

Qualidade por concepção: uma nova abordagem para acelerar o desenvolvimento tecnológico e inovação na área da saúde

Quality by design: A new approach to accelerate the technological development in health

RESUMO

Camila Guindalini^{1,*}

Martha Maria de Oliveira¹

O presente artigo pretende apresentar um modelo de gestão de qualidade sistemático e proativo, baseado no rigor científico e em análise e gerenciamento de risco, conhecido como Quality by Design (QbD) ou Qualidade por Concepção (QpC). Desde 2012, as agências reguladoras dos Estados Unidos e União Europeia têm sugerido a aplicação das diretrizes da QpC para o desenvolvimento de processos e produtos. No Brasil, a nova abordagem tem recebido atenção crescente da comunidade farmacêutica/biotecnológica, assim como da Anvisa, e é vista hoje como uma iniciativa regulatória global que visa garantir o desenvolvimento racional dos produtos, reduzindo o tempo de disponibilização ao mercado, incrementando a elaboração de protocolos clínicos, controlando os custos e aumentando as chances de sucesso do setor farmacêutico. Nesse contexto, a adoção dos princípios da QpC pretende agregar valor à política de qualidade já existente nas organizações, propiciando não apenas mais agilidade e assertividade, como também mais confiança nos novos produtos desenvolvidos.

PALAVRAS-CHAVE: Gestão da Qualidade; Qualidade por Concepção; Inovação, Pesquisa e Desenvolvimento; Vigilância em Saúde

ABSTRACT

This article seeks to present a systematic and proactive quality management model based on scientific rigor, as well as on analysis and risk management, known as Quality by Design (QbD). Since 2012, regulatory agencies from the United States and the European Union have pressed the manufactures to speed the adoption of QbD principles for processes and products development. In Brazil, the new approach has received increasing attention from the pharmaceutical/biotechnological community, as well as from Anvisa, and it is now seen as a global regulatory initiative to assure the rational development of products, reducing the lead and launch time to market, incrementing the elaboration of clinical protocols, controlling costs and increasing success chances of the pharmaceutical sector. In this context, the adoption of the QbD concepts aims to add value to existing quality policies in organizations, providing not only more agility and assertiveness, but also more confidence in the new developed products.

¹ Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

KEYWORDS: Quality Management; Quality by Design; Innovation, Research and Development; Health Surveillance

* E-mail: cguindalini@cdts.fiocruz.br

Recebido: 03 nov 2016

Aprovado: 14 fev 2017



INTRODUÇÃO

Concomitantemente ao desenvolvimento econômico, os avanços científicos e tecnológicos têm trazido inúmeros benefícios para a saúde humana, com impactos diretos na expectativa e na qualidade de vida da população. Em um cenário mais recente, tem-se observado uma revolução no processo de desenvolvimento de novos fármacos com o advento de tecnologias em áreas como genômica, proteômica, análises em larga escala, imagem e robótica. Por outro lado, verifica-se que o progresso científico não contempla de forma igualitária a todos que dele necessitam. Apesar dos inúmeros esforços de órgãos e entidades governamentais e institutos de pesquisa para reduzir a lacuna da concretização do direito à saúde, o desafio persiste, principalmente para os países de menor renda^{1,2,3,4}.

Recentemente, a Comissão Lancet de Investimentos em Saúde destacou em seu relatório *Global Health 2035: a world converging within a generation* que, se investimentos adequados no setor da saúde fossem realizados em países de baixa e média renda, em torno de 10 milhões de mortes poderiam ser evitadas até 2035⁵. Entretanto, segundo levantamento do *G-Finder 2012: Neglected disease research and development: a five year review*, anualmente, apenas 1%-2% do total global investido em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos são gastos para o estudo de doenças infecciosas que afetam desproporcionalmente países em desenvolvimento⁶.

Estimular o desenvolvimento científico e tecnológico em níveis de excelência, em especial na área da saúde pública, um dos espaços econômicos mais dinâmicos de acumulação de capital e de inovação com forte impacto na dimensão social^{7,8}, requer a criação e a implementação de uma abordagem sistêmica de inovação que promovam a ampliação da capacidade de pesquisa e de produção. Torna-se cada vez mais evidente a necessidade de políticas públicas alinhadas com uma estratégia nacional de desenvolvimento e com prioridades bem definidas de alocação de recursos, associadas a instrumentos capazes de gerar sinergia entre instituições de pesquisa, empresas e entidades governamentais, a fim de minimizar desperdícios e potencializar resultados. Além disso, é fundamental que tanto as agências de fomento, como as agências regulatórias voltem sua atenção para o abismo estrutural que existe entre o que é descoberto no ambiente acadêmico e o que é disponibilizado como solução à sociedade⁹. Os sistemas de inovação devem levar em conta tanto as descobertas e novos conhecimentos gerados pela pesquisa, quanto a demanda de novos produtos e intervenções pelo setor industrial e pela sociedade.

