

VOTO Nº 79/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.933093/2021-34

Apresenta para deliberação o Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre Controle de Produtos de Degradação em Medicamentos e a proposta de Consulta Pública referente à Resolução de Diretoria Colegiada que estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Degradação Forçada em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação nestes mesmos produtos.

Área responsável: GQMED/GGMED/DIRE2

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se da apresentação do **Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR)** sobre Controle de Produtos de Degradação em Medicamentos e da submissão de **proposta de Consulta Pública** referente à Resolução de Diretoria Colegiada que estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Degradação Forçada em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação nestes mesmos produtos.

O assunto tratado está previsto na atual Agenda Regulatória da Anvisa, especificamente no Projeto Regulatório 8.2 Alinhamento internacional dos parâmetros para a verificação de produtos de degradação em medicamentos (Revisão da RDC 53/2015) – GGMED.

O relatório de AIR em apreciação foi elaborado com a finalidade de subsidiar o aprimoramento e simplificação normativa que culmina com o processo de **revisão da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 53 de 4 de dezembro de 2015**, que 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.

Esta Resolução foi editada com a finalidade de adequar a RDC nº 58/2013 ao que seria praticado globalmente e alterar os prazos para adequação da norma, de acordo com o risco sanitário dos produtos.

Os produtos de degradação são impurezas resultantes de alterações químicas de um insumo farmacêutico ativo (IFA), que surgem durante a fabricação ou armazenamento

do medicamento. Eles podem ser formados pela ação de fatores ambientais diversos, como luz, temperatura, pH e água, ou pela reação do IFA com um excipiente ou com algum componente do sistema de embalagem.^[1]

A presença indesejada de impurezas em IFA e medicamentos tem impacto não somente na qualidade, mas, também, na segurança dos produtos, uma vez que em determinadas concentrações podem ser tóxicos ou resultar em efeitos adversos ao paciente.^[2]

A discussão sobre a necessidade de se regular o tema foi iniciada em 2007, embora os testes de identificação e quantificação dos produtos de degradação estivesse em legislações da Anvisa desde 2002, por meio da RE 560/2002 (“Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade”).

No seguir dos anos, passamos por um amadurecimento técnico. Foi elaborado o primeiro instrumento não normativo, que visava orientar sobre o controle de produtos de degradação de medicamentos: o **Informe Técnico nº 01, de 15 de julho de 2008, depois este documento foi revogado pela RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013**, que aprofundou a discussão do tema e teve contribuição do setor regulado na sua construção.

Contudo, ainda foram identificadas lacunas regulatórias, e antes mesmo da RDC entrar em vigência, dois anos após a sua publicação, o texto normativo foi **revogado por meio da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, está em discussão**.

Embora o processo de revisão dessa norma remonte do ano 2007, a adequação dos estudos de degradação forçada aos critérios estabelecidos nesta RDC nº 53/2015 é fonte de um número elevado de exigências técnicas, resultando em atrasos na finalização de análises das petições avaliadas pela Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED). **Este foi o problema regulatório identificado**.

Conforme AIR apresentado, essas exigências decorrem, principalmente, da falta de harmonização internacional relacionada ao tema e da dificuldade de compreensão das expectativas técnicas da Agência relacionada aos estudos de degradação forçada, que evoluíram ao longo dos últimos sete anos. A área técnica entende que os critérios estabelecidos para avaliação de produtos de degradação são falhos em descrever adequadamente os estudos que são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos sintéticos registrados.

Foi identificado que entre os **principais agentes afetados** pelo problema regulatório encontram-se o setor produtivo de medicamentos, nacionais e multinacionais, servidores da Anvisa que avaliam estudos de degradação forçada, bem como os gestores desta Agência e os consumidores.

Assim, o **objetivo geral deste trabalho** é tornar o conjunto de critérios para avaliação de produtos de degradação capaz de prever adequadamente os estudos que são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos sintéticos registrados. Para tanto, pretende-se:

a) **harmonizar os critérios** para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos com os critérios descritos em guias internacionais, especialmente nos guias do ICH;

b) **redefinir os critérios técnicos**, com base no conhecimento científico disponível, e

c) apresentar ao setor regulado **orientações claras**, que reduzam dúvidas técnicas relacionadas ao tema.

