



Fluxo de avaliação de qualificação de impurezas e produtos de degradação.

Realização:
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Apresentamos a seguir as respostas para as perguntas do Webinar sobre Fluxo de avaliação de qualificação de impurezas e produtos de degradação apresentado em 11/05/2023.

Seguimos à disposição nos nossos canais de atendimento: 0800-642-9782, e o sistema Fala.BR - Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação.

Perguntas e Respostas

1. Quantas pessoas fazem parte da equipe da GESEF?

Atualmente a GESEF conta com a força de trabalho de 24 pessoas, sendo três estagiários, 19 especialistas em regulação, um técnico em regulação na modalidade de força tarefa e um técnico administrativo. Dos especialistas em regulação, 3 estão dedicados à análise de qualificação de impurezas e produtos de degradação, sendo um na modalidade de força tarefa.

2. Foi comentado sobre a questão das filas, porém, nos casos de petições de registro que estão na fila de inovadores, notamos que essas petições são retiradas da fila assim que a primeira gerência começa a avaliar a documentação (por exemplo, se a CBRES pega o dossiê para avaliação, o expediente sai da fila mesmo que a GESEF ainda não tenha iniciado a avaliação). Neste caso, como controlar o status real em relação à fila?

No que tange ao acompanhamento das petições de qualificação de impurezas, o andamento da análise deve ser acompanhado pelo expediente específico do aditamento de impurezas. O passivo pode ser acompanhado pela Lista de análise > Medicamento > REGISTRO > Estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação, disponível no Consultas no site da Anvisa.

Ressalta-se que a análise das petições de qualificação de impurezas respeita a ordem cronológica da petição à qual o aditamento é vinculado.

3. Qual o impacto e expectativas com a criação do assunto 12224 – RDC 359/2020 - Avaliação do limite de segurança de impurezas (guias ICH Q3A, Q3C, Q3D, M7 e suas atualizações)?

A expectativa é que o código 12224 seja utilizado nos casos em que a requerente peticiona a CADIFA e não há processo referente a registro de medicamento e, também, nos casos em que o objeto de análise se refira exclusivamente aos guias ICH Q3A, Q3C, Q3D, M7 e suas atualizações, relacionados ao insumo farmacêutico ativo.

Para os casos em que haja impurezas objeto de qualificação no escopo da RDC 53/2015, relacionadas ao produto acabado, devem ser utilizados os códigos de assunto 11304, 11314, 11486, conforme a categoria de registro do produto.

Não se espera duplicidade de petições quando para um mesmo produto houver impurezas provenientes do IFA e do produto acabado. Nesse caso, a documentação para a qualificação das impurezas tanto do IFA quanto do produto acabado deve ser protocolada em conjunto em um único

expediente, sob os códigos de assunto relacionados à RDC 53/2015 (11304, 11314 ou 11486, conforme a categoria do produto), como já era praticado.

Ressalta-se que o aditamento de qualificação de impurezas deve sempre ser protocolado vinculado à petição a que ele se relaciona, independentemente do código de assunto utilizado. Por exemplo, uma documentação de qualificação de impurezas relacionada à análise do registro inicial do produto deve ser protocolada vinculada ao processo primário. Já no caso de qualificação de uma impureza relacionada a uma mudança pós-registro, o aditamento deve ser protocolado vinculado ao expediente da petição pós-registro a que a qualificação se refere.

4. Para avaliação de impurezas do IFA, no caso de CADIFA vinculada a um registro ou pós-registro, o assunto 12224 deve ser vinculado ao processo do registro/pós registro do medicamento ou ao processo da CADIFA?

Neste caso, o assunto 12224 deve ser vinculado ao processo da CADIFA.

5. No caso de fabricante de IFA, é possível peticionar a qualificação vinculada a um pedido de CADIFA?

Sim, é possível. Deve ser utilizado o código 12224.

6. Por favor, poderia esclarecer melhor sobre o uso do código 12224 para avaliação dos limites de impurezas do IFA? Considerando o cenário de CADIFA e não CADIFA?