Nesse contexto, o presente artigo busca contextualizar a importância dos processos de pesquisa e inovação na área da saúde, principalmente em nosso país, e apresentar uma revisão narrativa da literatura no que diz respeito aos princípios de qualidade como alicerces para o desenvolvimento tecnológico. Mais especificamente, é abordado um novo enfoque na área, conhecido como Qualidade por Concepção, o qual pretende agregar valor à política de qualidade já existente nas instituições e incrementar os sistemas de inovação e produção, tornando-os mais eficientes, ágeis e flexíveis. Essa nova abordagem se apresenta como uma

excelente oportunidade para a incorporação da gestão de risco aos processos regulatórios, e pretende ajudar a construir uma base de conhecimento científico mais sólida para todos os produtos desenvolvidos e uma melhor interação entre as agências reguladoras, comunidade científica e a indústria.

PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO NO BRASIL

A pesquisa participa de forma central no quadro do esforço geral de ciência, tecnologia e inovação no país, desde a origem das ideias até o desenvolvimento de formas alternativas de tradução do conhecimento e implementação de novas políticas e formas de regulação^{10,11}. De fato, o número de artigos científicos publicados por pesquisadores brasileiros tem aumentado de forma constante e progressiva. De acordo com o banco de dados *SCImago database* (<http://www.scimagojr.com>), o Brasil configura hoje como o 13º país do mundo na geração de publicações científicas em todas as áreas da ciência¹². Entretanto, o destaque alcançado com a produção científica parece não estar sendo, em sua maioria, adequadamente traduzido em produtos reais, já que o número de pedidos de patente, apesar de também apresentar um crescimento relativo, ainda está aquém do obtido por outros países em desenvolvimento¹³. Um levantamento recente da revista *Nature*, conhecido como *Nature Index* (<https://www.natureindex.com>), coloca o Brasil como um dos países com menor eficiência no gasto com a ciência, se considerado o número de artigos publicados em revistas científicas internacionais de alto prestígio pelo total de investimentos em pesquisa no país. Apesar de não se poder ignorar a proeminência do Brasil no contexto científico, o país ainda tem um longo caminho a percorrer.

Em outras palavras, fica clara a urgência na elaboração e implementação de novas estratégias de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) e de ações de políticas públicas coordenadas que busquem superar o hiato existente entre a pesquisa básica e sua aplicação prática, aumentando a eficiência, garantindo a qualidade e reduzindo custos do setor. É fato que o processo utilizado hoje no desenvolvimento de fármacos é lento, ineficiente, extremamente arriscado e cada vez mais custoso para a indústria farmacêutica¹⁴. Kaitin¹⁵ propôs um novo modelo de desenvolvimento farmacêutico, uma abordagem em rede totalmente integrada, que engaja os principais *stakeholders* do processo de desenvolvimento de fármacos e utiliza as competências-chaves de cada um como alavanca para aumentar as perspectivas de sucesso e a celeridade do processo. Nesse modelo proposto, a academia promoveria tanto a pesquisa básica como a medicina translacional, atuando principalmente na formação de recursos humanos, nos processos iniciais de descoberta, estudos pré-clínicos e na fase inicial de desenvolvimento dos medicamentos. Pequenas empresas biotecnológicas e farmacêuticas trabalhariam em parceria com as grandes indústrias no desenvolvimento de novas e emergentes tecnologias, e participariam do processo de inovação. As grandes indústrias participariam dos processos iniciais da cadeia apenas coordenando e gerenciando



as atividades e passariam a investir esforços e recursos nas fases finais de desenvolvimento, na revisão e aprovação regulatória, e na Fase IV, analisando o impacto clínico e orçamentário do produto no sistema de saúde. Permeando todo o processo desde os estudos pré-clínicos, estariam as Contract Research Organization (CROs), organizações que fornecem serviços e suportes para as indústrias farmacêuticas, por meio de contratos de terceirização. Ao segregar responsabilidades e compartilhar riscos e recursos, a rede de inovação promove um mecanismo eficiente para garantir a viabilidade e o sucesso econômico de todos os setores da indústria farmacêutica e biotecnológica¹⁵.

Em um ambiente de cooperação, a utilização de ferramentas de gestão de qualidade e de análise e o gerenciamento de risco tornam-se essenciais para que todos os entes participantes do processo de desenvolvimento tecnológico (Academia, indústria, sites de pesquisa clínica e operacional) aumentem sua percepção em relação aos ganhos ao se trabalhar dentro de um ambiente que se preocupa em buscar não apenas o cumprimento de exigências regulatórias, mas sim uma cultura de excelência capaz de produzir produtos e serviços de qualidade, confiáveis e seguros para os pacientes.

