



A Produção de ARVs no Brasil

Uma Avaliação

ARVs Production in Brazil - An Evaluation

Joseph M. Fortunak • O. A. C. Antunes

A Produção de ARVs no Brasil

Uma Avaliação¹

Joseph M. Fortunak² • O. A. C. Antunes³

¹ Texto original em inglês.

² Howard University, Departments of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, 525 College Street, NW, Washington, D.C. 20059, USA <jfortunak@howard.edu>.

³ Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT Bloco A, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21949-900, Brasil <octavio@iq.ufrj.br>.

Apresentação

Este documento descreve os resultados de uma avaliação sobre a capacidade nacional de produzir drogas anti-retrovirais (ARVs) para o tratamento de HIV/AIDS. Essa avaliação se baseou em visitas a quatro grandes laboratórios farmacêuticos brasileiros durante o primeiro quadrimestre de 2006. A avaliação foi patrocinada pela *Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (ABIA)* e iniciada em cooperação com a organização *Médicos Sem Fronteiras do Brasil (MSF)*. Essa amostra limitada de empresas que produzem princípios ativos (APIs em inglês) e remédios prontos no Brasil foi sugerida pelas próprias organizações contratantes. O conjunto selecionado procurou ser representativo e útil para os propósitos deste relatório, mas não inclui certamente todas as empresas que produzem ARVs no Brasil.

Introdução

O governo brasileiro vem sendo reconhecido, há muitos anos, como líder mundial na defesa e garantia dos direitos de indivíduos infectados por HIV/AIDS. O governo brasileiro estabeleceu ainda que o acesso a drogas ARVs para o tratamento da infecção pelo HIV é um direito de todos os seus cidadãos. A Terapia Anti-Retroviral (TARV) potente para o tratamento da infecção pelo HIV requer que os pacientes sejam medicados com uma combinação de no mínimo três drogas. Já houve muito progresso em todo o mundo no desenvolvimento de fontes seguras de drogas mais antigas, para combinações de tratamento do HIV a preços próximos ao custo de fabricação. O tratamento com combinações de doses fixas (FDC em inglês), que contém essas drogas, tem sido predominantemente usado em medicamentos de “primeira geração” para indivíduos que estão iniciando seu tratamento. Entretanto, está surgindo uma resistência viral generalizada a essas combinações de drogas. Neste sentido, o acesso a drogas mais recentes, chamadas de “segunda geração”, é de importância crítica para se manter o controle das infecções pelo HIV. A maior parte do dinheiro gasto pelo governo brasileiro para a compra de ARVs – e especialmente em medicamentos de segunda geração – é usado para importar drogas de fora do Brasil. Há no país uma prioridade para se conseguir

preços razoáveis pelos ARVs, em especial efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate (TDF), lopinavir, ritonavir, atazanavir e emtricitabina (esta última não incluída nos critérios recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil). Destas drogas, note-se que o efavirenz está cada vez mais se tornando um componente de medicação de “primeira opção”. O ritonavir, o lopinavir e o efavirenz foram inicialmente considerados as drogas mais críticas, mas orientações recentes expedidas pela Organização Mundial de Saúde acrescentaram novos itens a essa lista. Medicamentos contendo essas drogas custam (no Brasil) muitas vezes o preço dos FDCs de primeira geração. Por exemplo, uma FDC contendo 3TC/d4T/nevirapina pode ser atualmente comprada por cerca de USD\$ 140 por paciente ao ano (http://www.kaisernet.org/daily_reports/rep_index.cfm?hint=1&DR_ID=23059).

O custo altíssimo dos tratamentos de segunda geração – juntamente com as novas orientações da OMS que tornam esses tratamentos muito mais comuns – levantou a questão de se o Brasil deve exercer o direito ao licenciamento compulsório para a tecnologia de produção dessas drogas, seguindo os acordos TRIPS (“Aspectos Relacionados ao Comércio dos Direitos de Propriedade Intelectual”; Anexo 1C do Acordo de Marrakesh que estabelece a Organização Mundial de Comércio), reforçados pela Declaração Ministerial de Doha, de 2001, e incorporados em parte pela lei brasileira. Discussões públicas em torno desse assunto têm levantado questões relativas à habilidade técnica e capacidade de produção das empresas brasileiras para fabricar medicamentos ARVs de segunda geração. Essas discussões neste relatório são, no entanto, de natureza apenas técnica. Estão completamente distanciadas dos debates acerca da propriedade intelectual, dos acordos TRIPS, do licenciamento compulsório e da negociação sobre preços justos para os ARVs. Os autores deste relatório avaliaram o potencial de produção no Brasil de drogas ARVs de segunda geração, a fim de tratar especificamente dessas questões técnicas. Um dos autores é um acadêmico do sistema universitário brasileiro e internacionalmente respeitado, com mais de dez anos de experiência na indústria e extensa publicação científica nas áreas de pesquisa e desenvolvimento de ARVs. O outro autor é um acadêmico do sistema universitário

norte-americano que possui muitos anos de experiência na indústria farmacêutica e na produção de ARVs. Esses indivíduos visitaram quatro das principais empresas de produção farmacêutica no Brasil (Cristália, LAFEPE, NORTEC Química e Fiocruz/Farmanguinhos).

Como ponto de partida, o relatório oferece uma explicação sobre termos e condições a fim de proporcionar uma perspectiva para a análise e considerações aqui apresentadas. Os elementos desta análise encontram-se resumidos sob dois tópicos amplos, a capacidade de produzir princípios ativos e a capacidade de produzir as doses prontas dos medicamentos.

Princípios ativos (APIs em inglês)

O API é uma entidade molecular única produzida através da formação e quebra de cadeias químicas. O API é um ingrediente do medicamento pronto (por exemplo, uma cápsula, um comprimido ou uma suspensão) que proporciona benefícios terapêuticos a um paciente. A preparação de um API consome de 80% a 90% do custo total da produção de um medicamento pronto. Os tratamentos típicos de ARV são uma combinação (coquetel) de três APIs diferentes, tomados em quantidades fixas separadamente ou combinados numa única dose. As doses únicas (combinações de dose fixa; FDCs) de terapia tripla de ARVs são preferíveis às separadas, devido a sua conveniência de administração e ao risco reduzido de intolerância em pacientes.

