



## NOTA TÉCNICA Nº 276/2020/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.929967/2020-78

RDC nº. 301/2019 (Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos); Art. 172 da RDC nº. 301/2019 (...Gerenciamento de Risco da Qualidade...Avaliação toxicológica e de Potência...Controle dos riscos de contaminação cruzada apresentados — pelos produtos fabricados...); Conteúdo do Relatório de Limite de Exposição Baseado em Saúde/LEBS (*PDE/ADE*).

### 1. Relatório

#### ***PDE e ADE efetivamente são sinônimos (\*)***

A presente nota técnica refere-se à consolidação final, após avaliações das contribuições recebidas do setor regulado (a proposta inicial foi circulada por meio da NT nº. 208/2020/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA), conforme lista de interessados constante do documento SEI (1160324).

Com o advento da publicação e vigência da RDC nº. 301/2019, dentre as inúmeras atualizações/harmonizações de requerimentos/práticas exigidas e permitidas por autoridades reguladoras e organismos internacionais, destaca-se a possibilidade de compartilhamento, por parte das empresas, de instalações e/ou de equipamentos para a fabricação de medicamentos pertencentes a distintas classes terapêuticas, antigamente proibido pela RDC nº. 17/2010 (revogada pela RDC 301/2019).

Nesse contexto, considerando que a determinação de limites de exposição baseados em saúde constitui a primeira etapa (identificação do perigo das substâncias farmacêutica ativas/IFA's) do gerenciamento do risco da contaminação cruzada, faz-se necessária a publicização, por meio do presente instrumento (NT), da expectativa normativa/regulatória da ANVISA/SNVS quanto ao conteúdo mínimo de um relatório de limite de exposição baseado em saúde/LEBS (*PDE/ADE*). Lembrando que dos valores dos LEBS derivarão todas as medidas técnicas e organizacionais de controle, as quais deverão ser comensuradas com os riscos de contaminação cruzada pelos quatro modos (mistura, transferência mecânica; transferência pelo ar e retenção sendo esse último relativo aos limites residuais envolvidos nas validações dos procedimentos de limpeza).

### 2. Análise

Com o objetivo de se fazer uma ressalva no que tange à "possibilidade de compartilhamento, por parte das empresas, de instalações e/ou de equipamentos para a fabricação de medicamentos pertencentes a distintas classes terapêuticas permitida pela RDC nº. 301/2019", destacamos excerto da própria norma referenciada:

Art. 71. A contaminação cruzada deve ser prevenida para todos os produtos por meio de um projeto adequado e da operação apropriada das instalações de fabricação.

1º As medidas para prevenir a contaminação cruzada devem ser proporcionais aos riscos.

2º Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade devem ser utilizados para avaliar e controlar os riscos.

3º Dependendo do nível de risco, pode ser necessário dedicar instalações e equipamentos para operações de fabricação e/ou embalagem de forma a controlar o risco apresentado por alguns medicamentos.

4º Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando:

I - o risco não pode ser adequadamente controlado por medidas operacionais e/ou técnicas;

II - os dados científicos da avaliação toxicológica não dão suporte a um risco controlável, como potencial alergênico de materiais altamente sensibilizantes, incluindo os beta-lactâmicos;

III - os limites de resíduos relevantes, derivados da avaliação toxicológica, não podem ser satisfatoriamente determinados por um método analítico validado.

### **3. O relatório para cada IFA ou agente de limpeza deve incluir quando disponíveis informações e detalhes científicos, tais como:**

Nota 1: a ordem dos itens é uma sugestão e pode sofrer a alteração a critério do toxicologista.

**3.1.** Informações gerais da substância (por exemplo, identificação química; estrutura química; nome do composto; número CAS; nome genérico);

**3.2.** Dados/informações clínicas e farmacológicas, quando aplicável;

Nota 2: importante ressaltar que para agentes de limpeza e alguns outros agentes podem não ter dados clínicos disponíveis, sendo necessária a consecução de adaptações.