A QUALIDADE NO CONTEXTO DO DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

Principais sistemas de gestão da qualidade

A qualidade pode ser definida em sua essência como: atender adequadamente as necessidades e expectativas dos clientes, fazendo bem desde a primeira vez (“defeito zero”)¹⁶. Ainda, segundo Juran, a qualidade significa conformidade com especificações e pode ser gerenciada a partir de três processos conhecidos como a Trilogia Juran: o planejamento da qualidade, o controle da qualidade e a melhoria da qualidade¹⁷. Segundo Deming¹⁸, a qualidade está baseada no controle dos processos utilizando-se o ciclo *Plan, Do, Check, Act* (PDCA), que deve ser a base para a melhoria contínua, a partir da utilização de métodos estatísticos.

O sistema de gestão de qualidade é um sistema de gerenciamento que atua em todos os níveis de uma organização, buscando garantir a qualidade do produto ou serviço. A *International Organization for Standardization* (ISO) é uma organização não governamental que tem como objetivo o desenvolvimento de normas técnicas internacionais. A norma ISO 9001 definiu o padrão não só para sistemas de gestão da qualidade, mas para sistemas de gestão em geral, e é a estrutura de qualidade melhor estabelecida internacionalmente, sendo utilizada por milhares de organizações em mais de 170 países (<http://www.iso.org>). No Brasil, a ISO é representada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Devido às particularidades das atividades de laboratório, a entidade ISO criou, inicialmente, a *ISO/IEC Guide 25*, um guia para a avaliação da competência de laboratórios de ensaio e calibração. Em 1999, o guia incorporou a experiência obtida de outras normas, inclusive da família ISO 9000, e passou a ser chamado de *ISO/IEC 17025:1999*, substituindo a *ISO/IEC Guide 25*¹⁹. Com a atualização da ISO 9001, em 2005 foi aprovada a segunda edição da *ISO/IEC 17025:2005* (ISO, 2005), ou no Brasil: ABNT NBR ISO/IEC

17025:2005²⁰. Nesse mesmo contexto, considerando a importância da atividade dos laboratórios principalmente no que diz respeito às análises para registros de produtos, em 1978 foi desenvolvido pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), um sistema de gestão de qualidade intitulado Boas Práticas de Laboratório (BPL)²¹. Apesar dos dois sistemas apresentarem requisitos e características distintas, ambos os sistemas apresentam objetivos comuns: garantir a qualidade das atividades realizadas dentro do laboratório e, conseqüentemente, do produto gerado a partir dessas atividades. Em linhas gerais, a ISO/IEC 17025 apresenta um sistema focado no controle do laboratório em todos os seus níveis (da área técnica a área administrativa), e trabalha com auditorias ao sistema de qualidade, tendo a vantagem de ser flexível para atender a qualquer tipo de atividade a que o laboratório se propõe, seja ensaios ou calibração. Seus critérios de avaliação estão agrupados em 25 requisitos, sendo 15 requisitos gerenciais, que incluem desde a análise crítica de contratos, controle de documentos, aquisição de serviços e suprimentos, ações corretivas e de melhoria, até a condução de auditorias internas; e 10 requisitos técnicos, envolvendo pessoal, equipamentos, ambiente e instalações, métodos analíticos, garantia da qualidade e apresentação de resultados. Já o foco da BPL está direcionado mais especificamente ao estudo que está sendo realizado, e é utilizada para garantir a qualidade e integridade dos dados submetidos em sustentação à aprovação de produtos controlados. Dentre os principais requisitos da BPL encontram-se organização e pessoal da instalação de testes, programas de garantia de qualidade, instalações e equipamentos, sistema teste, substância teste e de referência, execução e relatórios o estudo e armazenamento e retenção de registros e materiais.

Garantia de qualidade no ambiente de pesquisa e desenvolvimento

A pesquisa é parte fundamental da cadeia de desenvolvimento de novos fármacos. Por essa razão, os trabalhos científicos devem ser conduzidos sob condições controladas e verificáveis, de forma a garantir uma base sólida na decisão de investir no desenvolvimento de uma estratégia ou produto, caso contrário, recursos valiosos serão dissipados em estudos clínicos sem valor real para a população. Existe um crescente reconhecimento de que a qualidade e reprodutibilidade de ambos os estudos, pré-clínicos e clínicos, dependem do rigor com o qual os pesquisadores desenham e conduzem seus estudos, como controlam para os potenciais vieses experimentais e como reportam detalhes metodológicos essenciais^{22,23,24}. Um time de pesquisadores da empresa *Bayer Health Care* na Alemanha reportou recentemente que cerca de apenas 25% dos estudos pré-clínicos puderam ser validados de forma a permitir que os projetos de desenvolvimento farmacêutico pudessem prosseguir²³.

