

VOTO Nº 142/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.911444/2023-18

Analisa a proposta de abertura única de processo administrativo de regulação para assuntos de atualização periódica e proposta de Consulta Pública de Instrução Normativa – IN para atualização periódica das listas de impurezas qualificadas e seus respectivos limites.

Área responsável: GESEF/GGMED/DIRE2

Agenda Regulatória 2021-2023: Projeto não contemplado na Agenda Regulatória (Atualização Periódica).

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de proposta de abertura única de processo administrativo de regulação para atualização periódica das listas de impurezas qualificadas e seus respectivos limites, e proposta Consulta Pública de Instrução Normativa – IN para atualizar as listas contendo as impurezas, para regulamentar tema tratado na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015.

A qualificação de impurezas e produtos de degradação é uma análise, atualmente, realizada pela Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF), a fim de avaliar a segurança de compostos que ultrapassam o limite de qualificação conforme os limites dispostos no art. 9º da RDC nº 53/2015.

As petições de qualificação de impurezas são protocoladas por meio de aditamento específico e avaliadas pela GESEF a fim de subsidiar a aprovação da especificação pleiteada para um medicamento ou um IFA em petições de registro ou pós-registro de medicamentos sintéticos. Assim, o tempo de análise da GESEF impacta diretamente no tempo de análise da GQMED.

Para cada produto com impurezas acima do limite de qualificação, um novo aditamento deve ser protocolado, analisado e um novo parecer emitido, mesmo que não haja novas informações em relação à segurança do composto, o que incrementa o trabalho de todos os atores envolvidos no processo - regulados e regulador.

Para ilustrar o impacto dessa análise, desde a criação do aditamento de qualificação de impurezas em 2018, foram emitidos 365 pareceres de qualificação de impurezas, entre esses, 66 pareceres objetivavam qualificar impurezas/produtos de degradação considerando se tratar de metabólitos, conforme dados públicos de farmacocinética ou de literatura, o que corresponde a aproximadamente 18% do trabalho

executado.

A Minuta de Consulta Pública de Instrução Normativa (SEI nº 2437058) define a Lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites na forma do Anexo I da IN, em atendimento aos critérios de qualificação de impurezas descritos na RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015.

A proposta da referida IN é publicar em caráter periódico uma lista de compostos identificados como impurezas ou produtos de degradação em medicamentos sintéticos e semissintéticos, qualificadas por meio de dados públicos por essa Anvisa.

A qualificação desses compostos ocorre, por meio, da avaliação de segurança, consolidada em pareceres emitidos pela GESEF/GGMED/DIRE2 desde 2018. Apenas foram considerados para publicação aqueles compostos que foram qualificados a partir de dados públicos, como artigos publicados em periódicos indexados.

Destaca-se o caráter restrito destes pareceres, uma vez que contêm informações confidenciais dos detentores de registro, por exemplo, as especificações do produto. Neste contexto, não deve ser dada publicidade aos pareceres na íntegra. Contudo, caso seja solicitado acesso ao conteúdo destes, apontamos que é realizada uma avaliação individual de cada parecer para o tarjamento das informações de caráter confidencial.

A GGMED solicita que as atualizações periódicas pretendidas sigam o fluxo regulatório de dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR), por baixo impacto, ou seja, a redução de custos regulatórios se mostra clara quando da não necessidade por parte do solicitante de conduzir novas avaliações ou novos estudos para a qualificação de uma impureza constante da lista. Também, é solicitada dispensa de Consulta Pública (CP), por improdutividade, considerando que as impurezas listadas no anexo da IN e seus respectivos limites foram delimitados após a compilação das informações protocoladas em aditamentos já submetidos pelo setor regulado e por avaliação e curadoria das informações públicas disponíveis para cada composto durante a análise da GESEF, dessa forma, não seria razoável dispor de tempo e novo trabalho de reavaliação dos comentários encaminhados por meio da CP.

A Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG) se manifestou quanto à adequação da instrução processual da proposta de abertura de processo regulatório, nos termos da Portaria nº 162, de 2021, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Anvisa, e da OS nº 117, de 2022, que dispõe sobre o fluxo regulatório e os procedimentos para os assuntos de atualização periódica, e todas as suas recomendações foram acolhidas pela GGMED.

A Procuradoria Federal junto à Anvisa também se manifestou no processo, a qual concluiu que a proposta analisada encontra suporte jurídico e opinou favoravelmente ao prosseguimento da marcha processual regulatória.

Para efeito deste voto, tem-se que o processo eletrônico encontra-se adequadamente instruído, contendo: Formulário de Abertura do Processo de Regulação e Nota Técnica da área técnica; cópias de pareceres técnicos de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos sintéticos; Parecer da Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória e Parecer e Nota da Procuradoria Federal junto à Anvisa.

2. Análise

Inicialmente, trago que segundo as diretrizes do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano - ICH,

as impurezas em medicamentos podem surgir de várias fontes, incluindo interações com equipamentos de processamento ou sistemas de recipiente/fechamento, presença nos excipientes do medicamento ou mesmo intencionalmente através de catalisadores residuais adicionados na síntese. Seja como for, os níveis de impurezas precisam ser controlados ou podem ter um impacto negativo no medicamento final e na saúde humana.

Sabemos que uma das maiores preocupações para os profissionais de saúde e os formuladores das políticas públicas é o acesso medicamentos com a qualidade e a segurança do paciente. Nessa linha, temos a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015 estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

A referida norma estabelece, entre outros parâmetros, que as impurezas ou produtos de degradação acima do limite de qualificação disposto em seu Art. 9º devem ter o perfil de segurança avaliado, ou seja, devem ser qualificadas quanto à segurança. Os critérios para a qualificação desses compostos estão dispostos no Art. 10º e são, em resumo: (I) quando o composto for um metabólito, (II) quando estiver descrito em literatura científica ou compêndios oficiais, e (III) quando for avaliado em estudos de toxicidade.

A qualificação de impurezas é realizada nos termos do disposto na RDC nº 53/2015 por meio de adiamento específico protocolado à GESEF desde 2018. Esse adiamento é uma petição secundária ou terciária vinculada a uma petição de registro ou a uma alteração pós-registro de um medicamento. O adiamento protocolado é subsidiado com as especificações pleiteadas pelo detentor do registro e as informações de segurança das impurezas a serem avaliadas. Uma vez que a documentação é analisada, a GESEF emite parecer consultivo sobre os critérios de segurança e o anexa ao DATAVISA para subsidiar os limites de especificação pleiteados junto ao registro ou à solicitação pós-registro.

Considerando que vários produtos de degradação ou impurezas se repetem, por exemplo, quando do registro ou pós-registro de um mesmo Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) em um novo produto ou quando há o protocolo de uma nova forma farmacêutica, é comum que seja protocolado uma nova petição para análise e qualificação de uma mesma impureza já avaliada, petição essa subsidiada por informações muito similares.

Considerando também que os compostos qualificados, conforme os incisos I (metabólitos) e II (por meio de dados de literatura) do Art. 10º da RDC 53/2015 comumente utilizam informações de domínio público, uma nova avaliação para um mesmo composto não incrementa em novas e relevantes informações de segurança na maioria dos casos, tampouco implica em geração de novo conhecimento proprietário pelos requerentes.

Nesse contexto, a lista de impurezas qualificadas do Anexo I da Instrução Normativa (SEI nº 2437058) proposta foi gerada a partir dos seguintes critérios:

- Impurezas qualificadas por meio de parecer emitido pela Gesef;
- Qualificação subsidiada exclusivamente por dados públicos, que contemplam artigos publicados em periódicos, bulas ou relatórios públicos emitidos por outras agências.

Não foram incluídas na lista as impurezas fora do escopo da RDC nº 53/2015, por exemplo peptídeos e oligonucleotídeos, e aquelas impurezas qualificadas por meio de informações proprietárias como parte da estratégia de qualificação, por exemplo, avaliação complementar in silico de toxicidade geral.

A princípio, após aprovação da Consulta Pública, na primeira lista serão incluídas 19 impurezas relacionadas a 17 fármacos. Cinco compostos que eram candidatos a serem incluídos na primeira lista foram removidos por ter sua dose máxima diária definida em

área de superfície corporal (mg/m²) e não em unidade de massa (mg). Considerando que o cálculo da dose máxima diária baseada em área de superfície corporal pode variar conforme os parâmetros utilizados para o cálculo, e que esses parâmetros não estão internacionalmente harmonizados, optou-se por não incluir esses compostos na lista até que haja harmonização nos parâmetros a serem considerados para o cálculo da dose máxima diária com maior precisão.

Complementarmente, esclarece-se que a dispensa de AIR foi pleiteada nos termos do Formulário de Abertura Atualização Periódica GESEF (SEI nº 2338874) justificado pela redução de exigências, obrigações, restrições, requerimentos ou especificações, diminuindo os custos regulatórios a partir da inclusão de compostos na lista. Considerando que as atualizações da lista podem conter não apenas inclusão de novos compostos, mas também a exclusão de compostos ou alteração de limites, a ASREG recomendou que fosse avaliada a dispensa da AIR também considerando esses cenários. A GESEF destaca que a exclusão de compostos da lista ou a alteração dos limites descritos não são esperadas, e ocorrerão somente na geração de novas evidências acerca da segurança dos compostos. Considerando que os compostos a serem incluídos são resultado de vias metabólicas dos próprios insumos farmacêuticos ou são provenientes de literatura científica já consagrada, espera-se que casos de exclusão ou alteração dos limites sejam raros e, portanto, podem ser considerados de baixo impacto, mantendo o pleito pela dispensa de AIR.

A proposta de abertura única de processo administrativo de regulação para abarcar as situações relacionadas acima coaduna com o princípio da eficiência administrativa, principalmente no que tange à simplificação de processo e se justifica na redução de esforços administrativos em instruções processuais idênticas, inclusive quanto à motivação e condição processual.

Com isso, a proposta de Consulta Pública da Instrução Normativa ora proposta objetiva otimizar a avaliação de impurezas e produtos de degradação, isentando a necessidade do protocolo de petições de qualificação de impurezas e produtos de degradação, reduzindo o número de entradas dessa demanda.

Uma vez determinado um limite para uma impureza por meio de dados públicos, como o que ocorre para os compostos a serem incluídos na lista, a submissão e análise de petições para qualificar esses limites torna-se um trabalho de repetição tanto para o setor regulado quanto para o regulador. Esse retrabalho visa ser sanado pela publicação da lista, uma vez que os limites publicados não carecerão de submissão de novo protocolo e nova avaliação.

Dessa forma, haverá diminuição dos custos regulatórios e maior celeridade nas análises de qualificação de impurezas, conseqüentemente, maior celeridade nas análises de petições relacionadas, como registro e pós-registro de medicamentos, resultando na redução do passivo da Anvisa.

Por isso, é justificável a dispensa de AIR solicitada pela GGMED para as atualizações periódicas das listas de impurezas qualificadas e seus respectivos limites, por motivo de baixo impacto. Ainda que, justificável a dispensa de Consulta Pública (CP), considerando a finalidade e os princípios da eficiência, razoabilidade e proporcionalidade administrativas, esta relatoria propõe uma Consulta Pública célere.

A Procuradoria Federal junto à Anvisa também apontou que em linhas gerais, a marcha processual está hígida e atende aos ditames da legalidade, observadas as considerações pontuais lançadas nesta manifestação jurídica, bem assim a imperiosidade de que seja decidida anteriormente a proposta de alteração parcial aditiva da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, instrumentalizada pelo processo

administrativo eletrônico de nº 25351.913690/2023-12. A GESEF pontualmente acatou as alterações recomendadas no PARECER nº 109/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU.

Dessa maneira, o processo regulatório está adequado às diretrizes e aos procedimentos para melhoria da qualidade regulatória, e encontra suporte jurídico para o prosseguimento da marcha processual regulatória, conforme pontuado pela Procuradoria.

3. Voto

A partir do exposto, VOTO FAVORAVELMENTE à abertura única de processo de regulação para atualização periódica das listas de impurezas qualificadas e seus respectivos limites, comdispensa de AIR e proposta de Consulta Pública, por 15 dias, da Instrução Normativa para atualizar as listas de impurezas qualificadas e seus respectivos limites na forma do Anexo I da IN, em atendimento aos critérios de qualificação de impurezas descritos na RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015.

Considerando a analogia e a vinculação do tema dos itens 2.1.4 e 2.4.4 que tratam da Consulta Pública da alteração pontual da RDC nº 53/2015, que regulamenta a publicação da lista de impurezas qualificáveis, solicito que este item seja tratado pelo mesmo relator sorteado nesta ROP, para os itens 2.1.4 e 2.4.4.

É este o voto que submeto à apreciação e deliberação da Dicol.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 19/07/2023, às 15:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2421335** e o código CRC **C571664F**.