

**ANVISA**





# **Webinar com a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia discute o Fluxo de avaliação de qualificação de impurezas e produtos de degradação.**

**Realização:**

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação - CGTAI  
Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa - GGCIP**

**Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia - GESEF  
Gerência Geral de Medicamentos - GGMED**

# Objetivos

Esclarecer o fluxo de análise das petições de qualificação de impurezas e produtos de degradação relacionadas às solicitações de **registro e pós-registro de medicamentos sintéticos**, especialmente quanto a:

- apresentar o cenário atual das demandas;
- fluxo administrativo do protocolo;
- informações técnicas que esperam que sejam apresentadas; e
- estratégias de qualificação usualmente aceitas pela Anvisa

As discussões desse Webinar não estão relacionadas ao processo de revisão da RDC 53/2015 que está sendo conduzido pela GQMED

# Agenda

- Informações gerenciais
  - Diagnóstico situacional
  - Fluxo de distribuição
  - Procedimentos pós conclusão
  - Projetos em andamento
- Informações administrativas
  - Códigos de assuntos
  - Orientações de protocolo
  - Checklist
- Informações técnicas
  - Documentação a ser apresentada
  - Análise mutagenicidade/genotoxicidade
  - Análise de toxicidade geral
  - Abordagens aceitas e não aceitas
  - Guias ICH



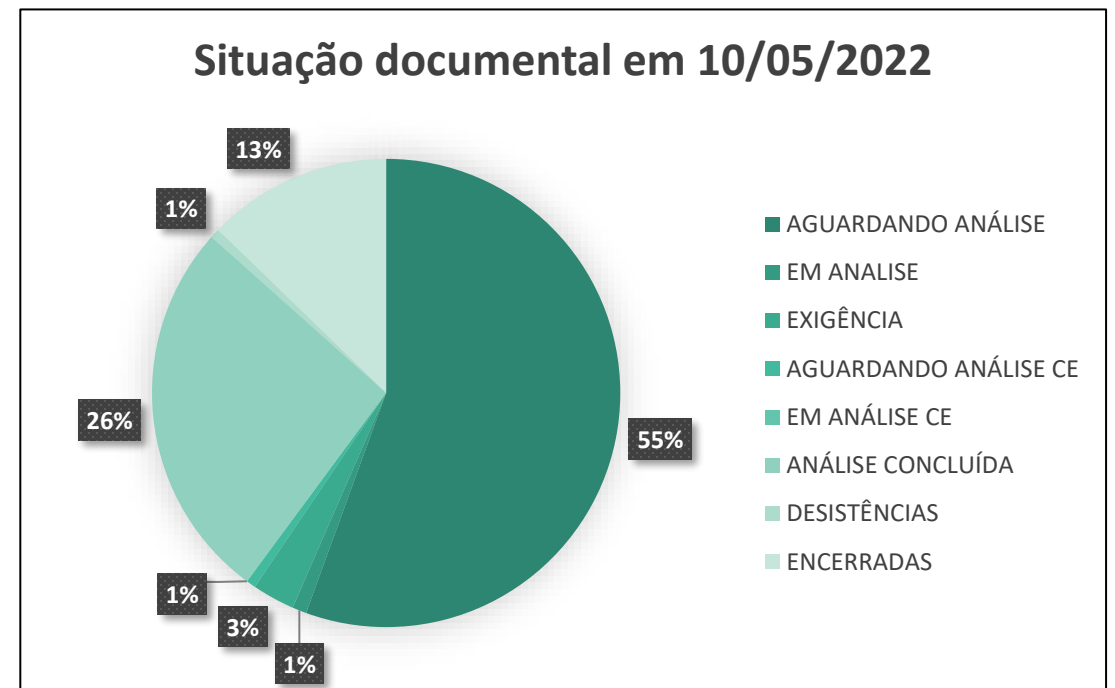
# **Informações gerenciais**

# Diagnóstico Situacional

# Fila

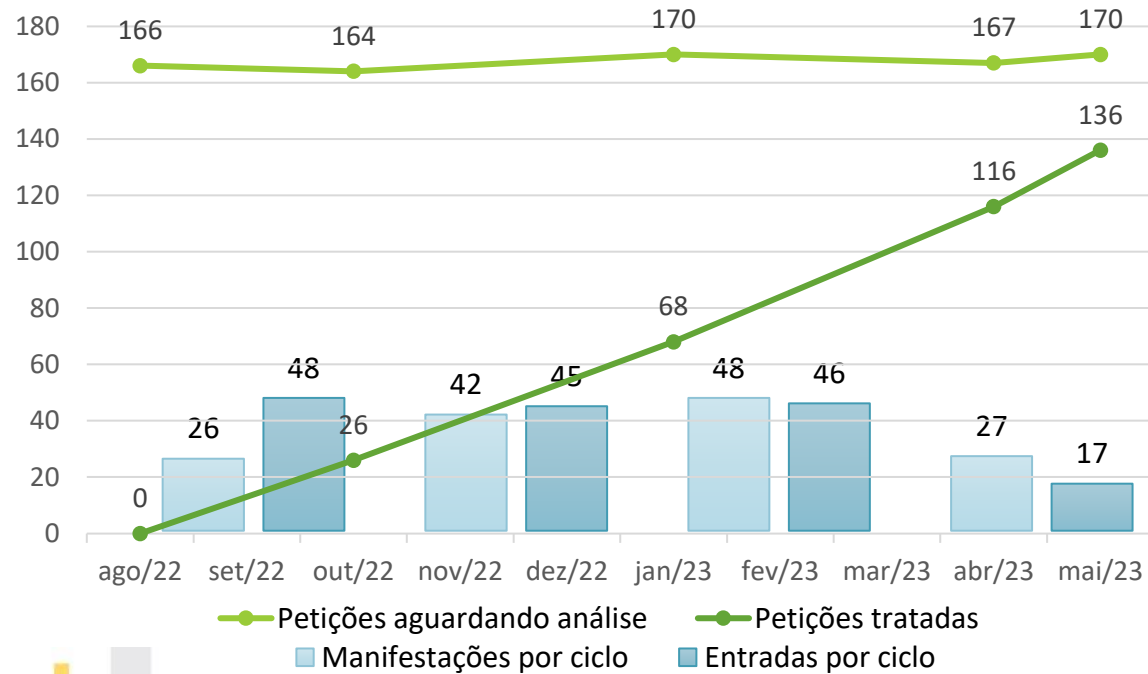
Situação documental	01/08/2022	10/05/2022
<b>Petições ordinárias</b>		
Aguardando análise	144	150
Análises em andamento	5	12
<b>Petições priorizadas</b>		
Aguardando análise	24	20
Análises em andamento	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>174</b>	<b>184</b>

Situação documental em 10/05/2022	Impurezas
AGUARDANDO ANÁLISE	170
EM ANALISE	3
EXIGÊNCIA	9
AGUARDANDO ANÁLISE CE	2
EM ANÁLISE CE	0
ANÁLISE CONCLUÍDA	81
DESISTÊNCIAS	2
ENCERRADAS	39
<b>TOTAL</b>	<b>306</b>

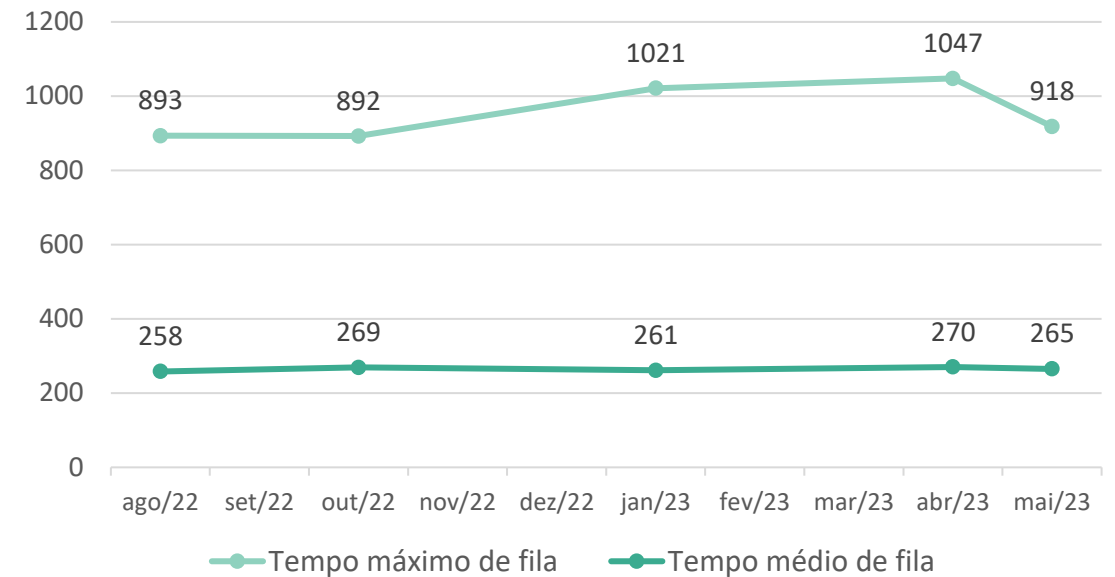


# Diagnóstico Situacional Fila

Evolução da fila



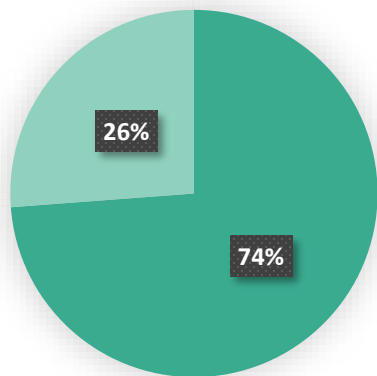
Tempo de fila (em dias)



# Diagnóstico Situacional

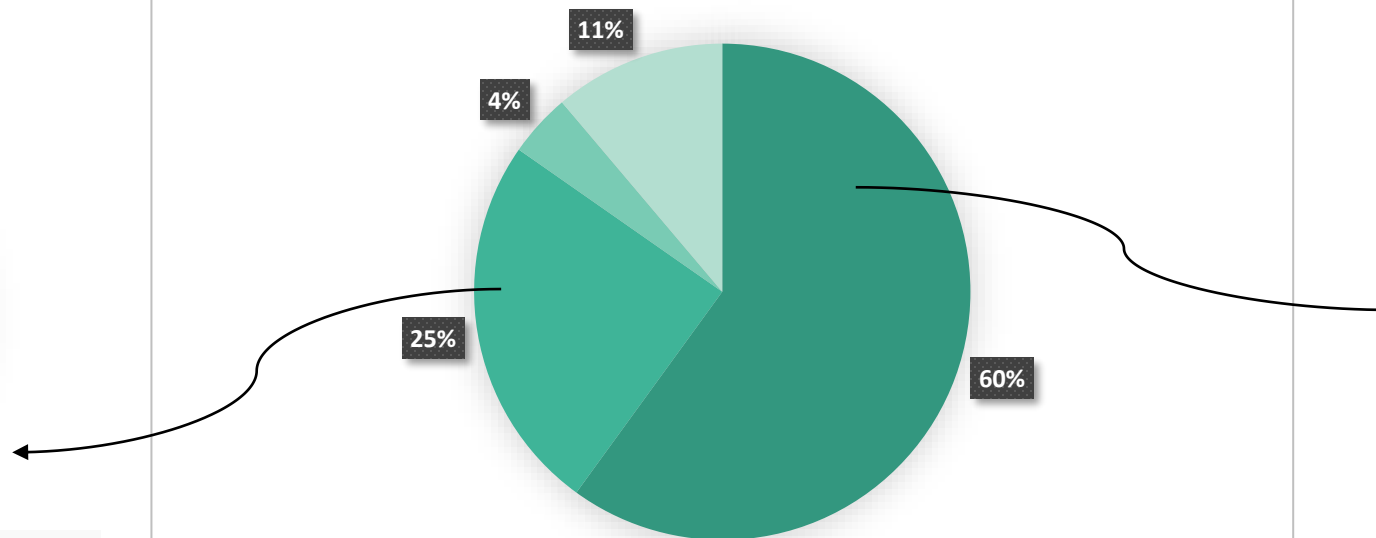
# Fila

Pós registro



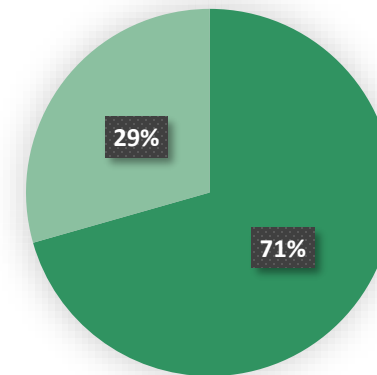
■ Genéricos/similares ■ Novos/inovadores

Petições aguardando análise



■ Registro ■ Pós registro ■ IFA ■ Nitrosaminas

Registro



■ Genéricos/similares ■ Novos/inovadores



# Diagnóstico Situacional

## Força de trabalho

- Força de trabalho: 3 servidores\*
  - 978 horas úteis disponíveis/ciclo
  - 391,2 horas/servidor
- Tempo médio de distribuição: 27,5h
- Média de entrada/ciclo: 47 petições (1292,5h)
- Número médio de exigências: 0,32
  - 70,7% petições concluídas sem exigência
  - 26,3% uma exigência
  - 3% duas exigências
- Dimensionamento da força de trabalho ideal
  - Entradas: 4 servidores
  - Passivo (um ciclo de produtividade): 12 servidores