Posicionar os processos de qualidade como parceiros e criar oportunidades para discussões científicas em torno do tema, e não imprimir uma percepção de julgamento e imposição, é essencial para garantir a anuência dos pesquisadores e outros entes envolvidos no processo de implementação de políticas de qualidade e evitar interrupções e transtornos no andamento da cadeia de



inovação tecnológica²⁵. Mais recentemente, muitas organizações de pesquisa e desenvolvimento na área da saúde vêm reconhecendo a necessidade de estabelecer padrões de qualidade sólidos para garantir a integridade e validade dos dados que geram. Existe uma tendência da comunidade científica a questionar a forma tradicional de revisão pelos pares e a considerar a necessidade de incorporação dos princípios de qualidade e de mecanismos de garantia de qualidade para vigorar o reconhecimento dos estudos²⁵. A pesquisa básica não é obrigatoriamente coberta por nenhum sistema de gestão de qualidade, assim, alinhada com as preocupações crescentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou, em 2006, o documento *Práticas de Qualidade na Pesquisa Biomédica Básica*²⁶, que tem como principal escopo a orientação dos cientistas em relação à organização da pesquisa como forma de agregar credibilidade aos dados gerados, facilitando sua verificação e estimulando a cultura de transparência. Os elementos principais que compõem as diretrizes do Manual envolvem desde a implementação da Política da Qualidade, capacitação de colaboradores, elaboração de projeto, protocolo de pesquisa, procedimentos operacionais padrão, relatório de resultados, diretrizes sobre práticas de publicação, código de ética e biossegurança, armazenamento e gestão de documentos, e ainda, supervisão e garantia da qualidade tanto dos sistemas e procedimentos como do conteúdo científico, resultados e relatórios finais²⁷.

Outras iniciativas importantes na área de gestão de qualidade na pesquisa básica também merecem destaque. A *British Association of Research Quality Assurance* publicou em 2006 diretrizes de qualidade para laboratórios de investigação que não se enquadram nas BPL²⁸. A *American Society for Quality*, uma das maiores organizações de qualidade no mundo, publicou em 2012 um documento técnico intitulado: *Best Quality Practices for Biomedical Research in Drug Development*²⁹. O documento discute a necessidade da implementação de padrões de qualidade para a pesquisa biomédica e apresenta o que pode ser considerado como o primeiro passo para a criação de um padrão internacional ISO. Esses grupos reconhecem que a implementação de Boas Práticas de Laboratório e Boas Práticas Clínicas tem se tornado imprescindível para que o desenvolvimento de novos produtos na área de saúde alcance maiores índices de sucesso. Ainda no campo das atividades de pesquisa, em 2011 foi publicada uma norma brasileira NBR 16501³⁰, a qual descreve as diretrizes para pesquisa aplicada, desenvolvimento e inovação. A norma baseia-se no ciclo PDCA e está dividida em cinco seções: sistema de gestão da PD&I; responsabilidade da direção; gestão de recurso; realização da PD&I; medição, análise e melhoria.

UMA NOVA ABORDAGEM: QUALIDADE POR CONCEPÇÃO

Definição

Qualidade por concepção (QpC), do termo em inglês: *Quality by design*, tem recebido crescente atenção da comunidade farmacêutica nos últimos anos^{31,32,33}. O termo foi inicialmente introduzido em 2004 como um resultado da iniciativa do *US Food and Drug Administration* (FDA): *Pharmaceutical current good manufacturing*

practice (cGMP) for the 21st Century Initiative³⁴ e posteriormente delineado nas diretrizes *PAT Guidance for Industry - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance*³⁵ e do *International Conference on Harmonisation* (ICH): ICH Q8, sobre Desenvolvimento Farmacêutico; ICH Q9, referida para a Gestão do Risco para a Qualidade e ICH Q10, dedicada ao sistema de Qualidade Farmacêutica^{36,37,38}.

Desde 2012, o FDA encoraja a adoção dos princípios da QpC no desenvolvimento, fabricação e regulação de produtos farmacêuticos. Atualmente, a QpC é uma iniciativa regulatória global que pode ser definida como uma abordagem sistemática, científica, baseada em risco, holística e proativa. Os princípios dessa nova concepção ressaltam a importância do desenvolvimento racional com intuito de atingir a qualidade esperada e minimizar erros que agregam maiores custos aos processos³².