Doses prontas

As doses prontas são a variedade da droga tomada pelo paciente. As doses prontas são produzidas combinando-se um API (ou vários APIs) com certos ingredientes “inativos” (excipientes) num processo estritamente controlado para produzir por fim um comprimido, uma cápsula, solução ou suspensão. O API e os excipientes são formulados conjuntamente para gerar um produto que proporcione o máximo de benefícios terapêuticos para o paciente. As doses prontas são testadas de acordo com especificações rigorosas durante e após sua produção. Todas as atividades principais da produção

de doses prontas são estritamente controladas, a fim de proporcionarem com segurança identidade, pureza, força e potência reproduzíveis após sua finalização.

A avaliação da capacidade geral de uma empresa para produzir APIs e doses prontas foi feita analisando-se três grandes áreas de capacidade:

a) Capacidade tecnológica – que é a habilidade de desenvolver e aplicar tecnologias avançadas, assim como de implementar as tecnologias necessárias em escala de produção comercial.

b) Capacidade de fabricação – que é uma avaliação da habilidade de uma empresa em produzir quantidades comerciais de medicamentos ARVs com as linhas de fabricação existentes. Tal capacidade é importante, pois na medida em que o laboratório cujo equipamento esteja quase inteiramente utilizado na produção dos produtos existentes, a capacidade ficaria muito limitada para fabricar drogas ARVs adicionais e necessárias sem investimento de capital.

c) Sistemas cGMP Tanto a produção de APIs quanto a de doses prontas são controladas por um sistema conhecido como cGMP (em inglês) – “Práticas Adequadas de Fabricação em Vigor”. Os padrões nacionais e internacionais variam em suas exigências de cGMP. Todas as empresas visitadas fabricam seus produtos para o mercado brasileiro sob a garantia de certificados cGMPs, conferidos pela autoridade brasileira reguladora de medicamentos – a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os sistemas para produção cGMP têm o objetivo de assegurar que as chamadas doses prontas proporcionem, com segurança e reprodutibilidade, produtos de qualidade e benefício máximo para o consumidor. Dois importantes programas de inspeção internacionais são atualmente usados na avaliação e também para representar um padrão mundial de fabricação e exportação de drogas de acordo com as cGMPs. Estes sistemas são o Programa de Pré-Qualificação da Organização Mundial de Saúde e o Programa de Inspeção Pré-Aprovada da FDA dos Estados Unidos. Ambos avaliam a capacidade cGMP considerando os componentes principais do aparato de fabricação

de uma empresa. Sua habilidade para fabricar ARVs utilizando todos os principais elementos das Práticas Adequadas de Fabricação em Vigor desses dois sistemas fez parte de nossa avaliação. Uma área importante de interesse cGMP durante essas visitas foi a da validação. Validação é um termo aplicado na fabricação tanto de APIs quanto de remédios. A validação é utilizada nas unidades de produção, nos processos de produção e nos procedimentos analíticos de teste. A validação é definida como *“O estabelecimento de provas documentais que forneçam um alto grau de certeza de que um processo específico vai produzir, de forma consistente, um produto que satisfaça suas especificações pré-determinadas e seus atributos de qualidade”*. Explicações sobre o conceito de validação encontram-se disponíveis nas seguintes páginas: <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm> (para validação de processos) e <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> (para validação de métodos analíticos de teste). A validação é uma área de ênfase por causa dos princípios de que: (a) todas as operações executadas de acordo com as cGMPs sejam controladas, (b) todos os estágios **críticos** executados de acordo com as cGMPs sejam validados, a fim de garantir que os medicamentos satisfaçam todos os seus principais atributos de qualidade. A validação também envolve o uso de IQ/OQ/PQs (Qualificação de Instalação, Qualificação Operacional e Qualificação de Desempenho) para garantir que unidades e equipamentos satisfaçam todas as exigências de desempenho de produção e testes validados.

Custo de Fabricação

Uma ampla avaliação foi realizada sobre o potencial de fabricação de APIs e de doses prontas, no Brasil, a preços competitivos em relação ao que há de melhor nos mercados internacionais. Essa avaliação concentrou-se na relativa competitividade da indústria brasileira com referência aos elementos principais que formam os custos de produção. O preço projetado ou em vigor dos ARVs no Brasil não foi um ponto de muita ênfase. O custo inicial de fabricação de drogas ao tempo do lançamento comercial é com frequência muito mais alto do que após o volume de produção pleno ser alcançado. O cálculo preciso do custo de fabricação de um produto requer a análise de alguns fatores (por

exemplo, práticas de contabilidade, investimento de capital, mão-de-obra, despesas gerais e taxas de juro, custo energético e de controle ambiental). Por essa razão, nossa avaliação de custos potenciais de fabricação ficou limitada a um julgamento aproximado dos fatores que mais contribuem para os custos diretos de produção de uma empresa. Quase todos os principais elementos que influenciam os preços no Brasil são, ou podem ser, competitivos em relação aos de países em desenvolvimento, como Índia e China. Dois elementos são dignos de menção a esse respeito. O primeiro é que existe considerável potencial para redução de custos, aperfeiçoando-se a busca por matérias primas. A segunda questão é que alguns custos de produção são difíceis de serem verdadeiramente alocados por causa do controle de preços do governo. Fica claro, entretanto, que existe inegavelmente potencial para que o Brasil – em bases industriais – tenha preços competitivos em relação às empresas indianas e chinesas, que oferecem atualmente os custos mais baixos para fabricação de drogas ARVs genéricas de qualidade.