Quando a qualificação de impureza for relacionada à CADIFA, o aditamento de qualificação de impurezas deve ser protocolado vinculado ao processo da CADIFA, sob o código de assunto 12224. Quando a qualificação de impurezas for relacionada ao registro ou pós-registro de medicamento, o aditamento de impurezas deve ser realizado tendo a petição de registro ou pós-registro como a petição vinculada.

7. Quando o limite de uma impureza foi aprovado para CADIFA posso considerar como qualificado para controle de qualidade do IFA na empresa ou é necessário aditar novamente?

Quando o limite de uma impureza for aprovado para CADIFA, este deve ser considerado qualificado para controle de qualidade do IFA na empresa. Neste caso, recomenda-se que seja citado o expediente do aditamento de impurezas em que este limite foi submetido para avaliação pela GESEF quando do preparo e submissão do dossiê de registro do medicamento para a avaliação pela área da qualidade.

8. O checklist para o aditamento de DIFA é diferente daquele usado para Q3A/Q3B/RDC 53. Eles serão unificados ou seguirá como está?

Embora os checklists para o aditamento referente ao código de assunto 12224 seja diferente dos códigos de assunto 11304, 11314 e 11486, ambos se referem essencialmente à mesma documentação. Entretanto, a GESEF informa que irá trabalhar na uniformização dos checklists dos códigos de assunto.

9. Há impurezas cujos limites estão relacionados à duração da posologia. Considerando que um mesmo IFA pode ter indicações com diferentes posologias, estes limites estarão relacionados a alguma duração ou indicação específica?

Para os casos em que a impureza esteja sendo qualificada no contexto de CADIFA, sem medicamento relacionado, orienta-se seguir o pior caso (maior posologia) para os medicamentos que contenham o IFA em questão.

Para os casos em que a impureza esteja sendo qualificada no contexto de registro de medicamento, deverá ser adotado o pior caso dentre as diferentes indicações prevista em bula para o medicamento objeto da análise.

Assim, como regra geral, de forma a se elaborar uma única documentação a depender do portfólio da empresa, recomenda-se seguir pior caso (maior posologia) para os medicamentos que contenham o IFA em questão.

10. Há necessidade de protocolo de aditamento à GESEF quando a impureza acima do limite de qualificação for um metabólito conhecido?

Sim. Nos casos em que a estratégia de qualificação seja o inciso I do art. 10 da RDC 53/2015, a fonte da informação que subsidie a qualificação de determinada impureza como metabólito, por exemplo, artigo científico ou estudo de cinética em animais ou humanos, deve ser protocolada sob o código de assunto de qualificação de impurezas adequado para avaliação da GESEF.

11. Poderia explicar melhor o caso quando a qualificação for baseada em prova analítica e que não há necessidade de protocolar?

A qualificação baseada em prova analítica se dá quando a estratégia de qualificação da empresa é comparar a especificação das impurezas em avaliação com a especificação de medicamento já aprovado no escopo da RDC 53/2015, geralmente realizada por comparação de perfil cromatográfico. Neste caso, a avaliação do método e as especificações devem ser apresentadas na documentação direcionada à GQMED (pergunta 3.2.14 do Perguntas e Respostas), não sendo necessário o protocolo de aditamento de qualificação de impurezas à GESEF.

12. Quando a qualificação é feita a partir de um medicamento referência já registrado, qual seria a estratégia?

Vide pergunta 11.

13. Se a o fabricante do IFA realiza um teste de Ames para uma impureza (classe 2) que demonstra um resultado conflitante com os resultados da literatura, considerando-a como classe 5. A Anvisa aceitaria os resultados demonstrados pelo fabricante, no caso do estudo ter sido conduzido conforme ICH S2?

Os resultados do estudo *in vitro*, quando conduzidos de forma adequada sob condições de Boas Práticas de Laboratório em conformidade com guias da OECD e guias ICH, são sobreponíveis aos resultados de avaliação *in silico*.

14. Ambos OECD QSAR Toolbox e ToxTree podem ser considerados softwares expert e statistical (modelos complementares), respectivamente, para qualificação de impurezas? Em caso afirmativo, são considerados suficientes pela agência?

