

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

Fluxo de análise de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos classificados como sintéticos e semissintéticos

1ª edição

Brasília, 18 de julho de 2019

Coordenação de Inovação Incremental

Isabella do Carmo Gomes

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

Lívia Carolina de Abreu Ribeiro

Priscila Lemos Costa

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Gustavo Mendes Lima Santos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	4
2. ESCOPO	4
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS	4
3.1. Da regulamentação e definição de escopo.	4
3.1.1. Qual é a regulamentação vigente sobre a qualificação de impurezas e produtos de degradação para medicamentos sintéticos e semissintéticos?.....	4
3.1.2. É necessário qualificar impurezas que não são parte do escopo da RDC nº 53/2015?	5
3.1.3. Como saber se preciso qualificar uma impureza ou um produto de degradação no produto acabado?	6
3.1.4. Qual é a interpretação do §6º do art. 9º da RDC nº 53/2015?	7
3.1.5. Quando é necessário qualificar uma impureza ou um produto de degradação no insumo farmacêutico?	7
3.2. Dos procedimentos de qualificação de impurezas e produtos de degradação 8	
3.2.1. Devo apresentar a qualificação para todas as situações de uso de um produto acabado?.....	8
3.2.2. É necessário avaliar mutagenicidade ou toxicidade para impurezas abaixo do limite de qualificação, conforme o §5º do art. 9º da RDC nº 53/2015?	9
3.2.3. Como qualificar uma impureza ou um produto de degradação?	9
3.2.4. Quais estudos de toxicidade devem ser apresentados para a qualificação de uma impureza ou um produto de degradação?.....	10
3.2.5. Existe um guia que defina como os estudos devem ser conduzidos para a qualificação de uma impureza ou um produto de degradação?	10
3.2.6. É possível a apresentação de avaliações por modelos computacionais (avaliação <i>in silico</i>)?	11
3.2.7. Qual o entendimento da Anvisa quanto aos casos em que o relatório disponibilizado pelo software gera respostas inconclusivas ou fora do domínio de aplicação?	11
3.2.8. Quando um metabólito é considerado significativo, nos termos do inciso I, do art.10 da RDC nº 53/2015?	12
3.2.9. Como devem ser conduzidos os estudos de toxicidade geral?.....	12
3.2.10. Como deve ser feito o cálculo de dose para a condução dos estudos de toxicidade geral <i>in vivo</i> ? Como saber se a dose escolhida será capaz de demonstrar que a impureza é segura nas condições do estudo?	13
3.2.11. Quais dados de literatura são aceitos para a qualificação de impurezas e produtos de degradação, nos termos do inciso II, do art.10 da RDC nº 53/2015?	13
3.2.12. É possível qualificar uma impureza do produto acabado com monografias de compêndios oficiais?	14
3.2.13. É possível utilizar a monografia de um IFA para a qualificação da mesma impureza presente no produto acabado?.....	14

3.2.14.	É possível qualificar uma impureza ou produto de degradação presente no produto acabado comparando-o a produto já registrado pela Anvisa?.....	15
3.2.15.	Devo qualificar impurezas enantioméricas? Em quais situações?.....	16
3.2.16.	Devo qualificar impurezas de produtos derivados de fermentação? Em quais situações?	16
3.2.17.	Qual a abordagem considerada adequada para qualificar impurezas de produtos citotóxicos?	17
3.3.	Da apresentação do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação.....	18
3.3.1.	Em quais casos é necessário o protocolo do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação?	18
3.3.2.	Em quais casos não é necessário o protocolo do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação?	19
3.3.3.	Qual é o código de assunto a ser protocolado para o aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação?	19
3.3.4.	Qual é a área responsável pela análise de impurezas e produtos de degradação?.....	20
3.3.5.	Quais documentos devem ser apresentados no aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação?	20
3.3.6.	O que são os relatórios técnicos de avaliação de outras autoridades sanitárias, documento listado no <i>checklist</i> do aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação?	21
3.3.7.	Como posso acompanhar a fila de análise e qual o prazo para avaliação do aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação?	22
4.	NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	22
5.	HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	24

1. INTRODUÇÃO

A qualificação de impurezas e produtos de degradação presentes em medicamentos é obtida ao avaliar-se a segurança biológica do consumo de um composto em si, ou de um determinado perfil de impurezas especificado, nos termos da máxima administração diária estabelecida para aquele medicamento. Essa qualificação é viabilizada através de ferramentas científicas, estudos apropriados e dados técnicos capazes de comprovar que o risco à saúde associado ao uso humano das substâncias em questão pode ser considerado negligenciável.

2. ESCOPO

O objetivo deste documento de Perguntas e Respostas é prestar maiores esclarecimentos em relação a documentação que deve ser apresentada e o fluxo de análise dos aditamentos de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares, no contexto da RDC nº 53, de 08 de dezembro de 2015, e dos guias relacionados do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), considerando que o Brasil é país membro desta organização.

Os procedimentos descritos aqui se aplicam aos medicamentos sintéticos ou semissintéticos. Não estão incluídos no escopo deste documento outras classes de medicamentos, tais como os produtos biológicos/biotecnológicos, peptídeos, oligonucleotídeos, radiofármacos, produtos fitoterápicos, medicamentos específicos, medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais associados entre si ou isolados, poliaminoácidos, produtos derivados de fermentação (desde que não sejam produtos classificados como semissintéticos), medicamentos de notificação simplificada, bem como aos produtos usados nas etapas de desenvolvimento de estudos clínicos, excipientes e produtos brutos de origem animal.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. Da regulamentação e definição de escopo.

3.1.1. Qual é a regulamentação vigente sobre a qualificação de impurezas e produtos de degradação para medicamentos sintéticos e semissintéticos?

A resolução 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 é a Resolução RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015. Tal resolução também é aplicável aos medicamentos inovadores, considerando que esta classe era tratada conjuntamente aos medicamentos novos na época da publicação da RDC nº 53/2015.

Além da RDC nº 53/2015, outros documentos de referência para a qualificação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos sintéticos são os guias ICH Q3A(R2), que trata de impurezas em insumos farmacêuticos ativos, ICH Q3B(R2), que

trata de impurezas em medicamentos, publicados pelo ICH, e o Guia nº 04/2015, publicado pela Anvisa, que trata da obtenção do perfil de degradação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Ademais, os produtos derivados de fermentação que estão no escopo da norma (aqueles tidos como semissintéticos) serão tratados nos termos do *Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics*, da agência europeia EMA.

Não obstante, outros documentos regulatórios atuam transversalmente neste tema, como os Guias do ICH M3, que trata de estudos de segurança não clínicos; Guia ICH M7, que trata de avaliação de impurezas mutagênicas; Guia ICH Q6A, que trata da definição de limites de especificação; e Guia ICH S9, que trata de avaliação não clínica de medicamentos para câncer avançado.