A abordagem tradicional para o desenvolvimento e fabricação de produtos geralmente envolve o uso de métodos empíricos, em especial no que diz respeito às relações existentes entre os processos e o produto, e entre o produto e seus aspectos clínicos. Ao contrário, QpC é definida pelas diretrizes ICH Q8 como: “uma abordagem que se inicia com objetivos predefinidos e enfatiza o produto e os processos, a partir do entendimento de como controlá-los, baseando-se em rigor científico e gerenciamento e análise de risco à qualidade”³⁸. A QpC promove o entendimento profundo do produto e do processo de produção e estimula a construção da qualidade durante o processo, e não apenas testando-a no final.

Implementação

Os princípios da implementação da QpC podem ser assim resumidos: identificação dos atributos que podem ter uma importância significativa na eficácia e segurança do produto; concepção do processo para atingir os atributos especificados; uma estratégia de controle robusta para garantir a consistência da performance do processo; mecanismos de validação do processo para demonstrar a eficiência da estratégia de controle; e, finalmente, constante monitoramento para garantir a consistência do processo ao longo do ciclo de vida do produto. Análise e gestão de risco, gestão de materiais, uso de ferramentas estatísticas e tecnologia analítica do processo constituem a fundamentação para essas atividades³¹. Abaixo, é apresentada uma descrição mais detalhada de cada passo:

1) Identificação dos atributos do produto que tenham uma importância significativa para a sua segurança e/ou eficácia

Identificação do Perfil Esperado do Produto

Do inglês, *Target Product Profile* (TPP), essa etapa consiste no estabelecimento de um sumário prospectivo das características de qualidade do produto que idealmente devem ser atingidas a fim de garantir a qualidade desejada. Aqui podem ser incluídos, por exemplo, a forma de administração, dosagem, características farmacocinéticas, dentre outras especificações que devem ser estabelecidas assim que o produto for identificado como um candidato em potencial, e que devem ser revisadas à medida que o desenvolvimento do produto avança.



Identificação dos Atributos Críticos de Qualidade do Produto (ACQs)

Após a identificação do perfil do produto, o próximo passo é a identificação dos ACQs, ou seja, propriedades físico-químicas, biológicas e microbiológicas do produto e dos excipientes que devem estar dentro de limites pré-estabelecidos para assegurar a qualidade do produto. Como os produtos biotecnológicos apresentam uma série de atributos de qualidade que podem potencialmente influenciar sua eficácia e segurança, a identificação do perfil do produto deve ser realizada usando primeiramente uma análise de risco, de acordo com o ICH Q9 *Guideline*. O risco é considerado baixo quando se há dados clínicos específicos do produto que demonstrem a inexistência de efeitos adversos na segurança e eficácia; o risco é considerado alto, se dados mostram o contrário, e intermediário se não há dados na literatura sobre o produto.

2) Definição do espaço de concepção

Conforme definido nas diretrizes da ICH Q8, o espaço de concepção pode ser definido como a combinação e interação multidimensionais de variáveis de entrada e parâmetros do processo que demonstraram garantir a qualidade. O intuito de estabelecer um espaço de concepção é integrar todas as informações disponíveis em um espaço no qual sejam cumpridos todos os ACQs, tornando o processo mais robusto e garantindo a qualidade do resultado final. A concepção e caracterização apropriadas do produto poderão influenciar toda a sua cadeia de desenvolvimento até a fabricação. Trabalhar dentro do espaço de concepção significa manter as especificações e garantir a qualidade. O espaço de concepção é mais amplo que o espaço de operação, assim, qualquer mudança/alteração fora do espaço estabelecido exige revisão do estudo em desenvolvimento. Essas especificações são estabelecidas baseadas em uma série de fontes de informação que conectam os atributos à eficácia e segurança do produto, como por exemplo: estudos clínicos anteriores com produtos semelhantes, estudos não clínicos com o produto (experimentos *in vivo* e *in vitro*) e literatura científica prévia.

A partir do momento que a variabilidade aceitável para os ACQs tenha sido estabelecida dentro do espaço de concepção do produto, estudos de caracterização de processos devem ser conduzidos para definir a variabilidade aceitável nos parâmetros do processo, ou seja, definir os pontos críticos de controle e os parâmetros do processo cuja variabilidade afeta os ACQs do produto. Essa caracterização deve considerar: 1) análise de risco para identificar parâmetros utilizados na caracterização do processo; 2) resultados dos estudos concebidos, usando o conceito de delineamento dos experimentos (*Design of experiments* - DOE), uma abordagem que organiza os experimentos de maneira racional e calcula a faixa de variação aceitável para os parâmetros identificados como chave nos processos.