# Fluxo de distribuição

## Tratamento do passivo

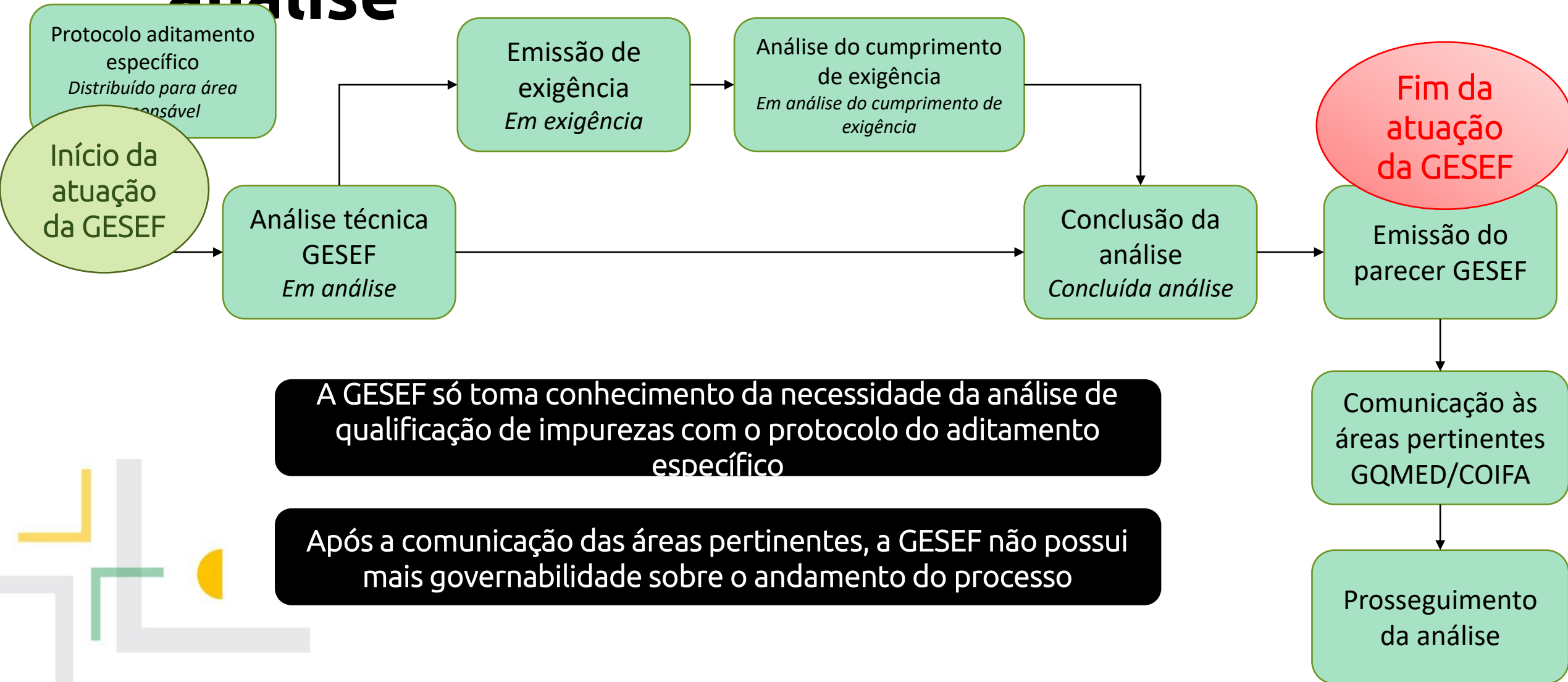
- Ordem cronológica da petição vinculada
- Definição de prioridades
  1. Petições relacionadas a COVID ✓
  2. Doenças raras ✓
  3. Priorizações RDC 204/2017 ✓
  4. Petições ordinárias aguardando análise da GESEF (em andamento)
    - 33 petições
    - 12 distribuídas para análise em maio/2023
    - 21 previstas para distribuição em junho/2023
- Agrupamento de petições semelhantes

# Fluxo de distribuição

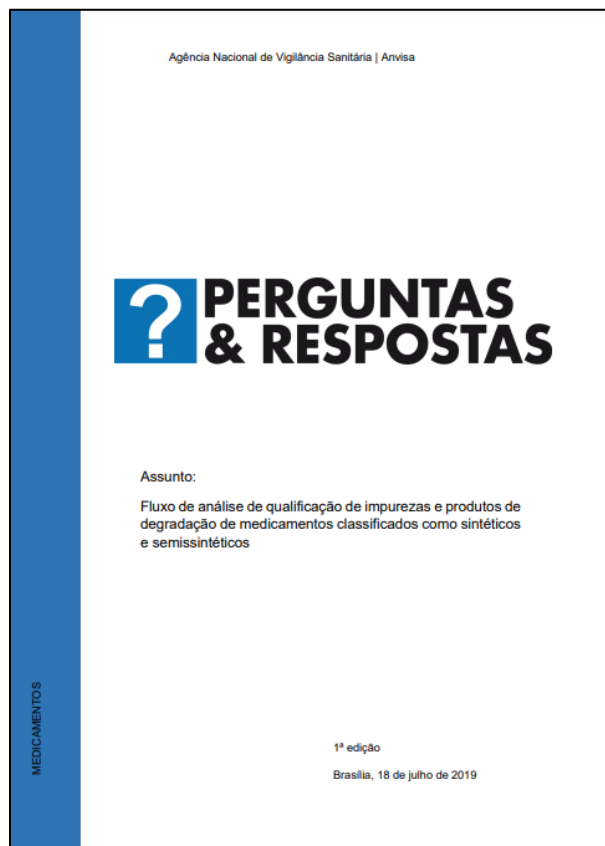
- Ciclo de produtividade trimestral
- Ordem cronológica da petição vinculada
  - Registro
  - Pós registro
- Prioridades legais
- Agrupamento de petições semelhantes

Data de entrada	Expediente da Petição	Nome do Medicamento	Assunto	Princípio Ativo	PR, ORD, DF	GESEF	Expediente pai	Data expediente pai	Status expediente pai	Tipo de petição expediente pai
19/01/2023			11994		ORD	AGUARDANDO		30/04/2021	Em exigência	IFA
13/05/2021			11314		ORD	AGUARDANDO		04/05/2021	Em exigência	REG
23/06/2021			11314		ORD	AGUARDANDO		16/06/2021	Em exigência	REG
03/05/2023			11314		ORD	AGUARDANDO		16/06/2021	Em exigência	REG
13/02/2023			11314		PR	AGUARDANDO		13/07/2021	Aguardando análise CE	REG
19/04/2023			11994		PR	AGUARDANDO		16/07/2021	Em exigência	IFA
17/03/2023			11994		ORD	AGUARDANDO		19/07/2021	Em exigência	IFA
21/03/2023			11314		ORD	AGUARDANDO		20/07/2021	Concluída análise	POS

# Procedimentos após conclusão da análise



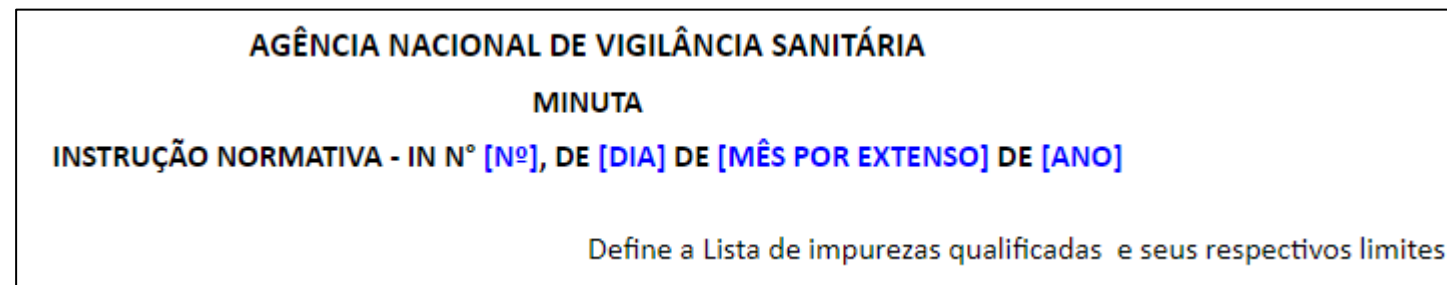
# Projetos em andamento



Atualização do P&R



Implementação do procedimento de triagem



Publicação da lista de impurezas qualificadas



# **Informações administrativas**

# Quando protocolar

- Impurezas orgânicas, de síntese ou degradação, acima dos limites de qualificação da RDC 53/2015 para o produto acabado ou do guia ICH Q3A(R2)/ RDC 359/2020 para o IFA
- Solventes residuais no IFA, excipiente ou produto acabado não listados no guia ICH Q3C(R8)/ RDC 359/2020 e suas atualizações
- Impurezas elementares no produto acabado não listadas no guia ICH Q3D/ RDC 359/2020 e suas atualizações

**SEMPRE** que as provas para subsidiar o limite sejam referentes à segurança

# Quando não protocolar

- Quando há limite publicado pelo ICH nos guias Q3C, Q3D, M7 em step 4 para o composto em questão;
- Quando a qualificação for baseada em prova analítica (ex: comparação de perfil de impurezas com medicamento já avaliado pela RDC 53/2015);
- Quando a especificação for farmacopeica(RDC 511/2021), sendo IFA → IFA, produto acabado → produto acabado;
- Para produtos fora do escopo da RDC 53/2015 e dos guias ICH internalizados pela RDC 359/2020.



# Códigos de assunto

11314, 11304  
e 11486

# Sobre o código 12224

- 12224 – RDC 359/2020 (ou DIFA) - Avaliação do limite de segurança de impurezas (guias ICH Q3A, Q3C, Q3D, M7 e suas atualizações) .
- Motivação: atender os casos quando as impurezas do IFA devem ser avaliadas para a aprovação do DIFA. Assim, para a avaliação de impurezas apenas relacionadas a IFA, recomenda-se o uso desse código de assunto, pelo detentor da CADIFA ou do registro de um medicamento.
- Os códigos de assunto 11314, 11304 e 11486, referentes à RDC 53/2015, não foram alterados e não se espera duplicação de peticionamento.

# Vinculação das petições

Petições  
de  
registro

- Vincular o aditamento de impurezas ao expediente primário do processo

Ordem de análise segue a fila do expediente mais antigo para o qual haverá a publicação

Petições  
de pós-  
registro

- Vincular o aditamento de impurezas ao expediente secundário da petição do pós-registro a que a análise de qualificação está vinculada

Estimar o tempo para manifestação, especialmente no pós-registro

# Itens do *checklist*

Disponível para consulta em

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/consultadeassuntos/>

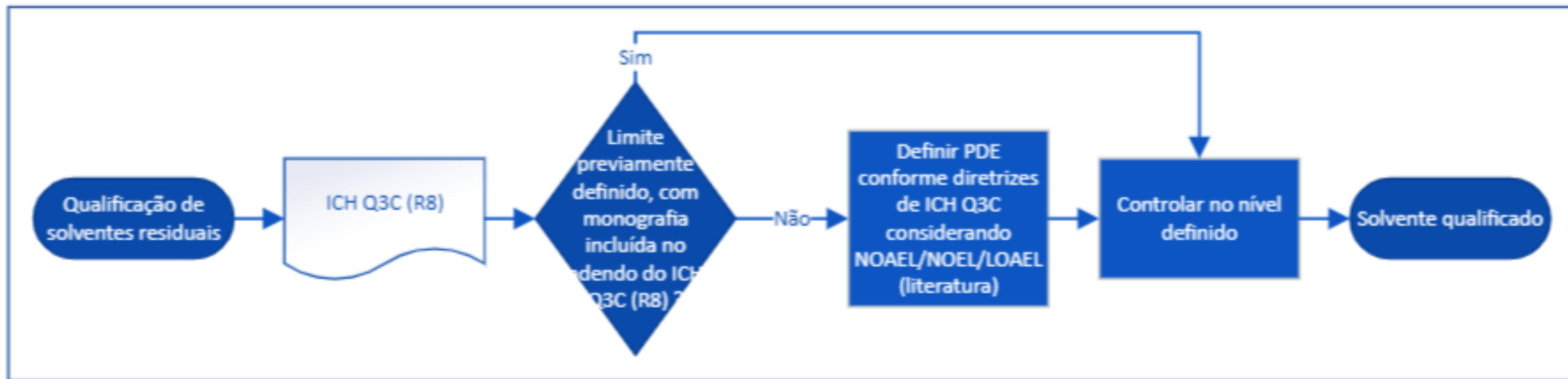
1. Identificação COMPLETA dos compostos para avaliação.
2. Bula para o profissional da saúde (indicação e posologia).
3. Estratégia de cálculo para a atribuição de limites de aceitação, ACOMPANHADA da documentação que subsidiou o cálculo.
4. Dados de literatura, *read-across*, avaliação *in sílico*, ensaios laboratoriais *in vitro* ou *in vivo*, simulações, etc.
5. SEMPRE acompanhados da documentação completa e de forma a se verificar rastreo das informações e dos dados.



# **Informações técnicas**

# Solventes residuais

## Guia ICH Q3 C(R8)



- Quando da proposição de um PDE, os estudos que subsidiaram o cálculo devem ser apresentados, não apenas seu PoD (ex:NOAEL).

# Impurezas orgânicas

(síntese/produtos de degradação)

RDC 53/2015

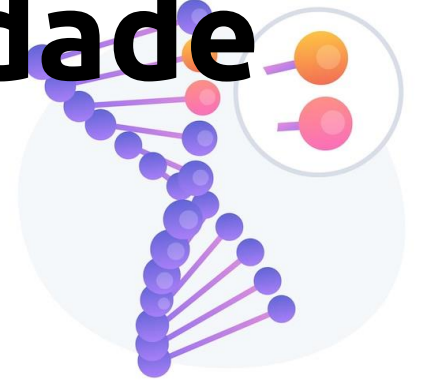
ICH Q3 A, Q3B,  
M7(R2)

## Art. 9º: Limites de notificação, identificação e qualificação

§ 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.