Os Guias internacionais mencionados são utilizados de forma consultiva, considerando também que a Anvisa é membro do ICH.

3.1.2. É necessário qualificar impurezas que não são parte do escopo da RDC nº 53/2015?

A qualificação das impurezas deverá ser feita de acordo com o que for cientificamente adequado para cada produto e insumo internamente pelas empresas, considerando o compromisso do fornecimento de medicamentos seguros, eficazes e de qualidade comprovada ao mercado brasileiro estabelecido pela lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. Porém, **não é necessário apresentar** o aditamento referente à qualificação de impurezas e produtos de degradação à Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) para as outras classes de medicamentos que não sintéticos e semissintéticos, tais como os produtos biológicos/biotecnológicos, peptídeos, oligonucleotídeos, radiofármacos, produtos derivados de fermentação (desde que não sejam produtos classificados como semissintéticos), produtos fitoterápicos, medicamentos específicos, medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais associados entre si ou isolados, poliaminoácidos, medicamentos de notificação simplificada, bem como aos produtos usados nas etapas de desenvolvimento de estudos clínicos, excipientes e produtos brutos de origem animal. Para essas outras classes, deve ser observada a regulamentação e os procedimentos específicos.

Para os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) dos medicamentos classificados como sintéticos e semissintéticos a expectativa da Anvisa é que estes sejam qualificados de acordo com os parâmetros definidos pela RDC nº 53/2015 mas seguindo os limites de qualificação estabelecidos pelo guia ICH Q3A (R2), até que entre em vigência a legislação específica. Mais informações a respeito da qualificação do IFA podem ser conferidas na questão 3.1.5.

Caso a Anvisa detecte que se faz necessária a qualificação de outras impurezas ou tipos de produto que não fazem parte do escopo da RDC nº 53/2015 por motivos de segurança, a empresa será informada e orientada diretamente sobre o procedimento que deverá seguir via exigência técnica ou demais canais de comunicação da agência. Essa solicitação está em consonância com o Art. 12 da RDC nº 200/2017.

3.1.3. Como saber se preciso qualificar uma impureza ou um produto de degradação no produto acabado?

De acordo com a RDC nº 53/2015, a necessidade de qualificação de uma determinada impureza é dependente da posologia proposta para o produto, e deve ser avaliada no contexto da dose máxima diária que possa ser administrada.

Para o produto acabado, os limites a partir dos quais é necessária a qualificação da impureza são:

Dose Máxima Diária ¹	Limite de qualificação ²
<10 mg	1,0% ou 50 µg ATD, o que for menor
10 mg - 100 mg	0,5% ou 200 µg ATD, o que for menor
>100 mg - 2 g	0,2% ou 3 mg ATD, o que for menor
>2 g	0,15%

Onde:

1 - Quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia.

2 - Limites dos produtos de degradação são expressos como a percentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação.

Os limites de qualificação para o produto acabado, de acordo com a RDC nº 53/2015 e com o guia ICH Q3B podem ser consultados através do endereço eletrônico: <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/calculos.html>

Assim, para um produto que tenha a dose máxima diária de 5 mg, por exemplo, as impurezas presentes em quantidade superior a 1,0% devem ser qualificadas, ou seja, devem ter a sua segurança avaliada no contexto do uso do medicamento.

Os limites de qualificação são definidos para quantidades maiores que (>) as especificadas. No mesmo exemplo anterior, para um produto com dose diária máxima de 5 mg, um limite de especificação de 1,0% para determinada impureza está dentro do limite e não é necessária a qualificação. No caso de uma impureza com limite 1,1%, já seria necessária a apresentação da qualificação da impureza.

No caso de associações, os limites devem ser avaliados conforme a dose máxima diária, considerando a posologia proposta para o produto, para cada um dos ativos isoladamente.

Limites maiores ou menores que os determinados nos guias do ICH e na RDC nº 53/2015 podem ser definidos em casos específicos. Por exemplo, quando há evidências de que um produto de degradação em certas classes de medicamentos ou classes terapêuticas tenha sido previamente associado a reações adversas em pacientes, pode ser importante estabelecer um limite de qualificação mais baixo. Propostas de limites alternativos serão avaliadas caso a caso pela Anvisa, considerando questões como população alvo, efeitos de classe e dados históricos de segurança.

Para impurezas com especificações inferiores ao limite de qualificação para as quais não há nenhuma evidência de toxicidade específica, não é necessário o protocolo do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação, apenas encaminhar justificativa para sua ausência no dossiê de registro a ser apresentado à GRMED.

Se houver evidência de redução da segurança no uso do produto acabado ou a necessidade de adoção de medidas de minimização de risco, caberá à empresa comunicar a Anvisa a qualquer tempo.

3.1.4. Qual é a interpretação do §6º do art. 9º da RDC nº 53/2015?

Para as impurezas presentes no produto acabado em quantidade superior ao limite de qualificação, o perfil de segurança biológico deverá ser estabelecido, na forma das alternativas dispostas na questão 3.2.3 quando aplicável, e quando não aplicável, por meio de avaliação de mutagenicidade e toxicidade geral, conforme disposto nas demais questões da Seção 3.2 deste Perguntas e Respostas, sempre considerando a estratégia de qualificação mais adequada ao produto alvo.

Aquelas impurezas que apresentam em sua estrutura química alertas de toxicidade específicos que conduzam a classificação do produto enquanto potencialmente tóxico e que não tenham sido suficientemente avaliadas por meio dos *endpoints* de toxicidade geral e mutagenicidade, deverão ser avaliadas por meio de estudos adicionais específicos para estabelecimento do perfil de segurança biológica. Por exemplo, podem ser necessários estudos adicionais de toxicidade local ou fototoxicidade, entre outros. No caso em que houve condução de estudos adicionais, estes deverão ser encaminhados por meio do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação.

3.1.5. Quando é necessário qualificar uma impureza ou um produto de degradação no insumo farmacêutico?

Para o insumo farmacêutico ativo (IFA), os limites de qualificação considerados serão os que estão definidos no guia ICH Q3A(R2), e da mesma forma a necessidade de qualificação deve ser baseada na avaliação da dose máxima pretendida na posologia do produto:

Dose máxima diária ¹	Limite de qualificação ²
≤ 2 g/dia	0,15% ou 1,0 mg ATD, o que for menor
> 2 g/dia	0,05%

Onde:

- 1 - Quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia.
- 2 - Limites dos produtos de degradação são expressos como a percentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação.

