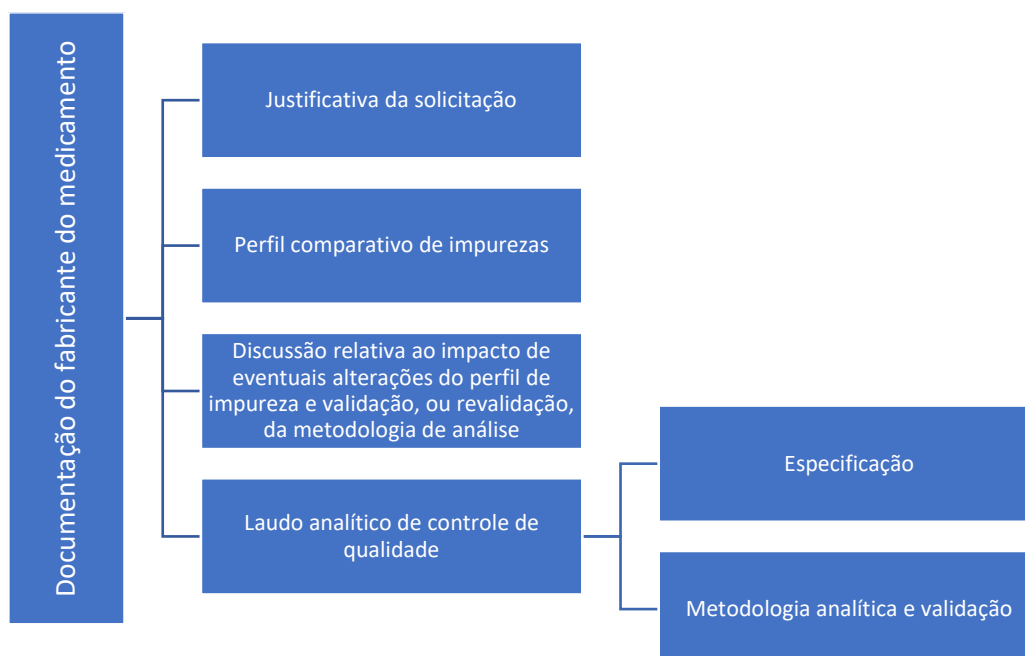


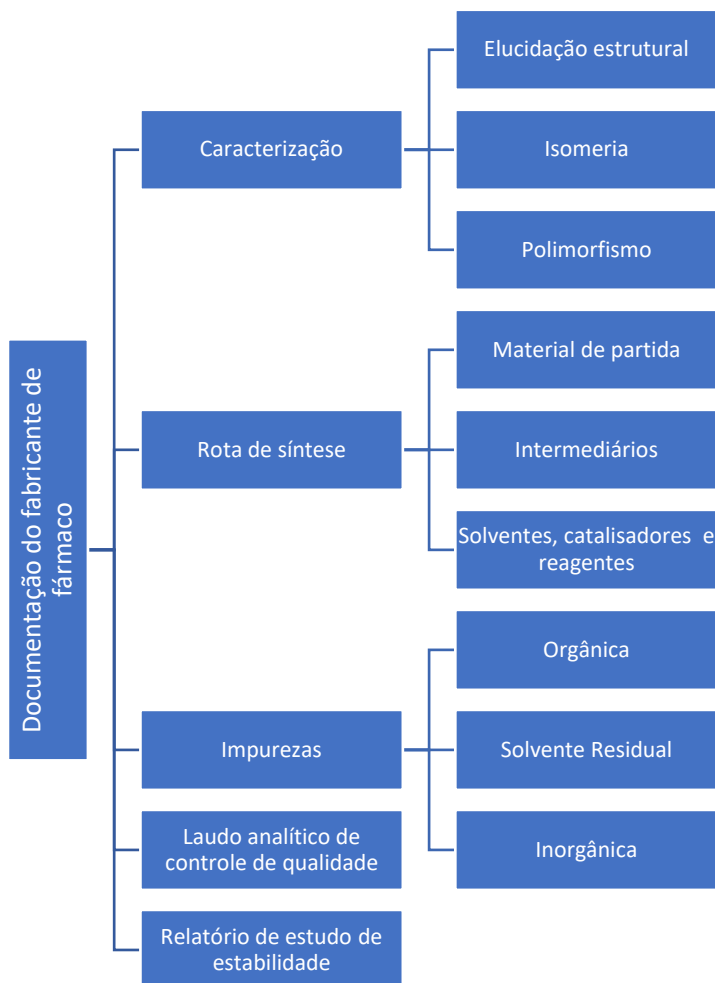
## INFORME: Principais Motivos de Exigência Envolvendo Mudanças Pós-Registro Relacionadas ao Fármaco

A Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (Gepre) tem como uma das competências analisar as petições de pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares, o que envolve um número crescente de assuntos e de peticionamentos ao longo dos anos. Com o intuito de aumentar a eficiência nas análises das petições de pós-registro de medicamentos sintéticos, a Gepre optou por racionalizar a análise das mudanças pós-registro relacionadas ao fármaco (para saber mais, [clique aqui](#)) peticionadas na vigência da RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009, como alteração ou inclusão da rota de síntese ou de local de fabricação do fármaco, corroborando ainda para o cumprimento dos prazos da Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016.

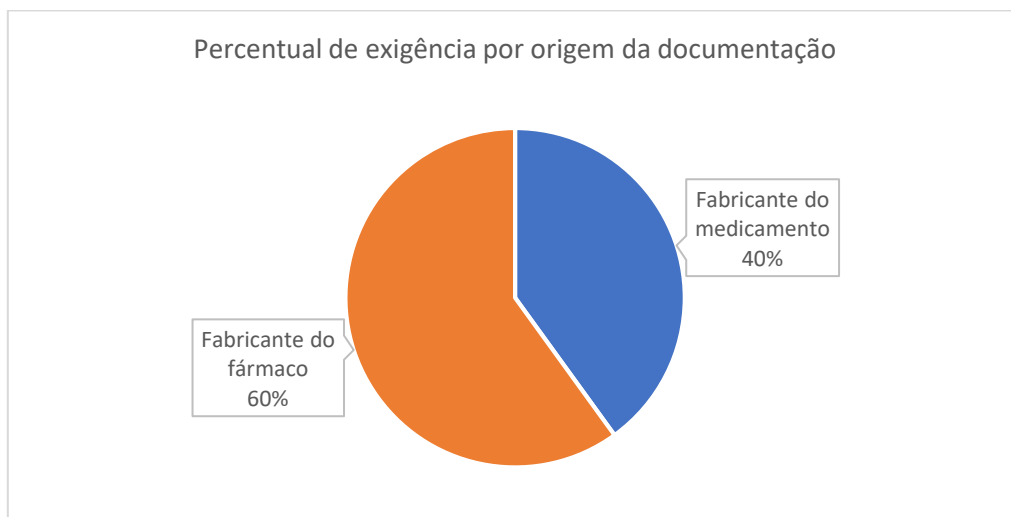
Ainda como parte da atividade e com caráter orientativo, foram consolidadas as exigências recentes sobre a documentação do fármaco que instrui as petições de mudanças de pós-registro relacionadas a esse assunto, a fim de se obter os principais motivos de solicitação de informações ou esclarecimentos decorrentes da análise dessas mudanças.

Assim, os itens de exigência foram reunidos e categorizados de acordo com a documentação a que se referiam e, em alguns casos, ainda de acordo com um tema específico objeto de exigência, conforme exposto abaixo:





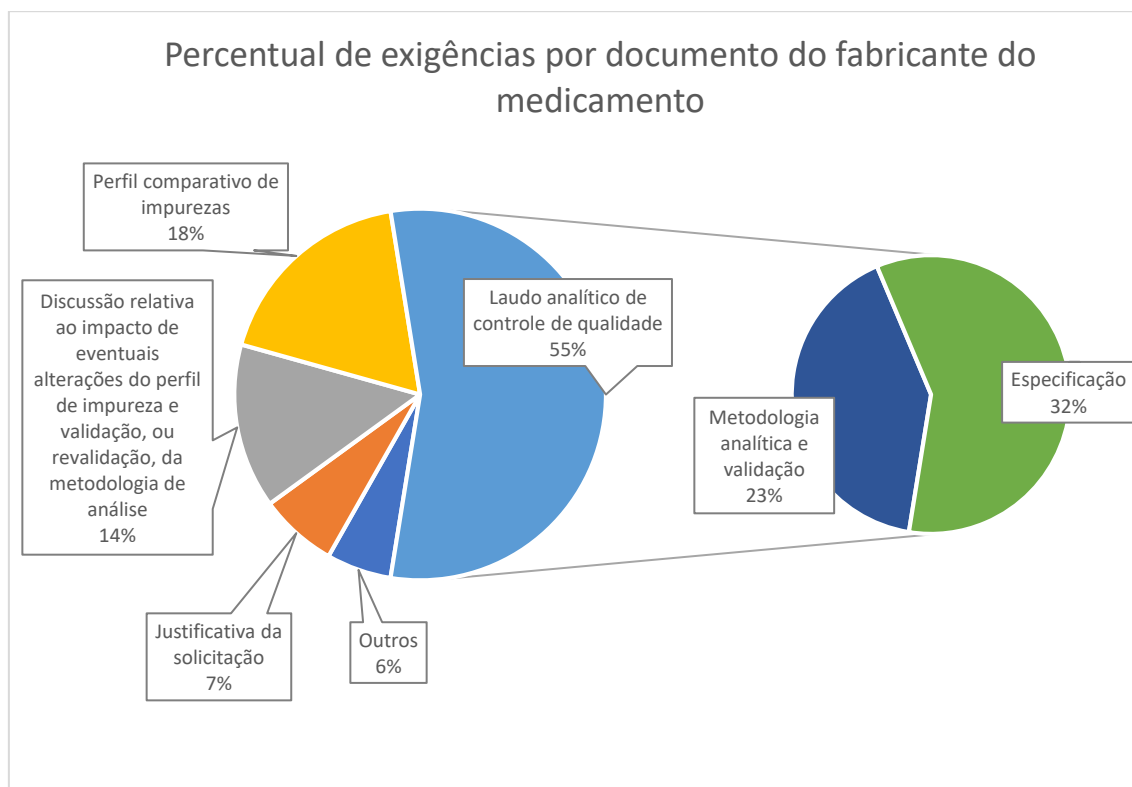
Primeiramente, os itens avaliados quanto à origem da documentação objeto de exigência, entre o fabricante do fármaco e o fabricante do medicamento, conforme abaixo:



A maioria das exigências são solicitações de informações ou esclarecimentos sobre a documentação oriunda do fabricante do fármaco, pois é ele o detentor de maior parte da documentação a ser submetida em mudanças pós-registro relacionadas ao fármaco. Ainda que com a menor parte da documentação, a documentação de origem do fabricante do

medicamento enseja percentual considerável de exigências. Vale salientar que, apesar dessa distinção, é o fabricante do medicamento o responsável pelo o envio de todos os documentos que compõem o peticionamento, independentemente da sua origem.

Analisando apenas as exigências relacionadas aos **documentos do fabricante do medicamento**, temos a seguinte distribuição:



A documentação com maior participação em itens de esclarecimento, com mais da metade da participação, foi o laudo analítico de controle de qualidade emitido pelo fabricante do medicamento. Nele que foram categorizadas as solicitações de informações e esclarecimentos acerca da especificação, validação e metodologia analítica dos testes de controle de qualidade do insumo farmacêutico ativo (IFA) do fabricante do medicamento.

As exigências mais recorrentes acerca de especificação do fabricante do medicamento para o IFA foram principalmente as relacionadas a solventes residuais, distribuição do tamanho de partícula, impurezas e ensaios microbiológicos. É importante observar que as especificações dos métodos analíticos para determinação das impurezas (orgânicas, inorgânicas, solventes residuais) devem ser coerentes com a avaliação realizada pela empresa no perfil comparativo de impurezas.

Por sua vez, as relacionadas à metodologia analítica e validação dizem respeito a realização da validação em desacordo com a RE nº 899, de 29 de maio de 2003, principalmente quanto a avaliação do parâmetro linearidade. Ainda no que se refere aos itens relativos à validação, é frequente a solicitação do relatório de validação do método analítico para a quantificação de solventes residuais no fármaco realizada pela empresa fabricante do medicamento, uma vez que na maioria dos casos a metodologia analítica é desenvolvida pela própria empresa.

