

VOTO Nº 254/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.911444/2023-18

Analisa a alteração da Instrução Normativa - IN nº 258, de 16 de outubro de 2023, que define a Lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites.

Área responsável: GESEF/GGMED/DIRE2

Agenda Regulatória 2024-2025: P Tema nº 8.41 - Atualização periódica da lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites.

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. RELATÓRIO

Trata-se de alteração da Instrução Normativa - IN nº 258/2023 para atualização periódica da lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites, esta Instrução Normativa define a Lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites na forma do Anexo dessa Instrução Normativa - IN, em atendimento aos critérios de qualificação de impurezas descritos no art. 10 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015.

A referida IN estabelece, entre outros parâmetros, que as impurezas ou produtos de degradação acima do limite de qualificação 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. 10 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015 e são, conforme disposto na norma: (I) quando o composto for um metabólito, (II) quando estiver descrito em literatura científica ou compêndios oficiais,

(III) quando for avaliado em estudos de toxicidade e (IV) quando a exposição for igual ou inferior ao expresso na lista publicada em Instrução Normativa específica e suas atualizações. (Incluído pela Resolução – RDC nº 821, de 16 de outubro de 2023).

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.

A atualização periódica da lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites segue o fluxo regulatório de dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP), 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.

A GESEF emitiu a Nota Técnica nº 31/2024/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, que consolidou as evidências baseadas em dados públicos que subsidiam a publicação de atualização do Anexo da IN 258/2023, apresentando os critérios técnicos adotados para cada sugestão de exclusão, alteração e inclusão de impurezas na referida lista, a nota técnica foi uma recomendação do PARECER Nº 19/2023/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA acerca da adequação da instrução processual da proposta de abertura de processo regulatório, nos termos da Portaria nº 162, de 2021 e da OS nº 96, de 2021 (2395896).

A Procuradoria Federal junto à Anvisa se manifestou no PARECER n. 00172/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, no início do processo regulatório, onde 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 regulatório encontra-se adequadamente instruído, contendo: Minuta de Instrução Normativa, Nota Técnica da GESEF e cópias

de pareceres técnicos de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos sintéticos.

2. **ANÁLISE**

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 53, de 04 de dezembro de 2015 é um marco importante para a regulação de medicamentos no Brasil. Ela estabelece diretrizes para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos, com o objetivo de assegurar que a qualidade e a segurança dos medicamentos sejam mantidas durante o seu ciclo de vida, desde a fabricação até o consumo. Isso é especialmente relevante para substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, além de medicamentos classificados como novos, genéricos e similares.

Esses parâmetros são essenciais para a proteção da saúde dos pacientes, pois a degradação dos medicamentos pode afetar a sua eficácia e segurança, além de representar riscos à saúde. A RDC nº 53 exige que as empresas responsáveis pelos medicamentos monitorem e informem quaisquer sinais de degradação, garantindo que medidas corretivas sejam tomadas rapidamente, quando necessário.

A qualificação de impurezas em medicamentos é um processo crítico e envolve a avaliação detalhada das impurezas presentes nas substâncias ativas ou excipientes e sua relação com os limites de segurança estabelecidos para o medicamento.

A qualificação de impurezas é realizada por meio de um aditamento específico protocolado à Gerência de Eficácia e Segurança (GESEF). Esse aditamento pode ser classificado como uma petição secundária ou terciária, dependendo de sua vinculação a uma petição de registro de medicamento ou a uma alteração pós-registro. Ou seja, ele complementa ou modifica a documentação original do registro, quando há necessidade de atualização ou ajustes nos limites de especificação das impurezas, levando em consideração novas informações sobre a segurança do medicamento.