Resumo da Avaliação

Produção de Princípios Ativos (APIs)

O Brasil está atualmente capacitado para fabricar no país um volume muito significativo dos APIs necessários para os medicamentos ARVs. As empresas brasileiras teriam, com investimentos modestos, capacidade para expandir sua produção a fim de se adequar às necessidades nacionais. Um firme propósito para reduzir a carência de APIs poderia provavelmente ser alcançada por empresas brasileiras em três anos. O componente crítico dessa questão é, entretanto, a rápida e clara definição de objetivos e prioridades. O potencial para as empresas brasileiras suprirem as necessidades internas da produção de APIs para ARVs é, assim, muito bom. As empresas já produzem atualmente APIs comerciais com desafios técnicos muito semelhantes àqueles para produção de ARVs. A produção, qualidade e os cargos de gerenciamento estão preenchidos por pessoas bem treinadas e com excelentes qualificações. Recursos suficientes são rotineiramente direcionados ao desenvolvimento de produtos, e a administração

tem conhecimento sobre os requisitos de qualidade. Dá-se atenção aos aspectos críticos dos processos de desenvolvimento e de fabricação iniciais. As empresas brasileiras possuem conhecimento e cultura para atender com segurança todos os aspectos rotineiros de cGMP. Os laboratórios de teste fazem um bom trabalho na validação do método. Os sistemas estão aptos para testar produtos de acordo com as especificações estabelecidas, controlar o processo de fabricação e garantir que produtos intermediários e acabados atendam todos os requisitos críticos de qualidade. Três áreas de atenção para a evolução dos sistemas de controle de cGMP estão em processo de validação, a investigação de variações e as ações de correção e prevenção (CAPA em inglês).

Possuem esta capacidade duas das companhias (Cristália e Nortec Química) visitadas. A Cristália é uma companhia muito capaz com excelentes qualidades para produção tanto de APIs quanto de doses prontas. A Cristália oferece uma significativa, mas não muito extensa, linha de produtos APIs (aproximadamente 25 produtos). A produção tem o apoio de um quadro técnico bem formado e de tamanho adequado. Novos produtos estão sendo introduzidos na linha de fabricação numa velocidade muito significativa (aproximadamente de seis a oito produtos por ano). Há planos (que não analisamos) para investir em tecnologias novas e expandir a capacidade de produção de APIs. O fator mais limitante para a produção de APIs pela Cristália no momento é a falta de capacidade ociosa. Uma estimativa aproximada é a de que a Cristália teria capacidade de fabricar entre 20 e 30 toneladas métricas de ARVs por ano além de seu esquema de produção atual. Embora isso pudesse torná-los colaboradores importantes na produção de APIs para ARVs no Brasil, essa capacidade é insuficiente para abastecer a parte principal das necessidades nacionais ou para grandes exportações a mercados estrangeiros. A Cristália possui sistemas de cGMP que são bastante adequados para a produção existente. A Unidade de Qualidade tem um bom entendimento em relação a seu papel e é usada adequadamente. A Organização de Qualidade inspeciona todas as principais áreas de responsabilidade exigidas pelas agências reguladoras internacionais. Há um sistema funcionando para investigar falhas e

variações na produção e no processamento. Essas investigações são convenientemente executadas e bem documentadas.

A NORTEC Química é uma empresa brasileira que fabrica produtos químicos puros e APIs, mas não produz doses prontas. A NORTEC Química posiciona-se muito bem em relação ao resto do mundo na execução de sua missão escolhida. A empresa é eminentemente capaz em termos de tecnologia, competência, capacidade e força de trabalho. A NORTEC possui uma linha de produtos significativamente ampla com aproximadamente 45 APIs na produção e outros 25 planejados para os próximos três anos. A NORTEC conta com um grupo grande de cientistas bem treinados, que são capazes de atingir essas metas. Seus laboratórios estão equipados com os recursos necessários para o processo efetivo do desenvolvimento de pesquisas. Os processos que examinamos em detalhes estavam bem otimizados, controlados, e demonstravam um entendimento excelente e aprofundado dos princípios de mecânica, cinética e engenharia. A empresa exporta aproximadamente 20% do volume de sua produção para mercados externos, e esse segmento dos negócios está crescendo rapidamente. A empresa está investindo agressivamente para expandir sua capacidade de produção. Atualmente a empresa tem capacidade de produzir 280 toneladas métricas por ano, desse volume 150 poderiam estar disponíveis para a produção de drogas ARVs. Isto supriria essencialmente todo o volume atual necessário para a produção de APIs para ARVs no Brasil, restando capacidade significativa para exportação. A Unidade de Qualidade da NORTEC encontra-se bem estabelecida e demonstra boa capacidade para controle de documentação e produção. A unidade de Testes Analíticos executa um trabalho muito bom da validação do método. As falhas no processo são investigadas e resolvidas antes dos produtos fabricados serem comercializados.

Produção de doses prontas

Três empresas – Cristália, LAFEPE e Fiocruz/Farmanguinhos – foram visitadas, já que possuem capacidade substancial para produzir doses prontas de