- Item 2.3 PeR: Estudos para qualificação das impurezas
- Item 2.3.1 PeR: Avaliação de mutagenicidade e/ou genotoxicidade

# Mutagenicidade e genotoxicidade



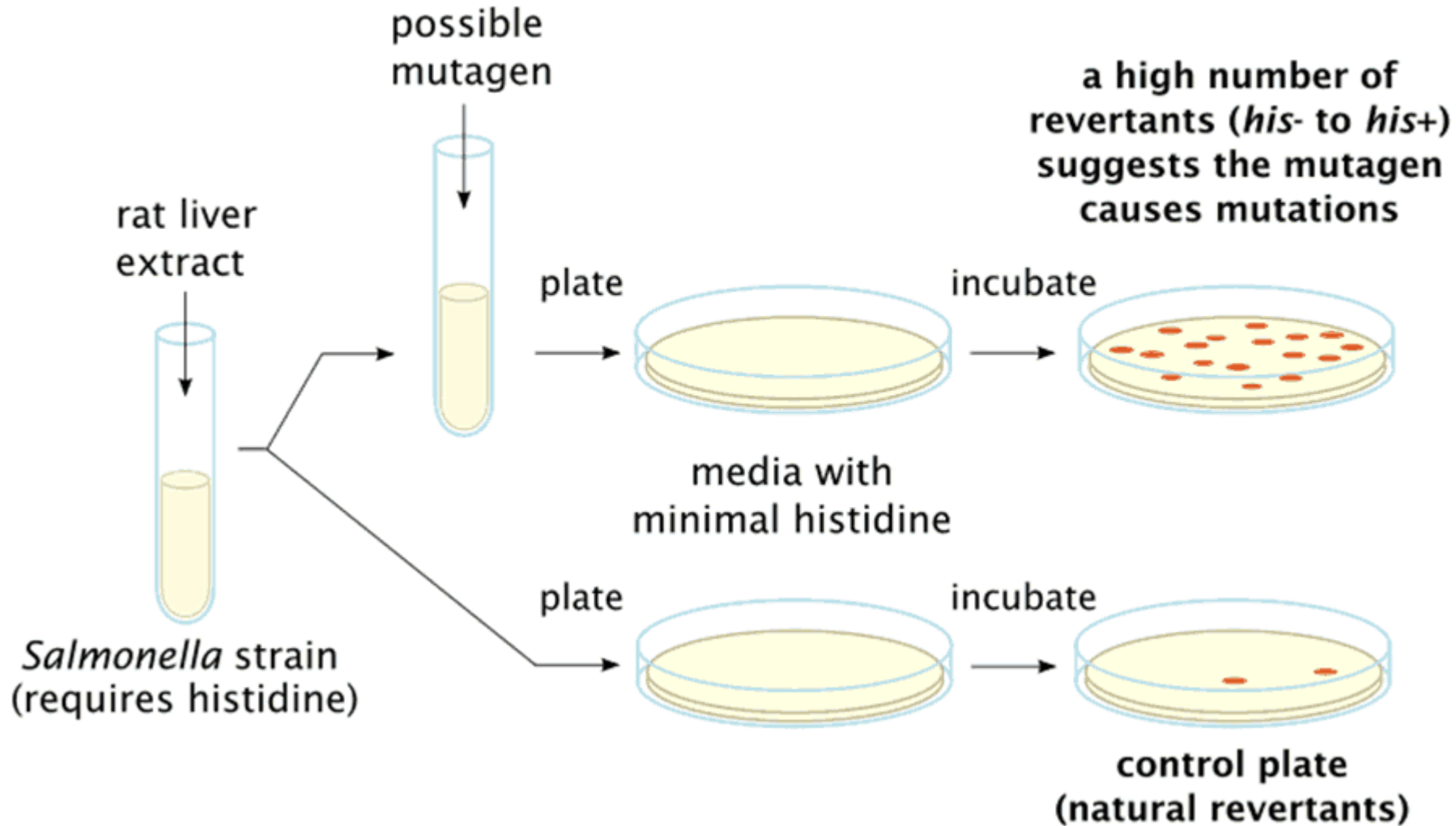
- **Mutagenicidade x genotoxicidade**
  - Genotoxicidade se refere ao potencial mutagênico, clastogênico e aneugênico.
    - Mutagenicidade se refere a habilidade de produzir mutações pontuais. (M7, Q&A – 1.1)
- **Por que avaliar mutagenicidade e genotoxicidade?**

Ashby & Tennant (1988) – aprox. 90% de correlação entre a mutação em *Salmonella* e carcinogenicidade em roedores nos 222 compostos avaliados



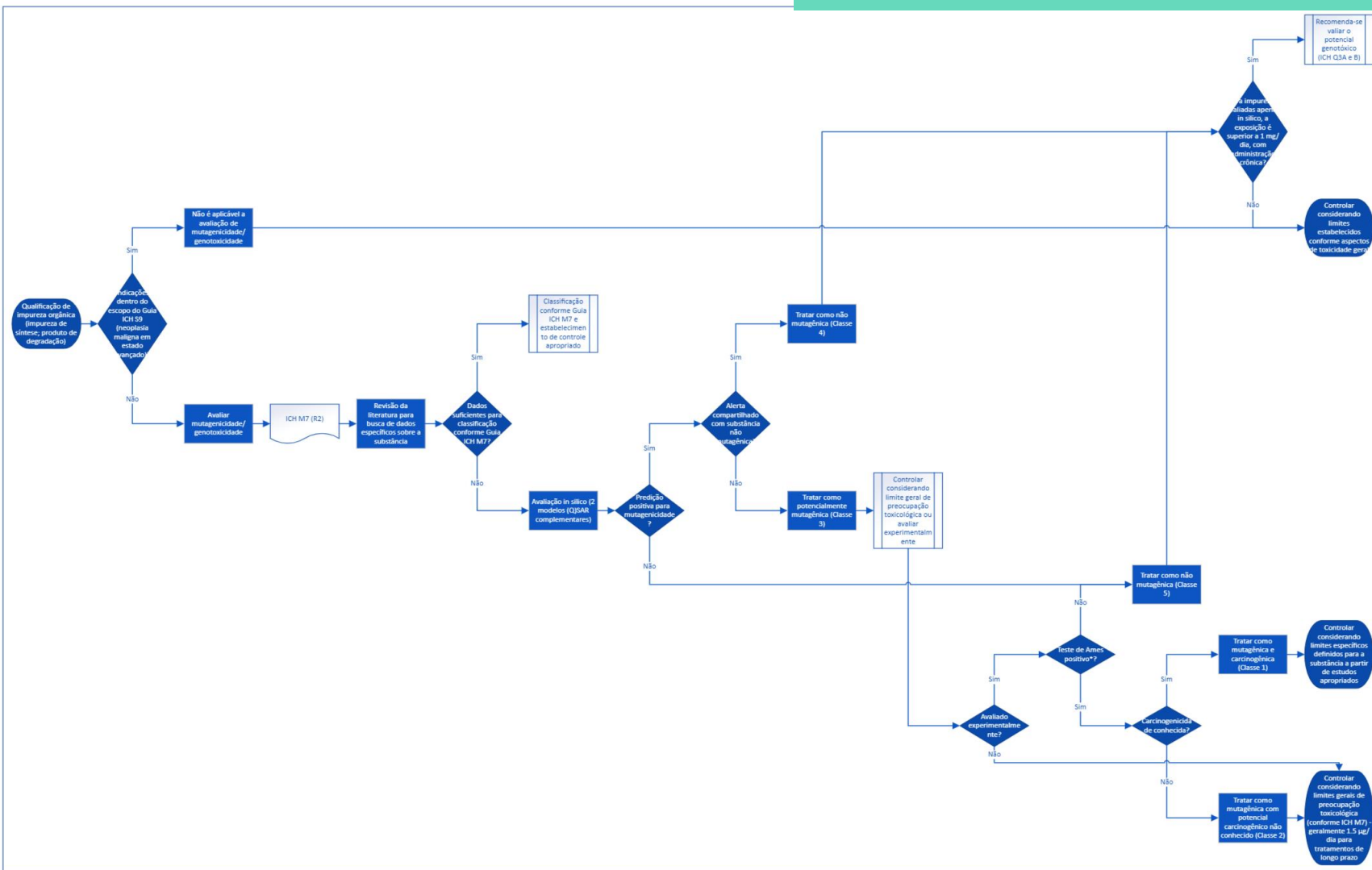
# Mutagenicidade em bactérias

## Teste de Ames (Guia OECD 471)



# Mutagenicidade e genotoxicidade

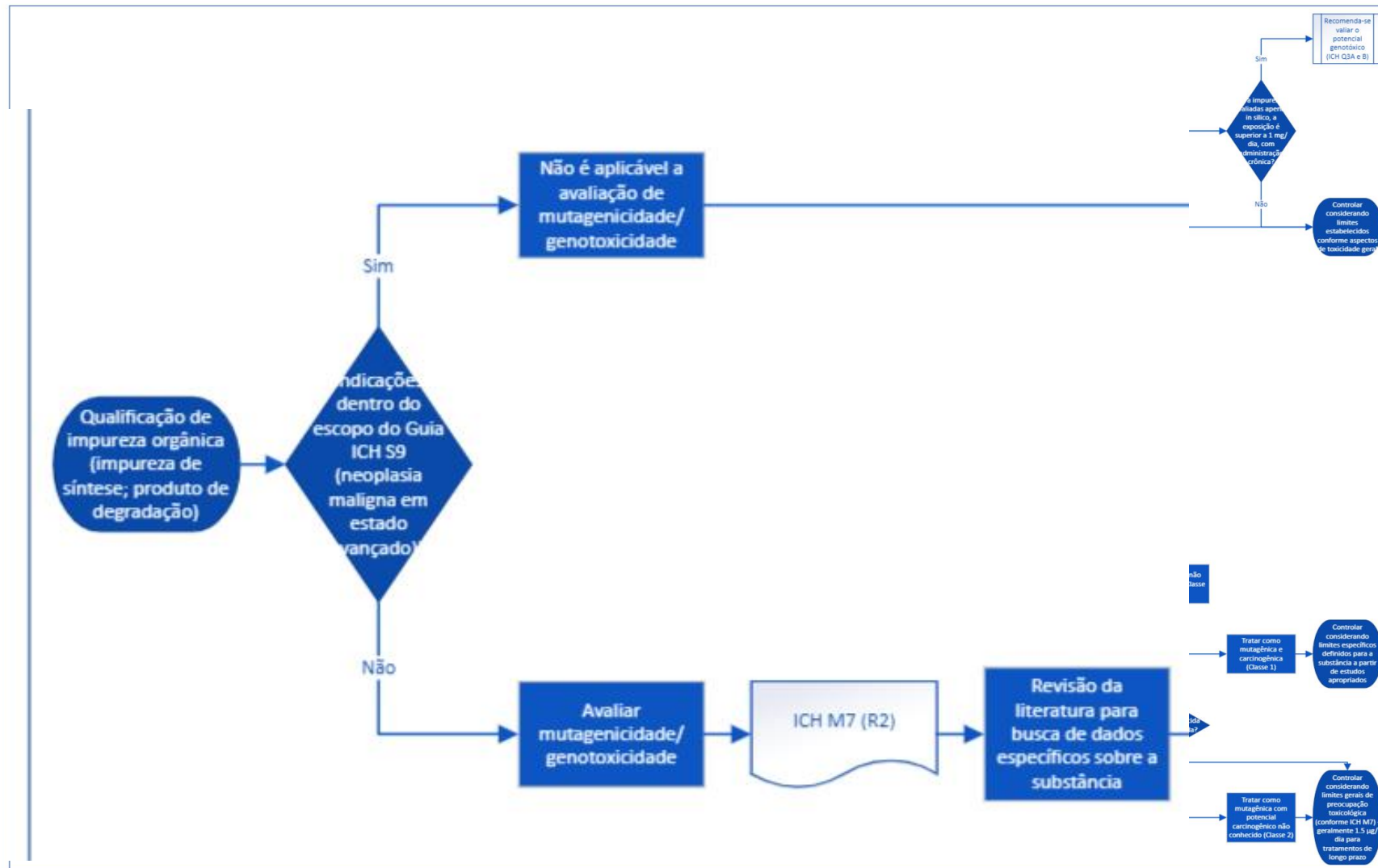
# Guias ICH M7(R2) e S9





# Mutagenicidade e genotoxicidade

## Guias ICH M7(R2) e S9



# Guia ICH M7(R2)

- Objetiva garantir que a exposição mesmo a impurezas mutagênicas apresentem risco carcinogênico negligenciável.