Os limites de qualificação para IFA de acordo com o guia ICH Q3A podem ser consultados através do endereço eletrônico: <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/calculos.html>

Os limites de qualificação do guia ICH Q3A (R2) serão adotados para a qualificação dos IFAs até que seja publicada legislação brasileira. Os demais parâmetros da RDC nº 53/2015 (com exceção dos limites de qualificação) deverão ser levados em consideração para a qualificação dos IFAs, ou seja, serão aceitas as mesmas estratégias de qualificação dispostas no artigo Art. 10 da RDC nº53/2015 também para os insumos farmacêuticos ativos de medicamentos classificados como sintéticos e semissintéticos, até que seja publicada legislação específica.

Cabe ressaltar que, embora a qualificação de IFA não esteja prevista na RDC nº 53/2015, se o requerente realizar o controle de tal impureza somente no IFA, os dados precisarão ser apresentados como parte da evidência de segurança do uso do produto. No manual da COIFA, disponível no link <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/3.2.S.3.2.html>, seção 3.2.S.3.2, podemos conferir que o item relativo a qualificação de impurezas do insumo farmacêutico ativo está em verde, ou seja, que mesmo que não esteja muito claro em legislação brasileira a Anvisa entende que é importante realizar a solicitação. A avaliação das impurezas de síntese do fármaco que estejam acima dos limites de qualificação estabelecidos pelo guia ICH Q3A, e não apenas das impurezas classificadas como produtos de degradação também será realizada. Na situação em que a empresa tenha conduzido a qualificação de impurezas e produtos de degradação presentes no IFA em limites superiores aos limites de qualificação estabelecidos no Guia ICH Q3A, os dados podem ser apresentados por meio de aditamento específico a GESEF.

Se houver evidência de redução da segurança no uso do produto acabado ou a necessidade de adoção de medidas de minimização de risco, caberá à empresa comunicar a Anvisa a qualquer tempo.

3.2. Dos procedimentos de qualificação de impurezas e produtos de degradação

3.2.1. Devo apresentar a qualificação para todas as situações de uso de um produto acabado?

De acordo com o § 2º do Art. 9º da RDC nº 53/2015, a qualificação deve considerar a maior concentração da impureza de degradação encontrada durante os estudos de estabilidade.

Reitera-se que o produto acabado possui limites de especificação que refletem a liberação de lote, condição de armazenagem, mas também situações de uso do medicamento, tais como diluição e reconstituição. O requerente deve avaliar todas as situações do produto quanto a presença de impurezas ou formação de produtos de degradação.

Os dados referentes à qualificação devem ser aplicáveis necessariamente ao pior caso. Por exemplo, os limites de especificação da condição de liberação de lote para determinados produtos de degradação são, comumente, menores do que aqueles

pleiteados para a condição de estabilidade, mas podem ser mais representativos para impurezas oriundas da síntese do IFA e que sofrem degradação ao longo da vida do produto. Não obstante, em condição de estabilidade ou após reconstituição do produto em solução aquosa, podem ser observadas impurezas que não estavam presentes em quantidades detectáveis no produto na condição de liberação de lote. Estes exemplos não são exaustivos e cada produto deverá ser avaliado conforme o uso pretendido e a condição de armazenagem.

3.2.2. É necessário avaliar mutagenicidade ou toxicidade para impurezas abaixo do limite de qualificação, conforme o §5º do art. 9º da RDC nº 53/2015?

Nas situações em que o requerente identificar impurezas abaixo do limite de qualificação que possam produzir toxicidade não usual, deverá avaliar a mutagenicidade e/ou toxicidade para estas.

Nestes casos, deverá ser enviada a lista de impurezas específicas potenciais ou presentes no produto, para as quais as estruturas tenham sido identificadas junto à petição de registro ou pós-registro que requer avaliação de impurezas. Caberá ao requerente conduzir esta análise crítica, com base no conhecimento prévio do produto em relação a estas substâncias para verificação de potenciais impurezas genotóxicas no IFA. Informações de toxicidade não usual podem ser obtidas, por exemplo, ao se consultar a lista de impurezas potencialmente mutagênicas presentes no Apêndice 3 do Guia do ICH M7; não obstante, pode haver citação de potencial toxicidade para impurezas em compêndios ou literatura científica. Para estas, uma terceira opção seria a avaliação de alertas estruturais utilizando análise *in silico* de software baseado em regras e em estatística (ver pergunta 3.2.6) ou baseado no conhecimento prévio do produto.

O aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação deverá ser enviado caso o requerente tenha observado toxicidade não usual e tenha feito estas ou outras avaliações adicionais (ver pergunta 3.3.4), e caso o mesmo esteja de acordo com a RDC nº 53/2015, o perfil de segurança será considerado estabelecido.

3.2.3. Como qualificar uma impureza ou um produto de degradação?

Conforme previsto no artigo Art. 10 da RDC nº 53/2015, existem basicamente três maneiras para que uma impureza ou produto de degradação seja considerado qualificado:

- Quando a impureza em questão for um metabólito significativo encontrado em estudos conduzidos em animais ou em humanos (ver pergunta 3.2.8);
- Quando o limite proposto estiver devidamente justificado em literatura científica ou em compêndios oficiais (ver perguntas 3.2.11, 3.2.12 e 3.2.13); e
- Quando forem apresentados dados de mutagenicidade e toxicidade geral (segurança biológica) através de estudos adequados ou literatura científica (ver perguntas 3.2.10, 3.2.6 e 3.2.10),

Racionais e justificativas técnico científicas robustas, aplicáveis e adequadas, que considerem os aspectos abordados acima e que sejam capazes de comprovar com solidez a segurança biológica das impurezas poderão ser enviados no aditamento de

qualificação de impurezas e produtos de degradação visando qualificar as impurezas ou complementar esses dados de qualificação. Os racionais instruídos junto a documentação processual serão avaliados quanto a sua pertinência e aplicabilidade e podem ser aceitos, questionados ou negados com a devida motivação da área avaliadora.

Em alguns casos, reduzir os limites de especificação do produto para níveis abaixo dos limites de qualificação ou optar por uma embalagem mais protetora ao invés de apresentar dados para a qualificação da impureza pode ser mais simples e vantajoso. Essas possibilidades devem ser consideradas internamente pela empresa fabricante e o detentor do registro.

3.2.4. Quais estudos de toxicidade devem ser apresentados para a qualificação de uma impureza ou um produto de degradação?

Os dados de segurança considerados necessários para qualificar uma impureza ou um produto de degradação dependerão de vários fatores, incluindo a população de pacientes, a condição clínica a ser tratada, a dose diária, a via de administração e o tempo de exposição ao produto.