ARVs. A capacidade ociosa disponível de produção nessas três empresas é suficiente por ora para dar conta das necessidades do Brasil. Cada estágio após a produção dos APIs é crítico para a fabricação de doses prontas. Por essa razão, nossa avaliação da produção de doses prontas coloca grande ênfase na validação, documentação, nos testes e controles. Atenção particular foi dispensada aos controles de acesso, potencial de contaminação, embalagem, rótulos, armazenamento, investigação de variações e falhas no produto. O potencial de contaminação durante a limpeza e transporte dos produtos na linha de fabricação foi também visto como crítico. A Cristália é uma empresa com uma linha de produção bem estabelecida para a produção de doses prontas. As tecnologias para produção de comprimidos e cápsulas estavam de acordo. Soluções e suspensões de ARVs também estão entre as capacidades da empresa, embora a produção de cápsulas de gel mole necessitem de investimento em tecnologias adicionais. A empresa mantém um corpo de funcionários bem treinado na Unidade de Qualidade e está equipada com instrumentos modernos para validação dos métodos analíticos e dos testes de estabilidade. Os processos de controle estão estabelecidos e esses procedimentos parecem ser seguidos rotineiramente. A empresa demonstrou habilidade em lidar com alguns dos problemas significativos dos ARVs e que foram difíceis de resolver como as Novas Entidades Químicas. Embora a empresa tenha um número limitado de linhas de produção para doses prontas, existe capacidade significativa de se produzir medicamentos ARVs prontos para o Brasil e o mercado internacional. As linhas de produção que visitamos eram bem administradas e operavam regularmente. Algumas linhas de produção utilizavam um número limitado de *transfers* físicos. Nesta e na área de envolvimento do operador com rótulos, embalagens e inspeção, algumas questões foram observadas. Nossa visita não identificou nenhuma área de preocupações sérias em relação a falhas nas exigências de cGMP.

O LAFEPE é uma empresa grande com extensa linha de produtos para produção de doses prontas, incluindo uma ampla variedade de ARVs. Geralmente a empresa produz apenas um ou um número limitado de produtos relacionados em qualquer uma de suas muitas linhas de fabricação. O potencial para problemas como transporte,

limpeza ou contaminação de produtos é minimizado por essa prática. A empresa possui capacidade de produção em excesso, que seria suficiente para atender grande parte das necessidades nacionais brasileiras de produção de ARVs. A Unidade de Qualidade é ampla, dispõe de pessoal adequado e possui um vasto leque de capacidades. As falhas nos produtos são prontamente identificadas e investigadas. O quadro de pesquisadores é bastante capacitado e a empresa parece excepcionalmente forte no desenvolvimento de novas fórmulas e medicamentos. Cápsulas de gelatina mole são a única tecnologia importante de que a empresa carece para reproduzir qualquer dos principais medicamentos prontos de drogas ARVs.

A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) é uma extensão do Ministério da Saúde que possui a Farmanguinhos como unidade responsável por R&D (pesquisa e desenvolvimento em inglês) e pela produção de medicamentos. Como a Fiocruz é também composta de muitas outras unidades de pesquisa (o equivalente brasileiro dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos), ela dispõe de testes analíticos e capacidade de pesquisa que ultrapassam de longe os de qualquer outra empresa visitada e os dos maiores laboratórios farmacêuticos internacionais. A Fiocruz possui um amplo leque de tecnologias e tem capacidade em excesso para habilitá-la a atender às necessidades de produção de ARVs para o mercado brasileiro e para um grande volume de exportações. Muito desta capacidade reside numa unidade comprada recentemente de um dos maiores laboratórios farmacêuticos do mundo, o Glaxo SmithKline. O equipamento e as linhas de produção para a produção de comprimidos e cápsulas na Fiocruz são absolutamente modernos e a par com as melhores tecnologias de produção disponíveis em qualquer lugar. A produção de soluções e suspensões encontra-se bem estabelecida também, embora haja ausência da produção de cápsulas de gelatina mole. A carência desta tecnologia específica tem sido citada como uma das causas pelas quais as empresas brasileiras são incapazes de produzir certas fórmulas de ARVs – por exemplo, fórmulas para saquinavir, ritonavir e/ou lopinavir. Entretanto, tecnologias alternativas encontram-se disponíveis, que substituem a necessidade de encapsulamento com gelatina mole nessas fórmulas. A Unidade de Qualidade

da Fiocruz está seguindo agressivamente um plano para IQ/OQ/PQ de equipamentos e modernização de sistemas, e Procedimentos Padrões de Operação que, quando completos, vai torná-la plenamente capaz de atender todas as exigências de Pré-Qualificação da OMS ou da FDA norte-americana. A empresa está equipada para investigar a maioria das falhas ou variações na produção, utilizando prontamente as técnicas disponíveis mais avançadas, devido à sua localização adjacente aos laboratórios nacionais de testes. Um ponto fraco que observamos foi uma temporária falta de capacidade de armazenamento adequado, enquanto a empresa está construindo novas unidades.

Considerações Finais

Capacidade tecnológica

A produção de APIs para medicamentos ARVs no Brasil requer algum investimento em tecnologias específicas. Estas incluem, por exemplo, a capacidade para obter reações a baixas temperaturas (-45°C ou mais baixas). Isto, entretanto, não é um fator limitante significativo. As maiores limitações existentes que observamos relacionam-se à procura das matérias primas disponíveis mais baratas para produção de APIs. Programas agressivos de desenvolvimento/ mediação de negócios podem ser utilizados para tratar dessa questão de custos. É também possível que as empresas brasileiras pudessem produzir esses materiais para uso interno a custos inferiores aos de mercado. A produção de medicamentos prontos pode ser executada folgadoamente com a capacidade existente. O fator limitante mais significativo na produção de medicamentos prontos é a falta de capacidade para produzir cápsulas de gelatina mole, se esta tecnologia for a escolhida para a produção de ARVs. Resumindo, o Brasil está atualmente capacitado para fabricar no país um volume significativo dos APIs necessários para os medicamentos ARVs

Produção de acordo com as orientações cGMP

As exigências para a aprovação reguladora variam pelo mundo. Em geral, países sem agências reguladoras fortes contam com o resultado dos esforços da OMS ou da FDA para aprovação de drogas. Entre estas duas entidades, concorda-se em geral que a OMS é a agência primeiramente escolhida, enquanto a FDA é citada como sendo mais detalhista em seu sistema de inspeções individuais. Os fabricantes brasileiros de APIs ou de medicamentos prontos possuem pouca ou nenhuma experiência direta com o programa de pré-qualificação da OMS ou da FDA norte-americana. Diferenças foram observadas entre as empresas – principalmente nas áreas de documentação, validação e investigação de erros e variações. As companhias que visitamos necessitariam de graus variados de treinamento e mudanças para satisfazer as exigências reguladoras. Isto não foi visto, entretanto, como sendo limitante, e cada uma dessas empresas é capaz de atender as exigências tanto da OMS quanto da FDA. Uma observação significativa é a de que as firmas brasileiras estão – em geral – operando num nível internacional satisfatório. As tendências cronológicas na fabricação de farmacêuticos tem assistido uma migração da produção dos Estados Unidos para locais como Porto Rico, o Leste Europeu e a Irlanda; seguidos pela Índia e, cada vez mais, a China. Isto estabelece o princípio de que uma mistura adequada de educação, treinamento e experiência pode ser usada para estabelecer o fabrico de farmacêuticos com qualidade cGMP no Brasil – exatamente como foi o caso para outras regiões do mundo.