# Mutagenicidade e genotoxicidade

## Guia ICH S9

Fora do escopo do ICH M7(R2)

### *Non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals*

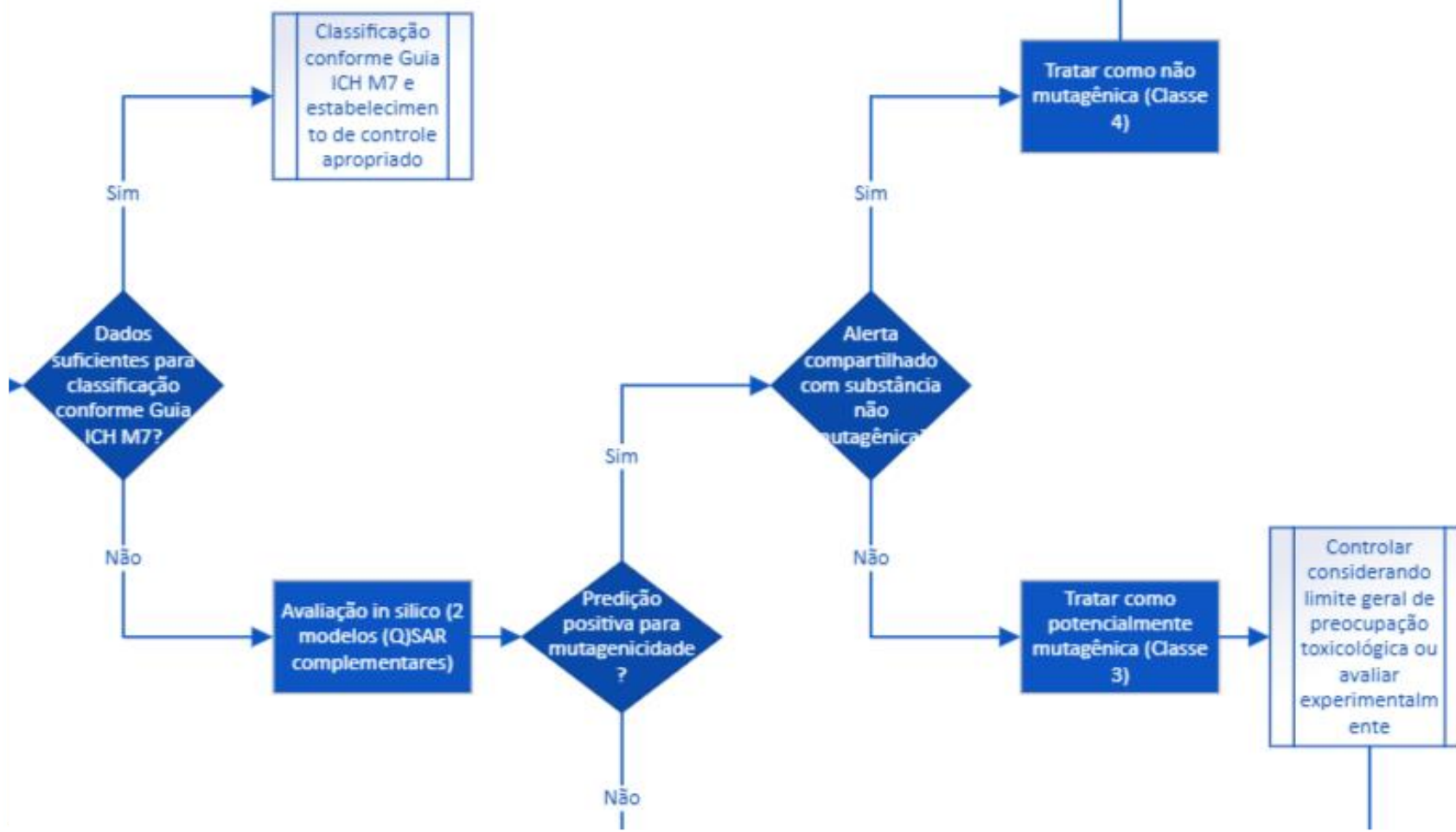
O Guia se aplica a produtos farmacêuticos indicados para o tratamento de câncer em pacientes com condições de ameaça a vida denominada no guia como pacientes com câncer avançado.

Não se aplica a todo tratamento contra câncer

Indicação avaliada conforme descrito em bula

# Mutagenicidade e genotoxicidade

## Guia ICH M7(R2) e S9



# Guia ICH M7(R2)

## Como avaliar mutagenicidade *in silico*?

- Emprego de 2 modelos (Q)SAR complementares:
  - Baseado em alertas/regras de especialista
  - Estatístico
- Avaliação de *expert* necessária

- ✓ Desfecho/endpoint definido
- ✓ Algoritmo não-ambíguo
- ✓ Domínio de aplicabilidade definido
- ✓ Medidas apropriadas de robustez e preditividade
- ✓ Interpretação mecanística  
(<https://qsardb.jrc.ec.europa.eu/qmrf/>; Q&A 6.1)

**Desafio 1: Softwares/modelos validados para fins regulatórios (OECD)**

**Desafio 2: Condução do *Expert review* adequado**

# Como checar validação de modelos *in silico*?

# Guia ICH M7(R2)

Genes Environ. 2020; 42: 23.

Published online 2020 Jul 2. doi: [10.1186/s41021-020-00163-1](https://doi.org/10.1186/s41021-020-00163-1)

PMCID: PMC7330942

PMID: [32626544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32626544/)

An assessment of mutagenicity of chemical substances by (quantitative) structure–activity relationship

Masamitsu Honma

⚠ Não seguro | cidportal.jrc.ec.europa.eu/ftp/jrc-opendata/EURL-ECVAM/datasets/QSARDB/LATEST/qsaradb.html

Show 25 entries Search:

QMRF Number	Title	Endpoint	Last updated	Additional info
All	All	["Mutagenic"]	All	All
Q19-761-0004	Derek Nexus - mutagenicity	Mutagenicity in vitro	2019-08-07	XML
Q19-761-0001	Sarah Nexus - mutagenicity	Mutagenicity in vitro	2019-08-07	XML
Q17-471-0057	Lazar model for Salmonella typhimurium mutagenicity	Mutagenicity in vitro	2017-10-10	XML
Q17-410-0037	BIOVIA toxicity prediction model - Ames mutagenicity	Mutagenicity in vitro	2017-09-27	XML Chemical Structures
Q17-471-0031	Toxtree: ISS rulebase for in vitro mutagenicity (Ames test)	Mutagenicity in vitro	2017-09-27	XML Chemical Structures
Q15-410-0003	ACD/Percepta model for genotoxicity (Ames test)	Mutagenicity in vitro	2015-03-05	XML Chemical Structures
Q15-410-0008	Caesar hybrid model for bacterial reverse mutation (Ames test)	Mutagenicity in vitro	2015-03-05	XML Chemical Structures
Q13-410-0070	MultiCASE model for in vitro chromosome aberration in mammalian (CHL) cells	Mutagenicity in vitro	2013-07-02	XML Chemical Structures
Q13-410-0067	Toxtree QSAR 13: mutagenicity of alpha,beta unsaturated aliphatic aldehydes in Salmonella typhimurium TA100	Mutagenicity in vitro	2013-07-02	XML Chemical Structures
Q13-410-0065	Toxtree QSAR 6: mutagenicity of aromatic amines in Salmonella typhimurium TA100	Mutagenicity in vitro	2013-07-02	XML Chemical Structures DOI
Q13-410-0064	TOPS-MODE QSAR for mammalian cell mutagenicity of alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds	Mutagenicity in vitro	2013-07-02	XML Chemical Structures
Q13-410-0056	Nonlinear QSAR: artificial neural network for in vitro chromosomal aberration	Mutagenicity in vitro	2013-07-01	XML Chemical Structures

<http://cidportal.jrc.ec.europa.eu/ftp/jrc-opendata/EURL-ECVAM/datasets/QSARDB/LATEST/qsaradb.html>

Table 5

Participants in Ames/QSAR international challenge project

QSAR Vender	QSAR Tool
1. Lhasa Limited (UK)	① Derek Nexus ② Sarah Nexus
2. MultiCASE Inc. (USA)	③ CASE Ultra statistical-based ④ CASE Ultra rule-based
3. Leadscope Inc. (USA)	⑤ Leadscope statistical-based ⑥ Leadscope rule-based
4. IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Italy)	⑦ CAESAR ⑧ SARPY ⑨ KNN
5. LMC - Bourgas University (Bulgaria)	⑩ TIMES_AMES
6. Istituto Superiore di Sanita (Italy)	⑪ Toxtree
7. Prous Institute (Spain)	⑫ Symmetry
8. Swedish Toxicology Science Research Center (Sweden)	⑬ AZAMES
9. FUJITSU KYUSHU SYSTEMS LIMITED (Japan)	⑭ ADMEWORKS
10. IdeaConsult Ltd. (Bulgaria)	⑮ AMBIT
11. Molecular Networks GmbH and Altamira LLC (USA)	⑯ ChemTune•ToxGPS
12. Simulations Plus, Inc. (USA)	⑰ MUT_Risk



# Mutagenicidade e genotoxicidade

## Guia ICH M7(R2) classificação

**Table 1: Impurities Classification with Respect to Mutagenic and Carcinogenic Potential and Resulting Control Actions**

Class	Definition	Proposed action for control (details in Section 7 and 8)
1	Known mutagenic carcinogens	Control at or below compound-specific acceptable limit
2	Known mutagens with unknown carcinogenic potential (bacterial mutagenicity positive*, no rodent carcinogenicity data)	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC)
3	Alerting structure, unrelated to the structure of the drug substance; no mutagenicity data	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC) or conduct bacterial mutagenicity assay; If non-mutagenic = Class 5 If mutagenic = Class 2
4	Alerting structure, same alert in drug substance or compounds related to the drug substance (e.g., process intermediates) which have been tested and are non-mutagenic	Treat as non-mutagenic impurity
5	No structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity	Treat as non-mutagenic impurity

**TTC: Threshold of Toxicological Concern**  
**1,5µg/dia** → Risco negligenciável de câncer ( $1 \times 10^{-5}$ )

# Mutagenicidade e genotoxicidade

## Guia ICH M7(R2) classificação

Impureza	Modelo baseado em alertas	Modelo estatístico	Resultado
Impureza A	Negativo	Fora de domínio*	Inconclusivo/ Classe 3
Impureza B	Inconclusivo	Negativo com 100% de confiança	Classe 5
Impureza C	Positivo – Semelhante ao IFA#	Negativo	Classe 4

**Avaliação de especialista é sempre requerida**

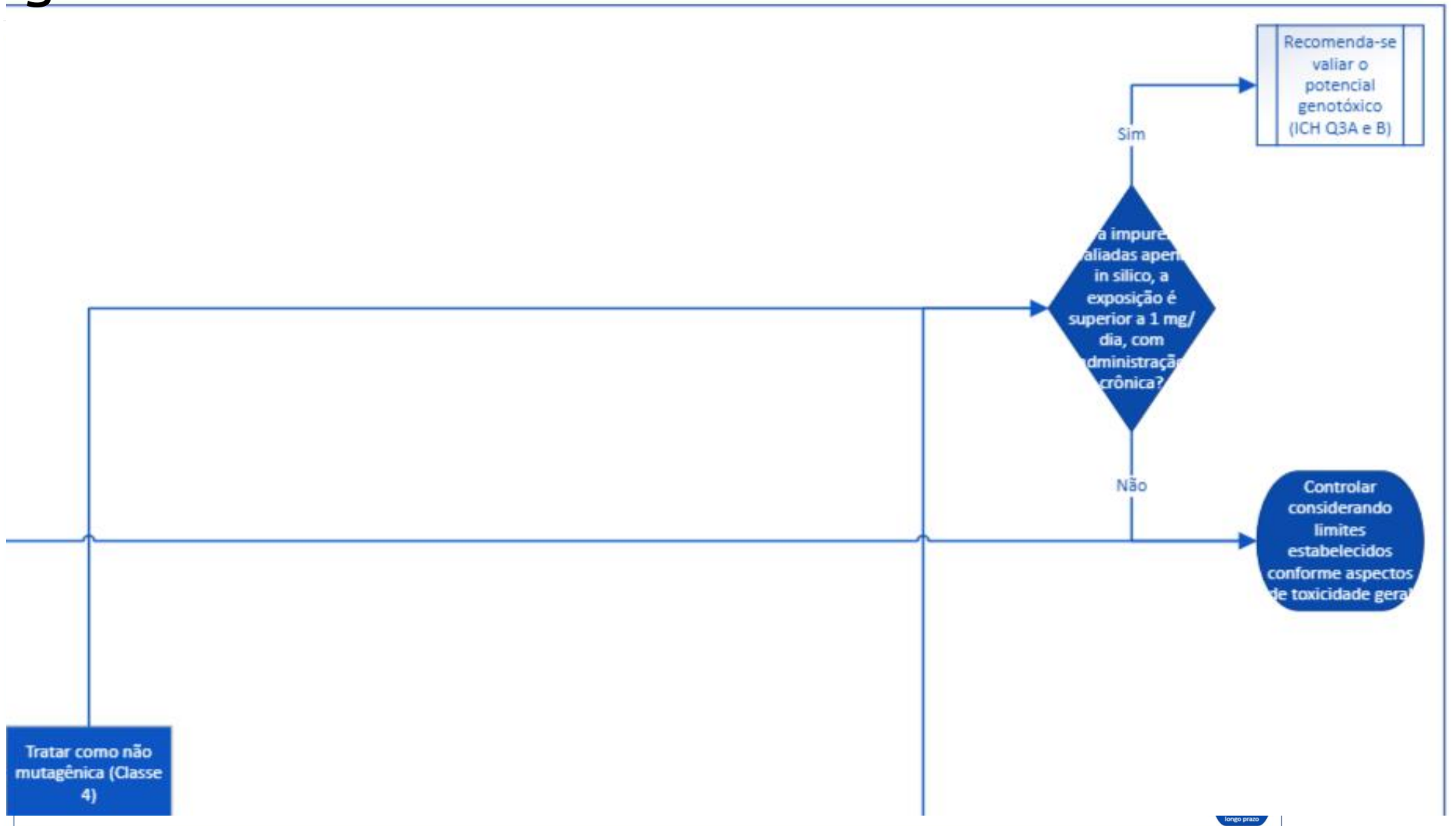
\*Resultados fora de domínio ou inconclusivos podem ser sanados por avaliação de especialista de acordo com o publicação de Amberg et al, 2019 e Q&A 6.2.

# Quando classificar como classe 4 a avaliação do IFA também deve ser encaminhada e o alerta deve ser referente ao mesmo fragmento.



