

## **VOTO Nº 218/2023/SEI/DIRE4/ANVISA**

### **ROP 16/2023**

### **ITENS 2.4 E 2.5**

Processo nº 25351.913690/2023-12 e 25351.911444/2023-18

Analisa as propostas de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que altera a RDC nº 53/2015, para prever a qualificação de impurezas/produtos de degradação em medicamentos por meio da lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites, e de Instrução Normativa (IN) de atualização periódica que define a lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites.

Área responsável: GESEF/GGMED/DIRE2

Agenda Regulatória 2021-2023: 8.2 Alinhamento internacional dos parâmetros para a verificação de produtos de degradação em medicamentos (Alteração da RDC 53/2015)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

### **1. Relatório**

Trata-se da avaliação do processo regulatório SEI 25351.913690/2023-12, no qual se encontra instruído a alteração pontual da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 04 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, e dá outras providências; e do processo regulatório instruído no SEI 25351.911444/2023-18, que trata da aprovação da Instrução Normativa- IN de atualização periódica para definir a lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites.

A alteração pontual da RDC nº 53/2015 se refere à inclusão de dispositivo no art. 10, estabelecendo mais uma estratégia de qualificação de impurezas/produtos de degradação em medicamentos. A nova estratégia implica na publicação de uma lista de impurezas consideradas qualificadas pela Anvisa e seus respectivos limites.

A matéria está contemplada na Agenda Regulatória 2021-2023, no item 8.2 “Alinhamento internacional dos parâmetros para a verificação de produtos de degradação em medicamentos”. Já a proposta de Instrução Normativa não é tema da Agenda Regulatória, embora esteja estreitamente relacionada com a referida alteração.

A abertura dos processos regulatórios foi aprovada na Reunião Ordinária Pública - ROP 10/2023, realizada no dia 19/07/2023, com dispensa de avaliação do impacto regulatório, por se tratar de proposta que visa a redução de exigências, obrigações, restrições, requerimentos e com potencial para diminuir os custos regulatórios, e com realização de consulta pública por 15 dias, conforme Voto proferido pela Diretora Meiruze Freitas (Voto nº 146/2023/SEI/DIRE2/ANVISA - SEI 2440272), tendo este Diretor sido sorteado para relatar a matéria (SEI 2496714).

As iniciativas regulatórias foram publicadas por meio dos Despachos nº 77 e nº 78, ambos de 25 de julho de 2023. A proposta de Instrução Normativa para dispor sobre a definição da lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites foi objeto da Consulta Pública nº 1.183, de 25 de julho de 2023, enquanto a minuta de alteração da RDC nº 53/2015 foi objeto da Consulta Pública nº 1.184, de 26 de julho de 2023.

Após o encerramento do período de contribuições, a área avaliou as manifestações recebidas nas supracitadas Consultas Públicas e remeteu as novas minutas ao Diretor relator, que por sua vez as submeteu para análise jurídica da Procuradoria Federal junto à Anvisa (PROCR).

A PROCR avaliou as minutas e emitiu o Parecer nº

169/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2583199) sobre a alteração da RDC nº 53/2015 e o Parecer nº 172/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2586158) sobre a proposta de Instrução Normativa. A análise jurídica expressou o entendimento de que as propostas analisadas não padecem de irregularidade jurídica substancial capaz de eivá-las de ilegalidade, e opinou de forma favorável ao prosseguimento da marcha processual dos autos. Os apontamentos feitos para a adequação do texto normativo foram considerados e corrigidos nas minutas finais.

Sendo este o relatório, passo, então, à análise.

## **2. Análise**

A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015, estabelece os 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 define, entre outros pontos, que as impurezas/produtos de degradação acima do limite de qualificação disposto em seu art. 9º devem ter seu perfil de segurança biológico elaborado pela empresa e submetido para avaliação e aprovação da Anvisa.

Desse modo, a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) analisa a qualificação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos sintéticos e semissintéticos, a fim de avaliar a segurança de compostos que estejam presentes em medicamentos e insumos farmacêuticos ativos e que ultrapassam o limite de qualificação disposto 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 insumo farmacêutico ativo (IFA) em petições de registro ou pós-registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos.

De acordo com o art. 10 da referida Resolução, o produto de degradação poderá ser considerado qualificado quando atender ao menos uma das seguintes condições:

a) quando o produto de degradação for um metabólito significativo encontrado durante estudos em humanos ou animais;

b) quando a quantidade observada e o limite de

aceitação proposto de um produto de degradação estiverem adequadamente justificados em literatura científica ou compêndios oficiais; ou

c) quando a quantidade observada e o limite de aceitação proposto para um produto de degradação não exceder o limite adequado observado em estudos de toxicidade.

Atualmente, nos casos enquadrados nos incisos I e II, a empresa precisa compilar e apresentar a análise crítica dos dados, e submeter para avaliação da Anvisa.

Nos demais casos de impurezas/produtos de degradação que se apresentem acima dos limites de qualificação, a empresa deverá conduzir estudos de toxicidade e submetê-los para análise, juntamente com a avaliação crítica dos dados.

Ocorre que, por vezes, as mesmas impurezas/produtos de degradação são identificadas em produtos de diferentes empresas, por exemplo, nos casos de processos de registro ou pós-registro de um mesmo IFA em um novo produto, ou quando há o protocolo de uma nova forma farmacêutica para um registro já concedido.