Capacidade de fabricação

O fabrico de APIs é uma área na qual a capacidade, através de uma série de companhias, para produzir grandes quantidades de ingredientes ativos é uma preocupação. A NORTEC Química é a única empresa que possui capacidade existente para satisfazer grande parte das necessidades do Brasil. Além disso, a NORTEC está se expandindo, de forma que estaria apta a suprir todo o mercado brasileiro e ainda reter capacidade para exportar sua produção. O

fabrico de medicamentos tem a vantagem de contar com uma capacidade ociosa existente significativa. As firmas brasileiras, por exemplo, vêm rotineiramente produzindo quantidades muito grandes de medicamentos prontos contra hiper-tensão para atender o mercado nacional e o da América Latina. Um volume grande de produção de antibióticos – onde os controles de produção aproximam-se daqueles usados para os ARVs – é rotineiramente praticado no Brasil. As empresas brasileiras, entretanto, importam em grande parte os APIs usados para seu grande volume de produção. Esta é a razão de que exista um hiato entre a capacidade de produção de APIs e de medicamentos ARVs prontos.

instalações aprovadas pela OMS ou a FDA. Esta questão pode ser tratada e resolvida com treinamento e implementação de práticas modificadas. As companhias brasileiras deveriam também estar aptas a produzir medicamentos ARVs em esquemas de produção que as torne economicamente competitivas junto aos melhores produtores mundiais de medicamentos genéricos. ■

Potencial para obter preços competitivos

Esta não foi uma área de foco detalhado em nossa avaliação. As empresas brasileiras têm realmente oportunidades substanciais de melhorar sua estrutura de custos enfatizando a administração da cadeia de suprimento, reduzindo o volume da produção fora dos padrões (administração aprimorada da qualidade relativa a cGMP) e buscando agressivamente matérias primas. Observamos que os custos estimados associados ao investimento de capital, mão-de-obra, energia e matérias primas permitiriam teoricamente ao Brasil ter custos aproximadamente competitivos nos mercados internacionais. Esta opinião leva em conta o fato de que os custos associados ao gerenciamento de meio-ambiente, saúde e segurança são substancialmente mais altos no Brasil do que na China e algumas áreas da Índia, por causa da atenção do governo brasileiro com as questões ambientais em relação à aqueles países.

Considerando-se a presente situação científica e tecnológica do Brasil e a experiência prévia de empresas brasileiras na produção de ARVs, fica bastante claro que o Brasil possui capacidade e habilidade para produzir a assim chamada segunda geração de ARVs. As companhias visitadas satisfizeram os padrões brasileiros como aqueles regulados pela Anvisa. O principal inconveniente em termos internacionais é que as empresas visitadas não possuem no momento





ARVs Production in Brazil

An Evaluation

Joseph M. Fortunak • O. A. C. Antunes

Introduction

This document describes the outcomes of an assessment of the existing capabilities of major Brazilian companies to produce anti-retroviral (ARV) drugs for the treatment of HIV/AIDS. This assessment was based on visits to four major Brazilian Pharmaceutical companies during the first quarter of 2006. This assessment was sponsored by the *Brazilian Interdisciplinary AIDS Association (ABIA)* and was initiated in cooperation with the *Médicins Sans Frontières (MSF)* organization of Brazil. This limited sample of companies producing Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) and finished medicines in Brazil was suggested by the contracting organizations. This sample was meant to be representative and useful for the purposes of preparing this report, but certainly does not include all companies producing ARVs in Brazil.

Background

The Brazilian government has for many years been acknowledged as a world leader in advocating and providing for the rights of individuals suffering from HIV/AIDS. The Brazilian government further has established that access to ARV drugs for the treatment of HIV infection is a right of all of its citizens. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) for the treatment of HIV infection requires dosing patients with a combination of a minimum of three drugs. Much progress has been made worldwide in developing secure sources of older drugs for the combination treatment of HIV at prices close to the cost of manufacturing. Fixed-dose combination (FDC) treatments containing these drugs have predominately been used for “first-line” dosing of treatment-naive individuals. Widespread viral resistance to these combinations of drugs, however, is emerging. Access to newer, “second-line” drugs is critically important for maintaining control of HIV infections. Most of the money spent by the Brazilian government for the purchase of ARVs – and especially for second-line medications – is used to import drugs from outside Brazil. The ARVs of highest priority for affordable pricing in Brazil are projected to include the drugs efavirenz, tenofovir disoproxyl fumarate (TDF), lopinavir, ritonavir, atazanavir and emtricitabine. Of these

drugs it is noted that efavirenz is increasingly becoming a component of “first-line” dosing. Ritonavir, lopinavir and efavirenz were initially considered the most critical drugs, but newer guidelines issued by the World Health Organization required additions to this list. Dosing regimens containing these drugs cost (in Brazil) many times the price of first-line FDCs. As an example, a FDC containing AZT/d4T/nevirapine can currently be purchased for about \$140 USD per patient year (http://www.kaisernetwork.org/daily_reports/rep_index.cfm?hint=1&DR_ID=23059).