# Mutagenicidade e genotoxicidade

## Guia ICH M7(R2) e S9





## Mutagenicidade e genotoxicidade

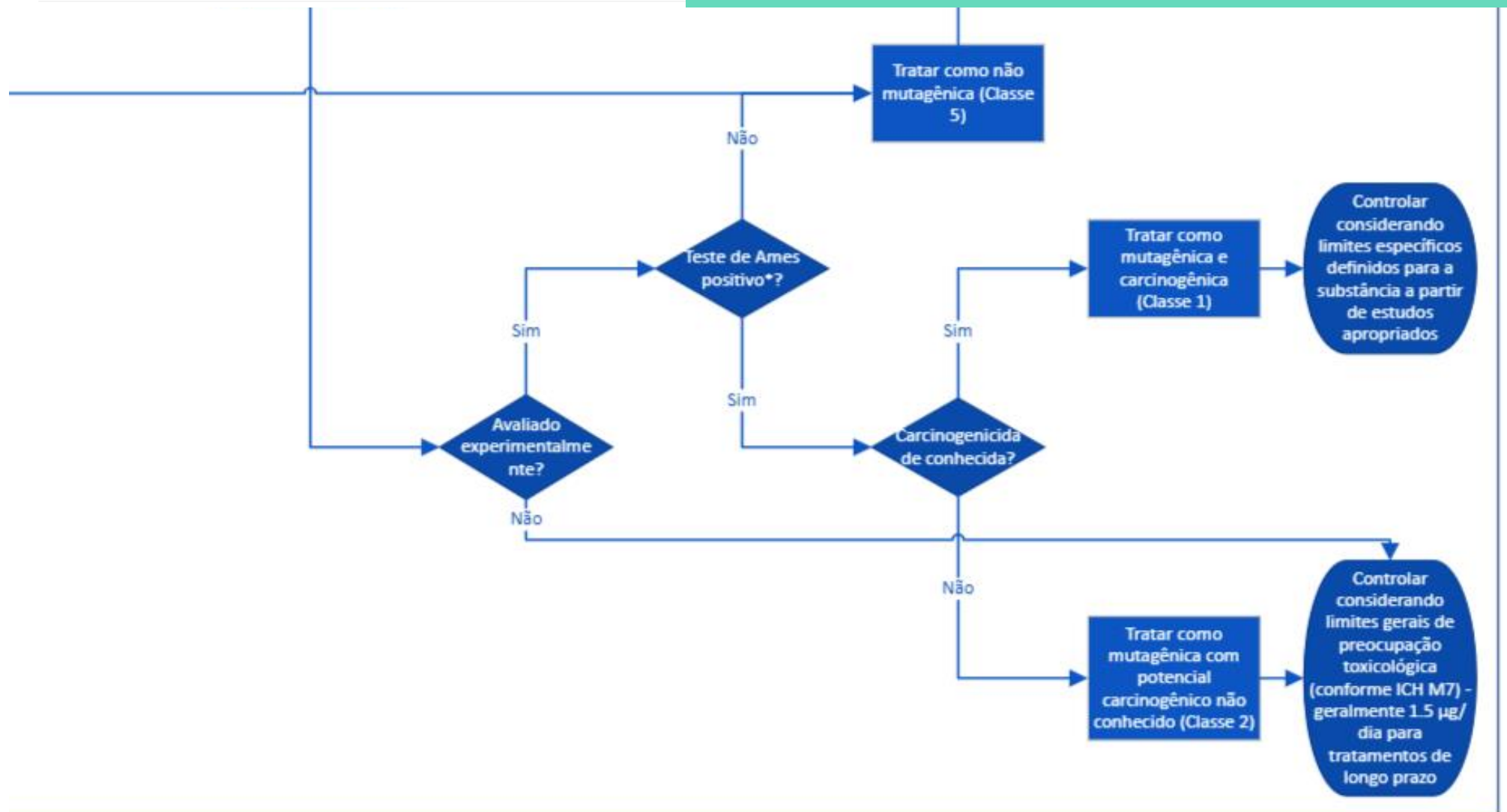
## Guia ICH M7(R2) exposição superior a 1mg

- De acordo com a Nota 1 do Guia, recomenda-se que impurezas que excedam a exposição diária de 1mg em uso crônico apresentem avaliação complementar de seu potencial genotóxico, mesmo que a predição conclua pela classe 5.
- Conduzir teste de Ames confirmatório.

Q&A – 1.2, 1.3 e 1.4

# Mutagenicidade e genotoxicidade

## Guia ICH M7(R2) e S9



# Mutagenicidade e genotoxicidade

## Guia ICH M7(R2) Abordagem *Less-than-lifetime* (LTL)

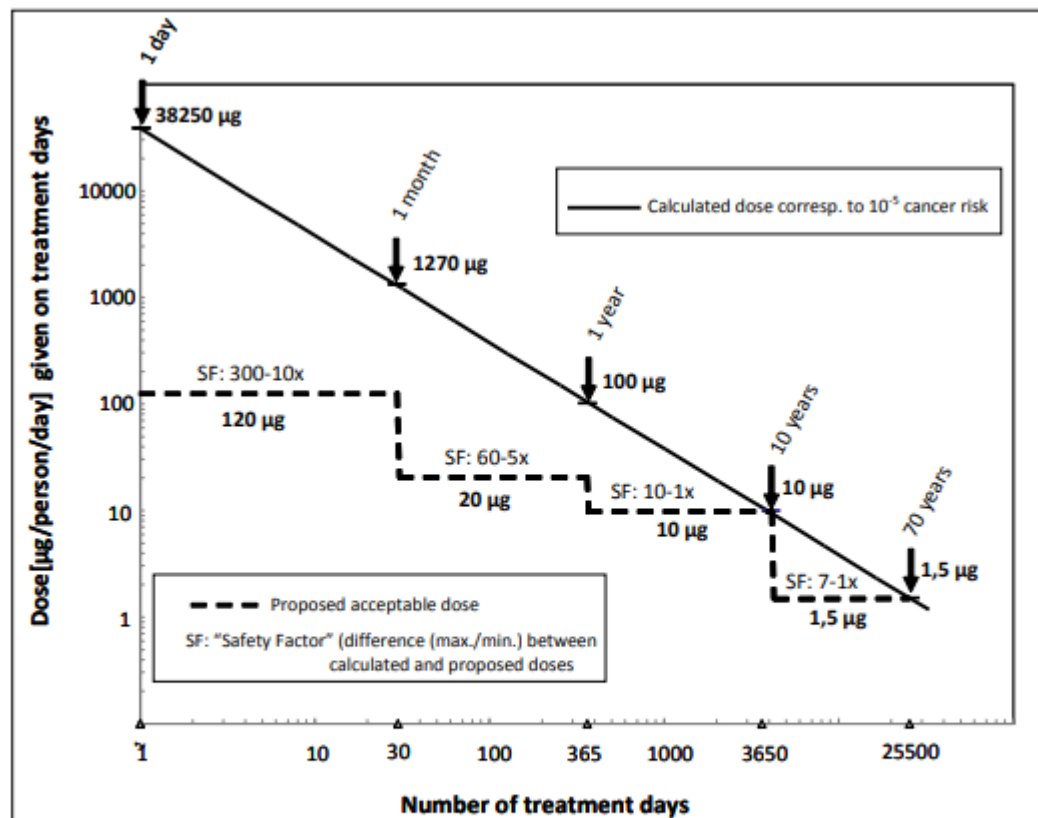


Figure 1: Illustration of calculated daily dose of a mutagenic impurity corresponding to a theoretical 1:100,000 cancer risk as a function of duration of treatment in comparison to the acceptable intake levels as recommended in Section 7.3.

- ✓ **TTC: 1,5µg/dia** → Risco negligenciável de câncer para exposição por toda a vida
- ✓ **Exposição inferior** → Aceita-se exposição maior (ex: anti-infecciosos 1-12meses = 20µg/dia)
- ✓ **LTL se aplica para AI**
- ✓ **Não se aplica para PDE (Q&A 7.3)**

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## RDC 53/2015

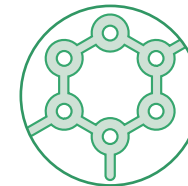
Art. 10 O produto de degradação poderá ser considerado qualificado quando atender ao menos uma das seguintes condições:

I - o produto de degradação for um metabólito significativo encontrado durante estudos em humanos ou animais;

II - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto de um produto de degradação estiverem adequadamente justificados em literatura científica ou compêndios oficiais; ou

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

Parágrafo único. A empresa não será dispensada de identificar o(s) produto(s) de degradação.