Após o protocolo, a GESEF realiza uma análise detalhada da documentação apresentada e emite um parecer consultivo sobre os critérios de segurança das impurezas. Este parecer é então anexado ao DATAVISA, o sistema utilizado para subsidiar as solicitações de registros ou alterações pós-registro. O

parecer da GESEF é essencial para a definição dos limites de especificação das impurezas, ou seja, para determinar os valores máximos permitidos dessas substâncias no medicamento, de acordo com as normas e diretrizes internacionais de segurança farmacológica.

É comum, no processo regulatório de medicamentos, que impurezas ou produtos de degradação já avaliados em registros anteriores sejam repetidos em novos protocolos, especialmente quando há o registro de um novo produto com o mesmo Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) ou o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para um IFA já conhecido.

Como as informações sobre essas impurezas já foram avaliadas anteriormente e muitas vezes são muito similares às já apresentadas em outros registros, o processo de qualificação pode se tornar redundante. Por isso, essas novas petições podem ser subsidiadas por informações semelhantes às que foram previamente analisadas, como dados toxicológicos e as especificações previamente estabelecidas para as impurezas.

Esse procedimento garante que, mesmo com a repetição de alguns dados, a análise seja adaptada ao novo contexto e ao novo produto, mantendo a consistência e a atualização das informações de segurança. Além disso, é uma maneira de assegurar que o medicamento atenda aos requisitos regulatórios para controle de qualidade, mesmo quando as características do IFA ou das impurezas permanecem inalteradas.

Porém, a Anvisa vem buscando a redução de exigências e simplificação do processo, uma vez que já há um histórico técnico com a avaliação dessas impurezas. Isso pode ser feito por meio de referências ao histórico anterior de qualificação, visando evitar uma repetição desnecessária de processos e agilizar a análise regulatória.

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 a Agência. Esse retrabalho visa ser sanado pela publicação desta lista, uma vez que os limites publicados não carecerão de submissão de novo protocolo e nova avaliação.

A criação de uma lista pública com limites pré-definidos para impurezas representa um avanço significativo no

processo regulatório. Quando os limites de impurezas são determinados com base em dados públicos ou informações já avaliadas em análises anteriores, torna-se evidente que a repetição de submissões para a qualificação desses mesmos limites é um esforço desnecessário.

A publicação dessa lista objetiva padronizar e consolidar os limites de impurezas já avaliados e considerados seguros, eliminando a necessidade de submissão de novos protocolos para impurezas previamente qualificadas e da reanálise de dados semelhantes, que já foram aprovados em outros contextos regulatórios.

Essa medida também está alinhada com as melhores práticas regulatórias que incentivam a otimização de processos, eliminando etapas redundantes sempre que possível, sem comprometer a qualidade e a segurança dos medicamentos.

A adoção de limites pré-definidos agiliza a tramitação de petições relacionadas ao registro e pós-registro de medicamentos, uma vez que parte da análise técnica já está consolidada. Assim, a racionalização do fluxo de trabalho melhora a eficiência operacional e contribui para a redução de atrasos em processos críticos.

A proposição também está alinhada com o objetivo estratégico da Anvisa de melhorar a eficiência regulatória sem comprometer a segurança e a qualidade dos medicamentos. A redução do passivo de petições de registro e pós registro dos medicamentos, aliada à simplificação de processos, fortalece o sistema de vigilância sanitária, beneficiando tanto o setor regulado quanto a sociedade como um todo.

A proposta de atualização da lista de impurezas qualificadas apresenta uma ampliação e refinamento significativo, são duas exclusões e oito alterações nas impurezas anteriormente listadas, além da inclusão de 12 impurezas novas, referentes a 11 insumos farmacêuticos ativos. A versão atualizada da lista agora inclui 29 compostos qualificados, um aumento de mais de 50% em relação à versão atualmente vigente, regulamentada pela Instrução Normativa (IN) nº 258/2023. Esse incremento reflete o nosso compromisso com a ampliação e modernização do controle de qualidade.