Recomenda-se que a empresa avalie a especificação ideal para o IFA, frente às características exigidas pelo medicamento; que os testes sugeridos em legislação e não adotados tenham sua justificativa de ausência tecnicamente embasada; e que as validações sigam a normativa específica vigente. Essas inconsistências estão diretamente relacionadas às informações que irão constar no perfil comparativo de impurezas e discussão relativa ao impacto de eventuais alterações do perfil de impureza e validação, ou revalidação, da metodologia de análise (segundo e terceiro documentos em percentual de exigências).

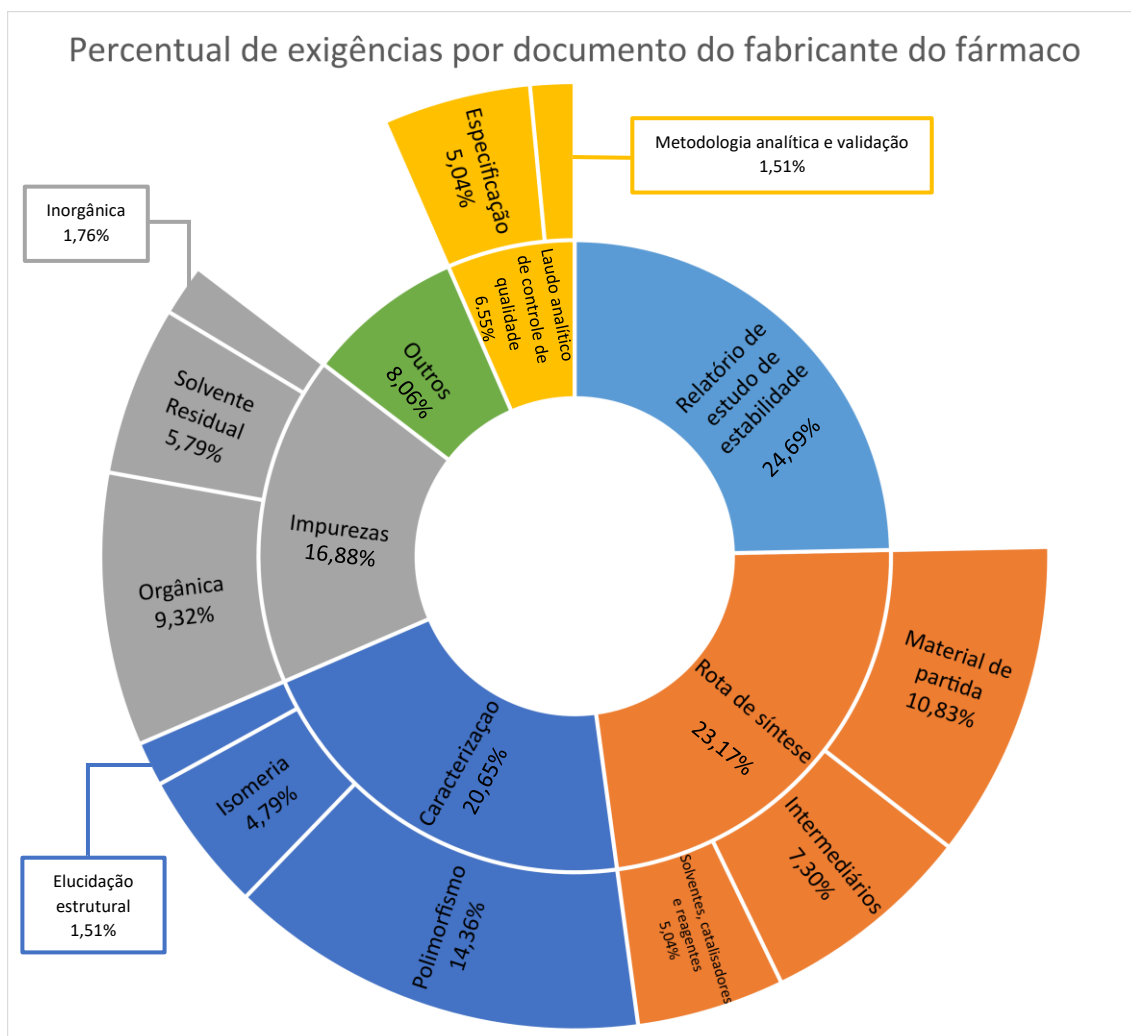
O perfil comparativo de impurezas não deve se ater apenas às impurezas orgânicas nem muito menos àquelas descritas em farmacopeias oficiais reconhecidas pela Anvisa. Recomenda-se que a empresa faça uma avaliação detalhada e comparativa das impurezas orgânicas e inorgânicas e solventes residuais dispostos na documentação do fabricante de fármaco aprovado e do proposto, acompanhada de resultados de testes de controle de qualidade que comprovem o racional descrito.