Neste aspecto, para o **levantamento das experiências internacionais** foram considerados os exemplos do ICH, da Organização Mundial de Saúde (OMS), da U.S. Food and Drug Administration (FDA) e da European Medicines Agency, que são referências internacionais reconhecidas em avaliação de qualidade de medicamentos.

A partir de todo esse levantamento, foi verificado que OMS, FDA e EMA:

a) adotam orientações específicas relacionadas aos limites aceitáveis de impurezas em medicamentos, conforme limites estabelecidos no Guia ICH Q3B(R2), e orientações sobre a necessidade de dados de segurança adicionais (qualificação) para os casos em que os limites são extrapolados; e

b) estabelecem orientações específicas para o contexto local, adicionais às apresentadas no Guias ICH.

Como o objetivo é a harmonização internacional, a adoção de caminho semelhante ao adotado pelas instituições de referência é recomendada.

Atualmente, no Brasil, o marco regulatório sobre o tema é composto:

a) pela RDC 53/2015, alterada pela RDC 171/2017;

b) pelo Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos (Guia 04/2015);

c) pelo documento Perguntas e Respostas: RDC 53/2015 e Guia 4/2015 (última atualização em 04/10/2017); e

d) pelo documento Perguntas e Respostas: Fluxo de análise de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos classificados como sintéticos e semissintéticos (última atualização em de 18/07/2019).

Diante deste marco regulatório foi avaliada, primeiramente, a possibilidade de **manutenção do sistema regulatório atual (não ação)**, classificada como **alternativa 1**. Esta alternativa foi **considerada inadequada para tratamento do problema regulatório**, visto que foi identificado que a manutenção do sistema regulatório atual contribuiria para a progressão do problema regulatório, ou seja, haveria a manutenção de número elevado ou em aumento de número de exigências técnicas e indeferimentos relacionados ao tema. Adicionalmente, por parte das empresas, seriam mantidos os gastos diretos e indiretos relacionados à realização de estudos desnecessários, à repetição de estudos e à demora na aprovação dos produtos. De modo indireto, o acesso dos pacientes aos medicamentos continuaria sendo afetado, seja pela demora na aprovação dos produtos, seja pela recusa das empresas multinacionais em regularizarem seus produtos no Brasil.

Outras **alternativas normativas** foram mapeadas, as quais faço uma breve descrição:

a) **Alternativa 2:** Modernização e incremento da regulamentação normativa vigente e exclusão das orientações e recomendações não normativas (Elaboração de RDC): Esta alternativa se refere a uma reestruturação do sistema regulatório vigente, com o objetivo de reduzir o número de documentos oficiais que tratam do tema. Neste contexto, todas as informações relevantes referentes ao controle de produtos de degradação seriam condensadas em um ato normativo e instrumentos não normativos não seriam mais utilizados. Esta alternativa envolve a conversão de recomendações, atualmente apresentadas em guia, em obrigações legais.

b) **Alternativa 3:** Simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente, com transposição de orientações e recomendações para atos não normativos (Elaboração de RDC + Guia). Neste cenário, está sendo proposta uma reestruturação do sistema regulatório vigente, com o objetivo de reclassificar as informações que são mandatórias (normativas) e as que não são mandatórias (não normativas). O resultado dessa ação seria ainda a manutenção de ao menos um documento normativo e um documento não normativo. No que se refere ao tipo de informações que deveria estar em cada um dos documentos, foram pensadas duas alternativas:

b.1) **Alternativa 3a:** Manter em ato normativo apenas os critérios para controle de produtos de degradação em medicamentos. Neste caso, o ato normativo compreenderia apenas critérios claramente descritos nos guias ICH, em especial, os relacionados ao controle de produtos de degradação. As informações não mandatórias relacionadas ao tema, além das informações relacionadas à execução dos estudos de degradação forçada seriam mantidas como recomendações, em um instrumento não normativo.

b.2) **Alternativa 3b:** Manter em ato normativo os critérios para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos. Neste caso, o ato normativo compreenderia critérios relacionados ao controle de produtos de degradação e aos estudos de degradação forçada (previstos nos guias ICH ou embasados em critérios científicos bem estabelecidos) e o instrumento não normativo compreenderia recomendações gerais não mandatórias aplicáveis aos dois assuntos.