**3.2.1.** Indicações terapêuticas/clínicas;

**3.2.2.** Mecanismo de ação farmacológica;

**3.2.3.** Rota(s)/Vias(s) de administrações (onde haja demanda de mais de uma via de administração, pode ser necessário o cálculo de LEBS distintos);

**3.2.4.** Farmacodinâmica (doses terapêuticas humanas, incluindo as menores farmacologicamente ativas);

**3.2.5.** Farmacocinética (absorção; distribuição; metabolismo e excreção);

**3.2.6.** Efeitos adversos;

**3.2.7.** Potencial de substância "altamente sensibilizante";

**3.3.** Dados/informações pré-clínicas [de segurança farmacológica; de farmacocinética; de farmacodinâmica; de metabolismo; de estudos de toxicidades aguda (de dose única) e crônica (doses repetidas)], incluindo:

**3.3.1.** genotoxicidade;

**3.3.2.** toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento;

**3.3.3.** carcinogenicidade;

**3.4.** Cálculo do *PDE/ADE*:

**3.4.1.** identificações dos efeitos pré-clínicos (relevantes à espécie humana) e clínicos críticos;

**3.4.2.** definição/decisão dos (s) ponto(s) de partida (do inglês: *Point of Departure/PoD*) para os cálculos do(s) *PDE/ADE*(s);

**3.4.3.** efetiva realização dos cálculo(s) de *PDE/ADE* para o(s) efeito(s) crítico(s);

**3.4.4.** seleção/aplicação dos fatores de ajustes (e seus respectivos valores);

**3.4.5.** justificativa(s) do(s) valor(es) do(s) fator(es) de ajuste(es) selecionado(s) e utilizado(s) na condução dos cálculos);

Nota 3: se nenhum *NO(A)EL* for obtido, o nível de efeito adverso observado mais baixo [*LO(A)EL*] pode ser usado. Abordagens alternativas para o *NO(A)EL* (como a dose de referência, como *TTC 1,5ug/dia*; *Benchmark Dose*; mínima dose terapêutica etc.) também podem ser usadas, desde que consideradas aceitáveis, adequadas e cientificamente justificadas.

Nota 4: cabe às empresas (contratantes/detentoras dos produtos) garantir que o profissional toxicologista, responsável pela elaboração do relatório de *PDE/ADE*, atenda a certos atributos/critérios, como:

- adequada qualificação, *expertise* e experiência em toxicologia ou farmacologia;
- familiaridade com assuntos pertinentes à indústria farmacêutica;
- experiências nas determinações LEBS (como por exemplo, *OEL* e *PDE/ADE* de solventes residuais e de impurezas elementares).

Nota 5: O relatório deve ser revisado quanto às suas integridade e adequação ao objetivo proposto. O revisor deve ter conhecimento mínimo em ciências farmacêuticas e ter comprovada capacitação/treinamento na temática de determinação de *PDE/ADE*.

**3.5.** Resumo/conclusão;

**3.6.** Referências [é imprescindível que as referências utilizadas sejam rastreáveis; os dados devem ser referenciados por meio de citação das publicações, incluindo, se aplicável, estudos internos não publicados (brochura do pesquisador/investigador no caso de empresas desenvolvedoras de novas substâncias farmacêuticas ativas)];

**3.7.** Apêndices/Anexos (como por exemplo: equações e legendas relativas às fórmulas de cálculo do *PDE/ADE*; fatores de ajustes; *curriculum vitae* do profissional toxicologista elaborador do relatório).

Nota 6: Tendo em conta a cronologia dos acontecimentos desde a publicação/vigência da RDC 301/2019, de forma a manter a necessária previsibilidade normativa/regulatória, é expectativa da ANVISA/SNVS que as recomendações pertinentes ao conteúdo do relatório de *PDE/ADE* sejam praticadas nas elaborações dos relatórios a se dar após da divulgação/publicação da presente Nota técnica.

Nota 7: na ausência de algumas das informações requeridas no item nº. 3 e seus respectivos subitens, é necessária justificativa do toxicologista. Assim, cabe ao profissional toxicologista conduzir eventuais alterações e adaptações nos itens que se fizerem necessário para garantir a qualidade técnica e científica do relatório.

