

VOTO Nº 47/2025/SEI/DIRE4/ANVISA

ROP 02/2025

ITEM 2.2

Processo nº 25351.933093/2021-34

Analisa a proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que estabelece os requisitos gerais para a realização dos estudos de degradação forçada em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação nestes mesmos produtos (revisão da RDC nº 53/2015).

Área responsável: Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED)

Agenda Regulatória 2024-2025: Tema 8.2 - Alinhamento internacional dos parâmetros para a verificação de produtos de degradação em medicamentos (Revisão da RDC 53/2015)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de análise da proposta elaborada pela Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED) de minuta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) que estabelece os requisitos gerais para a realização dos estudos de degradação forçada em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e define os parâmetros para a notificação, identificação e

qualificação de produtos de degradação nestes mesmos produtos, para a revisão da RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015.

A matéria foi apreciada na Reunião Ordinária Pública - ROP nº 10/2023, realizada em 19/07/2023 (SEI 2496755), na qual a Diretoria Colegiada da Anvisa decidiu, por unanimidade, aprovar o Relatório de Análise de Impacto Regulatório e a proposta de Consulta Pública (CP), por 75 (setenta e cinco) dias para recebimento de contribuições, nos termos do Voto nº 79/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI 2436083).

A deliberação do Colegiado resultou na publicação da CP nº 1.187, de 27 de julho de 2023 (SEI 2502109), a qual, posteriormente, teve o prazo para apresentação de contribuições reaberto por mais 45 (quarenta e cinco) dias, nos termos do Voto nº 393/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA (SEI 2645411), e que fora aprovada na Reunião Ordinária Pública - ROP 17/2023, realizada no dia 25/10/2023 (SEI 2653992).

Além da minuta de RDC, a GQMED apresentou a planilha de análise de contribuições (SEI 2855202) e o relatório de análise das contribuições à CP (SEI 2868991).

Em que pese não ser pauta para a deliberação da Diretoria Colegiada, importante relembrar que o modelo regulatório adotado para a revisão da RDC nº 53, de 2015, consiste na aprovação da proposta de RDC ora em debate, que será complementada por um "Guia para realização dos estudos de degradação forçada em medicamentos e para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação" (SEI 3241514), que seguirá o rito regulatório próprio.

É o breve relatório.

2. **Análise**

Inicialmente, é preciso destacar que as avaliações de qualidade, eficácia e segurança são os pilares fundamentais para a concessão do registro sanitário de um medicamento. Recentemente, uma ênfase cada vez maior vem sendo dada à garantia da qualidade e da segurança dos produtos, por meio do monitoramento e controle de impurezas e produtos de degradação. Os produtos de degradação são impurezas resultantes de alterações químicas de um insumo farmacêutico ativo (IFA), que surgem durante a fabricação ou armazenamento do medicamento, sendo formados pela ação de fatores ambientais diversos, como luz, temperatura e pH.

O controle de impurezas e produtos de degradação é uma questão crítica para garantir a qualidade, eficácia e segurança de um medicamento. Isso porque, a depender das concentrações em que são encontrados, as impurezas e os produtos de degradação podem ser tóxicos ou resultar em efeitos adversos ao paciente.

Nesse tema, se encontra a proposta normativa ora avaliada pela Diretoria Colegiada da Anvisa, que trata da revisão da RDC nº 53, de 2015, que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares.

Importa mencionar que, no âmbito da Anvisa, a solicitação de testes de identificação e quantificação dos produtos de degradação se iniciou com a publicação da Resolução - RE nº 560, de 02 de abril de 2002, passando pela Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005, RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013, até a publicação do ato normativo vigente, a RDC nº 53, de 2015, alterada pela RDC nº 171, de 22 de agosto de 2017.

Com o objetivo de introduzir os conceitos de estudos de degradação forçada no cenário nacional, a RDC nº 53, de 2015, foi elaborada de maneira detalhada e descritiva, de modo a permitir uma compreensão clara do que era esperado por empresas que nunca haviam tido contato com esse tipo de estudo. Como resultado, o texto trouxe diversos detalhes técnicos que não estavam previstos em guias internacionais, que passaram a ser cobrados durante as análises de petições de registro e pós-registro.