Adicionalmente, **foram avaliadas as alternativas não normativas** (Autorregulação, Corregulação, Informação e Educação), como a revogação da regulamentação normativa vigente, com a manutenção das recomendações relacionadas ao controle de produtos de degradação em atos não normativos, ou seja, migração de todas as informações para um instrumento não normativo (**Alternativa 4**). Outra alternativa levantada seria uma medida alternativa que seria discutida com o setor produtivo para garantir a manutenção do controle adequado dos produtos de degradação em medicamentos (**Alternativa 5**).

As alternativas listadas anteriormente foram analisadas quanto à sua viabilidade. Esta avaliação de viabilidade foi realizada por meio de uma análise de percepção quanto a sete critérios norteadores, são eles: 1) eficácia e eficiência; 2) viabilidade técnica; 3) coerência normativa; 4) viabilidade legal; 5) proporcionalidade; 6) convergência regulatória internacional; e 7) viabilidade política. Após a aplicação desta análise, as alternativas 1, 2, 4 e 5 foram consideradas inviáveis.

A adoção da **alternativa 1** é considerada inadequada por implicar na ampliação do problema regulatório. Contudo, atendendo à metodologia da Análise de Impacto Regulatório, a manutenção do status quo será levada adiante para permitir a adequada comparação dos impactos das alternativas de enfrentamento ao problema regulatório.

Quanto à alternativa 2, esta foi considerada desproporcional, por envolver o aumento de requisitos regulatórios. A transferência de informações presentes em instrumentos não normativos para instrumentos normativos tornaria o sistema regulatório ainda mais complexo e geraria uma carga regulatória desnecessária. A proposta está em desacordo com a orientação de análise de impacto regulatório da OCDE que recomenda, ao revisar uma intervenção regulatória vigente, considerar os meios de alcançar os objetivos de forma mais simplificada e com menor custo, buscando a diminuição da carga administrativa.

A **alternativa 4** foi considerada incoerente para se alcançar o objetivo normativo proposto, considerando que parte das informações a serem tratadas (os limites de impurezas

aceitáveis) são de cumprimento compulsório, o uso de um instrumento que não seja normativo não seria adequado para o tratamento do problema regulatório.

Na **avaliação da alternativa 5**, foi considerado que esta solução seria ineficaz em atingir os objetivos alcançados. Antes do estabelecimento do marco regulatório, o controle de impurezas em medicamentos era ineficaz e não foi alcançado por meio de alternativas não normativas. Da mesma forma, a ausência completa de informações emitidas pelo órgão regulador não é uma alternativa adotada por nenhuma das instituições de referência consultadas durante o mapeamento internacional.

Neste contexto, considera-se que a retirada de todos os requisitos regulatórios poderia implicar em redução dos níveis de segurança dos produtos. Da mesma forma, conforme já descrito na alternativa 4, considerando que há limites compulsórios a serem estabelecidos, entende-se que uma regulamentação específica se faz necessária.

A partir da análise de viabilidade realizada, as alternativas 3a e 3b foram selecionadas para avaliação nas etapas posteriores deste relatório.

A comparação entre as alternativas regulatórias 1 (não ação), 3a e 3b foi realizada por meio de uma **análise multicritério simples**. A metodologia foi selecionada por permitir transparência no processo de tomada de decisão e possuir objetivos e critérios claros e passíveis de revisão.

Os critérios estabelecidos envolvem Dificuldade de implantação/ Complexidade/ Esforço da Agência; Flexibilidade; Desempenho; Visão de longo prazo/ Entrada de novos produtos no mercado; Esforço do regulado; Suporte político/ Resistência dos regulados (empresas nacionais); Suporte político/ Resistência dos regulados (empresas multinacionais); Consistência internacional e Segurança jurídica.

O resultado verificado foi que a alternativa 3b possui uma pontuação superior à alternativa 3a (28/36 (77,8%) x 24/36 (66,7%). A partir dos resultados da análise realizada, esta alternativa foi selecionada para implementação. A seleção da alternativa selecionada também pode ser justificada com base em uma avaliação de benefício/risco empírica.

A análise da área técnica é de que os riscos atribuídos à alternativa 3a (em especial, o aumento no número de exigências e o aumento no tempo de análise) seriam muito altos tanto para as empresas quanto para a Anvisa e poderiam gerar um ambiente de insegurança jurídica em relação ao tema. Esses riscos não seriam compensados pelos potenciais benefícios (harmonização internacional/flexibilidade), de modo que a alternativa 3b foi considerada uma opção mais equilibrada para solução do problema regulatório.

Deste modo, a proposta de **Consulta Pública instruída no presente processo (SEI 2383649)** e **Minuta de Guia (SEI 2277819)** representam o resultado desse amplo processo de Análise de Impacto Regulatório (AIR) conduzido pela QQMED a partir de janeiro de 2022, que considerou o contexto anterior do trabalho, particularmente para a construção da árvore de problemas e suas causas, e seleção das alternativas regulatórias.

Ademais, a fim de dar continuidade aos trabalhos, o processo foi encaminhado a esta Segunda Diretoria instruído com **Formulário de Abertura de Processo de Regulação QQMED (1689528)**; **Termo de Abertura de Processo de Regulação 2 (1736988)**; **Relatório Relatório de AIR - versão 1 (2286901)** e **Relatório COAIR (2278228)**, adotados em sua integralidade na construção deste Voto.

Deste modo, dado o tempo transcorrido desde as primeiras iniciativas regulatórias de revisão do marco regulatório, e histórico de discussão do tema na Agência

frente à sua competência regulamentar, a **QGMED e GGMED solicitam apreciação conjunta pela Dicol do Relatório de AIR** e submissão da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) à Consulta Pública.

Esclareço que a proposta traz a minuta de guia como anexo à consulta pública de revisão da RDC, para conhecimento e apoio às discussões e dúvidas que possam surgir nesta etapa, ou seja, dar transparência e previsibilidade de como o item será tratado. Contudo, não estará aberto para receber contribuições neste momento. **O texto do Guia terá seu momento para o recebimento de contribuições após a publicação da RDC, conforme fluxo estabelecido pela Agência.**

2. **Análise**

O acesso a medicamentos e insumos com qualidade, segurança e eficácia é um componente relevante para a manutenção da saúde pública dos brasileiros. Coletivamente, esse acesso interfere nos indicadores sociais e econômicos, quer seja por impactar na qualidade de vida e saúde da população, ou mesmo pelo significado econômico do setor industrial, fabril de medicamentos.

Um dos controles relevantes realizados pelos fabricantes de medicamentos para a manutenção da qualidade, segurança e eficácia envolve o estudo dos produtos de degradação e impurezas. Poder controlar os níveis dos mesmos é uma das formas mais eficazes de promover e garantir a segurança e a eficácia dos produtos farmacêuticos.

Os estudos acerca destes compostos têm aumentado significativamente e representado uma preocupação constante para o setor farmacêutico, uma vez que as impurezas podem causar ineficácia terapêutica e até mesmo efeitos adversos, a depender do perfil toxicológico.

As principais impurezas que podem estar presentes nas matrizes de produtos formulados são aquelas derivadas do processo de síntese de seus componentes (impurezas orgânicas, inorgânicas e solventes residuais), além daquelas resultantes de alterações químicas que surgem durante a fabricação ou armazenamento do medicamento.

Tivemos recentemente as discussões sobre o “azido”, impureza indesejada presente no medicamento contendo o princípio ativo losartana. A impureza azido é uma substância que pode surgir durante o processo de fabricação do insumo farmacêutico ativo e que em ultrapassados os limites de segurança têm potencial mutagênico, ou seja, pode causar alterações capazes de causar danos às células humanas. Seu controle se mostrou importante para que os pacientes pudessem continuar seu tratamento com segurança.

Como bem contextualizado pela área técnica, a necessidade do controle de produtos de degradação em produtos farmacêuticos formulados surgiu com a publicação da **Resolução n° 1/2005 da ANVISA, de 29 de julho de 2005**, a qual apresentava o texto de um guia técnico para realização de estudos de estabilidade. Em 2008, foi publicado o **Informe Técnico n° 01/2008**, com o propósito de conduzir os estudos de degradação forçada, de modo a atender à Resolução n° 1/2005 da ANVISA, de 29 de julho de 2005. Em 23 de dezembro de 2013, a ANVISA publicou a **RDC n° 58/2013**, que tinha por objetivo, novamente, direcionar a condução de estudos de degradação forçada em medicamentos. Essa Resolução, flexibilizou o **Informe técnico n° 01/2008**, e com essa orientação, houve a tentativa de nortear os estudos sem restringir a forma de condução dos mesmos. Porém, os prazos para adequação dos produtos foram considerados muito curtos pelas empresas, o que

resultou na sua revogação por meio da **RDC n° 53/2015**.

A principal alteração envolveu os prazos para a adequação dos medicamentos já registrados, e próximo ao prazo final para adequação dos produtos enquadrados no primeiro escalão, esta Agência publicou a RDC n° 171/2017, que revisou a aplicabilidade da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 53, de 4 de dezembro de 2015, para alterações pós-registro e os prazos desta Resolução para produtos já registrados, prorrogando de forma escalonada os prazos para adequação dos medicamentos.

A preocupação maior foi evitar protocolos individuais de adequação, a necessidade de alinhamento da Anvisa às diretivas gerais do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH) que não exige a adequação de produtos legados após a publicação de um novo guia, e a necessidade de adequação de demanda à força de trabalho disponível na extinta Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE). As medidas regulatórias devem focar na proteção da saúde da população, mas não devem desconsiderar o amadurecimento das empresas para fazer cumprir os critérios estabelecidos no marco regulatório, em um equilíbrio adequado entre meios e fins, conforme preconiza a Lei das Agências Reguladoras (Lei n° 13.848, de 25 de junho de 2019).

Também, em coerência com a Lei das Agências, as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória da Anvisa, aprovados pela Portaria PT n° 162, de 2021, prescrevem que a obtenção desta proporcionalidade entre as obrigações impostas e os benefícios decorrentes requer um estudo adequado dos problemas e suas causas, a busca pelas melhores práticas no contexto global e a escolha de alternativas que melhor equalizem custos e benefícios, dentro de um processo estruturado, robusto e dialogado. A observância destes pressupostos atende também aos preceitos da Lei n° 13.948 e da Lei n° 10.874, editadas em 2019, e do Decreto n° 10.411, de 30 de junho de 2020.

Foi considerando esses dispositivos, em específico a PT n° 162, de 2021, que a AIR relativa ao controle de produtos de degradação em medicamentos foi delineado, cujo Relatório cumpriu com o estabelecido no art. 22, da referida Portaria, e reuniu evidências para uma efetiva avaliação e definição da alternativa regulatória para harmonização do marco regulatório, estabelecendo mais um procedimento para regularização de medicamentos no Brasil.

As evidências trazidas no processo regulatório indicam a impossibilidade de manutenção do *status quo*, já que as regras atuais, particularmente relacionadas ao registro e pós-registro de medicamentos trazem um custo administrativo desproporcional ao setor, aumento do número de exigências e conseqüente atraso na avaliação das petições, que são barreiras à entrada de novas alternativas terapêuticas ao mercado brasileiro. Para tanto, o aprimoramento da alternativa regulatória foi iniciado.

Vale destacar que na construção desta Análise de Impacto Regulatório a **participação social** ocorreu em 3 atividades:

- a) discussões técnicas com grupo de especialistas, realizadas entre julho de 2020 e novembro de 2022;
- b) Forced Degradation Workshop, realizado em 16/05/2022; e
- c) consulta dirigida sobre estudos de auto-oxidação, realizada entre 31/10/22 e 14/11/2022.