A RDC nº 53/2015, em seu art. 9º §7º define o seguinte, em relação aos estudos de qualificação sugeridos:

§7º O perfil de segurança expresso no §5º e §6º estará estabelecido para aqueles produtos que atenderem ao disposto no art. 10 e poderá ser determinado por meio de avaliação de genotoxicidade e estudos gerais de toxicidade utilizando metodologia validada e conforme guia específico para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos.

Dessa forma, são consideradas provas básicas para que uma impureza ou produto de degradação seja qualificado a avaliação de mutagenicidade da impureza e a avaliação de toxicidade geral. Outros estudos de toxicidade específicos ou adicionais podem ser aplicáveis se for detectado pelas avaliações iniciais que a impureza ou produto de degradação é inesperadamente tóxico (ver pergunta 3.2.2).

3.2.5. Existe um guia que defina como os estudos devem ser conduzidos para a qualificação de uma impureza ou um produto de degradação?

Não existe um guia específico da Anvisa para a condução de estudos de qualificação de impurezas. A necessidade dos estudos deve ser avaliada caso a caso, de acordo com o conhecimento da empresa sobre o seu produto. Assim, não é possível estabelecer um padrão de estudos que devem ser conduzidos. Também como já mencionado no § 7º do art. 9º da RDC nº 53/2015, os estudos devem ser conduzidos conforme guia específico para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos.

Assim, entende-se que a condução dos estudos deve seguir os documentos regulatórios que atuam transversalmente neste tema (ver pergunta 3.1.1), como o guia ICH M7, que trata de avaliação de impurezas mutagênicas e o guia ICH M3, que trata de estudos de segurança não clínicos, e também pode ser parcialmente aplicável para os casos em que forem necessários estudos em animais. Além destes, podem ser considerados os

guias da *Organisation for Economic Co-operation na Development* (OECD), como o guia OECD nº 471, que trata da condução do teste de Ames.

Caso seja utilizado guia elaborado por outras instituições, além do ICH e da OECD, o documento deve ser enviado junto ao dossiê de qualificação de impurezas, com a devida tradução, se não estiverem nos idiomas oficialmente aceitos pela agência (inglês e espanhol), conforme previsto na RDC nº 50, de 06 de novembro de 2013. Guias do ICH ou da OECD não precisam ser anexados ao aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação, podem ser apenas citados como referência.

3.2.6. É possível a apresentação de avaliações por modelos computacionais (avaliação *in silico*)?

Segundo o Guia ICH M7, a mutagenicidade de uma impureza pode ser avaliada *in silico* desde que dois métodos de predição (Q)SAR complementares sejam utilizados. Um dos métodos deve ser baseado em regras (*expert rule-based*) e o outro baseado em estatística. Ambos os métodos devem atender aos princípios de validação da OECD. A ausência de alertas estruturais em ambos os métodos complementares é suficiente para concluir que a impureza não possui potencial mutagênico, permitindo classificá-la como Classe 5 (impureza não mutagênica) sem testes adicionais.

Por outro lado, a avaliação de toxicidade geral, ainda que disponível para diferentes *endpoints* utilizando ferramentas *in silico*, não é considerada suficientemente robusta *per se*. Tais resultados são comumente considerados exploratórios. A relevância dos resultados obtidos por essas ferramentas deve ser avaliada caso a caso considerando outras variáveis, como a população exposta, dose e duração da exposição, via de administração, semelhança estrutural entre a impureza avaliada e o composto primário e natureza do software utilizado para a predição. Recomenda-se que dados de avaliação *in silico* para os *endpoints* de toxicidade geral não sejam encaminhados como única prova de segurança isoladamente, sem outras comprovações ou justificativas adicionais, pois os dados serão considerados insuficientes.

3.2.7. Qual o entendimento da Anvisa quanto aos casos em que o relatório disponibilizado pelo software gera respostas inconclusivas ou fora do domínio de aplicação?

Resultados fora do domínio de aplicação representam que a resposta não está contemplada pelo modelo utilizado. De acordo com o guia ICH M7, quando a análise *in silico* demonstra ambiguidade ou é incapaz de determinar resultados conclusivos quanto a mutagenicidade da substância alvo, recomenda-se que um expert (profissional especializado) faça a revisão do relatório gerado pelo sistema computadorizado com o objetivo de gerar evidências adicionais e um racional científico que suporte os resultados apresentados. Nos casos em que nem mesmo a avaliação de um expert puder apresentar uma solução confiável, espera-se que a empresa providencie estudos de mutagenicidade *in vitro*, na forma de um teste de mutação pontual, como por exemplo, o teste de Ames, dado que o guia ICH M7 indica que um resultado negativo em um teste de mutagenicidade em bactérias é uma evidência superior a qualquer alerta estrutural. Se for necessário, ainda na linha do guia ICH M7, recomendamos complementar as informações com um teste de aberração cromossomal em células de mamíferos ou o mais aplicável entre os demais testes *in vitro* indicados na página 20, nota nº 3 do guia.

Dessa forma, recomendamos que os testes de mutagenicidade sejam realizados e já enviados no dossiê inicial, quando observadas respostas inconclusivas não suportadas por racional técnico científico de expert nos relatórios das análises *in silico*. Caso as empresas ainda tenham dúvidas sobre como concluir se os resultados indicados pelo software são negativos, incertos ou positivos, recomendamos a leitura do artigo “*Establish best practice in the application of expert review of mutagenicity under ICH M7*”, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2015, 73, 367-377.

3.2.8. Quando um metabólito é considerado significativo, nos termos do inciso I, do art.10 da RDC nº 53/2015?

De acordo com o Guia ICH M3, a caracterização não-clínica de um metabólito humano é garantida apenas quando o metabólito for observado a níveis de exposição sistêmica superiores a 10% da exposição total do fármaco e em níveis significativamente superiores em humanos em relação à exposição máxima verificada nos estudos de toxicidade com animais.

Assim, como regra geral, no contexto da qualificação de impurezas, é aplicável o previsto no inciso I do art. 10 para os metabólitos que forem observados em níveis de exposição sistêmica superiores a 10% da exposição total do fármaco. Neste caso, devem ser apresentadas evidências que comprovem que a substância em questão é um metabólito e o nível de formação dele em humanos. Poderão ser aceitas outras abordagens adequadas para considerar um dado metabólito como significativo, desde que apresentadas na forma de um racional técnico aceitável, de preferência, confirmado através de literatura ou estudos científicos prévios. Essas abordagens alternativas serão avaliadas quanto a sua validade e pertinência no momento da análise.