3) Definição de uma estratégia de controle

Pode ser definida como um grupo de controles estabelecidos a partir do entendimento das características do produto e dos processos que garantem desempenho e qualidade. Em uma estratégia de controle tradicional, qualquer variabilidade nos componentes de entrada resulta em variabilidade na qualidade do

produto, já que os controles de produção são fixos. Por outro lado, em uma estratégia dinâmica, os controles de produção podem ser alterados dentro do espaço de concepção, e as variabilidades dos componentes de entrada podem ser removidas ou reduzidas, resultando em uma maior consistência da qualidade do produto. Os controles podem incluir: controles internos do processo, controle da matéria-prima, insumos, estudos de estabilidade, teste de validação dos processos, monitoramento em tempo real e estudos comparativos.

4) Validação e monitoramento do processo

Após o estabelecimento das estratégias de controle e da definição dos espaços de concepção do produto e dos processos, uma validação e um posterior monitoramento contínuo devem ser conduzidos, a fim de garantir que o processo estabelecido irá de fato entregar um produto com a qualidade aceitável, dentro do espaço de concepção estabelecido. Acompanhar o ciclo de vida do produto e implementar a melhoria contínua dos processos é essencial para manter a consistência da qualidade do produto.

5) Gerenciamento de riscos à qualidade

O gerenciamento de riscos à qualidade (*Quality Risk Management*) pode ser definido como um processo sistemático para acessar, controlar, comunicar e revisar os riscos à qualidade do produto durante o seu ciclo de vida, ou seja, desde o desenvolvimento inicial, ao longo da comercialização até a descontinuação do produto³⁹.

Avaliar o risco ao longo do desenvolvimento de um produto fornece dados para aprimorar o seu desenvolvimento e seu processo de fabricação, já que permite a antecipação dos problemas em potencial, que podem, a partir da identificação precoce, ser mitigados ou até excluídos do processo, assegurando assim o alcance do desempenho esperado. Dessa forma, a variabilidade dos atributos de qualidade de produto ou processo tende a diminuir, reduzindo gastos e aumentando a eficiência da produção³⁹. As diretrizes do ICH Q9: *Quality Risk Management* - QRM³⁶ fornecem orientações sobre os princípios e as ferramentas de QRM extensíveis a todo ciclo de vida do produto. É postulado que a avaliação de risco à qualidade deve ser baseada em conhecimento científico, privilegiando a proteção ao paciente. As etapas contidas no QRM podem ser resumidas como: 1) Avaliação do risco: Identificação, Análise e Classificação; 2) Controle do risco: Redução, Mitigação ou Aceitação; 3) Comunicação de risco, que consiste no compartilhamento da informação entre as partes envolvidas durante todo o processo; 4) Revisão do risco: mecanismos para revisão e monitoramento contínuos devem ser implementados, uma vez que os modelos de riscos são altamente mutáveis.

Para a análise de risco, estão disponíveis diversas ferramentas, dentre elas: ferramentas básicas (fluxograma, lista de verificação); *Failure Mode Effects Analysis* (FMEA); *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* (Fmeca); *Fault Tree Analysis* (FTA); *Hazard Analysis and Critical Control Points* (HACCP); *Risk Ranking and Filtering*³⁹.



6) Gestão dos materiais

Os materiais utilizados em processos biotecnológicos tendem a ser complexos e exibir variabilidade intralotes em relação ao seu impacto no processo. Assim, um gerenciamento de materiais robusto deve ser definido para garantir o sucesso da implementação da QpC. Primeiramente, ferramentas de gerenciamento de riscos devem ser utilizadas para avaliar o risco associado aos materiais em relação aos seus impactos na consistência dos processos e na qualidade do produto. A partir dessa análise, os materiais são classificados de acordo com a sua criticidade para orientar as ações de caracterização, controle e monitoramento.

7) Abordagem estatística para o desenho dos experimentos

O uso de abordagens estatísticas na elaboração dos estudos experimentais, assim como para avaliar os dados e resultados obtidos é considerada uma atividade essencial para a implementação do QpC, já que uma grande quantidade de materiais e parâmetros dos processos têm potencial para impactar as operações em biotecnologia. Análises estatísticas como as análises multivariadas (AMV) e *Principal Component Analysis* (PCA) podem ser extremamente úteis como ferramentas diagnósticas para a identificação de causas-raiz e ampliação do conhecimento e entendimento do processo³³.

8) Tecnologia analítica do processo

Do inglês *Process Analytical technology* (PAT), pode ser definida como um sistema de desenho, análise e controle da produção por meio de medidas dos atributos críticos de qualidade e de desempenho em tempo real, ou seja, durante o processamento, com o objetivo de garantir a qualidade e consistência do produto final³⁵.