The very high cost of second-line treatments – coupled with the new WHO guidelines that make these treatments much more common – has raised the issue of whether Brazil should exercise compulsory licensing for the technology of production of these drugs under the TRIPS agreement (“Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights;” Annex 1C of the Marrakesh Agreement Establishing the World Trade Organization) reinforced by the Doha Ministerial Declaration in 2001 and incorporated in part into Brazilian Law. Public discussion around this issue has raised substantial questions concerning the technical ability and manufacturing capacity of Brazilian companies to produce second-line ARV medications. These issues are solely technical in nature. They are completely separate from issues regarding intellectual property, the TRIPS agreement, compulsory licensing and negotiation of fair pricing for ARVs. The authors of this summary have evaluated the potential for production in Brazil of second-line ARV drugs in order to specifically address only these technical questions. One of the authors is an internationally-respected academic in the Brazilian University system with over ten years of prior experience in industry and extensive scholarly publications in the areas of research and development including ARVs. The other author is an academic from the American University system who has many years of experience in the pharmaceutical industry and extensive experience in production of ARVs. These individuals visited four of the leading companies for pharmaceutical production in Brazil (Cristalia, LAFEPE, NORTEC Quimica and Fiocruz/Farmanguinhos).

As a starting point, an explanation of some terms and conditions is given in order to provide a perspective for the conclusions reached. The elements of this analysis are summarized under two broad headings – the ability to produce Active Pharmaceutical Ingredients and the ability to produce finished dosage forms.

Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)

An API is a single molecular entity produced by making and breaking chemical bonds. An API is the ingredient of a finished dosage form (for example, a capsule, tablet or suspension) that provides therapeutic benefit to the patient. Preparation of the API typically accounts for 80 – 90% of the total production cost of a finished dosage form. Typical ARV regimes are a combination (cocktail) of three different APIs taken in fixed amounts either separately or combined into a single dosage form. Single dosage forms (fixed-dose combinations; FDCs) of ARV triple-therapy are preferred over separate dosing due to convenience of administration and reduced risk of noncompliance in patients.

Finished dosage forms

Finished dosage forms are the form of the drug taken by a patient. Finished dosage forms are produced by combining an API (or multiple APIs) with a number of “inactive” ingredients (excipients) in a tightly controlled process to produce a final tablet, capsule, solution or suspension. The API and excipients are formulated together to yield a products that provide maximum therapeutic benefit to the patient. Finished dosage forms are tested against strict specifications during and after production. All of the major production activities for finished dosage forms are tightly controlled in order to reliably provide reproducible identity, purity, strength and potency upon delivery.

The assessment of a firm’s overall ability for both API and dose form manufacturing was performed by analyzing three broad areas of ability:

a) Technological capability

Technological capability is the ability to develop and apply advanced technologies as well as the ability to implement required technologies on commercial production scale.

b) Capacity for manufacturing

This is an assessment of a firm’s ability to produce commercial volumes of ARV medications in existing manufacturing lines. Capacity is important in that a company whose equipment is almost completely utilized in the production of existing products will have a very limited capability to manufacture additional, needed ARV drugs without capital investment.

c) cGMP Systems

Both API and finished dose form production is controlled under a system known as cGMP – “Current Good Manufacturing Practice.” National and international standards vary in their requirements for cGMP. All of the companies visited manufacture their products for the Brazilian market under cGMP certificates granted by the Brazilian Drug Regulatory Authority – National Health Surveillance Agency, ANVISA. Systems for cGMP production all have the objective of assuring that finished medicines reliably, reproducibly provide quality products and maximum benefit for the consumer.

Two major international inspection programs are presently used for evaluation and to represent a worldwide standard for the manufacture and export of drugs under cGMP. These systems are the World Health Organization’s Prequalification Program and the United States Food and Drug Administration’s Pre-approval Inspection Program. Both of these programs assess cGMP capability by evaluating the major components of a firm’s manufacturing organization. A firm’s ability to manufacture ARVs utilizing all of the major elements of Current Good Manufacturing Practices of these two systems was part of our evaluation. One major area of cGMP interest during these visits was that of validation. Validation is a term applied in both API and drug product manufacturing. Validation is carried out for production facilities, production processes and analytical testing procedures.

Validation is defined as “*Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its pre-determined specifications and quality attributes.*” Explanations of the concepts behind validation are available at the following websites: <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm> (for process validation) and <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> (for validation of analytical testing methods). Validation is an area of emphasis because of the principles that (a) all operations carried out under cGMP are controlled, and (b) all critical steps carried out under cGMP are validated – in order to ensure that drug products meet all of their critical quality attributes. Validation also involves the use of IQ/OQ/PQ’s (Installation Qualification, Operational Qualification and Performance Qualification) to ensure that facilities and equipment meet all performance needs for validated production or testing.

Manufacturing Cost

A broad assessment was carried out of the potential to manufacture APIs and finished dosage forms in Brazil at prices competitive with the best available in international markets. This assessment had a focus on the relative competitiveness of Brazilian industry at the major elements that comprise production cost. Projected or current pricing of ARVs in Brazil was not a point of strong emphasis. The cost of manufacture for drugs at the time of initial commercial launch is often much higher than after full production volumes have been reached. A true calculation of the cost of manufacturing a product requires the analysis of a number of factors (*e.g., accounting practices, capital investment, labor, overhead and interest rates, the cost of energy and environmental controls*). For this reason our assessment of potential manufacturing cost was confined to a rough judgment of the factors that most contribute to a firm’s direct cost of production. Nearly all the major elements that drive price in Brazil either are, or can be, competitive with those in developing countries such as India and China. Two elements are noteworthy in this regard. The first is that considerable potential exists for reducing cost by improved sourcing of raw materials. A second issue is that some production costs are difficult to truly

allocate because of government price controls. It is clear, however, that the potential definitely exists for Brazil – on an industry-wide basis – to be cost competitive with Indian and Chinese firms that currently provide the lowest worldwide costs for quality, generic ARV drugs.

Summary of Assessment

Production of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)

This capability is possessed by two of the companies (Cristalia and NORTEC Quimica) visited. Cristalia is a very capable company with excellent all-around qualifications in production of both APIs and finished dosage forms. Cristalia offers a significant, but not highly extensive API product line (approximately 25 products). Production is supported by a well-trained technical staff of adequate size. New products are being introduced into manufacturing at a very significant rate (approximately 6-8 new products per year). There is a plan in place (which we did not review) to invest in additional technologies and expand API production capacity. The major limiting factor for Cristalia’s API production at this time is the lack of unused capacity. A rough estimate is that Cristalia would be able to manufacture about 20 – 30 metric tonnes of ARVs per year in excess of their current production schedule. Although this could make them a significant collaborator in ARV API production in Brazil, this capacity is insufficient for supplying the major portion of national needs or for large exports to foreign markets. Cristalia has Cgmp systems in place that are very adequate for existing production. The Quality Unit has a sound understanding of its role and is resourced adequately. The Quality organization does oversee all of the major areas of responsibility expected by international Regulatory agencies. A system is in place for investigating production and processing failures and deviations. These investigations are carried out and well documented in a timely manner.

NORTEC Quimica is a Brazilian company that manufactures fine chemicals and APIs, but does not produce finished dosage forms. NORTEC Quimica ranks very well with the rest of the world in achieving its’ chosen mission. The company is eminently capable

in terms of technology, capability, capacity and workforce. NORTEC has a significantly broad product line with approximately 45 APIs in production and another 25 planned over the next three years. NORTEC has a sizeable group of well-trained scientists who are capable of achieving these goals. The development laboratories are equipped with the resources needed for effective process development. The processes we examined in detail were well optimized, controlled and demonstrated excellent in-depth understanding of mechanistic, kinetic and engineering principles. The company exports approximately 20% of production volume to external markets and this segment of the business is rapidly growing. The company is investing aggressively to expand its' production capacity. It is estimated that within 18 months over 200 metric tonnes per year of capacity could be available for the production of ARV drugs. This would supply essentially all of the current volume needed for ARV API production in Brazil, with significant capacity remaining for export. The Quality Unit at NORTEC is well established and demonstrates sound capabilities for control of documentation and production. The Analytical Testing unit does a very good job of method validation. Process failures are investigated and resolved before any disposition is made of manufactured products.

Production of API

Brazil is currently able to manufacture a very significant portion of the APIs needed internally for ARV medications. Brazilian companies would, with modest investment, be able to expand production to meet all national needs. A firm goal to meet the needs for API could probably be met by Brazilian companies within three years. A critical component of this, however, is the swift and clear definition of objectives and priorities. The potential for Brazilian companies to meet internal needs for ARV API production is, then, very good. Companies do presently produce commercial APIs with technical challenges very similar to those for the production of ARVs. Production, Quality and management positions are staffed by well trained people with excellent qualifications.

Sufficient resources are routinely devoted to product development and management is knowledgeable

about the requirements for Quality. Attention is paid to the critical aspects of process development and manufacturing startup. Brazilian companies possess the knowledge and education to reliably meet all routine aspects of cGMP. Testing laboratories do a good job of method validation. Systems are in place for testing of products against established specifications, for in-process controls and to ensure intermediates and products meet all critical quality attributes. Three areas of attention for the evolution of cGMP control systems are in process validation, the investigation of deviations and corrective and preventive actions (CAPA).

Production of finished dosage forms

Three companies – Cristalia, LAFEPE and FIOCRUZ/ Farmanguinhos – were visited that possess substantial ability to produce finished dosage forms for ARV production. The available unused capacity for production in these three companies is sufficient at this time to meet the needs for Brazil. Every step after the production of API is critical to the production of quality finished dosage forms. For this reason our assessment of dose form production placed a strong emphasis on validation, documentation, testing and controls. Particular attention was paid to controls on access, potential for contamination, packaging, labeling, warehousing, investigation of deviations and product failures. The potential for contamination during cleaning and changeover of products on a manufacturing line was also seen as critical.

Cristalia is a company with a well-established product line for dose form production. The technologies for tablet and capsule production of ARVs were in place. Solutions and suspensions of ARVs are also within the company's capabilities although soft gel capsule production would require investment in additional technologies. The firm has a well-trained staff in the Quality Unit and is equipped with modern instrumentation for analytical methods validation and stability testing. In-process controls are established and control procedures seem to be routinely followed. The firm has demonstrated the ability to address significant problems for ARVs that were difficult to solve as New Chemical Entities. Although the company has a limited number of dose form production

lines, a significant capacity exists to produce finished ARV medications for Brazil and the international market. The production lines we visited were well managed and operated smoothly. Some production lines did utilize a limited number of physical transfers. In this and in the area of operator involvement with labeling, packaging and inspection some issues were noted. Our visit did not identify any serious areas of concern for gaps in cGMP expectations.

LAFEPE is a large company with a very extensive product line for dose form production, including a significant range of ARVs. The company generally produces only one or a limited number of related products in any one of its' many manufacturing lines. The potential for issues due to product changeover, cleaning or cross-contamination are minimized by this practice. The company possesses excess production capacity that would be able to meet a great deal of Brazilian national needs for ARV production. The Quality Unit is large, adequately staffed and has a broad range of capabilities. Product failures are promptly identified and investigated. The development staff is very capable and the company seems exceptionally strong at developing new formulations and dosing regimens. Soft gelatin capsules are the single major technology that the company lacks in order to reproduce any of the major dosage forms of ARV medications.

The Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ) is an extension of the Ministry of Health that possesses Farmanguinhos as a unit responsible for R&D and the productions of medicines. As FIOCRUZ is also composed of many other research units (the Brazilian equivalent of the National Institutes of Health in the United States) it possesses analytical testing and research capabilities that far outstrip those of every other company we visited and those of most large, international pharmaceutical companies. FIOCRUZ possesses a wide range of technologies and has excess capacity that would enable it to meet production needs of ARVs for both the Brazilian market and for very substantial amounts of foreign export. Much of this capacity resides in a modern facility purchased recently from one of the world's largest pharmaceutical companies, Glaxo SmithKline. The equipment and production lines for tableting and capsule production at FIOCRUZ are absolutely modern

and equal with the best production technologies available anywhere.