Após o perfil comparativo de impurezas completo, deve-se realizar a discussão relativa ao impacto de eventuais alterações do perfil de impureza e validação, ou revalidação, da metodologia de análise, ou seja, deve-se avaliar a compatibilidade das especificações e metodologias analíticas do fabricante do medicamento frente aos resultados do perfil comparativo de impurezas. Nesse sentido, espera-se que a empresa avalie se os métodos analíticos adotados para a determinação das impurezas são capazes de detectar qualquer impureza potencial que possa estar presente no fármaco, seja impureza de síntese ou produto de degradação.

Apesar da justificativa da solicitação possuir uma menor participação em itens de exigência, ela é determinante para as provas discutidas acima (perfil comparativo de impurezas e discussão relativa ao impacto de eventuais alterações do perfil de impureza e validação, ou revalidação, da metodologia de análise). Nela, a empresa deve mostrar coerência entre o assunto da petição, o que é solicitado e a documentação apresentada no peticionamento.

Dentre os outros motivos de questionamento, vale apenas destacar aqueles relacionados ao registro do IFA. A empresa deve observar os prazos e verificar se o fármaco objeto da mudança pós-registro está nas listas das instruções normativas (IN nº 15, de 17 de novembro de 2009, e IN nº 03, de 28 de junho de 2013) que dispõem sobre o cronograma e as prioridades para a primeira e a segunda etapas da implantação do registro de IFA nos termos da RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009.

Voltando-se agora apenas para as exigências sobre os **documentos do fabricante do fármaco**, obteve-se a seguinte distribuição:



O relatório de estudo de estabilidade do fármaco responde por pouco mais de um quarto dos esclarecimentos e é o documento com maior percentual de exigências. Em sua grande maioria, as solicitações são para a apresentação da continuidade do estudo, com resultados mais recentes e que comprovem a data de reteste ou o prazo de validade do IFA. Uma parte menor, mas não menos importante, diz respeito às condições climáticas em que os estudos foram conduzidos ou à ausência de testes sem a devida justificativa, divergindo do preconizado pela RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012.

Quanto às condições climáticas do estudo de estabilidade do IFA a ser apresentado para fins de pós-registro do IFA, deve a empresa observar o estabelecido na Orientação de Serviço nº 02/2013-GGMED/ANVISA, de 01 de fevereiro de 2013.

Recomenda-se que as empresas enviem os estudos de estabilidade completos que assegurem o prazo de validade ou que promovam sua atualização assim que os mesmos estiverem concluídos. Deve-se obedecer às recomendações vigentes quanto as condições do estudo de estabilidade, a fim de se obter dados confiáveis de estabilidade.

A documentação relacionada à rota de síntese aparece como segunda demandante de exigências, com pouco menos de um quarto do percentual. As exigências são relacionadas principalmente à definição de material de partida, o que acarreta no envio de uma rota

incompleta – sem os demais intermediários, solventes, reagentes e catalisadores – e impossibilita uma avaliação dos demais documentos do IFA por completo.

Atenção especial deve ser dada a Nota Técnica nº 06-001/2015 – COISC/GGINP/SUINP/ANVISA - COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA, de 8 de dezembro de 2015, quanto à observância do conceito de material de partida, assim como dos critérios utilizados pelo fabricante do fármaco para sua definição. Ademais, é a partir do estabelecimento do material de partida da rota de síntese que são identificados todos os fabricantes envolvidos no processo até a obtenção do IFA final, inclusive de produtos intermediários.