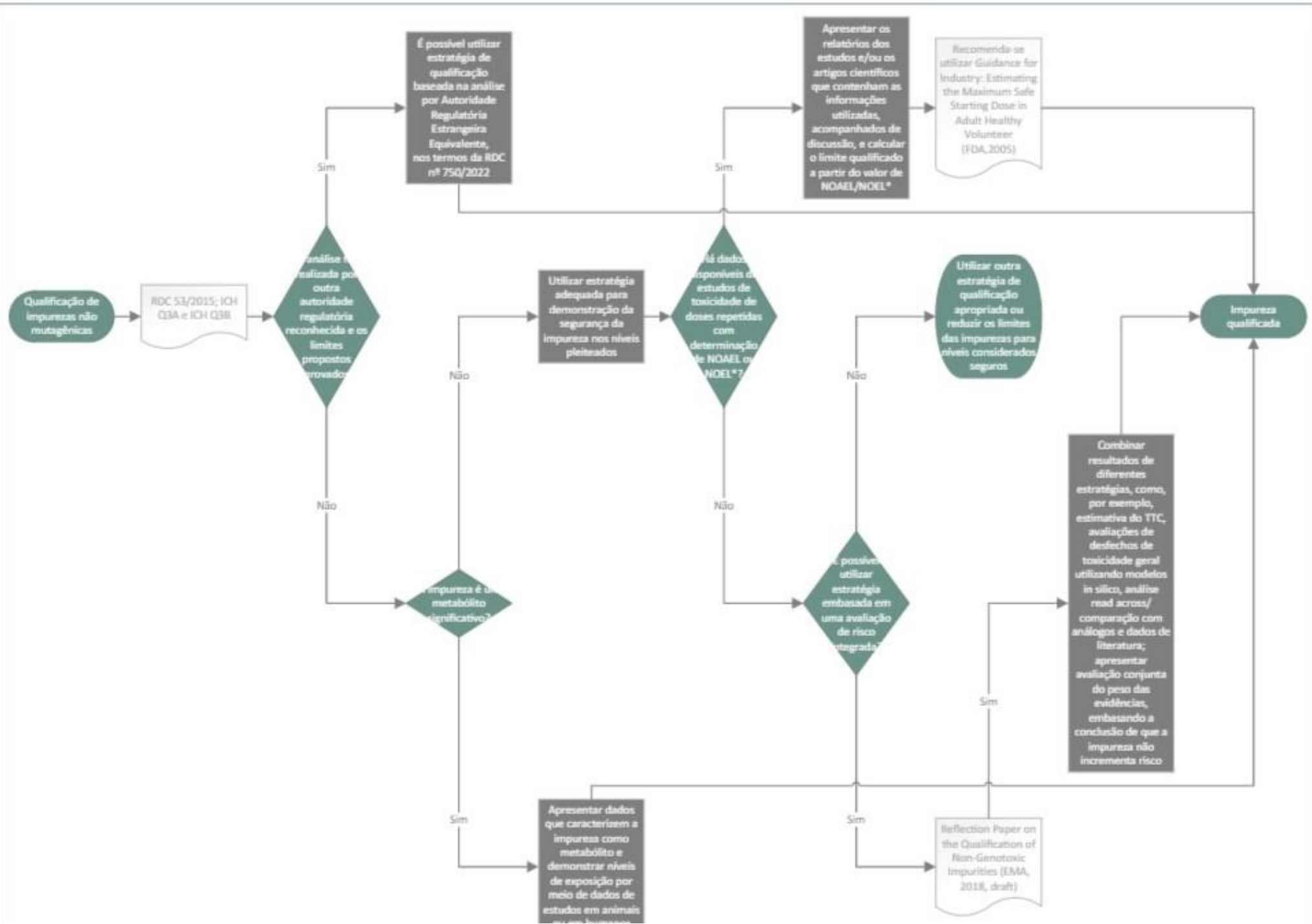
Metabólito significativo



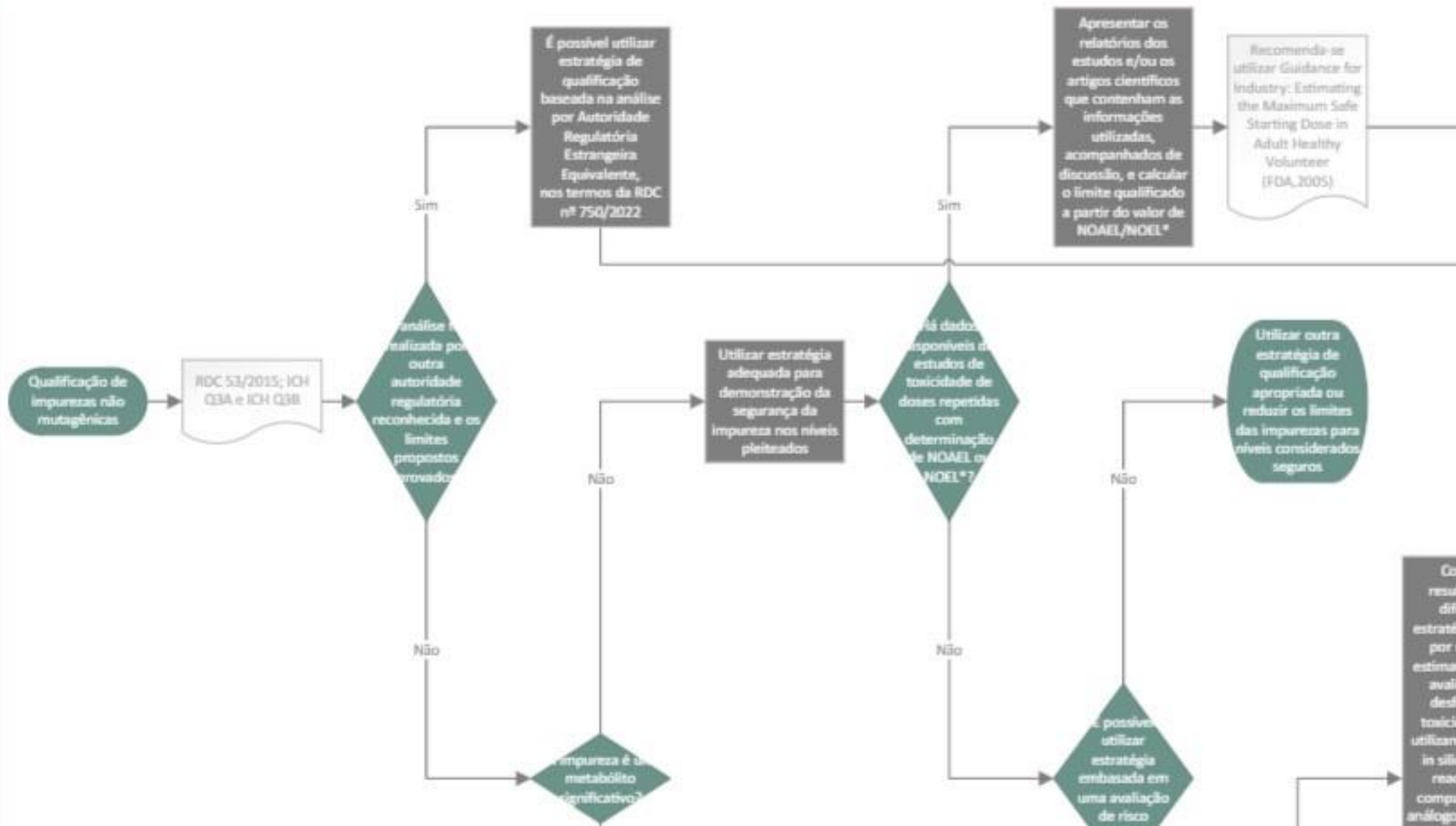
Limites embasados em dados de literatura



Estudos de toxicidade de doses repetidas







Não

Impureza é um  
metabólito  
significativo?

Sim

Apresentar dados  
que caracterizem a  
impureza como  
metabólito e  
demonstrar níveis  
de exposição por  
meio de dados de  
estudos em animais  
ou em humanos

Não

É possível  
utilizar  
estratégia  
embasada em  
uma avaliação  
de risco  
integrada?

Sim

Revisão  
de risco  
integrada

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## RDC 53/2015

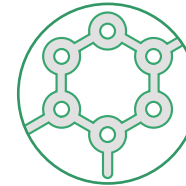
Art. 10 O produto de degradação poderá ser considerado qualificado quando atender ao menos uma das seguintes condições:

→ I - o produto de degradação for um metabólito significativo encontrado durante estudos em humanos ou animais;

II - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto de um produto de degradação estiverem adequadamente justificados em literatura científica ou compêndios oficiais; ou

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

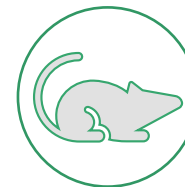
Parágrafo único. A empresa não será dispensada de identificar o(s) produto(s) de degradação.



Metabólito significativo



Limites embasados em dados de literatura



Estudos de toxicidade de doses repetidas

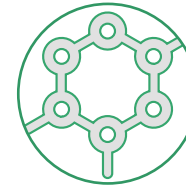
# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## 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.

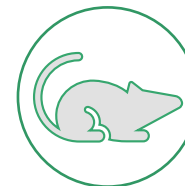
Assim, como regra geral, no contexto da qualificação de impurezas, é aplicável o previsto no inciso I do art. 10 para os metabólitos que forem observados em níveis de exposição sistêmica superiores a 10% da exposição total do fármaco. Neste caso, devem ser apresentadas evidências que comprovem que a 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.



Metabólito significativo



Limites embasados em literatura



Estudos de toxicidade de doses repetidas

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## RDC 53/2015

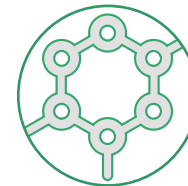
Art. 10 O produto de degradação poderá ser considerado qualificado quando atender ao menos uma das seguintes condições:

I - o produto de degradação for um metabólito significativo encontrado durante estudos em humanos ou animais;

→ II - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto de um produto de degradação estiverem adequadamente justificados em literatura científica ou compêndios oficiais; ou

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

Parágrafo único. A empresa não será dispensada de identificar o(s) produto(s) de degradação.



Metabólito significativo



Limites embasados em dados de literatura



Estudos de toxicidade de doses repetidas

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

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?

(...)

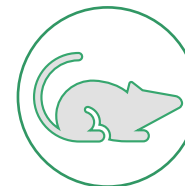
Preferencialmente, deve-se buscar em documentação técnico-científica ensaios não clínicos que comprovem a qualificação das impurezas, e esses devem ser apresentados à Anvisa para avaliação individual quanto à qualidade e à representatividade do estudo, por meio do aditamento de estudos de qualificação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



Metabólito significativo



Limites embasados em dados de literatura



Estudos de toxicidade de doses repetidas

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## RDC 53/2015

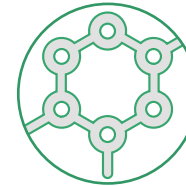
Art. 10 O produto de degradação poderá ser considerado qualificado quando atender ao menos uma das seguintes condições:

I - o produto de degradação for um metabólito significativo encontrado durante estudos em humanos ou animais;

II - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto de um produto de degradação estiverem adequadamente justificados em literatura científica ou compêndios oficiais; ou

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

Parágrafo único. A empresa não será dispensada de identificar o(s) produto(s) de degradação.



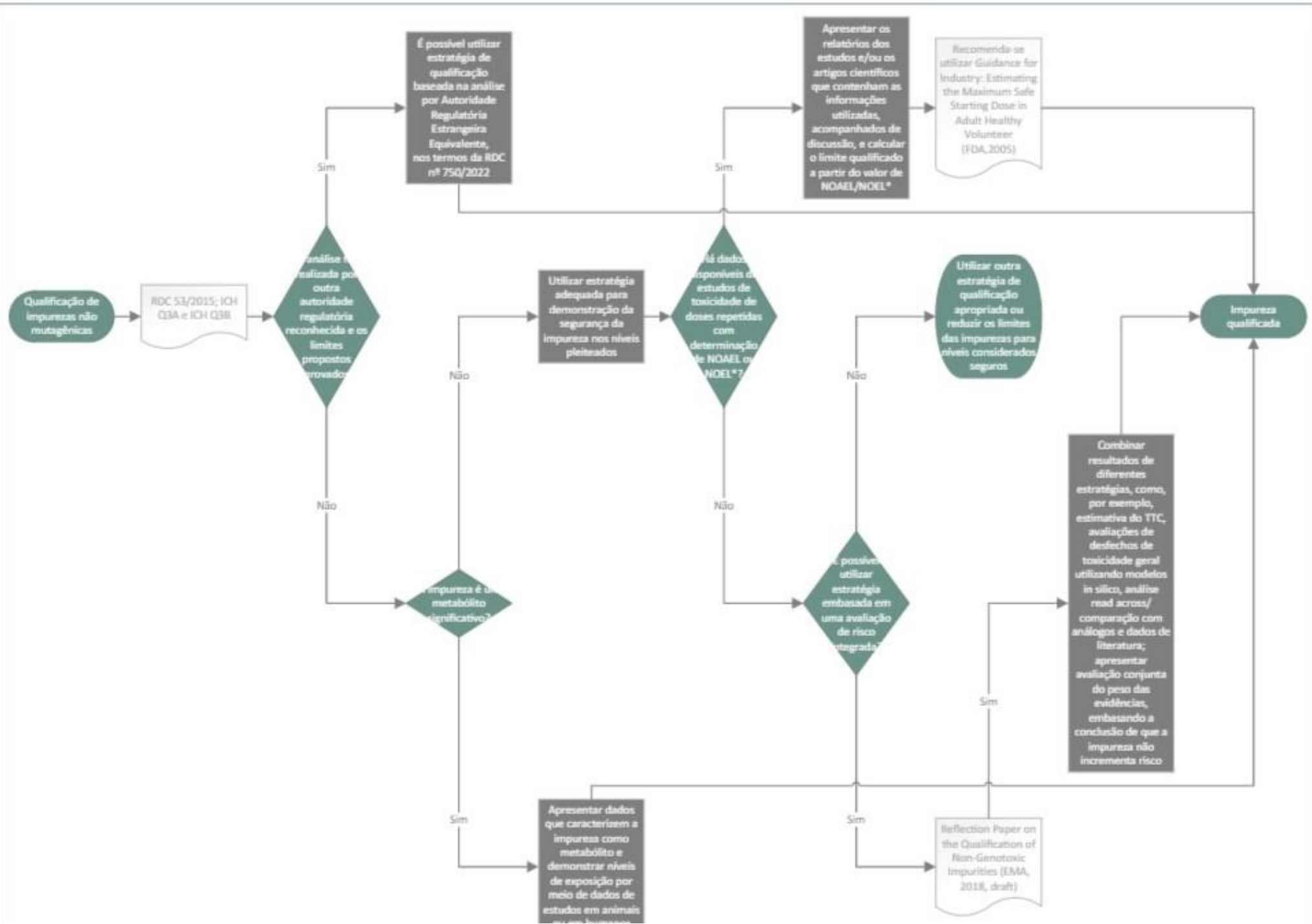
Metabólito significativo



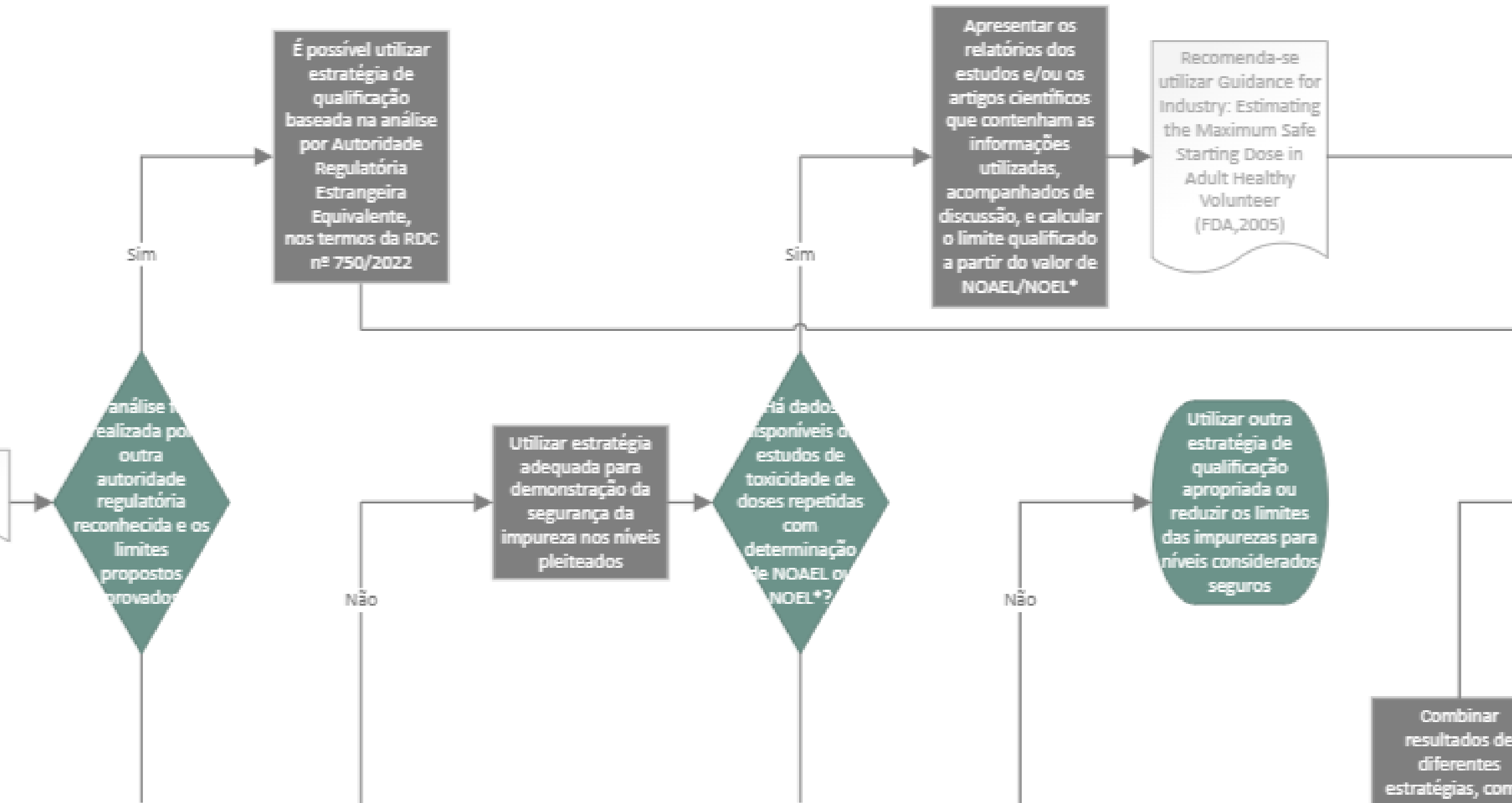
Limites embasados em dados de literatura