## 4. Referências bibliográficas

4.1. APIC - ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS COMMITTEE. *Guidance on Aspects of Cleaning Validation In Active Pharmaceutical Ingredient Plants. Revision September 2016.*

4.2. ASTM - *Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits (HBELs). Current edition approved Feb. 1, 2020. Published April 2020. DOI: 10.1520/E3219-20.*

4.3. Bercu JP, Moninello EJ, Sehner C, Shipp BK, Weideman PA. 2016. *Point of departure (PoD) selection for the derivation of acceptable daily Exposure (ADEs) for active pharmaceutical ingredients (APIs). Regul Toxicol Pharmacol. 79:S48-S56.*

4.4. Claudia Shener, Markus Schwind, Gregor Tuschl & Ester Lovsin Barle (2019). *What to consider for a good quality PDE Document?, Pharmaceutical Development and Technology, DOI: 10.1080/10837450.2019.1592188. To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1592188>.*

4.5. Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M. 2005. *Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. Regul Toxicol Pharmacol. 43:1-9.*

4.6. (\*) EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2014. CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use / CVMP - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012.

4.7. EMA. 2018. CHMP and CVMP. Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and "Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities". 19 April 2018. London: EMA. EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/20128.

4.8. ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) 2018 Impurities Guideline for residual solvents Q 3 C (R 7 Current Step 4 version, 15 October 2018 Geneva, Switzerland ICH.

4.8. ISPE. 2017. ISPE Baseline® Guide. Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical products (risk-Mapp). 2nd ed. North Bethesda (MD).

4.9. PIC/S. 2018. PI046-1 GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES, PIC/S, 1 July 2018, disponível em <https://www.picscheme.org/en/publications> (acesso em 01/02/2020).

4.10. PIC/S. 2020. PI052-1 INSPECTION OF HEALTH BASED EXPOSURE LIMIT (HBEL) ASSESSMENTS AND USE IN QUALITY RISK MANAGEMENT, PIC/S, 1 June 2020, disponível em <https://www.picscheme.org/en/publications> (acesso em 01/12/2020).

4.11. PIC/S. 2020. PI 053-1 Questions and Answers on Implementation of Risk-based Prevention of Cross-contamination in Production and 'Guideline on Setting Health-Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities, disponível em <https://www.picscheme.org/en/publications> (acesso em 01/12/2020).

## 5. Conclusão

Seguindo as diretrizes da IN nº. 32/2019, de 12 de abril de 2019 (publicada no DOU de 17/04/2019), é de responsabilidade das vigilâncias sanitárias estaduais e municipais, com competência delegada para a verificação das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, a avaliação, durante as inspeções, dos relatórios de LEBS (PDE/ADE). Por consequência, a Anvisa é responsável pelas avaliações dos relatórios de LEBS (PDE/ADE) durante as inspeções nos estabelecimentos fabricantes de medicamentos instalados nos estados e Distrito Federal, cujas vigilâncias sanitárias não detêm competência delegada para as inspeções supracitadas.

Consideradas as iniciativas, da ANVISA/SNVS, compreendendo as discussões/diálogos com o setor regulado desde os trabalhos de prévios à publicação/vigência da RDC 301/2019; considerando as atividades de capacitação (já iniciadas e em andamento) de inspetores do SNVS, comunicamos que, a partir da publicação da presente NT, ficam as empresas orientadas a seguirem as diretrizes acerca do conteúdo mínimo do relatório de LEBS (PDE/ADE) e a não peticionarem junto às autoridades sanitárias. Tais documentos devem ser gerenciados pelo sistema de documentação pertencente ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica e estarem disponíveis quando solicitados pelas referidas autoridades.

É de responsabilidade das empresas fabricantes de medicamentos alocarem os recursos necessários e zelarem pela consistência/adequabilidade dos referidos relatórios de PDE/ADE junto às autoridades sanitárias; estando ainda passíveis de sofrer penalidades por quaisquer infrações frente às normas sanitárias vigentes.



Documento assinado eletronicamente por **Roberto dos Reis, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 15/12/2020, às 16:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).

Documento assinado eletronicamente por **Renato de Oliveira Costa, Coordenador de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos**, em 15/12/2020, às 16:40, conforme horário oficial de



Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015  
[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Renata Cornelio Geyer, Gerente de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos**, em 15/12/2020, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



Documento assinado eletronicamente por **Ronaldo Lucio Ponciano Gomes, Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária**, em 16/12/2020, às 09:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015  
[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1254417** e o código CRC **4A8B1CC0**.