3.2.9. Como devem ser conduzidos os estudos de toxicidade geral?

Para medicamentos já presentes no mercado, com um perfil de segurança já estabelecido, alternativas a avaliação de toxicidade geral podem ser consideradas, visando minimizar o uso de animais em estudos desnecessários. Neste caso, a abordagem utilizada pode ser escolhida pela empresa considerando-se o “princípio dos 3 R’s” (*reduce / refine / replace* – reduzir, refinar e substituir) sempre que possível, desde que seja viável fornecer dados de segurança cientificamente robustos e justificáveis. Sugere-se a leitura do *draft* do documento “*Reflection paper on the qualification of non-genotoxic impurities*”, publicado em 18/11/2018 pela agência europeia (EMA), e suas posteriores atualizações.

Quando se fizer necessário o estudo toxicológico em animais, a via de administração, a posologia máxima diária proposta, e a espécie animal mais sensível devem ser consideradas. Por este motivo, não há uma definição de condução que seja aplicável a todos os casos. O requerente deverá justificar a escolha do método escolhido e do desenho do estudo proposto, bem como da espécie animal e das doses utilizadas no estudo de toxicidade *in vivo*, se necessário. Tais estudos podem ser conduzidos com o produto acabado contendo o produto de degradação a ser controlado, embora estudos que usam produtos de degradação isolados possam por vezes ser mais adequados.

Para o estudo *in vivo*, como exemplo do raciocínio que pode ser aplicado, o guia ICH Q3B(R2) indica que um ou mais estudos podem ser desenhados de forma que permitam comparação entre substâncias qualificadas e não qualificadas. A duração do estudo

deve ser baseada em informações relevantes e particulares sobre cada produto (como dosagem, via de administração e tempo de tratamento), e deve ser realizado com a espécie (animal ou bacteriana para estudo *in vitro*, por exemplo) mais adequada para maximizar o potencial de detecção da toxicidade da impureza ou produto de degradação. A avaliação deve ser feita caso a caso e estudos de dose única podem ser apropriados, especialmente para drogas de uso único, por exemplo. A duração mínima recomendada é de 14 dias e a máxima de 90 dias.

Outras sugestões de condução mais detalhadas podem ser vistas em guias internacionais de referência, como por exemplo o Guia do ICH M3, ou nos Guias da OECD 408 ou 409. Outros Guias podem ser seguidos; neste caso, toda a documentação utilizada como referência para o planejamento e condução do ensaio de toxicidade geral deve ser anexada ao aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação, com a devida tradução, se não estiverem nos idiomas oficialmente aceitos pela agência (inglês e espanhol), conforme previsto na RDC nº 50/2013. Guias do ICH ou da OECD não precisam ser anexados ao aditamento.

3.2.10. Como deve ser feito o cálculo de dose para a condução dos estudos de toxicidade geral *in vivo*? Como saber se a dose escolhida será capaz de demonstrar que a impureza é segura nas condições do estudo?

A escolha da dose pode ser realizada com base em conhecimento prévio da molécula ou da impureza e em dados prévios toxicológicos ou toxicocinéticos. Idealmente, a maior dose deve ser aquela que induza toxicidade, mas não sofrimento grave ou morte. Na maioria dos casos, devem ser testadas ao menos 3 doses distintas.

A dose de impureza considerada segura nos estudos toxicológicos poderá ser extrapolada para uso humano quando a exposição média for 50 vezes maior nos animais do que o uso clínico pretendido, ou quando doses maiores (1000 mg/kg) tiverem sido testadas em animais e houver exposição 10 vezes superior nestes do que há em humanos, conforme considerações do Guia do ICH M3. A extrapolação de doses de estudos não clínicos para humanos também pode ser definida com base na espécie em questão, como apontado pelo Guia do FDA "*Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*".

O requerente deverá justificar a escolha das doses estudadas por meio de ensaios não clínicos toxicológicos, bem como deverá apresentar argumentação quanto a dose de cada impureza que foi considerada qualificada para uso humano com base na presença destas em cada estudo utilizado para a qualificação, na posologia máxima diária pretendida e nos cálculos de extrapolação entre as espécies.

3.2.11. Quais dados de literatura são aceitos para a qualificação de impurezas e produtos de degradação, nos termos do inciso II, do art.10 da RDC nº 53/2015?

De forma geral os dados de literatura compõem documentação técnico-científica aceitável, devendo ser referência bibliográfica advinda de publicação científica indexada (por exemplo, artigos científicos, livros, metanálises, etc.), brasileiras ou internacionais, e publicação técnica oficial, como as expedidas pelas autoridades sanitárias e

governamentais de outros países, a exemplo dos guias reconhecidos pela Anvisa. Todas as documentações técnico-científicas devem ser enviadas na íntegra e acompanhadas de suas respectivas fontes, com exceção dos guias do ICH e da OECD, que não precisam ser enviados, apenas citados.

Preferencialmente, deve-se buscar em documentação técnico-científica ensaios não clínicos que comprovem a qualificação das impurezas, e esses devem ser apresentados à Anvisa para avaliação individual quanto à qualidade e à representatividade do estudo, por meio do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação. Sendo estes considerados válidos, o solicitante não precisará viabilizar e apresentar novos estudos.

3.2.12. É possível qualificar uma impureza do produto acabado com monografias de compêndios oficiais?

O inciso II do artigo Art. 10 da RDC nº 53/2015 considera qualificados os limites de aceitação propostos quando presentes em compêndios oficiais. Os compêndios aceitos pela Anvisa estão definidos na Resolução nº 37, de 6 de julho de 2009. Ressalta-se que apenas as monografias específicas de cada produto podem ser utilizadas para justificar a qualificação de determinada impureza.

Para tanto, o requerente deverá apresentar breve justificativa no dossiê de registro ou pós-registro para a utilização de tais limites, considerando as características de uso do produto, como a via proposta para administração. Deve ser apresentada a cópia da monografia vigente na íntegra.

A qualificação de impurezas ou produtos de degradação presentes no produto acabado com base em dados compendiais é avaliada pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED) ou Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE), de modo que tais dados devem compor o dossiê de registro ou pós-registro do produto, não sendo necessário o envio do aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação a GESEF.

3.2.13. É possível utilizar a monografia de um IFA para a qualificação da mesma impureza presente no produto acabado?

Entende-se que impurezas advindas inicialmente do IFA mas que também são esperadas no produto acabado em limites superiores ao limites de identificação e controle sugeridos pelos guias internacionais estarão descritas na monografia do produto acabado.