A Anvisa não restringe a aceitabilidade da avaliação a nenhum modelo específico. Se os modelos utilizados atendem aos critérios para serem considerados validados para fins regulatórios para o desfecho mutagenicidade pontual, e forem modelos complementares como as recomendações do guia ICH M7, eles podem ser utilizados e serão considerados aceitos.

15. Como avaliar esses produtos que não tem escopo no ICH M7 e nem no ICH S9?

Como regra geral, produtos fora do escopo do Guia ICH M7 não requerem avaliação de mutagenicidade.

Para os produtos fora do escopo do M7 em razão da genotoxicidade do IFA, o controle das impurezas deve seguir os limites preconizados nos guias ICH Q3A(R2) e Q3B(R2) e suas atualizações.

Da mesma forma, produtos que se enquadram no escopo do guia ICH S9 porque todas as indicações aprovadas se referem a câncer metastático ou avançado de grave ameaça a vida devem ter suas impurezas controladas de acordo com os limites preconizados nos guias ICH Q3A(R2) e Q3B(R2) e suas atualizações.

16. A empresa fabricante do medicamento deve enviar relatório toxicológico demonstrando o cálculo de PDE junto ao perfil de impurezas quando o IFA ou excipientes utilizados na formulação tiverem solventes que não estão previstos no escopo do ICH?

Sim. Esse relatório deve ser enviado juntamente com a citação e referência claramente estabelecida do estudo que foi escolhido como pivotal para a escolha do ponto de partida do cálculo do PDE, com a justificativa para a sua utilização. Os fatores de ajuste também devem ser apresentados e justificados.

17. O teste de Ames é geralmente conduzido com a impureza isolada, e com frequência é possível obter esta avaliação sem maiores problemas. Nos casos excepcionais de reconhecida inviabilidade de se obter a impureza isolada, mesmo para testes miniaturizados, há alguma abordagem ou alternativa que vem sendo sugerida pelo regulador?

A GESEF orienta que casos excepcionais sejam discutidos com a gerência para soluções caso-a-caso, por meio dos canais de comunicação oficiais da Agência (SAT e Parlatório).

18. Impurezas acima de 1mg em uso crônico mesmo apresentando avaliação *in silico* confiável + *expert review* precisam ser testadas no teste de Ames para confirmação?

Sim. De acordo com a Nota 1 do guia ICH M7(R2), para impurezas cuja exposição diária esteja prevista acima de 1 mg/dia para uso crônico deve ser realizada avaliação de mutagenicidade complementar. Essa avaliação pode ser minimamente um teste de Ames.

19. Qual o significado da sigla DMP do cálculo de limite?

Dose Máxima do Produto.

20. Em um caso de avaliação de autoridade estrangeira para qualificação de impureza, quais dados são esperados? A maioria das autoridades, como FDA e EMA, não emitirá relatório de avaliação específico para qualificação de impurezas.

Espera-se que a requerente comprove que as especificações para todas as impurezas a serem qualificadas sejam as mesmas (ou mais restritivas para o Brasil) para liberação e estabilidade de IFA e de produto acabado. Complementarmente, deve-se informar a estratégia de qualificação adotada na ocasião da submissão dos dados para avaliação da autoridade estrangeira e demonstrar que os estudos apresentados para subsidiar os limites propostos sejam os mesmos que foram apresentados nessa ocasião, quando aplicável, além de comprovar que os limites pleiteados foram integralmente aprovados pela autoridade estrangeira. Ressalta-se ser necessário que seja possível verificar, nos documentos apresentados, os limites de especificação aprovados pela outra autoridade.

21. Quando uma petição de ampliação do limite de impurezas (com aditamento para qualificação) for deferida por aprovação condicional, é possível considerar que a qualificação está aprovada?

Caso haja necessidade de qualificação de limites de impurezas e produtos de degradação nos termos da RDC 53/2015 e suas atualizações, entende-se que há avaliação de segurança por parte da GESEF. Portanto, a petição de mudança pós-registro não pode ser objeto de aprovação condicional e a empresa deve aguardar aprovação para implementação.

