

Quality by Design – Aspectos regulatórios



- •Panorama registro de medicamentos RDC 200/2017
- Panorama mudanças pós-registro em medicamentos RDC
 73/2016
- Necessidades para avaliação de processos por QbD
- Próximos passos



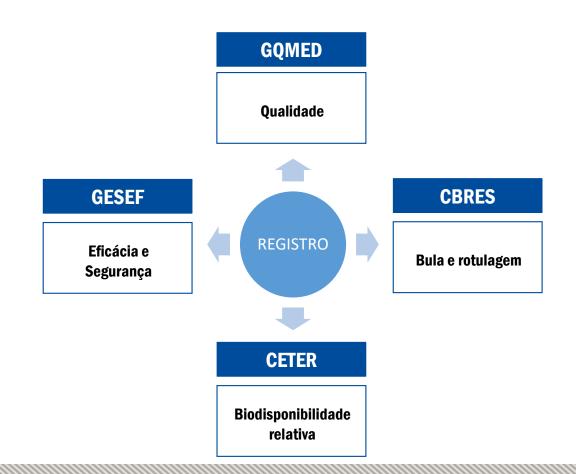


- Panorama registro de medicamentos RDC 200/2017
- Panorama mudanças pós-registro em medicamentos RDC
 73/2016
- Necessidades para avaliação de processos por QbD
- Próximos passos





Registro de medicamentos sintéticos







Componentes da análise do registro (sintéticos)

REQUISITOS TÉCNICOS

81 requisitos exigidos na submissão

1

Documentos e Certificados 2

IFA

3

Excipientes

4

Material de Embalagem 5

Desenvolvimento da formulação

6

Processo de Fabricação 7

Controle de Qualidade

8

Validações

9

Estabilidade

10

Equivalência Farmacêutica 11

Bioisenção/ Biodisponibilidade 12

Bula e Rotulagem





DOCUMENTOS E CERTIFICADOS

- CBPF
- Comprovação de registro no país de origem
- Declaração sobre EET para excipientes de origem animal

2

IFA

- Material de partida
- Rota de síntese
- Impurezas elementares, orgânicas e produtos de degradação.
- Solventes residuais
- Caracterização física (polimorfismo, enantiomerismo, diâmetro de partícula, solubilidade, etc...)
- Controle de qualidade.

3

EXCIPIENTES

- Impacto na bioisenção
- Segurança na via de administração ou no uso inovador
- Controle de qualidade





4

MATERIAL DE EMBALAGEM

- Correspondência com o processo produtivo e estudos de estabilidade
- Controle de qualidade
- Extraíveis e lixiviáveis

5

DESENVOLVIMENTO DA FORMULAÇÃO

- Composição qualitativa e quantitativa.
- Avaliação funcional dos ingredientes.
- Justificativa das especificações
- Sistema conservante
- Desenvolvimento do método de dissolução.
- Compatibilidade
- Perfil de degradação

6

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

- Avaliação de cada operação unitária e seus controles vinculados.
- Instruções de fabricação e embalagem.
- Certificados de análise para insumos e produtos.
- Validação de Processo.





7

CONTROLE DE QUALIDADE

- Métodos analíticos utilizados para IFAs, excipientes, materiais de embalagem e produtos acabados.
- Atendimento aos requisitos mínimos das farmacopeias
- Atendimento às necessidades dos processos vinculados
- Segurança das especificações (impurezas, faixas de aceitação)

8

VALIDAÇÕES

 Verificação das transferências e validações relacionadas (adequabilidade de todos os métodos analíticos utilizados) 9

ESTABILIDADE

- Estabilidade do IFA.
- Estabilidade do Produto Acabado.
- Fotoestabilidade.
- Estabilidade pós preparação para uso.
- Estabilidade em uso.





10 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA (genéricos e similares)

- Habilitação do centro
- Correspondência com o biolote
- Metodologia de teste (Farmacopeia x Desenvolvimento Interno)
- Comparação dos requisitos de qualidade e administração
- Perfil de dissolução comparativo.

BIOISENÇÃO/
DISPONIBILDIADE (genéricos e similares) ou ESTUDOS CLÍNICOS (medicamentos novos)

- Aprovação do desenho.
- Avaliação da etapa clínica.
- Avaliação da etapa analítica.
- Avaliação da etapa estatística.

12

BULA E ROTULAGEM

- Correspondência da bula com o referência.
- Dados próprios de formulação, conservação, locais de fabricação e cuidados ao uso.
- Layout do rótulo.