A monografia do IFA se aplica apenas a ele, dado que outros fatores, que não só a entidade molecular em si, podem influenciar na formação de impurezas. Como esclarecimento, temos o item mencionado no documento de Perguntas e Respostas sobre Insumos Farmacêuticos Ativos mais atualizado:

É importante lembrar que, quase sempre, o perfil de degradação do IFA é intrínseco à molécula, mas que ele também pode ser influenciado pela presença de impurezas e resíduos de catalisadores e solventes. Por isso, é difícil assegurar que o método descrito na farmacopeia é adequado

para detectar os possíveis produtos de degradação dos IFAs fabricados por todas as empresas, e é impossível rastrear qual IFA (com qual rota de síntese, usando quais materiais) foi usado no desenvolvimento dos métodos das farmacopeias. Diferenças na rota de síntese podem ser de grande relevância no perfil de degradação, principalmente no caso de moléculas complexas com um grande número de grupos funcionais. Assim, caso a empresa julgue que não é necessário realizar o estudo de degradação forçada, deve apresentar racional técnico-científico levando em consideração a complexidade da molécula, a rota de síntese utilizada (inclusive solventes e catalisadores) e se o perfil de degradação está descrito em farmacopeia reconhecida pela ANVISA. Este racional será avaliado e, caso necessário, serão solicitados mais dados em exigência.

O mesmo entendimento pode ser aplicado no caso do emprego da monografia do IFA para qualificação de impurezas comuns ao produto acabado. Ressalta-se que, além das potenciais variações mencionadas, a interação com os excipientes, o impacto das etapas posteriores da produção, dentre outros fatores, pode afetar a formação de impurezas no produto acabado, aumentando ainda mais essa variabilidade.

Portanto, não se aplica a simples extrapolação de especificações da monografia do IFA para a qualificação de impurezas presentes no produto acabado, sem que seja realizada uma avaliação técnico científica adequada e robusta, que subsidie essa extrapolação. Esse racional e todas as justificativas e provas a ele cabíveis devem ser submetidas a avaliação, e poderão ser aceitas ou não no momento da análise técnica.

A qualificação de impurezas ou produtos de degradação presentes no IFA com base em dados compendiais é avaliada pela Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA), Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED) ou Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE), de modo que tais dados devem compor o dossiê de registro do IFA, ou o dossiê de registro ou pós-registro do produto, não sendo necessário o envio do aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação à GESEF.

3.2.14. É possível qualificar uma impureza ou produto de degradação presente no produto acabado comparando-o a produto já registrado pela Anvisa?

A obrigatoriedade de qualificação de impurezas foi definida pela RDC nº 53/2015, e no momento atual, os produtos com registro válido encontram-se em fase de adequação a esta normativa, dado que foram registrados em momento anterior à vigência da resolução. Considerando que a maioria dos medicamentos cujo o registro se encontra válido em território brasileiro foi registrada antes da vigência da RDC nº 53/2015, não há evidência avaliada da segurança do perfil de impurezas destes produtos no Brasil. Portanto, de forma geral, não seria possível qualificar impurezas com base na similaridade do perfil de degradação entre o medicamento teste e o comparador.

Para produtos novos, inovadores, genéricos e similares registrados na vigência da RDC nº 53/2015 ou já adequados, pode ser avaliado caso a caso o aceite de qualificação comparativa de impurezas. Essa avaliação levará em conta fatores como a similaridade de perfil de degradação entre os medicamentos comparados, e os limites e

concentrações das impurezas que foram aprovados no registro do medicamento comparador em relação aos solicitados pelo medicamento comparado. Nesse caso, não é necessário o envio do aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação a GESEF, a avaliação será realizada pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED) ou Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE), de modo que tais dados devem compor o dossiê de registro ou pós-registro do produto.

3.2.15. Devo qualificar impurezas enantioméricas? Em quais situações?

Embora os guias ICH Q3A e Q3B (R2) não sugiram considerar enantiômeros como impurezas em geral, a RDC nº 53/2015 não exclui essa possibilidade no seu escopo.

Para definir internamente como adequar a especificação de substâncias enantioméricas sugere-se a utilização dos preceitos descritos no Guia ICH Q6A e sua árvore decisória. Caso os enantiômeros sejam classificados como impurezas pelos fabricantes, sugerimos que os mesmos sejam qualificados de acordo com os limites de qualificação descritos na RDC nº 53/2015 e nas questões 3.1.3 e 3.1.5.

É particularmente importante realizar o controle e qualificação dos enantiômeros apresentados como impurezas quando estes possuírem efeitos biológicos conhecidos, em maior ou menor grau, pois sua presença em quantidades inadequadas no produto pode acarretar em efeitos tóxicos ou adversos indesejados, porém, é importante frisar que só cabe discussão em relação à necessidade de qualificação do enantiômero quando o IFA não é uma mistura racêmica.

A empresa poderá justificar a não necessidade de qualificação dessas impurezas baseadas nos guias internacionais para os casos em que haja dados científicos a respeito da segurança do respectivo enantiômero. Esses dados devem ser enviados no aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação, serão avaliados caso a caso, e poderão ser aceitos, questionados ou considerados insuficientes no momento da análise.

3.2.16. Devo qualificar impurezas de produtos derivados de fermentação? Em quais situações?

Produtos semissintéticos são parte do escopo da RDC nº 53/2015 e devem seguir aquela Resolução em todos os seus conceitos, mesmo para aqueles casos em que há etapa de fermentação.

Para produtos com etapa fermentativa e que não sejam classificados como sintéticos ou semissintéticos, ou seja, excluídos do escopo da RDC nº 53/2015, não é necessário apresentar o aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação para a GESEF.

Entretanto, é responsabilidade do detentor de registro monitorar a segurança do medicamento e alertar a Anvisa em caso de novas informações de segurança, bem como diante da necessidade de adoção de medidas adicionais de minimização de risco.

Para especificações de antibióticos incluídos no escopo da RDC nº 53/2015, recomenda-se verificar o disposto no Guia do EMA “*Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics*” (EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009). De acordo com o guia, os limites de qualificação para impurezas que são produtos de degradação em produto acabado são estabelecidos conforme a origem do IFA, descritas no quadro abaixo:

Origem do IFA	Limite de qualificação
Fermentação	0,2%
Fermentação – família de compostos*	0,5%** ou 0,2%
Peptídeos	1,0%

*Entende-se por família de compostos o IFA que consiste numa mistura de compostos. ** O limite de 0,5% se aplica se a impureza for estruturalmente semelhante ao ativo. Para ser considerada semelhante deve: (1) possuir estrutura química definida, (2) mesmas características físico-químicas, (3) possuir a maioria dos grupamentos químicos semelhantes ao ativo, (4) possuir apenas variações dentro do grupamentos químicos quando comparada com o ativo (ex: variações menores em alquilas, como uma unidade metil a mais ou menos que no ativo; troca de um hidrogênio por um metil), (5) não possuir novo alerta estrutural genotóxico de alta preocupação toxicológica (ex: N-nitroso, epoxi, azoxi).

Destaca-se que impurezas compendiais específicas presentes no produto acabado podem ser qualificadas conforme a Pergunta 3.2.12.