Ao longo dos últimos anos, a GQMED verificou que a adequação dos estudos de degradação forçada aos critérios estabelecidos na referida normativa estava ocasionando um número elevado de exigências técnicas, resultando em atrasos na finalização de análises das petições avaliadas pela área. Tais exigências decorriam, principalmente, do desalinhamento de alguns aspectos com os critérios internacionalmente aplicados e da dificuldade de compreensão das expectativas técnicas da Anvisa relacionadas aos estudos de degradação forçada, um tema que evoluiu ao longo dos últimos anos. Embora diversos documentos tenham sido desenvolvidos pela Agência com o objetivo de facilitar a compressão das expectativas técnicas,

algumas dessas expectativas foram amadurecidas e, atualmente, contradizem o texto normativo disponível, não podendo, portanto, ser adotadas na prática, ainda que possam simplificar as análises técnicas e os estudos que precisam ser implementados pelas empresas.

Diante da análise das exigências técnicas exaradas pela GQMED entre 2020 e 2022, a área técnica compreendeu que, se por um lado, a RDC nº 53, de 2015 cumpriu o seu papel de introduzir um procedimento eficiente para avaliação da segurança de medicamentos, no que se refere ao controle de produtos de degradação, por outro lado o conjunto de critérios estabelecidos para avaliação de produtos de degradação é falho em descrever adequadamente os estudos que são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos sintéticos registrados.

Nesse condão, a revisão da normativa tem por objetivo definir mais claramente os requisitos gerais aplicáveis ao controle de produtos de degradação em medicamentos por meio: (a) da harmonização dos critérios para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos com os critérios descritos em guias internacionais, especialmente nos guias do ICH; (b) da redefinição de requisitos gerais, com base no conhecimento científico disponível; e (c) da apresentação ao setor produtivo de orientações claras, que reduzam dúvidas técnicas relacionadas ao tema.

Assim, com a publicação dessa nova RDC espera-se um impacto positivo com a redução do número de exigências exaradas pela GQMED relacionadas a estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos; com a consequente redução do número de indeferimentos motivados por essa temática; redução dos custos de desenvolvimento de medicamentos; redução dos questionamentos endereçados à Anvisa por empresas multinacionais, relacionados a divergências técnicas existentes entre os regulamentos da Anvisa e os regulamentos internacionais aplicável a estudos de degradação forçada; e o incentivo ao uso de racional científico no desenvolvimento de produtos e de métodos analíticos.

Considerando o objetivo de harmonizar os critérios aplicados pela Anvisa com aqueles descritos em guias e normativas internacionais, destaca-se que a GQMED baseou a

revisão da RDC nº 53, de 2015, em guias do ICH, da Organização Mundial de Saúde (OMS), da *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e da *European Medicines Agency* (EMA), que são referências internacionais reconhecidas em avaliação de qualidade de medicamentos.

Importante mencionar que ao longo do processo de CP, a GQMED realizou duas reuniões públicas com o setor produtivo.

Após a primeira reunião pública para discussão do tema, realizada em 04 de setembro de 2023, verificou-se que o assunto objeto de regulamentação ainda suscitava muitas dúvidas nos participantes, em especial no setor produtivo.

A fim de qualificar as contribuições a serem recebidas e promover uma participação social efetiva, o prazo para envio de contribuições foi reaberto e foi realizada uma segunda reunião pública, em 05 de dezembro do mesmo ano. As contribuições foram analisadas em conjunto após encerramento do prazo para contribuições à CP.

De modo geral, a GQMED constatou que alguns aspectos da norma não haviam sido plenamente compreendidos e as principais alterações normativas foram realizadas com o objetivo de trazer maior clareza ao texto proposto.