Nesses casos, é comum que seja protocolada uma nova petição para a análise e qualificação da mesma impureza e tal petição é subsidiada por informações muito similares, gerando incremento de trabalho, tanto por parte das empresas na elaboração do dossiê de submissão de registro/pós registro, quanto por parte da área técnica da Anvisa, que precisa analisar novamente dados muito semelhantes aos já avaliados em outras petições.

Assim, o propósito da alteração aqui proposta é incluir um o novo critério, por meio da inclusão de um inciso no artigo 10 da RDC nº 53/2015, com a seguinte redação:

Art. 10 O produto de degradação poderá ser considerado qualificado quando atender ao menos uma das seguintes condições:

(...)

IV - a exposição for igual ou inferior ao exposto na lista publicada em Instrução Normativa específica e suas atualizações.

Nesse caso, a análise pela GESEF não será necessária sempre que uma impureza/produto de degradação constar na lista publicada pela Anvisa, em razão do seu perfil de segurança

ter sido avaliado anteriormente pela Agência.

A inclusão do novo critério de qualificação está, portanto, diretamente relacionada ao estabelecimento de uma lista pública elencando as impurezas/produtos de degradação, e seus respectivos limites, que já possuem perfil de segurança conhecido e aceito pela Anvisa.

Assim, juntamente com a alteração da RDC nº 53/2015, também está sendo proposta a publicação de uma Instrução Normativa que trará a lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites, na forma de um Anexo.

A lista inicial já conta com 19 impurezas e será atualizada periodicamente, sempre que outras substâncias e limites tenham seu perfil de segurança estabelecido pela Anvisa.

Tanto a minuta de Resolução alteradora da RDC nº 53/2015 quanto a minuta de Instrução Normativa passaram por consultas públicas, sendo que para a primeira nenhuma contribuição foi recebida, o que indica que o texto, além de configurar uma alteração bastante pontual, foi considerado adequado pelo setor produtivo que, considerando o caráter reconhecidamente técnico do tema, seria o seguimento mais interessado.

Em relação ao texto da Instrução Normativa, foram recebidas 25 contribuições, sendo 12 contribuições repetidas. Do total de contribuições, 60% foram aceitas ou parcialmente aceitas e 20% se referiam a comentários ou dúvidas do participante.

As contribuições não aceitas podem ser agrupadas em 3 tópicos:

**a) Sugestão para que fosse incluído um parágrafo único no art. 3º estabelecendo que a inclusão de compostos na lista pode ocorrer a qualquer tempo após avaliação da Anvisa.**

Não foi aceita por se tratar de proposta de norma de atualização periódica, modelo regulatório que possui como característica intrínseca a possibilidade de alteração a qualquer tempo, motivo pelo qual o texto seria desnecessário.

**b) Que uma impureza pudesse ser incluída na lista caso tivesse sido avaliada por outra agência equivalente.**

Contribuição não aceita em razão da inclusão de impurezas na lista ser baseada exclusivamente em dados públicos, o que não é o caso dos dados de avaliações realizadas por outras autoridades reguladoras.

**c) Sugestão de prazo mínimo para a entrada em vigor da Instrução Normativa.**

Contribuição não aceita, visto que não há qualquer expectativa de ação por parte do setor regulado. A entrada em vigor imediata da IN permitirá redução de passivo para aditamento de qualificação de impurezas, por meio de encerramento de petição, a partir do que já está protocolado na Agência.

O principal benefício da proposta é o potencial para dar celeridade às análises de registro e pós-registro de medicamentos sintéticos e de IFA, na medida em que poderão ser dispensados de avaliações técnicas referentes à qualificação de impurezas, todos os processos em que as impurezas e produtos de degradação já tenham sido incluídos na IN.

Segundo levantamento da GESEF, atualmente, a fila de análise tem cerca de 170 petições pendentes de análise de qualificação de impurezas e a relação entre a média de novos protocolos *versus* a capacidade produtiva da área, indica uma tendência de crescimento da fila caso nenhuma medida seja adotada.

Conforme informações contidas no processo regulatório, a alteração aqui discutida trará celeridade não apenas ao trabalho da GESEF, como também no trabalho das áreas vinculadas, como GQMED e COIFA, e no tempo total de análise de petições de registro e pós-registro de medicamentos sintéticos. Isso porque a qualificação de impurezas ou produtos de degradação subsidia a segurança da especificação pleiteada para um medicamento ou um IFA em petições de registro ou pós-registro de IFA e medicamentos sintéticos, que devem aguardar a avaliação de segurança de impurezas para a publicação da decisão final do pleito.

Nesse sentido, a alteração proposta é uma estratégia de otimização da força de trabalho, que associada a outras medidas de simplificação que vem sendo adotadas pela GGMed, poderá contribuir para redução da fila, sem nenhum impacto relacionado ao aumento do risco para a população.

### 3. Voto

Por todo o exposto, **VOTO** pela **APROVAÇÃO** das seguintes propostas de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) e de Instrução Normativa (IN):

- Minuta de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) que altera a 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, e dá outras providências (SEI 2593319);
- Minuta de Instrução Normativa que define a lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites (SEI 2593652).

É o entendimento que submeto à apreciação e posterior deliberação da Diretoria Colegiada.

**Rômison Rodrigues Mota**

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 13/10/2023, às 13:40, 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](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 **2618833** e o código CRC **2046FF13**.