3.2.17. Qual a abordagem considerada adequada para qualificar impurezas de produtos citotóxicos?

Entende-se que a abordagem científica disposta no guia ICH S9 (2009) item 4.4 é uma opção adequada para a produtos cujo o insumo farmacêutico ativo é considerado citotóxico, desde que seguido o escopo do guia. Reforçamos que essa abordagem se aplica primariamente a produtos cuja a indicação é tratamento de câncer avançado com opções terapêuticas limitadas, assim como disposto na descrição do objetivo do guia S9 (item 1.1), e que essa abordagem por si só não será considerada suficiente para qualificar limites de impurezas de produtos que tem outras indicações além de câncer avançado e resistente, inclusive produtos utilizados também como primeira linha de tratamento anticancerígeno. Para produtos citotóxicos que não estão cobertos pelo escopo do guia ICH S9 a isenção da necessidade de qualificação não é a regra, portanto, será avaliada caso a caso, de acordo com os raciais técnico científicos apresentados pelas empresas.

3.3. Da apresentação do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação.

3.3.1. Em quais casos é necessário o protocolo do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação?

O protocolo do aditamento precisa ser realizado apenas nos casos em que as impurezas ou produtos de degradação estejam acima dos limites de qualificação e houverem dados de segurança biológica ou de literatura que precisem ser avaliados. Os limites de qualificação considerados são os previstos pela RDC nº 53/2015 para o produto acabado, e pelo guia ICH Q3A (R2) para insumos farmacêuticos ativos. Caso as impurezas precisem ser qualificadas, mesmo nas situações em que a intenção da empresa seja qualificar com base em dados de publicação técnico-científica ou na informação de que o produto é um metabólito significativo, o aditamento deverá ser protocolado.

Se necessário, o protocolo deve ocorrer quando há solicitação de:

- I. registro de medicamentos novos, genéricos e similares;
- II. inclusão de nova forma farmacêutica;
- III. inclusão de nova concentração;
- IV. mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo que não sejam de implementação imediata conforme norma de alterações pós-registro vigente;
- V. mudanças na composição do medicamento que não sejam de implementação imediata conforme norma de alterações pós-registro vigente, exceto mudança maior de sulco;
- VI. mudanças no processo de produção que não sejam de implementação imediata, conforme norma de alterações pós-registro vigente;
- VII. mudanças relacionadas à embalagem do medicamento, ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do medicamento para as quais são solicitados relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes do medicamento;
- VIII. mudanças relacionadas ao método analítico de controle de qualidade ou estabilidade para testes de teor ou produtos de degradação do medicamento, que não sejam de implementação imediata, conforme norma de alterações pós registro vigente.

Para todos os casos em que for necessário o protocolo do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação, é necessária a apresentação dos dados de identificação, nos termos do §4º do Art. 9º da RDC nº 53/2015, nos dossiês de registro e pós-registro correspondentes e a avaliação será feita pelas áreas pertinentes.

3.3.2. Em quais casos não é necessário o protocolo do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação?

De forma geral, não é necessário enviar aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação caso os limites das impurezas identificadas para o produto não ultrapassem os limites descritos no § 6º do Art. 9º, ou se enquadrem no § 5º do Art. 9º da RDC nº 53/2015, e para o IFA, quando os limites de impurezas não ultrapassem os limites dispostos pelo guia ICH Q3A (R2) ou se enquadrem no § 5º do Art. 9º da RDC nº 53/2015.

Quando se tratar de impurezas descritas em monografias de compêndios oficiais utilizados para o controle dos produtos, mesmo que os limites de especificação estejam acima do limite de qualificação preconizado pela RDC nº 53/2015, não é necessário o protocolo do aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação. Por exemplo: se o limite de uma impureza do produto acabado estiver descrito em monografia de compêndio oficial utilizada pela empresa para controle do referido produto, não é necessário apresentar o aditamento em questão, apenas justificar a escolha do limite de especificação no dossiê de registro ou de pós-registro do produto.

Também não é necessária a apresentação do aditamento quando houver qualificação via comparação entre o perfil impurezas presentes no medicamento teste em relação ao perfil de impurezas de produtos qualificados já registrados, desde que atenda os requerimentos dispostos na questão 3.2.14.

Também não deve ser apresentado à Anvisa o aditamento da qualificação de impurezas e produtos de degradação para as classes de medicamentos não previstas no escopo deste documento de Perguntas e Respostas, tais como os produtos biológicos/biotecnológicos, peptídeos, oligonucleotídeos, radiofármacos, produtos fitoterápicos, medicamentos específicos, medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais associados entre si ou isolados, poliaminoácidos, produtos derivados de fermentação não classificados como semissintéticos, medicamentos de notificação simplificada, bem como os produtos usados nas etapas de desenvolvimento de estudos clínicos, excipientes e produtos brutos de origem animal.

Entretanto, é responsabilidade do detentor de registro monitorar a segurança do medicamento e alertar a Anvisa em caso de novas informações de segurança, bem como diante da necessidade de adoção de medidas adicionais de minimização de risco.

Para todos os casos em que não for necessário o protocolo do aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação, mas os limites estabelecidos estiverem acima dos limites de identificação, nos termos do § 4º do Art. 9º da RDC nº 53/2015, considerando a maior concentração da impureza e do produto de degradação, conforme descrito na questão 3.2.1, é necessária a apresentação dos dados de identificação nos dossiês de registro ou pós registro correspondentes e a avaliação será feita pelas áreas pertinentes.

3.3.3. Qual é o código de assunto a ser protocolado para o aditamento de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação?

Os códigos de assunto são: 11304, para medicamentos novos, 11486, para medicamentos inovadores; e 11314, para medicamentos genéricos e similares.

3.3.4. Qual é a área responsável pela análise de impurezas e produtos de degradação?

Nos casos em que é necessário o protocolo do aditamento conforme a pergunta 3.3.1 os estudos de qualificação de impurezas são de responsabilidade da Gerência de Segurança e Eficácia (GESEF).

A avaliação de rotas de síntese e identificação de impurezas oriundas desta, do perfil de degradação, definição dos limites de especificação, observação de métodos de remoção de impurezas e produtos de degradação e análise de justificativas aplicáveis, bem como a qualificação baseada em limites estabelecidos pelos compêndios oficiais e pela comparação do perfil de impurezas entre um medicamento teste e um comparador registrado já qualificado são de responsabilidade da Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED), quando o pleito é o registro de medicamento sintético ou semissintético, ou a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE), quando o pleito é a mudança pós-registro do medicamento em questão. Para algumas situações, a avaliação pode ser realizada pela Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA).