A proposta traz uma revisão e aponta para a exclusão das impurezas C de brometo de rocurônio e anel aberto de fosfomicina trometamol da lista de impurezas qualificadas reflete

a necessidade de alinhamento com os critérios técnicos definidos pela Instrução Normativa (IN) nº 258/2023, particularmente no que diz respeito à disponibilidade de dados quantitativos confiáveis para a avaliação dessas substâncias.

A decisão se baseia na insuficiência de dados quantitativos que possibilitem a determinação da exposição a cada metabólito em matriz biológica humana ou animal de forma confiável, o que fundamenta a reavaliação, conforme o enquadramento das impurezas nos termos estabelecidas no parágrafo único do art. 1º da IN nº 258/2023, que trata da qualificação dos limites.

Importante pontuar que a exclusão não decorre de novas evidências ou preocupações relacionadas à segurança toxicológica das impurezas nos limites anteriormente estabelecidos. Portanto, os limites qualificados previamente publicados não apresentam riscos à saúde, e a decisão é motivada exclusivamente por aspectos técnicos e metodológicos.

A GESEF considera que não será necessária a adequação de produtos já registrados com base nos limites anteriormente publicados, uma vez que a exclusão não se fundamenta em uma revisão de segurança. A exclusão é uma medida preventiva, sem impacto sobre a segurança ou a eficácia dos produtos que seguem os limites previamente qualificados.

Embora as exclusões possam parecer um retrocesso, elas reforçam a transparência e a integridade do processo regulatório, garantindo que a lista de impurezas qualificadas reflita os mais altos padrões de confiabilidade técnica e científica.

A proposta de alteração nas impurezas qualificadas é essencial para a modernização da regulamentação e demonstram o compromisso com a ciência e a segurança no setor farmacêutico, conforme se segue:

1. **Acetato de caspofungina:** Identificação da impureza corrigida de Mo para M0.
2. **Atenolol:** O limite qualificado para impureza G foi aumentado de 1% para 10% (1 mg/dia para 10 mg/dia) e a fundamentação da qualificação foi alterada de “Literatura; metabólito em humanos” para “Literatura”.
3. **Bussulfano:** A via de administração foi alterada de parenteral

para intravenosa, conforme vocabulário controlado.

4. **Dicloridrato de meclozina:** A fundamentação da qualificação foi alterada de “Literatura; metabólito em humanos” para “Literatura”.
5. **Dipirona:** A nomenclatura foi ajustada para dipirona monohidratada e a via de administração ampliada de “Oral” para “Todas as vias com exposição sistêmica”. Esta alteração se aplica às impurezas A, B e C de dipirona.
6. **Fosaprepitanto dimeglumina:** O limite qualificado foi aumentado de 2% para 10% e o limite em mg/dia ajustado de 3 mg para 15 mg.
7. **Fosfato dissódico de dexametasona:** A dose máxima diária foi corrigida de 8 mg para 80 mg para adequação de acordo com o texto de bula e o limite qualificado da impureza dexametasona foi ajustado de 0,8 mg/dia para 8 mg/dia.
8. **Fosfato sódico de prednisolona/ prednisolona:** A dose máxima diária foi ajustada de 60 mg para 80 mg para adequação de acordo com o texto de bula e o limite qualificado da impureza B foi ajustado de 6 mg/dia para 8mg/dia.

A seguir, os detalhes das inclusões propostas, juntamente com sua fundamentação:

1. **Amoxicilina**

A impureza Methyl (R)-amino(4-hydroxyphenyl)acetate (CAS 37763-23-8) foi incluída por ter sido avaliada em estudo in vivo de toxicidade de doses repetidas disponibilizados publicamente no site da European Chemicals Agency (ECHA).

2. **Ceftarolina fosamila**

As impurezas ceftarolin (U3) e open ring metabolite (U6) foram incluídas por terem sido caracterizadas como metabólitos significativos em humanos com base em dados públicos.

3. **Cipionato de testorenona**

A impureza testosterona (CAS 58-22-0) foi incluída por se tratar de metabólito ativo em humanos, conforme dados públicos.