22. Na apresentação foi referenciado o documento *Reflection paper on the qualification of non-genotoxic impurities*. Este paper será disponibilizado?

O documento citado trata-se de um documento público da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-qualification-non-genotoxic-impurities_en.pdf.

23. No âmbito da Lista de Impurezas Qualificadas que está sendo elaborada pela GESEF, o que são considerados dados públicos para o compartilhamento dos limites considerados qualificados?

Para o compartilhamento de limites qualificados de impurezas, são considerados dados públicos aqueles que são de amplo acesso, por exemplo, artigos científicos. Além desses, dados provenientes de trabalhos acadêmicos, como teses, dissertações, monografias, documentos emitidos por outras agências regulatórias, como pareceres, revisões, orientações, desde que disponíveis em seus *websites*, também podem ser considerados dados públicos.

24. Qual o entendimento da agência quanto ao termo metabólito significativo? E sobre a aceitação de metabólitos significativos menor que 10%?

A qualificação baseada no argumento de que determinada impureza se trata de metabólito em humanos ou animais consiste na demonstração baseada em dados de que, considerada a alometria, a exposição a este composto, determinada em qualquer matriz biológica, aconteceu no organismo vivo em condições esperadas de uso (estudo clínico, não clínico) em nível maior ou igual à esperada à exposição à impureza quando o medicamento em questão for administrado a pacientes na situação de pior caso descrita em bula.

Aceita-se a qualificação por se tratar de metabólito quando a exposição é menor do que 10% desde que demonstrada a exposição em nível igual ou maior que o pleiteado.

25. Em caso metabólitos não significativos (abaixo de 10%), mas cuja exposição é superior à exposição da molécula como impureza, foi publicado nos últimos anos o cálculo de MTC/MOC que tem sido aplicado internacionalmente. A agência conhece e adota esta estratégia localmente?

Atualmente a estratégia padrão da Agência é a demonstração da exposição à impureza em níveis iguais ou superiores ao pleiteado em animais ou humanos, geralmente subsidiados por estudos ou publicações.

Novas abordagens como a proposta para Maximum Theoretical Concentration (MTC) versus Maximum Observed Concentration (MOC) podem ser consideradas aceitas desde que seja demonstrado peso de evidência suficiente para a qualificação do metabólito.

26. Sobre a extrapolação de limite a partir de estudo em animais utilizando cálculo do FDA. Serão considerados fatores de segurança adicionais?

Em geral, o cálculo aplicado pela GESEF considera como fator de segurança apenas a alometria ou extrapolação entre espécies baseada em superfície corpórea, além do ajuste da exposição para o caso concreto (exposição real da impureza no estudo não clínico, ajuste da dose máxima diária e pelo mínimo humano). Fatores de segurança adicionais previstos no guia do FDA, como aqueles que consideram as variabilidades intraespécie e interespecies, em geral não são requeridos para fins de estimativa dos limites no contexto de qualificação de impurezas.

27. A partir de quanto tempo de uso é que tenho que considerar um medicamento de uso crônico?

No contexto de qualificação de impurezas, será considerado uso crônico acima de 10 anos até uso por toda a vida, conforme tabela 4 da nota 7 do guia ICH M7(R2).

28. Em relação aos testes *in vitro* confirmatórios de mutagenicidade, além do teste de Ames é possível a realização de outros testes? Por exemplo, o teste micro-Ames que usa quantidades menores de substâncias que o teste de Ames.

O teste de Ames atualmente é considerado o padrão para a avaliação de mutagenicidade pontual. Entretanto, algumas vezes ele sequer é o ideal a ser aplicado. Outros testes podem ser considerados e utilizados desde que seja atendido o mesmo desfecho (mutagenicidade) e conduzidos de acordo com

guias ou protocolos validados para fins regulatórios, como Guias da OECD e do ICH, e sob condições de Boas Práticas de Laboratório.