3.3.5. Quais documentos devem ser apresentados no aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação?

O *checklist* para a documentação necessária e as devidas atualizações está disponível no endereço eletrônico da Agência, seguindo o link <https://www9.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/Consultas/ConsultaAssunto.asp>.

Devem ser apresentados os seguintes documentos:

- Identificação das impurezas candidatas a qualificação, contendo Códigos do fabricante; Nome químico IUPAC; Estrutura química; Nome farmacopeico; Outros sinônimos, se houver. A GESEF disponibilizou formulário modelo para identificação das impurezas, presente no Portal da Anvisa em: Atuação > Registros e autorizações > Medicamentos > Produtos > Segurança e eficácia de medicamentos sintéticos > Informes e Formulários (<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-sinteticos/informes>);
- Especificação de liberação de lote e estabilidade do Insumo Farmacêutico Ativo e Produto acabado submetida no processo de registro endereçado à GRMED, ou de pós-registro, direcionado à GEPRE, bem como demais especificações que apresentarem impurezas a serem qualificadas conforme RDC nº 53/2015;
- Declaração atestando que as especificações fornecidas representam as correspondentes ao produto que será comercializado, sendo idênticas às submetidas no processo de registro endereçado à GRMED e/ou a COIFA ou no processo de pós-registro endereçado a GEPRE, o que for aplicável;
- Relação das impurezas/ produtos de degradação acima dos limites de qualificação conforme RDC nº 53/2015;
- Descrição sucinta dos dados ou estudos utilizados para a qualificação dos limites de impurezas/ produtos de degradação. Resumo da estratégia;
- Dados completos ou estudos completos relacionados à qualificação;
- Caso disponível, relatórios técnicos de avaliação dos limites propostos por outras autoridades sanitárias.

3.3.6. O que são os relatórios técnicos de avaliação de outras autoridades sanitárias, documento listado no *checklist* do aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação?

Caso o medicamento seja registrado em outros países e as impurezas candidatas a qualificação já tenham sido qualificadas por outras autoridades sanitárias internacionais que estejam dentre as agências reconhecidas como referência pela Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), a empresa poderá enviar o relatório técnico, documento oficial, declaração timbrada e assinada ou parecer da autoridade sanitária responsável pela análise confirmando que aquelas impurezas já foram avaliadas e foram consideradas qualificadas de acordo com as normas sanitárias vigentes no país correspondente ou de acordo com os guias internacionais reconhecidos pela Anvisa. É importante que esse documento especifique quais impurezas foram consideradas qualificadas, em que nível de especificação e através de quais estudos ou dados.

Caso a empresa não tenha acesso ao conteúdo dos relatórios oficiais ou a possibilidade de fornecimento de declaração oficial das agências reguladoras em questão, será aceito relatório público da referida agência, desde que o mesmo faça citação direta a qualificação das impurezas alvo, acompanhado de uma declaração da empresa proponente que contenha no mínimo os seguintes dados:

- a) Nome químico completo, código e demais sinônimos que identifiquem quais impurezas foram consideradas qualificadas pela referida agência;
- b) Especificações e níveis em que essas impurezas foram consideradas qualificadas;
- c) Referência aos estudos e documentos que foram avaliados pela referida agência para considerar as impurezas como qualificadas;
- d) Transcrição de qualquer observação ou compromisso extra que tenha sido firmado com a referida agência para viabilizar a qualificação da impureza, nos casos em que a agência aprovou a qualificação baseada em algum compromisso específico;
- e) Incluir informação se os limites pleiteados no Brasil são os mesmos do produto que está sendo comercializado no mercado internacional na região aprovada pela referida agência.

Ao final da declaração, deve ser incluído um parágrafo especificando que a empresa assume, civil e criminalmente, responsabilidade pela veracidade das informações apresentadas na declaração, bem como pela segurança do produto que declara que foi considerado qualificado pela agência em questão. A declaração deve ser assinada pelos responsáveis técnicos e legais da empresa requerente em território brasileiro.

Caso as impurezas nunca tenham sido avaliadas por outras autoridades sanitárias ou a empresa não possua esses dados a mesma não precisará enviar tal documento.

Se a empresa não possuir o relatório técnico finalizado com decisão favorável, mas possuir outros dados oficiais da análise de outros órgãos reguladores internacionais, públicos e lícitos, que considere pertinente a análise da Anvisa, os mesmos podem ser enviados nesse campo do *checklist* e poderão ser considerados no momento da análise.

3.3.7. Como posso acompanhar a fila de análise e qual o prazo para avaliação do aditamento de qualificação de impurezas e produtos de degradação?

A fila de análise do aditamento de qualificação de impurezas e produto de degradação ainda não é pública, mas é possível acompanhar as alterações de status pelo número do expediente (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/documentos/>).

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7(R1). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 version, March, 2017.

Brasil. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 24.set., pág 012647 Seção 1.

Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos – Versão 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Janeiro, 2013.

Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Guia nº 04/2015 – Versão 1. Expõe a opinião da Agência e demonstrar o melhor entendimento para o cumprimento da Resolução-RDC nº 53, de 4, de dezembro de 2015, mais especificamente, na realização de estudos de degradação forçada e estudos de perfil de degradação, na identificação e qualificação de produtos de degradação (PD). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dezembro, 2015.

Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 Version, June, 2009.

Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 2005.

Guideline for Elemental Impurities Q3D. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 Version, December, 2014.

Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics. European Medicines Agency. EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009. July, 2010.

Impurities in New Drug Substances Q3A(R2). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 Version, October, 2006.

Impurities in New Drug Products Q3B(R2). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 Version, June, 2006.

Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R7). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 Version, October, 2018.

Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 Version, October, 2009.

OECD Guideline for the Testing of Chemicals – Bacterial Reverse Mutation Test. Organisation for Economic Co-operation and Development. Guideline nº 471. July, 1997.

OECD Guideline for the Testing of Chemicals – Repeated dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents. Organisation for Economic Co-operation and Development. Guideline nº 408. June, 2018.

OECD Guideline for the Testing of Chemicals – Repeated dose 90-day Oral Toxicity Study in Non-Rodents. Organisation for Economic Co-operation and Development. Guideline nº 409. September, 2018.

Perguntas e Respostas sobre Insumos Farmacêuticos Ativos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2ª edição, fevereiro de 2018.

Resolução 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.

Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências.

Resolução RDC nº 50, de 06 de novembro de 2013. Altera o Art. 4º da Resolução da Diretoria Colegiada nº 25, de 16 de junho de 2011, que dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa.

Resolução RDC nº 37, de 6 de julho de 2009. Atualiza a Resolução – RDC nº 79, de 11 de abril de 2003, que dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros.

Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Current Step 4 version, October, 1999.

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1 ^a	18/07/2019	Emissão inicial