As contribuições técnicas foram consideradas durante a revisão dos documentos técnicos. O International Forced Degradation Community (IFDC) trabalha para que as principais contribuições feitas durante as discussões sejam publicadas por meio de artigos

científicos. Essas publicações devem acontecer ao longo de 2023, a fim de garantir o acesso à informação a todos os interessados.

Os principais pontos de revisão apontados no evento Forced Degradation Workshop envolveram necessidade de regras menos restritivas, com maior possibilidade de justificativas técnicas; revisão da aplicabilidade da resolução; melhoria na redação dos conceitos; retirada do parâmetro de degradação superior a 10%; retirada das orientações sobre pureza de pico do texto normativa e inclusão de orientações, por exemplo sobre a elaboração do relatório de degradação forçada; análise crítica; balanço de massas; reporte de impurezas; entre outros.

Quanto à consulta dirigida sobre os estudos de auto-oxidação, as contribuições recebidas foram incorporadas nas análises de impactos, efeitos e riscos.

Concentrados nas **alternativas 3a e 3b, o relatório descreveu os seus possíveis impactos**. De modo geral, é esperado que a alternativa 3a possua um impacto positivo mais rápido sobre a atratividade das empresas, porém, a submissão de estudos tecnicamente inadequados pode não representar a entrada efetiva de produtos no mercado em um primeiro momento (impacto negativo). Por outro lado, para a alternativa 3b, é esperado que as empresas demorem um pouco mais a perceber o alinhamento normativo (impacto negativo inicial), mas que o percebam em médio prazo.

Para ambas as alternativas, espera-se **impactos positivos de baixa intensidade na inovação**, visto que os novos instrumentos regulatórios deverão estimular que o desenvolvimento de estudos seja realizado com maior base técnico-científica e menor caráter protocolar. Na avaliação de **impactos sobre o comércio internacional e nível de abertura do mercado**, espera-se que a adoção de ambas as alternativas aumente a entrada de medicamentos fabricados no exterior no Brasil, visto que os textos propostos devem trazer maior alinhamento com as diretivas internacionais relacionadas ao tema.

Em relação aos **impactos sobre a saúde**, espera-se que as alterações normativas continuem a garantir o acesso da população a medicamentos seguros. Porém, espera-se que a avaliação técnica seja agilizada e que um maior número de produtos chegue ao mercado nacional. Neste contexto, o impacto de ambas as alternativas sobre a saúde foi considerado positivo.

No que se refere à **segurança**, a realização dos estudos de degradação forçada com explosivos possui impacto negativo sobre a segurança dos trabalhadores, contudo esse impacto pode ser adequadamente manejado, com as devidas precauções.

No que se refere aos **custos de desenvolvimento do produto**, não se espera que as mudanças regulatórias impliquem em aumento de custos para as empresas. O único ponto de alteração identificado que poderia resultar em aumento de custos direto (decorrente da realização do estudo) seria a **inclusão da condição de auto-oxidação** entre os estudos de degradação oxidativa que devem ser feitos. O **aumento de custo pode ser compensado** pela retirada de outras obrigações legais, incluindo a retirada da obrigação de se realizar o estudo com o placebo e a retirada da obrigação de se realizar os testes em fase líquida para o medicamento em fase sólida.

Os **principais custos administrativos** das alternativas regulatórias identificadas foram: necessidade de disponibilização de equipe técnica especializada para condução do processo regulatório e resposta às demandas do setor regulado, treinamento da equipe de revisores e revisão dos processos de trabalho.

Quanto às **questões orçamentárias**, ainda que as estratégias propostas

possam reduzir a carga de trabalho da Agência e representar economia discreta de recursos humanos e financeiros para a Agência, espera-se que esses recursos sejam destinados a outras atividades necessárias (reorganização na destinação dos recursos), de modo que a ação não resultará em aumento ou redução do orçamento. No que se refere aos **impactos diretos aos consumidores**, espera-se que ambas as alternativas resultem em melhoria no acesso da população a medicamentos registrados, seja em decorrência da aprovação mais rápida dos produtos, seja em resultante dos impactos positivos na concorrência e competitividade e no nível de abertura dos mercados, descrito previamente.