Estudos de toxicidade de doses repetidas







# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## Estudos de toxicidade de doses repetidas

**Referência: Guias ICH Q3B(R2), ICH M3(R2), OECD 408**

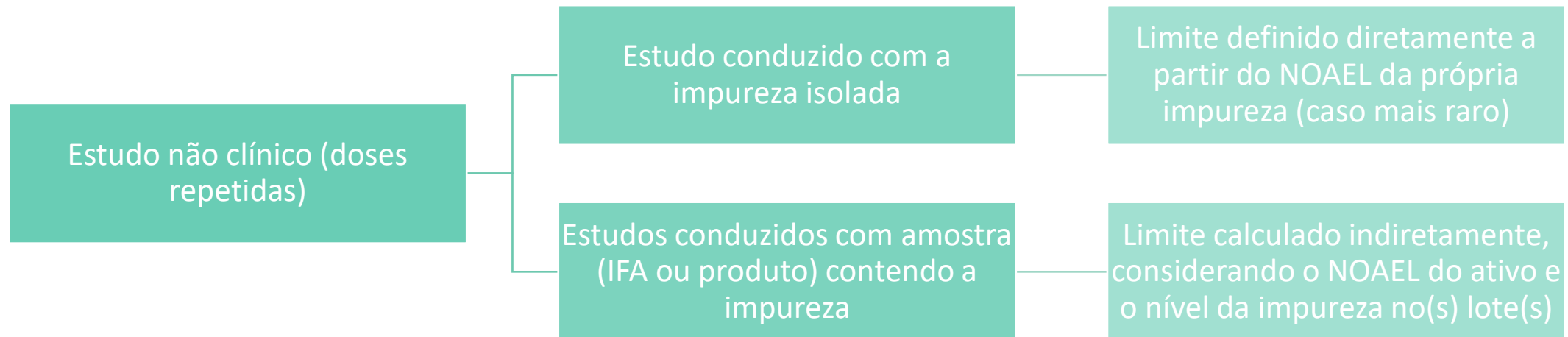
- Uma espécie
- Geralmente 14-90 dias
- Indicar o estudo pivotal a ser considerado (quando mais de 1 é enviado)
  - BPL
  - Rastrear nomenclatura da impureza
  - Apresentar laudo de CQ do lote utilizado

- Via de administração
- Escolha da espécie
- Duração
- Número de animais/grupo/sexo

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## Estudos de toxicidade de doses repetidas



# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## Estudos de toxicidade de doses repetidas

### Cálculo:

$$LQ = ([IL] \times [NOAEL] \times PH) \div (FSE \times DMP)$$

Onde:

LQ: Limite Qualificado

[IL]: Concentração da Impureza no Lote

[NOAEL]: No Observed Adverse Effect Level

PH: Peso do Humano (em média 60 kg para adulto)

FSE: Fator de Segurança para Extrapolação interespécies.

Table 3: Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses Based on Body Surface Area

Species	Reference Body Weight (kg)	Working Weight Range <sup>a</sup> (kg)	Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	To Convert Dose in mg/kg to Dose in mg/m <sup>2</sup> Multiply by k <sub>m</sub>	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED <sup>b</sup> in mg/kg. Either	
					Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	60	---	1.62	37	---	---
Child <sup>c</sup>	20	---	0.80	25	---	---
Mouse	0.020	0.011-0.034	0.007	3	12.3	0.081
Hamster	0.080	0.047-0.157	0.016	5	7.4	0.135
Rat	0.150	0.080-0.270	0.025	6	6.2	0.162
Ferret	0.300	0.160-0.540	0.043	7	5.3	0.189
Guinea pig	0.400	0.208-0.700	0.05	8	4.6	0.216
Rabbit	1.8	0.9-3.0	0.15	12	3.1	0.324
Dog	10	5-17	0.50	20	1.8	0.541
Primates:						
Monkeys <sup>d</sup>	3	1.4-4.9	0.25	12	3.1	0.324
Marmoset	0.350	0.140-0.720	0.06	6	6.2	0.162
Squirrel monkey	0.600	0.290-0.970	0.09	7	5.3	0.189
Baboon	12	7-23	0.60	20	1.8	0.541
Micro-pig	20	10-33	0.74	27	1.4	0.730
Mini-pig	40	25-64	1.14	35	1.1	0.946

<sup>a</sup> For animal weights within the specified ranges, the HED for a 60 kg human calculated using the standard k<sub>m</sub> value will not vary more than ±20 percent from the HED calculated using a k<sub>m</sub> value based on the exact animal weight.

<sup>b</sup> Assumes 60 kg human. For species not listed or for weights outside the standard ranges, human equivalent dose can be calculated from the formula: HED = animal dose in mg/kg x (animal weight in kg/human weight in kg)<sup>0.33</sup>.

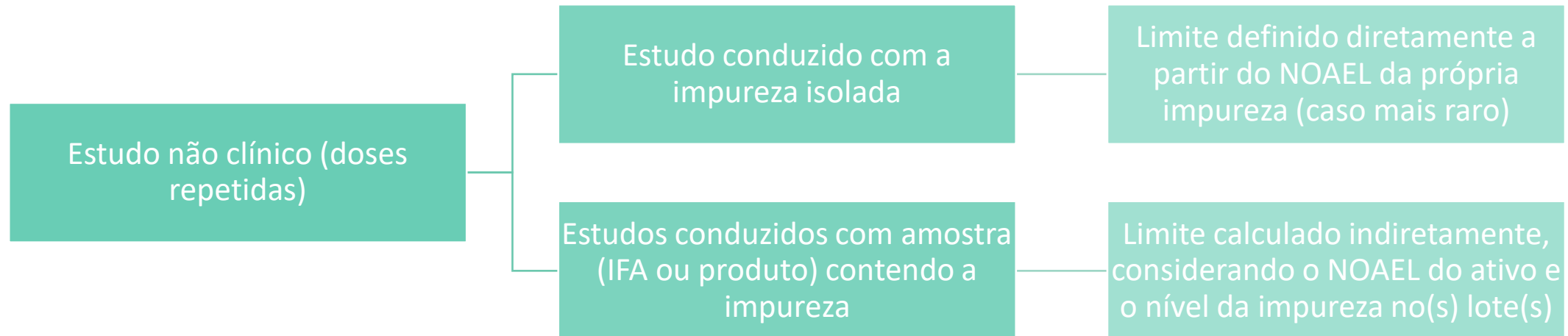
<sup>c</sup> The k<sub>m</sub> value is provided for reference only since healthy children will rarely be volunteers for phase 1 trials.

<sup>d</sup> For example, cynomolgus, rhesus, and stump-tail.

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

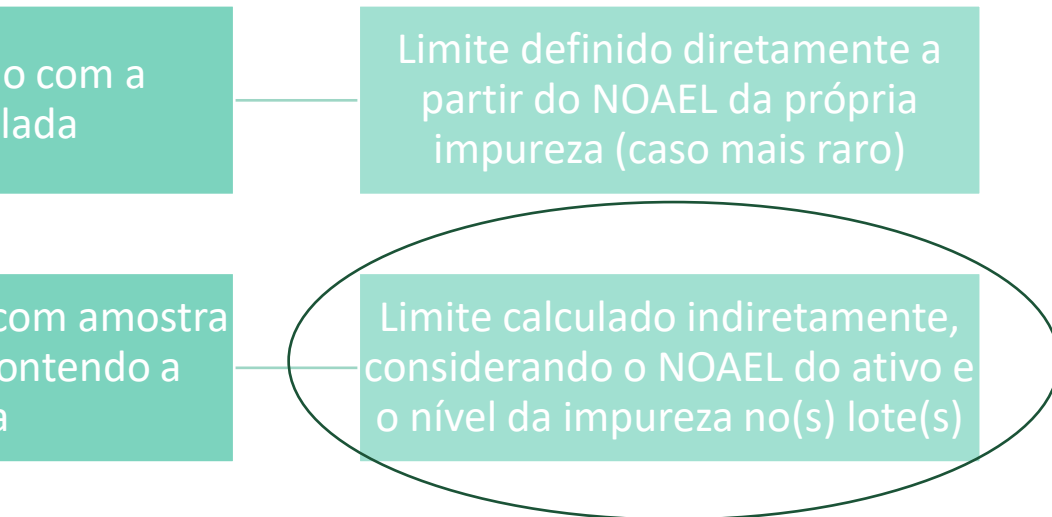
## Estudos de toxicidade de doses repetidas



# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## Estudos de toxicidade de doses repetidas

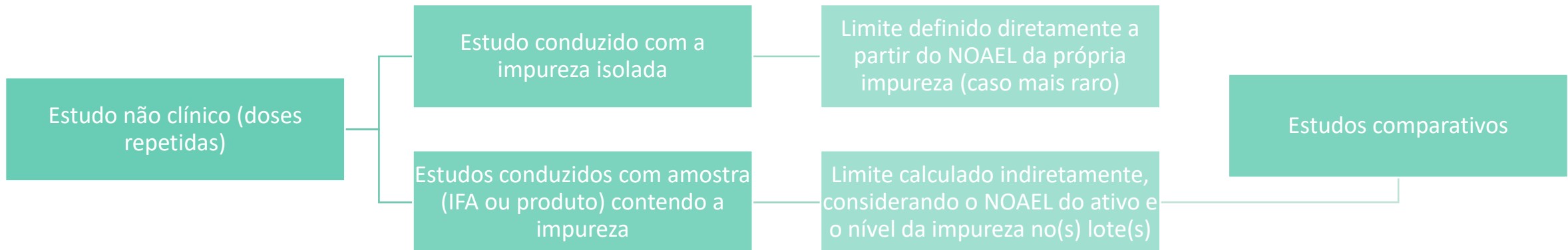


**Limitação:** Geralmente não é possível discriminar entre os efeitos tóxicos do IFA e da(s) impureza(s) presentes. O teste apenas indica que um determinado lote com determinado perfil de impurezas tem um certo perfil de segurança, que não necessariamente pode ser extrapolado a outros materiais com perfis de impureza distintos na ausência de dados toxicológicos específicos das impurezas

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

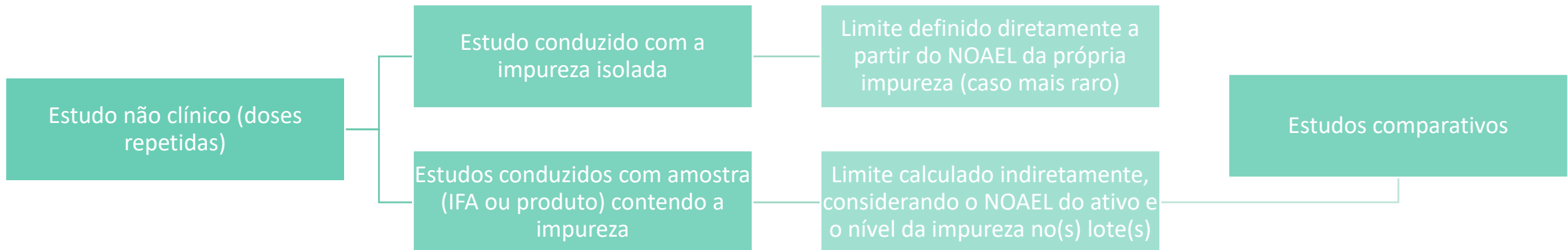
## Estudos de toxicidade de doses repetidas



# Toxicidade geral

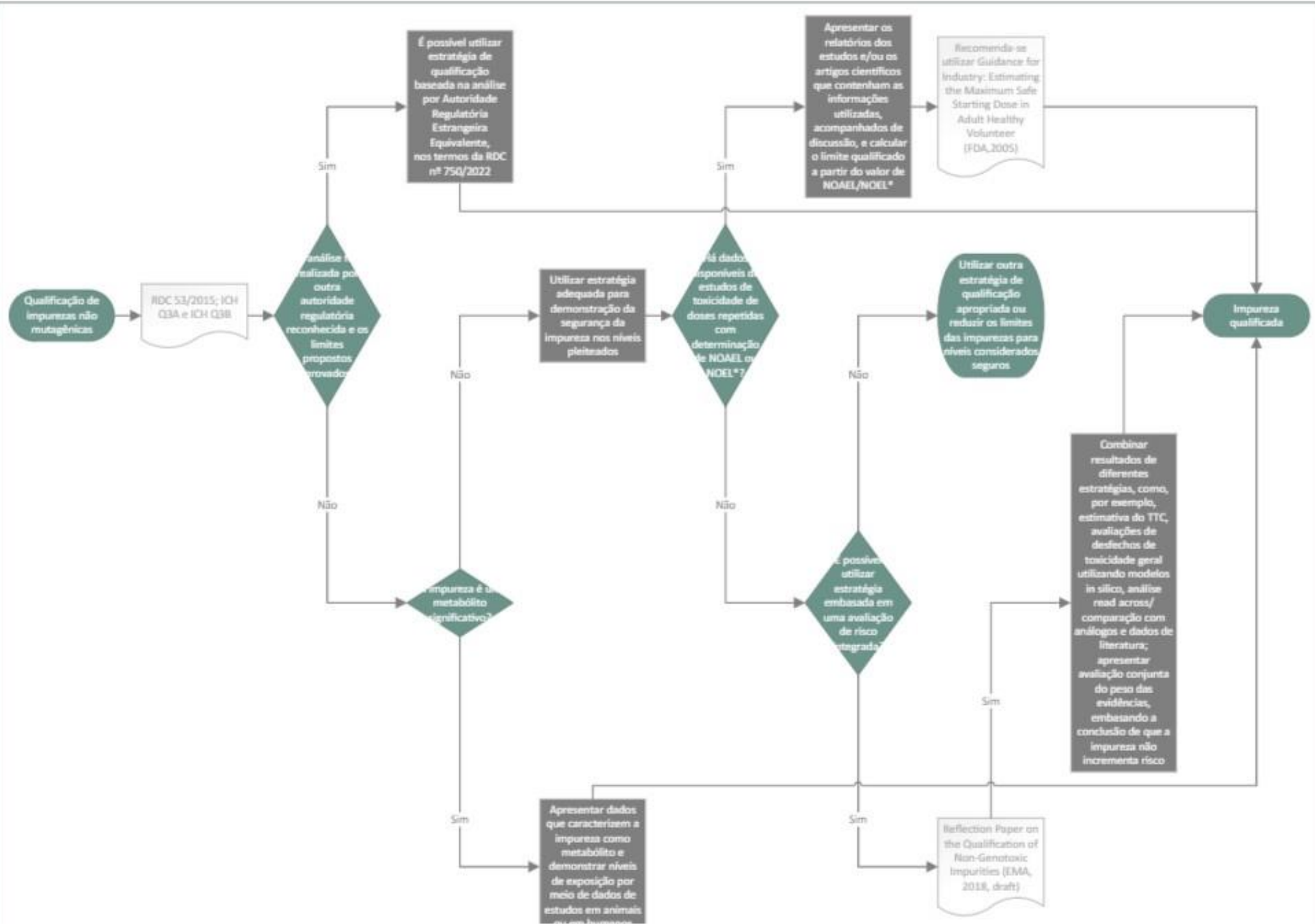
RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