Abordagens não contempladas em guias ou protocolos validados para fins regulatórios devem vir acompanhadas de validação para avaliação da pertinência do estudo.

O teste de micro-Ames não se trata de um teste diferente, mas de uma variação do teste de Ames que utiliza uma escala reduzida. Esse teste não possui, nesse momento, descrição nos Guias supracitados e não é considerado validado para fins regulatórios. Excepcionalmente, pode-se justificar a utilização do teste desde que acompanhado de justificativa e validação. Sua aceitabilidade deve ser discutida previamente e caso-a-caso.

29. Quais protocolos e endpoints *in vitro* atualmente recomendados pela agência quando as etapas da AIR (análise integrada de risco) não parecem suficientes na avaliação de toxicidade geral?

No momento, não há um *framework* para avaliações *in vitro* adicionais. A recomendação é que protocolos e desfechos sejam definidos em acordo, alinhado aos princípios dos 3R, para se obter a evidência o mais robusta possível para o caso concreto, de forma a assegurar que a presença de determinada impureza na condição de uso do produto não implica em incremento de risco.

A condução de testes adicionais *in vitro* devem levar em consideração o produto a ser utilizado e critérios como indicação clínica, mecanismo de ação, potenciais desfechos de toxicidade relevantes, entre outros. Recomenda-se que a estratégia para condução desses testes, incluindo a escolha dos modelos experimentais, seja discutida previamente com a Agência.

30. Caso exista uma impureza que é conhecida não carcinogênica, e que não existam dados confiáveis para determinar se essa impureza é ou não mutagênica, seria possível considerar o pior cenário para essa impureza e considerá-la como mutagênica e utilizar o cálculo do AI baseado no TTC, por exemplo?

Uma vez que a impureza é conhecida não carcinogênica, em estudo conduzido em linha com os guias ICH S1(A-C), em boas práticas de laboratório, com dados robustos, a orientação do guia ICH M7(R2) é tratar tal impureza como não mutagênica (classe 5).

31. Qual abordagem será considerada para impurezas compendiais que apresentam alertas *in silico*? Uma impureza compendial considerada classe 2, por exemplo.

Neste caso, embora se trate de uma impureza farmacopeica, o limite de segurança deve ser estabelecido de acordo com o guia ICH M7(R2) para impurezas classe 2.

32. O novo P&R vai referenciar a RDC 53/2015 atual ou a nova, e caso seja a nova, a estratégia para qualificação de impurezas no IFA (P&R) vai continuar citando a RDC 53/2015 ou existe a possibilidade da criação de um guia específico pra IFA?

Os documentos de perguntas e respostas têm por objetivo esclarecer dúvidas quanto à regulamentação vigente. Portanto, estes devem sempre referenciar a resolução vigente. No momento, não há a expectativa de elaboração de algum documento específico para a qualificação de impurezas oriundas do IFA, uma vez que as estratégias de qualificação não variam de acordo com a origem da impureza, se do IFA, do produto acabado ou de ambos.

33. Sobre a proposta de Instrução Normativa que conterà a lista de impurezas qualificadas, para uma impureza já prevista nesta IN, mesmo assim a empresa precisará fazer o aditamento de impurezas? Entendi que teremos que realizar o Relatório de qualificação, mas o aditamento será necessário?

Para os casos de impurezas listadas na IN, não haverá a necessidade de protocolar o aditamento de impurezas, desde que todas as impurezas objeto de qualificação estejam listadas na IN e que as

demais, caso existam, sejam qualificadas por meios que não precisem do aditamento de impurezas (especificações farmacopeicas, comparação com o medicamento de referência, etc).

No caso de se mostrar necessária a apresentação do relatório de qualificação de impurezas para as impurezas não listadas na IN, a documentação pertinente deve ser protocolada para avaliação da GESEF sob os códigos de assunto adequados.

34. Está sendo aceito o Read Across para limites de nitrosaminas não conhecidas?

As nitrosaminas estão fora do escopo deste webinar. A avaliação de nitrosaminas deve seguir a regulamentação e os guias específicos publicados pela Anvisa.