CONCLUSÕES

Felizmente, o avanço da ciência, o maior conhecimento acerca das características dos insumos farmacêuticos e excipientes, aliado ao incremento tecnológico dos equipamentos, fez com que o desenvolvimento de produtos deixasse de ser meramente experimental

e passasse a contemplar abordagens mais científicas e controladas. Nesse contexto, o conceito de QpC aparece como uma ferramenta potencialmente útil para reduzir o tempo de desenvolvimento dos produtos e disponibilizá-los ao mercado; incrementar a elaboração de protocolos clínicos, controlar os custos e aumentar as chances de sucesso do setor de desenvolvimento e da cadeia de inovação.

A adequação do conceito da Qualidade por Concepção à realidade das Empresas, Indústrias e Instituições de Pesquisa permitirá o alcance do controle dos processos em tempo real, garantindo a qualidade do produto final. Isso porque o estabelecimento de forma detalhada das relações entre os atributos críticos de qualidade dos produtos em desenvolvimento e as propriedades clínicas desejadas, assim como das relações entre os processos e os atributos de qualidade e dos materiais, permitem um conhecimento profundo do que está sendo produzido, mitigando ou eliminando potenciais riscos que possam vir a surgir. Ao definir os espaços de concepção dos produtos e dos processos em desenvolvimento, a possibilidade de criação de mecanismos de barreira para a movimentação para fora desses espaços torna-se muito ampliada, o que permite à empresa uma vantagem competitiva e uma agilidade no processo de desenvolvimento tecnológico.

Finalmente, a implementação do conceito de QpC permitirá a melhoria dos processos e não apenas o seu controle. O sucesso na implementação da QpC trará inúmeros benefícios para toda a cadeia de desenvolvimento/produção de novos insumos médicos, medicamentos e produção de vacinas, assim como para a sua regulamentação. Na prática, os benefícios oriundos da adoção da QpC são inúmeros e incluem: a redução de não conformidades, de custos e do volume de documentação e carga regulatória; otimização do tempo e dos recursos dedicados para o desenvolvimento e escalonamento do processo; minimização de alterações e submissões pós-registro; além da introdução e implementação de práticas e conceitos na instituição, provenientes da normatização global mais recentes. Em resumo, uma organização que adota o conceito de QpC desde o início do nascimento do projeto e dedica um tempo maior ao planejamento e à execução do desenvolvimento do produto, garante uma maior eficiência dos seus processos, ao obter o produto final conforme o seu uso pretendido e ao diminuir custos com desperdícios em decorrência do aparecimento de falhas e desvios de qualidade.

REFERÊNCIAS

1. Morel CM. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(8):1522-3. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000800001>
2. Mahoney RT, Morel CM. A global health innovation system (GHIS). *Innov Strat Today*. 2006;2(1):1-12.
3. Morel CM, Carvalheiro JR, Romero CN, Costa EA, Buss PM. The road to recovery. *Nature*. 2007;449(7159):180-2. <https://doi.org/10.1038/449180a>
4. Yamey G, Morel C. Investing in health innovation: a cornerstone to achieving global health convergence. *PLoS Biol*. 2016;14(3):e1002389. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002389>
5. Jamison DT, Summers LH, Alleyne G, Arrow KJ, Berkley S, Binagwaho A et al. Global health 2035: a world converging within a generation. *Lancet*. 2013;382(9908):1898-955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62105-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62105-4)
6. Moran M, Guzman J, Henderson K, Liyanage R, Wu L, Chin E et al. Neglected disease research and development: a five year review. Sydney: Policy Cures; 2012[acesso 10 fev 2017]. (G-Finder report, 2012). Disponível em: http://www.policycures.org/downloads/GF2012_Report.pdf.
7. Gelijns AC, Rosemberg N. The changing nature of medical technology development. In: Rosemberg N, Gelijns AC, Dawkins H, editors. *Sources of medical technology: universities and industry*. Washington, DC: National Academy Press; 1995. p. 3-13.