No início, já foi abordado como a área técnica concluiu que a **alternativa 3b** se mostrou mais adequada. Foi realizada uma análise multicritério simples, por ser uma metodologia que permite a transparência no processo de tomada de decisão, possui objetivos e critérios claros e passíveis de revisão.

Entre os **principais efeitos positivos** identificados para esta alternativa foram:

- a) Possibilidade do uso de justificativas para a não realização do estudo experimental em determinadas condições;
- b) Orientações claras quanto a justificativas que podem ser aceitas;
- c) Redução da necessidade de repetição de estudos;
- e) Redução do número de exigências enviadas;
- f) Orientações claras aos revisores quanto a justificativas que podem ser aceitas;
- g) Avaliação mais ágil da qualidade dos medicamentos;
- h) Concorrência e competitividade (empresas pequenas e novos entrantes);
- i) Comércio internacional ou nível de abertura dos mercados.

Entre os **impactos negativos**, destacam-se:

- a) Contratação de pessoal e treinamento especializado para revisão teórica;
- b) Dificuldade de padronização dos protocolos e questões práticas para a realização do estudo, incluindo: i) tratamento de reagentes polares, visto que os iniciadores radicalares são disponibilizados em solução contendo solvente apolar; ii) risco de comprometimento do sistema cromatográfico; iii) formação de artefatos; iv) uso de oxigênio pressurizado, e v) controle estrito da temperatura;
- a) Aumento de SAT, decorrente da implementação do novo marco legal;
- b) Custos de desenvolvimento de produto;
- c) Impossibilidade de realização dos estudos com iniciadores radicalares em território nacional.

Diante de todo o exposto, somado à lucidez e maturidade que a GQMED se apresentou neste debate, solicitei que a AIR fosse previamente apresentada ao setor regulado. Adicionalmente, considerando que se trata de discussão que tange o aprimoramento de regulamento já vigente, trazendo mais clareza, simplificação e harmonização com os regramentos internacionais, sem mudanças do marco regulatório, solicitei que fosse apensado no processo o instrumento regulatório que a área técnica selecionou para implementação.

A reunião com o setor ocorreu no dia 03/03/2023 e para evidenciar a densidade e importância do tema, contamos com a participação de mais de 800 representantes das

empresas e as entidades vinculadas. A alternativa regulatória proposta na AIR não foi o foco principal dos questionamentos, o eixo do debate externou preocupações com as questões técnicas, que estão contempladas na proposta normativa e no guia.

De todo o exposto, conclui-se pela adequação do Relatório de AIR, tanto em seus aspectos formais e metodológicos, quanto pela robustez de elementos técnicos, descritos de forma sucinta neste voto, que conjuntamente permitiram delinear a alternativa regulatória proposta para modernização do marco regulatório de medicamentos no Brasil.

A **proposta normativa prevê** conter informações gerais sobre controle de produtos de degradação em medicamentos e estudos de degradação forçada, implementando o guia ICH Q3B, com o acréscimo de orientações locais. Há também alteração da organização, como se dispõe os requisitos, divididos em capítulos, com adequação dos conceitos, alinhados aos guias ICH.

O escopo abrange a medicamentos contendo insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) (IFA) sintético(s) e/ou semissintético(s) em sua composição, inclusive quando associado(s) a outros IFAs. E, não se aplica a IFAs isolados; excipientes isolados; produtos usados nas etapas de desenvolvimento de estudos clínicos, e medicamentos que o contiverem, em sua composição, apenas IFAs classificados como peptídeos, oligonucleotídeos, produtos de fermentação e derivados, opoterápicos, vitaminas, minerais, aminoácidos proteínas, derivados vegetais e outros IFAs atípicos.

As principais alterações envolvem redução das condições de degradação do produto acabado sólido (de 7 para 3); aumento das condições de degradação do IFA (de 7 para 8) – auto-oxidação; retirada da obrigatoriedade do estudo com placebo; retirada da obrigatoriedade do endpoint de 10%; possibilidade de justificativas (especialmente para associações, rotas de síntese e concentrações). Também, inclui duas novas vias de qualificação (comparativa e por lista), baseada nas especificações.