A CP contou com a participação de diversos segmentos da sociedade, incluindo o setor regulado, conselhos, sindicatos ou associações de profissionais, órgãos ou entidades do poder público e profissionais de saúde e cidadãos. Cabe mencionar a participação da Secretaria de Reformas Econômicas, do Ministério da Fazenda, nos termos do Parecer nº 3576/2023/MF (SEI 2631118). A pasta considerou que a edição da norma proposta pela Anvisa pode gerar impactos concorenciais positivos ao setor, na medida em que se busca alinhamento internacional dos parâmetros para a verificação de impurezas em medicamentos e a retirada de exigências cientificamente desnecessárias ou desproporcionais em estudos de degradação forçada.

A participação ativa dos diversos segmentos foi importante para aprimorar a redação e o conteúdo técnico da norma e para facilitar o entendimento do texto, contribuindo para uma maior clareza sobre o tema.

A CP recebeu 115 contribuições, das quais 89% foram consideradas válidas. As contribuições mais relevantes, válidas e

aceitas pela análise técnica, foram as propostas de inclusões de novos conceitos e definições, que facilitaram a compreensão do texto normativo, as correções de termos usados equivocadamente, as correções textuais, as propostas de revisão da forma de envio da documentação, para atendimento ao formato CTD e a proposta de extensão de prazo para adequação à nova normativa.

Entre as contribuições válidas, porém não aceitas, destacam-se as propostas de alteração dos art. 10 e 20. Em geral, essas contribuições sugeriam aumentar ainda mais a flexibilidade da normativa proposta. No entanto, as evidências técnicas apresentadas não foram consideradas suficientes para que o nível de flexibilidade proposto fosse acatado.

Um ponto da norma que cabe destaque é a inclusão da condição de auto-oxidação (Art. 10), como condição adicional para realização dos estudos de degradação forçada. As contribuições relacionadas a este item sugeriam que a condição de oxidação fosse opcional, com base nas dificuldades técnicas para realização do estudo. No entanto, a GQMED considerou que não foram apresentados fundamentos científicos que demonstrassem que os estudos não são necessários. Neste contexto, a condição de degradação foi mantida e foi concedido o prazo de adequação de 24 meses, para que as empresas tenham tempo hábil para realizar as eventuais adequações laboratoriais necessárias, a fim de executar o estudo. Ressalta-se que para os estudos de auto-oxidação foi realizada uma consulta dirigida entre 31/10/2022 e 14/11/2022.

Destaco, assim, a relevância do tema para a saúde pública, uma vez que resta demonstrada a importância do monitoramento e controle de impurezas e produtos de degradação para a garantia da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, reforçando a necessidade da revisão do marco normativo atual.

A minuta de Resolução da Diretoria Colegiada (SEI 2855228) foi avaliada pela Procuradoria Federal junto à Anvisa, nos termos do Parecer nº 155/2024/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 3234091), aprovado pelo Despacho nº 00468/2024/GAB/PFANVISA/PGF/AGU, e que conclui que a marcha processual está hígida e atende aos ditames da legalidade, já que não se observa nada que impeça que a proposta normativa seja avaliada e decidida pelo Colegiado da Agência, desde que observadas as considerações pontuais

lançadas na manifestação jurídica. As considerações pontuais sob o enfoque da adequação e da juridicidade, formal e material da minuta de RDC foram avaliadas pela GQMED. Dessa forma, foi incluída a minuta de RDC (SEI 3241463) com as alterações sugeridas pela Procuradoria Federal.

No que se refere à cláusula de vigência da norma, tendo em vista o prazo de adequação à normativa, já previsto no Art. 24 da minuta de RDC e discutida no relatório de avaliação de consulta pública, a GQMED sugeriu que a norma entre em vigor na data de sua publicação. O art. 24 prevê a aceitação de estudos que estejam de acordo com a RDC nº 53, de 2015, desde que sejam protocolados em até 730 (setecentos e trinta) dias contados da data de vigência da Resolução ora avaliada. Portanto, estabeleceu-se um prazo de transitoriedade para atendimento do novo marco regulatório.

3. **Voto**

Diante do exposto, **voto pela aprovação** da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (SEI 3241463) que estabelece os requisitos gerais para a realização dos estudos de degradação forçada e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos.

Este é o voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa

Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 19/02/2025, às 19:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3434521** e o código CRC **E57A3B51**.