Production of solutions and suspensions is also well established although soft gelatin capsule production is lacking. The lack of this specific technology has been cited as a cause for Brazilian companies to be unable to produce some ARV formulations – for example, some formulations for saquinavir, ritonavir and/or lopinavir. Alternate technologies are available, however, that replace the need for soft gelatin encapsulation in such formulations. The Quality Unit at FIOCRUZ is aggressively pursuing a plan for IQ/OQ/PQ of equipment and modernization of systems and Standard Operating Procedures that, when complete, will make them fully capable of meeting all WHO Pre-Qualification or US FDA expectations. The company is equipped to investigate most product failures or deviations promptly using the most advanced techniques available because of its' location adjacent to the national testing laboratories. One weakness that we noted was a temporary lack of adequate warehousing capacity while the company is building new facilities.

Overall Findings and Final Remarks

Technological capability

Production of APIs for ARV medications in Brazil would require some investment in specific technologies. These include, for example, the ability to carry out reactions at low temperature (-45 C or lower). This, however, is not a significant limiting factor. The major existing limitations that we noted relate to sourcing the cheapest available raw materials for API production. Aggressive business development / procurement programs can be used to address this cost issue. It is also possible that Brazilian firms might produce these materials for internal use at below market cost. Production of finished dosage forms can largely be accomplished with existing capabilities. The most significant limiting factor in dosage form manufacturing is the lack of capacity to produce soft gelatin capsules, if this technology is chosen for ARV production.

Production following cGMP guidelines

Expectations for Regulatory approval of medications vary throughout the world. In general, countries without strong national Regulatory agencies rely upon the results of either the WHO Prequalification effort or the US FDA in approving drugs. Between these two bodies it is generally agreed that the WHO is the agency of first choice, while the FDA is cited as being more detailed in its inspections of individuals systems. Brazilian manufacturers of either API or finished dose forms possess little or no firsthand experience with either the WHO Prequalification program or the US FDA. Differences were observed between firms – principally in the areas of documentation, validation and investigation of errors and deviations. The firms we visited would require varying degrees of training and change to meet Regulatory expectations. These were not seen to be limiting, however, and each of these companies is capable of meeting the expectations of both WHO and FDA. A significant observation is that Brazilian firms are – in general – operating at a satisfactory international level. Chronological trends in pharmaceutical manufacturing have seen production to migrate from the United States to locations such as Puerto Rico, Eastern Europe and Ireland; followed by India and, increasingly, China. This establishes the principle that an adequate mix of education, training and experience can be used to establish quality cGMP pharmaceutical manufacturing in Brazil – just as the case has been for other regions of the world.

Manufacturing Capacity

API manufacturing is an area where capacity across a series of companies to produce large amounts of active ingredients is a concern. NORTEC Quimica is the only company that has existing capacity to meet most of Brazil's needs. NORTEC, moreover, is expanding so that they would be able to supply the entire Brazilian market and still retain capacity for export production. Dose form manufacturing has the advantage of significant existing unused capacity. Brazilian firms, for example, have routinely been producing very large volumes of finished dosage forms for antihypertensive drugs to meet

the national market and that of Latin America. Large volume production for antibiotics – where production controls approximate those used for ARVs – is routinely practiced in Brazil. Brazilian companies, however, largely import APIs used for their large volume production. This is the reason that a gap exists between capacity for production of APIs and finished dose forms for ARVs.

Potential to achieve competitive pricing

This was not an area of detailed focus for our assessment. Brazilian companies do, however, have substantial opportunity to improve their cost structure by emphasizing supply-chain management, reducing the rate off-standard production batches (improved quality management related to cGMP) and aggressively sourcing raw materials. We note that the estimated costs associated with capital investment, labor, energy and raw materials should theoretically allow Brazil to be roughly cost-competitive with international competitors. This judgment does take into account the fact that costs associated with Environment, Health and Safety management are substantially higher in Brazil than in China and some areas of India because of the Brazilian government's attention to environmental issues.

Considering the present scientific and technological situation in Brazil and previous experience of Brazilian companies in manufacturing ARVs, it is very clear that Brazil has both the capacity and capability to produce the so-called second line ARVs. The visited companies reached the Brazilian standards as regulated by ANVISA. The main drawback in international terms is that the companies visited do not presently have WHO or FDA approved plants. This issue can be addressed with training and implementation of modified practices. Brazilian companies also should be able to produce ARV medications in production schemes that make them cost-competitive with the best producers of generic medications worldwide. ■

Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS – ABIA
Rua da Candelária, 79/10º andar – Centro
CEP: 20091-020 – Rio de Janeiro – RJ
Telefone: +55 21 2223-1040
Fax: +55 21 2253-8495
E-mail: abia@abiaids.org.br Site: www.abiaids.org.br

Diretoria

Diretor-Presidente: Richard Parker
Diretora Vice-Presidente: Regina Maria Barbosa
Secretária Geral: Miriam Ventura
Tesoureiro: José Loureiro

Coordenação Geral: Veriano Terto Jr. e Cristina Pimenta

Organizadores: Renata Reis, Veriano Terto Jr., Cristina Pimenta e Richard Parker

Visita de campo: Joseph M. Fortunak, O. A. C. Antunes, Renata Reis e Michel Lotrowska

Coodenação editorial: Wilma Ferraz
Tradução: Ricardo Quintana
Revisão do texto (português): Claudio Oliveira

Projeto gráfico: Roberta Rangé

Impressão: Gráfica Stamp
Tiragem: 500 exemplares (2006)

Apoio:



FORD FOUNDATION

É permitida a reprodução total ou parcial do texto desta publicação, desde que citados a fonte e os autores.