Algumas exigências são ainda para solicitações de informações ou esclarecimentos sobre divergências de informações dos intermediários de síntese e os solventes utilizados na documentação apresentada, que por vezes são evidenciados em algum documento (por exemplo, rota de síntese), mas não em outros (por exemplo, especificação ou lista de materiais), sem a devida discussão ou justificativa.

Em seguida, com participação de pouco mais de 20%, está a documentação relacionada a caracterização do fármaco objeto do peticionamento, principalmente no que diz respeito a comprovação da forma polimórfica com discussão dos resultados apresentados. Recomenda-se que se enviem levantamentos bibliográficos e estudos atualizados sobre as formas polimórficas existentes e discuta os métodos analíticos apropriados para a sua determinação. Para os fármacos que apresentem isomeria, devem ser providas informações como: os procedimentos adotados para controle das formas isoméricas; o controle da formação dos isômeros conforme rota de síntese; e a proporção de isômeros obtida no produto final.

Com uma participação bem menor que os outros três citados anteriormente, mas ainda relevante, está a documentação que discrimina as impurezas. As solicitações de informação ou de esclarecimento são sobre as impurezas potenciais e específicas de síntese. Nesse sentido, é interessante que seja identificada a origem (material de síntese, intermediário, subproduto, dentre outros) e descrita a eliminação das impurezas de síntese. As informações a respeito da ausência do monitoramento de alguns solventes residuais e acerca dos produtos de degradação que podem surgir durante o prazo de validade do fármaco também devem ser fornecidas. Recomenda-se que as empresas não enviem apenas informações acerca de impurezas farmacopeicas, mas também de impurezas específicas para o seu processo de síntese.

Em menor proporção estão as exigências relativas ao laudo analítico de controle de qualidade, sendo que as insuficiências e divergências observadas são comuns às anteriormente mencionadas para o laudo analítico de controle de qualidade do fabricante do medicamento.

Dentre os outros motivos de exigência observados com menor frequência, estão algumas solicitações de esclarecimentos quanto à versão ou ao emissor do documento representativo da documentação técnica do fármaco, denominado comumente como DMF (*Drug Master File*).

A partir do exposto acima, percebe-se que as informações de alguns documentos que compõem o peticionamento de mudanças pós-registro relacionadas ao fármaco mostraram maior recorrência de exigências e, por isso, merecem maior atenção por parte dos provedores dessas informações, como, por exemplo: o laudo analítico de controle de qualidade do fármaco por parte do fabricante do medicamento (abrangendo informações das especificações e das metodologias analíticas e suas validações para IFA) e o relatório de estudo de estabilidade, a

rota de síntese e a caracterização do IFA por parte do fabricante do fármaco (principalmente assuntos como zona climática, material de partida e polimorfismo).

Sabe-se que a normativa que discorre sobre todos esses temas está fragmentada em diversos instrumentos, porém busca-se, por meio deste Informe, promover um maior entendimento acerca da informação que compõe a documentação do peticionamento e, por consequência, uma redução do número de notificações de exigência, do tempo de análise e do número de indeferimentos.

Recomenda-se ainda que as empresas mantenham a documentação peticionada completa e atualizada, de acordo com as orientações vigentes, e que assim se evite a utilização de exigência para esse fim, contribuindo para uma maior agilidade na análise do pós-registro. Uma das formas de complementar essa documentação, seria por meio do *Aditamento*, desde que respeitada a sua finalidade, conforme definição preconizada no inciso I do Art. 2º da RDC nº 204, de 6 de julho de 2005, e o exposto no parágrafo único do mesmo artigo:

*I - Aditamento - toda e qualquer complementação ao processo, não exigida formalmente, que se limita ao aprimoramento do conhecimento do objeto do processo, não resultando em manifestação diversa da peticionada;*

*(...)*

*Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.*

Desse modo, viemos por meio deste dar publicidade e transparência a essa medida que visa agregar maior eficiência nas análises das petições de pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares, a fim de permitir o acesso a medicamentos com qualidade e buscando a proteção e promoção da saúde da população.

Brasília, 08/08/2017.

**Gerência de Avaliação de Tecnologia de  
Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos**

**Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**