4. **Bisacodil**

A impureza desacetyl bisacodyl (dihydroxydiphenyl-pyridyl methane - DDPM) foi incluída por ter sido caracterizada como metabólito ativo do fármaco em humanos, conforme dados da literatura.

5. **Meropenem**

A impureza meropenem open ring metabolite foi incluída por ter sido caracterizada como metabólito significativo em humanos, conforme dados da literatura.

6. **Clopidogrel**

A impureza clopidogrel carboxylic acid foi incluída por ter sido caracterizada como metabólito significativo em humanos, conforme dados da literatura.

7. **Parecoxibe**

A impureza sulphonamide valdecoxibe foi incluída por corresponder à forma ativa do parecoxibe, sendo caracterizada como metabólito significativo em humanos e animais, conforme dados da literatura.

8. **Cloridrato de levomepromazina**

A impureza levomepromazina sulfóxido foi incluída por ter sido caracterizada como metabólito significativo em humanos e animais, conforme dados da literatura.

9. **Levotiroxina**

A impureza liothyronine foi incluída por ter sido caracterizada como metabólito significativo em humanos, conforme dados da literatura, correspondendo ao hormônio tireoidiano T3. Além disso, trata-se de um fármaco presente em medicamento aprovado para uso humano pelo FDA.

10. **Diacereína**

A impureza reína (impureza A) foi incluída por ter sido caracterizada como metabólito ativo do fármaco em humanos conforme dados da literatura e textos de bula públicos.

11. Articaína

A impureza, ácido articaínico, foi incluída por ter sido caracterizada como principal metabólito inativo em humanos, de acordo com dados da literatura.

O processo regulatório relatado está em conformidade com as diretrizes para melhoria da qualidade regulatória, alinhando-se aos princípios de eficiência, transparência e fundamentação científica, além de observar rigorosamente o suporte jurídico da Procuradoria, necessário para a sua continuidade. Sua implementação trará benefícios diretos à saúde pública e ao setor regulado, além de promover maior eficiência e qualidade nas decisões regulatórias. É uma atualização robusta que reforça o compromisso da Anvisa em promover um ambiente regulatório eficiente e cientificamente fundamentado. A ampliação da lista reduz barreiras regulatórias e facilita a introdução de novos medicamentos, beneficiando diretamente os pacientes.

Não poderia finalizar este voto sem ressaltar o valoroso trabalho do Raphael Sanches, da GGMed, que, em conjunto com a GESEF e sob a provocação da Segunda Diretoria, desempenhou um papel fundamental na regulamentação e na otimização das análises relacionadas a impurezas. Essa iniciativa culminou na elaboração da Instrução Normativa já citada, um marco regulatório que aprimora significativamente a gestão de impurezas em medicamentos.

É com grande satisfação que trago a atualização desta lista de impurezas qualificadas, evidenciando que a equipe está empenhada em concluir avaliações para futuras revisões. Além disso, destaco a visão inovadora e estratégica do Raphael Sanches com a implementação de um projeto pioneiro para o uso de inteligência artificial (IA) na análise de impurezas. Esse projeto consolida o protagonismo da Anvisa na busca por melhorias constantes e na adoção de novas tecnologias, permitindo análises mais ágeis e fundamentadas.

Essa abordagem inovadora reafirma o compromisso da Anvisa com a excelência regulatória, mostrando que estamos no caminho certo para consolidar um ambiente regulatório cada vez mais ágil, seguro e eficaz.

A partir do exposto, VOTO FAVORAVELMENTE à alteração da Instrução Normativa - IN nº 258/2023 para atualização periódica da lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites na forma do Anexo I da IN(3304121), em atendimento aos critérios de qualificação de impurezas descritos na RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/11/2024, às 17:13, 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 **3298353** e o código CRC **1CEE515**.

Referência: Processo nº 25351.911444/2023-18

SEI nº 3298353