste do IFA.   | -  | -  |
| Sistema de Embalagem               | 3.2.S.6                                     | Descrição do sistema de embalagem, incluindo identificação dos materiais de cada componente da embalagem primária e suas especificações.  | -  | -  |
| Estabilidade                       | 3.2.S.7.1                                   | Tipos de estudos conduzidos, protocolos aplicados e sumário dos resultados dos estudos. Os resultados devem incluir estudos de degradação forçada e condições de stress, bem como conclusões a respeito das condições de estocagem e data de reteste ou prazo de validade, como apropriado. | h)   | Resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e material de embalagem. |
|                                    | 3.2.S.7.2                                   | Compromisso escrito, assumindo continuidade dos protocolos dos estudos de estabilidade e fornecimento dos dados dos estudos em andamento, assim que disponível.   |  |  |
|                                    | 3.2.S.7.3                                   | Resultados dos estudos de estabilidade apresentados em formato tabular, gráfico ou descritivo. Informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para geração dos dados e validação destes procedimentos devem ser incluídos.  |  |  |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>16</sup>

<sup>16</sup> Elaborado a partir de BRASIL (2014a) e WHO (2014b).

**APÊNDICE B** - Comparação dos requisitos referentes ao Produto Acabado entre o Módulo 3 do CTD e o relatório técnico da Anvisa.

|                                | 3.2.P Produto Acabado / CTD |  | Relatório Técnico / Anvisa |  |
|--------------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|--|
|                                | Item                        | Descrição  | Item                       | Descrição  |
| Descrição do Produto Acabado   | 3.2.P.1                     | Deve incluir descrição da forma farmacêutica, composição e função dos componentes, embalagem e forma de apresentação.  | III a)                     | Descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB).   |
|                                |                             |  | III b)                     | Informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções, incluindo os componentes da cápsula, e indicação das respectivas referências de especificações de qualidade. |
| Desenvolvimento Farmacotécnico | 3.2.P.2.1.1                 | Compatibilidade do IFA com os excipientes, entre IFA-IFA, no caso de associações, e como as características físico-químicas do IFA podem influenciar na performance do medicamento.  | II b)                      | Informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado.                         |
|                                | 3.2.P.2.1.2                 | Descrição de como a concentração e características dos excipientes podem influenciar na formulação em relação às suas respectivas funções.   | -                          | -  |
|                                | 3.2.P.2.2.1                 | Resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e uso propostos. Diferenças entre as formulações dos estudos de biodisponibilidade comparativa ou Bioisenção e a formulação industrial. | II a)                      | Resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como sistema de embalagem.  |
|                                | 3.2.P.2.2.2                 | Justificativa em caso excesso para compensar perdas durante o processo, incluindo etapa onde ocorre, motivos da  | II e)                      | Justificativa no caso de excesso de ativo.   |

|                                | 3.2.P Produto Acabado / CTD |   | Relatório Técnico / Anvisa |   |
|--------------------------------|-----------------------------|---|----------------------------|---|
|                                | Item                        | Descrição   | Item                       | Descrição   |
|                                |                             | perda e dados de análises de produtos de liberação.   |                            |   |
| Desenvolvimento Farmacotécnico | 3.2.P.2.2.3                 | Parâmetros relevantes para a performance da formulação, como pH, força iônica, dissolução, distribuição do tamanho de partícula, polimorfismo, propriedades reológicas, atividade biológica e/ou imunológica.                         | -                          | -   |
|                                | 3.2.P.2.3                   | Descrição da seleção e otimização do processo de fabricação, em particular, aspectos críticos.  | -                          | -   |
|                                | 3.2.P.2.4                   | Adequação do sistema de embalagem usado para armazenamento, transporte e uso do produto. Deve considerar escolha do material, proteção à luz e umidade, compatibilidade e segurança dos materiais.                                    | -                          | -   |
|                                | 3.2.P.2.5                   | Atributos microbiológicos, incluindo racional para não execução de testes de limites microbiológicos para produtos não estéreis e seleção e efetividade de sistemas de conservação em produtos contendo conservantes antimicrobianos. | II<br>d)                   | Dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado na formulação.   |
|                                | 3.2.P.2.6                   | Compatibilidade do produto com diluente de reconstituição ou dispositivo de dosagem.  | -                          | -   |
| Fabricação                     | 3.2.P.3.1                   | Nome, endereço e responsabilidade de cada fabricante, incluindo contratados, e cada local de fabricação ou teste.   | IV<br>b)                   | Nome e responsabilidade de cada fabricante incluindo terceirizados e cada local de fabricação proposto envolvido na produção e nos testes a serem |

|            | 3.2.P Produto Acabado / CTD   |  | Relatório Técnico / Anvisa   |  |
|------------|---|--|--|--|
|            | Item  | Descrição  | Item   | Descrição  |
|            |   |  |  | realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidades acelerado e de longa duração.   |
| Fabricação | 3.2.P.3.2   | Fórmula padrão do lote incluindo todos os componentes utilizados no processo de fabricação, quantidade por lote base, incluindo excesso e referência aos padrões de qualidade.                           | IV<br>d)   | Informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado, descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários.                    |
|            | 3.2.P.3.3   | Narrativa do processo de fabricação, incluindo embalagem, representando a sequência de etapas correspondentes e a escala de produção.  |  |  |
|            |   | Identificação dos parâmetros das etapas do processo, como tempo, temperatura ou pH.  |  |  |
|            | 3.2.P.3.4   | Fluxograma com as etapas do processo mostrando onde os materiais entram no processo, identificando etapas críticas e pontos de controle do processo, testes intermediários e controles do produto final. | IV<br>c)   | Fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controles do produto final. |
|            |   |  | Identificação dos equipamentos por tipo e capacidade de trabalho.  | IV<br>e)   |
| 3.2.P.3.4  | Testes e critérios de aceitação para etapas críticas do processo de fabricação, além de informações sobre a qualidade e controle de intermediários. | IV<br>f)   | Controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo. |  |

|                             | 3.2.P Produto Acabado / CTD |   | Relatório Técnico / Anvisa |   |
|-----------------------------|-----------------------------|---|----------------------------|---|
|                             | Item                        | Descrição   | Item                       | Descrição   |
|                             | 3.2.P.3.5                   | Descrição, documentação e resultados dos estudos de validação para etapas críticas ou ensaios críticos usados no processo de fabricação.  | IV g)                      | Relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusão.       |
| Controle de Excipientes     | 3.2.P.4.1                   | Especificações para excipientes.  | V a)                       | Especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento.  |
|                             | 3.2.P.4.2                   | Procedimentos analíticos usados para teste de excipientes.  |                            |   |
|                             | 3.2.P.4.3                   | Informação sobre validação analítica, incluindo dados experimentais, para procedimentos analíticos usados para teste de excipientes.  | -                          | -   |
|                             | 3.2.P.4.4                   | Justificativa para especificações propostas para os excipientes.  | -                          | -   |
|                             | 3.2.P.4.5                   | Informações quanto à agentes transmissíveis para excipientes de origem humana ou animal.  | V b)                       | Informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação vigente sobre Encefalopatia Espongiforme Transmissível.  |
|                             | 3.2.P.4.6                   | Detalhes de manufatura, caracterização e controles para excipientes usados pela primeira vez em uma formulação ou em uma nova rota de administração, com cruzamento de referências para suportar os dados de segurança. | II c)                      | Documentos com detalhes de fabricação, caracterização e controles com referências bibliográficas para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração. |
| Controle do Produto Acabado | 3.2.P.5.1                   | Especificações para o produto acabado.  | VI a)                      | Especificações, métodos analíticos e laudo de análise, acompanhados de referência bibliográfica, incluindo relatórios de validação de método analítico.   |
|                             | 3.2.P.5.2                   | Procedimentos analíticos usados para teste do produto acabado.  |                            |   |
|                             | 3.2.P.5.3                   | Informação sobre validação analítica, incluindo dados experimentais, para   |                            |   |

|                                    | 3.2.P Produto Acabado / CTD |  | Relatório Técnico / Anvisa |  |
|------------------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|--|
|                                    | Item                        | Descrição  | Item                       | Descrição  |
|                                    |                             | procedimentos analíticos usados para teste do produto acabado.   |                            |  |
|                                    | 3.2.P.5.4                   | Descrição dos lotes e resultados das análises dos lotes.   |                            |  |
| Controle do Produto Acabado        | 3.2.P.5.5                   | Informação sobre a caracterização de impurezas, no caso de não ter sido apresentada na seção 3.2.S.3.2 referente ao IFA.   | -                          | -  |
|                                    | 3.2.P.5.6                   | Justificativa para especificações propostas para o produto acabado.  | -                          | -  |
| Padrões de Referência ou Materiais | 3.2.P.6                     | Informação sobre padrões de referência ou materiais de referência utilizados para teste do produto acabado, no caso de não ter sido apresentada na seção 3.2.S.5 referente ao IFA.   | -                          | -  |
| Sistema de Embalagem               | 3.2.P.7                     | Descrição do sistema de embalagem, incluindo identidade dos materiais que constituem cada componente da embalagem primária e suas especificações. Breve descrição dos componentes não funcionais da embalagem secundária e informação adicional sobre os componentes funcionais da embalagem secundária. | VII a)                     | Descrição do material de embalagem.  |
|                                    |                             |  | VII b)                     | Relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem.   |
|                                    |                             |  | VIII                       | Descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas especificações.   |
|                                    |                             |  | IX                         | Descrição do material de constituição do acessório e suas especificações.  |
| Estabilidade                       | 3.2.P.8.1                   | Tipos de estudos conduzidos, protocolos utilizados e resultados sumarizados dos estudos. Deve incluir condições de armazenamento e prazo de validade, e se aplicável, condições de armazenamento e prazo de validade em uso.   | X a)                       | Relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados, incluindo conclusões com relação aos cuidados de conservação e prazo de validade. |
|                                    |                             |  | X b)                       | Resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados,   |

|              | 3.2.P Produto Acabado / CTD |  | Relatório Técnico / Anvisa  |   |
|--------------|-----------------------------|--|---|---|
|              | Item                        | Descrição  | Item  | Descrição   |
|              |                             |  |   | possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original. |
|              |                             |  | X<br>c) Resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para isenção do estudo. |   |
| Estabilidade | 3.2.P.8.2                   | Compromisso escrito, assumindo continuidade dos protocolos dos estudos de estabilidade e fornecimento dos dados dos estudos em andamento, assim que disponível.  | -   | -   |
|              | 3.2.P.8.3                   | Resultados dos estudos de estabilidade apresentados em formato tabular, gráfico ou descritivo. Informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para geração dos dados e validação destes procedimentos devem ser incluídos. | X<br>b)   | Vide descrição citada anteriormente.  |

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.<sup>17</sup>

<sup>17</sup> Elaborado a partir de BRASIL (2014a) e WHO (2014b).