8. Gadelha CA, Quental C, Fialho BC. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(1):47-59. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000100006>
9. Kruk ME. More health for the money: toward a more rigorous implementation science. *Sci Transl Med*. 2014;6(245):245ed17. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009527>
10. Guimarães R. Pesquisa em saúde no Brasil: contexto e desafios. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(n esp):3-10. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000400002>
11. Matlin SA, Samuels GM. The global health research and innovation system (GHRIS). *Lancet*. 2009;374(9702):1662-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61912-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61912-7)
12. Rodrigues ML, Morel CM. The Brazilian dilemma: increased scientific production and high publication costs during a global health crisis and major economic downturn. *MBio*. 2016;7(3):e00907-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.00907-16>
13. Pereira CG, Silva RR, Porto GS. The scientific information provided through patents and its limited use in scientific research at universities. *Braz J Sci Technol*. 2015;2(1):2. <https://doi.org/10.1186/s40552-015-0007-y>
14. Plenge RM. Disciplined approach to drug discovery and early development. *Sci Transl Med*. 2016;8(349):349ps15. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf2608>
15. Kaitin KI. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(3):356-61. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.293>
16. Crosby P. *Quality is free*. New York: Mentor/New American Library; 1979.
17. Juran J. *Quality control handbook*. New York: McGraw-Hill; 1951.
18. Deming WE. *Quality, productivity, and competitive position*. Cambridge: Center for Advanced Engineering Study, Massachusetts, Institute of Technology; 1982.
19. International Organization for Standardization - ISO. *ISO/IEC 17025:2005: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*. Geneva: International Organization for Standardization; 2005.
20. Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. *NBR ISO/IEC 17.025: Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração*. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas; 2005.
21. Organization for Economic Co-Operation and Development - OECD. *OECD Series on Principles of good laboratory practice and compliance monitoring*. Paris: Environment Directorate; 1998[acesso 17 fev 2017]. Disponível em: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>
22. Landis SC, Amara SG, Asadullah K, Austin CP, Blumenstein R, Bradley EW et al. A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature*. 2012;490(7419):187-91. <https://doi.org/10.1038/nature11556>
23. Begley CG, Ellis LM. Drug development: raise standards for preclinical cancer research. *Nature*. 2012;483(7391):531-3. <https://doi.org/10.1038/483531a>
24. Perrin S. Preclinical research: make mouse studies work. *Nature*. 2014;507(7493):423-5. <https://doi.org/10.1038/507423a>
25. Riedl DH, Dunn MK. Quality assurance mechanisms for the unregulated research environment. *Trends Biotechnol*. 2013;31(10):552-4. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.06.007>
26. World Health Organization - WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases - TDR. *Handbook: quality practices in basic biomedical research*. Geneva: World Health Organization; 2006.
27. Presot IM. *Educação permanente em sistema de gestão da qualidade: diagnóstico e desenvolvimento de uma proposta para laboratórios de pesquisa*. Belo Horizonte, Minas Gerais [tese]. Rio de Janeiro: Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
28. British Association of Research Quality Assurance - BARQA. *Working party on quality in non-regulated research staff: guidelines for quality in non-regulated scientific research*. Ipswich: British Association of Research Quality Assurance; 2006.
29. American Society for Quality - ASQ. *ASQ TR1-2012: Best quality practices for biomedical research in drug development (E-standard)*. Milwaukee: American Society for Quality; 2012.
30. Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT. *NBR 16.501:2011: Diretrizes para sistemas de gestão da pesquisa, do desenvolvimento e da inovação*. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas; 2011.
31. Rathore AS, Winkle H. Quality by design for pharmaceuticals: regulatory perspective and approach. *Nat Biotechnol*. 2009;27:26-34. <https://doi.org/10.1038/nbt0109-26>
32. Rathore AS. Roadmap for implementation of quality by design (QbD) for biotechnology products. *Trends Biotechnol*. 2009;27(9):546-53. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.06.006>
33. Mercier SM, Diepenbroek B, Dalm MC, Wijffels RH, Streefland M. Multivariate data analysis as a PAT tool for early bioprocess development data. *J Biotechnol*. 2013;167(3):262-70. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2013.07.006>
34. U. S. Food and Drug Administration - FDA, Department of Health and Human Services. *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: a risk-based approach: final report*. Washington, DC: U. S. Food and Drug Administration; 2004[acesso 10 fev 2017]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm137175.htm>
35. U. S. Food and Drug Administration - FDA, Department of Health and Human Services. *Guidance for industry PAR: a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance*. Washington, DC: U. S. Food and Drug Administration; 2014[acesso 10 fev 2017]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070305.pdf>



36. International Conference of Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline: Q9 quality risk management. Geneva: ICH; 2005[acesso 10 fev 2017]. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf
37. International Conference of Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline: Q10 pharmaceutical quality systems. Geneva: ICH; 2008[acesso 10 fev 2017]. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/pharmaceutical-quality-system.html>
38. Conference of Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline: Q8(R2) pharmaceutical development. Geneva: ICH; 2009[acesso 10 fev 2017]. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/pharmaceutical-development.html>
39. Belart MSVC. Gerenciamento de riscos à qualidade aplicado à gestão de materiais: uma proposta para implementação em Bio-manguinhos, Rio de Janeiro, RJ [monografia]. Rio de Janeiro: Escola Politécnica da Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2009.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Carlos Medicis Morel, pela leitura cuidadosa e revisão do manuscrito, e ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Doenças Negligenciadas (CNPq/INCT-IDN: 573642/2008-7), pelo apoio financeiro.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.