- A Agência não tem recebido processos com desenvolvimento total por QbD ("full")
- Em geral: processos que utilizam a "filosofia" de QbD em algumas partes (ex. como justificativa para estratégia de controle)
- Necessidade de alinhar quais dados são esperados no registro, bem como o que é analisado e com que profundidade
- Provas a serem impactadas: produção, estratégia de controle, estabilidade





- Necessidade de implementação dos guias ICH Q8-10
- Tradução e ajuste ao modelo regulatório no Brasil
- Termos com dificuldade de tradução / interpretação (Design space, QTPP, etc.)
- Treinamento realizado sobre guias Q8-10
- Dificuldade na aplicação a medicamentos genéricos
- Interação inspeção vs. registro





- •Panorama registro de medicamentos RDC 200/2017
- Panorama mudanças pós-registro em medicamentos RDC
 73/2016
- Necessidades para avaliação de processos por QbD
- Próximos passos





Pós-registro de medicamentos - classificação

Implementação imediata

Mudanças de menor risco

Aplicação imediatamente após finalizar testes e protocolar na ANVISA

Aguarda análise

Mudanças de maior risco

Aplicação somente após aprovação da ANVISA





Pós-registro de medicamentos – definição

CARACTERÍSTICAS AVERBADAS NO REGISTRO

Métodos de análise

Prazo de validade

Local de fabricação

Excipientes

Processo de produção

Etc...

Mudança de excipientes

Mudança pósregistro



Pós-registro de medicamentos – requisitos

Requisitos de registro para a parte que está sendo modificada

- Ex. Novo método de análise e sua validação;
- Ex. Novo dossier de produção

Testes comparativos (in vitro ou in vivo) para assegurar que eficácia e segurança são mantidas

- In vitro: perfil de dissolução comparativo
- In vivo: estudo de bioequivalência

Avaliação técnica

- Justificativa da mudança
- PATE





Pós-registro de medicamentos – Mudanças

1 - IFA

- Local de fabricação (maior e menor);
- Produção (maior e menor)

2- Especificações e método

- Ampliação e restrição de limites
- Menor e major de método analítico
- Inclusão e exclusão de teste
- Método do fabricante do IFA

3- Controle de qualidade de excipientes

4- Composição

- Sulco
- Menor e maior para várias formas farmacêuticas
- Alteração de sabor





Pós-registro de medicamentos – Mudanças

5 – Local de fabricação

- Menores e maiores para diferentes tipos de produto
- Local de CO

6- Produção

- Menor e maior de processo
- Menor e maior de equipamento
- Menor e maior de tamanho de lote

7- Embalagem

- Novo tipo
- Menor e maior de forma e dimensões
- Menor e maior de composição
- Menor e maior de embalagem secundária
- Material inerte, diluente, acessório
- CQ de embalagem

8- Nova apresentação comercial





Pós-registro de medicamentos – Mudanças

9 – Prazo de validade e cuidados de conservação

- Ampliação e redução do prazo de validade
- Alteração dos cuidados de conservação
- Mudança de cuidado de conservação adicional

10 – Nova concentração

• Documentação de registro

11- Mudanças relacionadas a eficácia e segurança

- Posologia
- Ampliação de uso
- Nova via de administração
- Nova indicação terapêutica

12- Cancelamentos, exclusões e nome comercial

- Cancelamento de registro da apresentação / do produto
- Mudança de nome comercial
- Exclusão de local de fabricação.





Pós-registro de medicamentos - orientações

Manual do PATE

Como preencher

Diferentes tipos

P&R pós-registro

Dúvidas técnicas gerais

Separado por sessões





Pós-registro e QbD

Essencial a implementação do Q12

Impacto no enquadramento regulatório

Dificuldade de aplicação a produtos antigos

Agências em geral tem dificuldade em lidar com carga de trabalho de pósregistro





Pós-registro e QbD

Prioridade: mudanças de método (60-70% das mudanças pós-registro) (Q14? Analytical QbD?)

Inspeção vs. Registro: quem faz o que e como?

Treinamento revisores e inspetores

Nível de exigência e de conferência do revisor



- •Panorama registro de medicamentos RDC 200/2017
- Panorama mudanças pós-registro em medicamentos RDC
 73/2016
- Necessidades para avaliação de processos por QbD
- Próximos passos





Necessidades para QbD

Revisão regulatória

RDC 73/2016

RDC 166/2016

RDC 200/2017

Análise de impacto, diálogo

Entendimentos internos

Profundidade da análise

Dados esperados

Alinhamento entre os revisores

Procedimento

Produtividade

Necessidade de treinamento

Interação inspetor / revisor

Previsibilidade

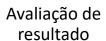


- Panorama registro de medicamentos RDC 200/2017
- Panorama mudanças pós-registro em medicamentos RDC
 73/2016
- Necessidades para avaliação de processos por QbD
- Próximos passos





Próximos passos





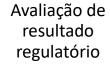
Revisão de fluxos internos



Discussão com o setor produtivo



Treinamento e aplicação





Implementação Q12



Levantamento das necessidades de revisão de norma



Implementação ICH Q8-10





- Revisão da RDC 73/2016 (mudanças do tipo 2 CP 812/2020)
- Revisão profunda da RDC 200/2017 e RDC 73/2016 adoção de CTD, implementação do guia Q12
- CP 812/2020 aguardando retorno de vistas
- Revisão RDC 200 e RDC 73 GT em andamento, apresentação de CP no final de 2020 norma para 2021
- •Fundamental revisão das normas para utilização do Q12 e dos conceitos de QbD de forma mais ampla





Obrigado

Raphael Sanches Pereira

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200 CEP: 71205-050 Brasília - DF

> www.anvisa.gov.br www.twitter.com/anvisa_oficial Anvisa Atende: 0800-642-9782

> > ouvidoria@anvisa.gov.br