Já o Guia traz informações específicas sobre controle de produtos de degradação em medicamentos e estudos de degradação forçada. As principais alterações estão relacionadas à redivisão do conteúdo, transferiu os conceitos na proposta de RDC e incluiu o conteúdo do Perguntas e Respostas. Adicionalmente, alterou o escopo, incluindo orientações para tratamento de produtos fora do escopo da norma e excluiu orientações para qualificação de impurezas avaliadas pela GESEF, que trará um guia específico.

Assim, considerando o prazo transcorrido da RDC n° 53/15, mesmo de forma escalonada para os medicamentos já registrados, a emergente necessidade de estabelecimento de critérios mais claros e harmonizados internacionalmente, com ampla transparência ao processo regulatório, a proposta de aprimoramento de regulamento já vigente, é justificável a pauta conjunta para deliberação do Relatório de AIR e abertura de Consulta Pública para a participação social e avaliação da alternativa pretendida.

O prazo sugerido para envio de comentários e sugestões às propostas normativas é de 75 (setenta e cinco) dias, em função da complexidade do tema e todo seu histórico, a fim de permitir que os atores afetados tenham tempo suficiente para avaliar as propostas e encaminhar suas contribuições, com a também precípua preocupação em se cumprir o plano de implementação estabelecido pela QMED.

Também, registro a dedicação da equipe da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (QMED), em especial a servidora Juçara França e o gerente na época da discussão, Raphael Pereira, os servidores estudaram, se dedicaram no levantamento bibliográfico e trouxeram embasamento científico para rever e atualizar a proposta. Este processo de Avaliação de Impacto Regulatório pode ser utilizado como modelo

a ser replicado em outras regulamentações que estão sendo conduzidas pela GGMED. Não tenho dúvidas que o avanço está alinhado às melhores práticas internacionais e adequadas ao contexto nacional, com alternativas de maior simplificação de regularização, que reduzem custos administrativos, estimulam a concorrência e repercutem, ao final, na promoção de ampliação de acesso dos consumidores a produtos mais seguros e de qualidade.

Antes de proferir meu voto, informo que no dia 20 de abril deste ano, encaminhamos ofício a todas as entidades com interface nesta discussão. Assim, foi solicitado o envio de informações sobre os impactos, os pontos sensíveis, o nível de convergência a fim de lapidar a proposta antes da abertura da Consulta Pública. Desta forma, agradeço as contribuições organizadas pelas entidades: Abifisa, Alanac, Interfarma, Pró-genéricos e Sindusfarma.

No panorama geral, a maioria das respostas indicaram concordância com o texto proposto e a partir das manifestações foi realizada uma adequação propondo o prazo de 365 dias contados da data de vigência desta Resolução para o protocolo de estudos de acordo com a RDC n° 53, de 4 de dezembro de 2015 e a RDCn° 171, de 22 de agosto de 2017.

Assim, entendo que a minuta está pronta para o recebimento de contribuições, a qual contamos com a adesão na Consulta Pública e organização das manifestações, se possível, concentradas pelas entidades para otimizar seu tratamento.

Agradeço também a Coordenação de Assessoramento em Análise de Impacto Regulatório (COAIR/ASREG), que também notou o esforço técnico da área e encaminhou as sugestões e recomendações trazidas no relatório de Análise de Coerência e Conformidade.

3. Voto

Em face do exposto, Voto pela Aprovação do Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre o controle de produtos de degradação em medicamentos e pela aprovação de abertura de Consulta Pública referente à Resolução de Diretoria Colegiada que "Estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Degradação Forçada em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação nestes mesmos produtos" pelo prazo de 75 (setenta e cinco) dias.

É este o meu voto que submeto à deliberação dos diretores.

[1] 'Impurities in new drug substances (revised)' (CPMP/ICH/2737/99) (ICH Q3A(R))

[2] 'Impurities in new drug products' (CPMP/ICH2738/99) (ICH Q3B(R))



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 19/07/2023, às 17:38, 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 **2436083** e o código CRC **C8CBCF67**.