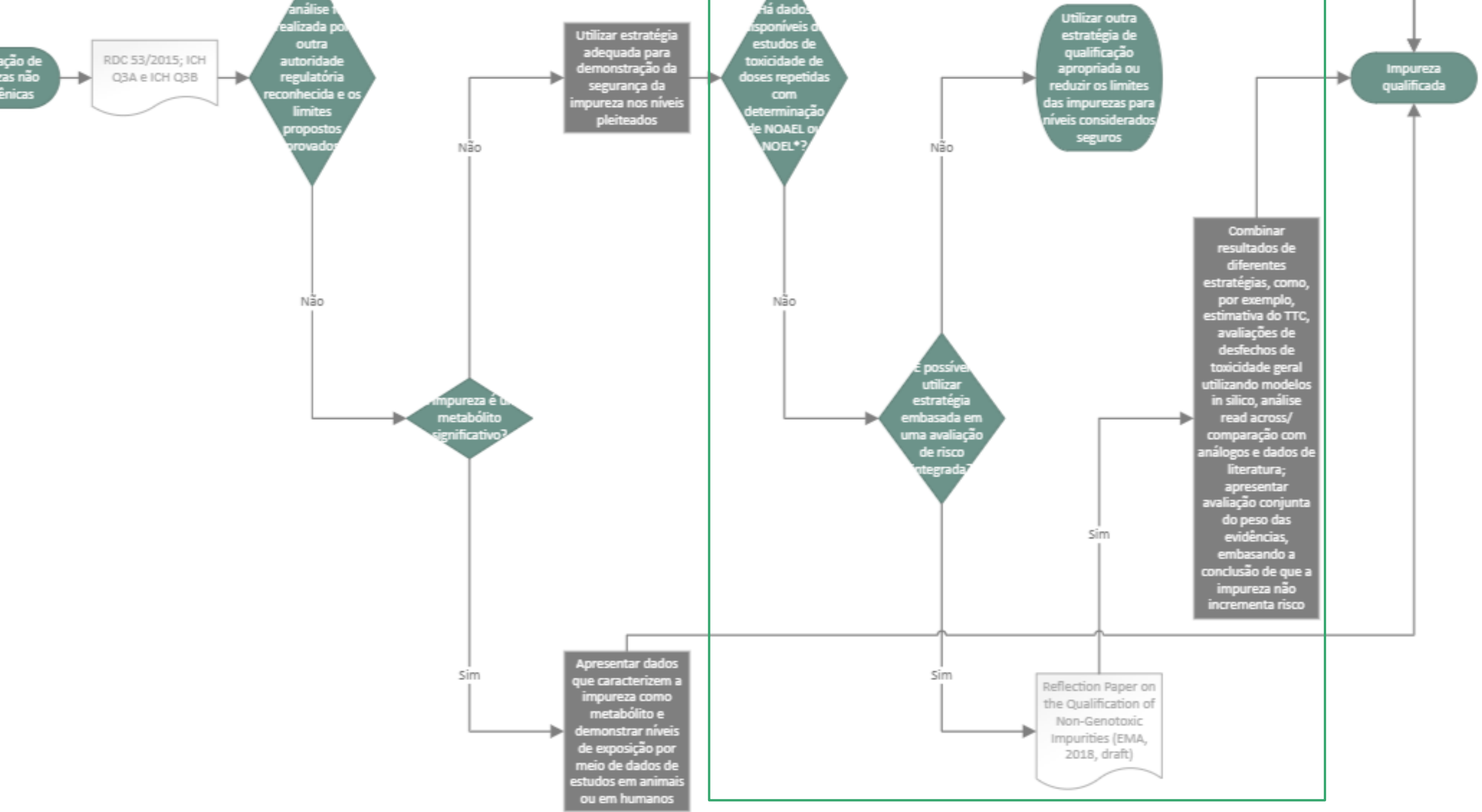
## Estudos de toxicidade de doses repetidas



Desafio: Avaliação da razoabilidade de condução de novos estudos *in vivo*  
- Avaliar possibilidade de utilização de abordagens alternativas







# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

Avaliação toxicológica integrada → Redução do uso de animais

Limite de preocupação toxicológica (TTC)

Dados de literatura/ bases de dados farmacológicos e toxicológicos

Estudos *in silico* (modelos (Q)SAR para desfechos de toxicidade geral - exploratórios)

Abordagem *Read-Across*

Estudos *in vitro* específicos

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 November 2018  
EMA/CHMP/SWP/545588/2017  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Reflection paper on the qualification of non-genotoxic impurities

Draft

Draft agreed by Safety Working Party	October 2018
Adopted by CHMP for release for consultation	15 November 2018
Start of public consultation	23 November 2018
End of consultation (deadline for comments)	30 September 2019

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## Avaliação toxicológica integrada

Limite de preocupação toxicológica (TTC)

Dados de literatura/ bases de dados farmacológicos e toxicológicos

Estudos *in silico* (modelos (Q)SAR para desfechos de toxicidade geral - exploratórios)

Abordagem *Read-Across*

Estudos *in vitro* específicos



### Avaliação do peso das evidências

- Descrever evidências que apontam riscos x evidências que apontam ausência de riscos
  - Abordar limitações de cada uma
    - -Discutir o conjunto
    - Traçar uma conclusão

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## Avaliação toxicológica integrada

Limite de preocupação toxicológica (TTC)

Dados de literatura/ bases de dados farmacológicos e toxicológicos

Estudos *in silico* (modelos (Q)SAR para desfechos de toxicidade geral - exploratórios)

Abordagem *Read-Across*

Estudos *in vitro* específicos

### Argumentos não considerados aceitáveis isoladamente

Níveis definidos com base na classificação de Cramer e TTC, isoladamente

Table 2. Fifth percentile NOELs and human exposure thresholds for each Cramer (1978) structural class

Structural class	Fifth percentile NOEL (mg/kg body weight/day)	Human exposure threshold (mg/day)*
I	3.0	1.8
II	0.91	0.54
III	0.15	0.09

\*The human exposure threshold was calculated by multiplying the fifth percentile NOEL by 60 (assuming an individual weighs 60 kg) and dividing by a safety factor of 100, as discussed in the text.

Adaptado de Munro et al., 1996

# Toxicidade geral

RDC 53/2015  
ICH Q3 A, Q3B

## Avaliação toxicológica integrada

Limite de preocupação toxicológica (TTC)

Dados de literatura/ bases de dados farmacológicos e toxicológicos

Estudos *in silico* (modelos (Q)SAR para desfechos de toxicidade geral - exploratórios)

Abordagem *Read-Across*

Estudos *in vitro* específicos

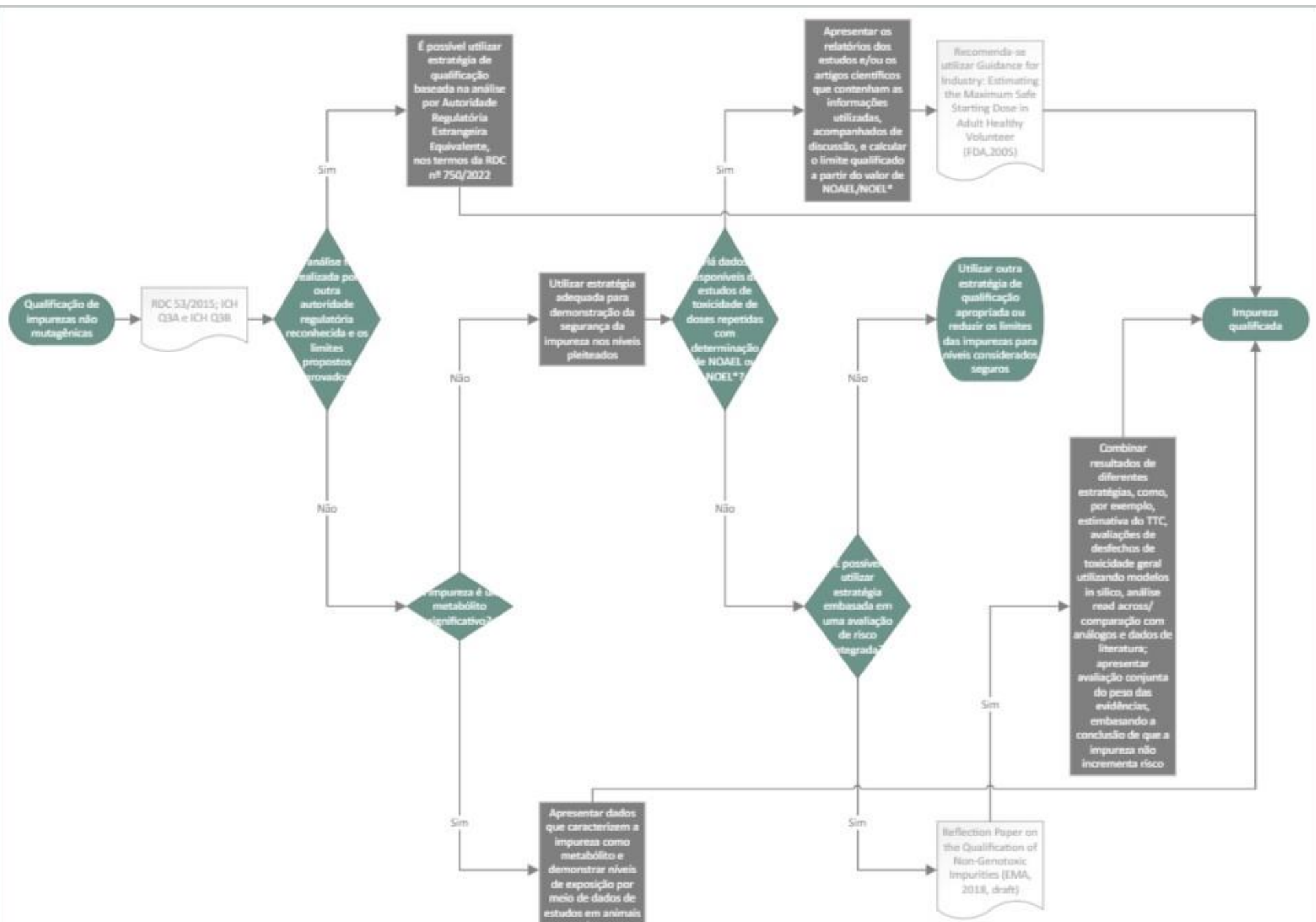
## Argumentos não considerados aceitáveis isoladamente

“Exposição inferior a 1mg/dia”

ICH Q3A: 0,15% ou 1 mg/dia (o que for menor)  
(dose de até <2g/dia)

Considerando 50kg: 0,02mg/kg

- Não é possível presumir risco negligenciável
- Há produtos com doses inferiores a 1 mg/dia





"Faça o teu melhor, na  
condição que você  
tem, enquanto você  
não tem condições  
melhores, para fazer  
melhor ainda!"

Mario Sergio Cortella

 PENSADOR





# Obrigada!

#### Sítio eletrônico

[gov.br/anvisa](http://gov.br/anvisa)

#### Central de Atendimento

0800 642 9782.

Ligação gratuita de qualquer estado do Brasil.

O horário de funcionamento é das 7h30 às 19h30, de segunda a sexta-feira, exceto feriados.

#### Fale Conosco

<http://antigo.anvisa.gov.br/fale-conosco>

#### Correio Eletrônico

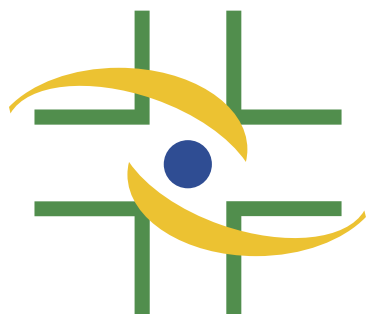
[medicamento.novo@anvisa.gov.br](mailto:medicamento.novo@anvisa.gov.br)

#### Atendimento Eletrônico

[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/canais\\_atendimento/ouvidoria](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/canais_atendimento/ouvidoria)

Twitter: @anvisa\_oficial





**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária