



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 49, de 24 de maio de 2010

D.O.U de 25/05/2010

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 24 de maio de 2010,

Adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos.

Art. 2º Informar que a proposta de Regulamento Técnico estará disponível, na íntegra, durante todo o período de consulta pública no sítio <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm> e que as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - SIA Trecho 5, Área Especial 57. CEP 71.205-050. Brasília - DF, ou Fax: (61) 3462-5602 ou e-mail: cp49.2010@anvisa.gov.br.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no Art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária articular-se-á com os órgãos e entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando à consolidação do texto final.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

PROPOSTA DE RESOLUÇÃO EM CONSULTA PÚBLICA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº

Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em ____ de _____ de 2010,

adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I Objetivo

Art. 1º Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos no país visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.

Seção II Abrangência

Art. 2º Esta Resolução se aplica aos produtos biológicos novos e produtos biológicos a serem submetidos à análise para concessão de registro.

Art. 3º São produtos biológicos abrangidos nesta Resolução:

I – vacinas;

II – soros hiperimunes;

III – hemoderivados;

IV – biomedicamentos classificados em:

a) medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal; e

b) medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.

V – anticorpos monoclonais;

VI – medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos;

VII – probióticos; e

VIII – alérgenos.

Seção III Definições

Art. 4º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I – comparabilidade: é a comparação científica, no que diz respeito a parâmetros não-clínicos e clínicos em termos de qualidade, eficácia e segurança, de um produto biológico com um produto biológico comparador, com o objetivo de estabelecer que não existem diferenças detectáveis em termos de qualidade, segurança e eficácia;

II – embalagem primária: embalagem que mantém contato direto com o medicamento;

III – embalagem secundária: embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias;

IV – imunogenicidade: é a habilidade de uma substância ativar uma resposta ou reação imune, tal como o desenvolvimento de anticorpos específicos, respostas de células T, reações alérgicas ou anafiláticas;

V – princípio ativo: substância com o efeito farmacológico principal para a atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico;

VI – produto biológico: é o medicamento biológico não-novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso);

VII – produto biológico comparador: é o produto biológico já registrado na Anvisa com base na submissão de um dossiê completo, e que já tenha sido comercializado no País;

VIII – produto biológico a granel: produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, a granel, contido em recipiente único, estéril, se aplicável, e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;

IX – produto biológico em sua embalagem primária: produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, contido em seu recipiente final (embalagem primária), estéril, se aplicável, sem incluir o processo de rotulagem e embalagem e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;

X – produto biológico novo: é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso);

XI – via de desenvolvimento por comparabilidade: é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador; e

XII – via de desenvolvimento individual: é a via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico novo ou produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual é necessária a apresentação de dados totais sobre o desenvolvimento, produção, controle de qualidade, e dados não-clínicos e clínicos (estudos fase I, II e III) para demonstração da qualidade, eficácia e segurança do produto.

CAPÍTULO II DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 5º Somente os produtos biológicos registrados na Anvisa, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, poderão ser comercializados e distribuídos no País.

Art. 6º Devido à origem biológica de seus princípios ativos e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na obtenção, todas as solicitações de registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos serão analisadas de acordo com os requisitos estabelecidos nesta Resolução.

Art. 7º No momento de protocolar a solicitação de registro, a empresa solicitante deverá efetuar o pagamento da taxa de fiscalização sanitária correspondente.

Art. 8º A empresa solicitante, ao protocolar a solicitação de registro deve apresentar 1(uma) via de toda a documentação solicitada e 1 (um) CD-ROM com as mesmas informações gravadas em linguagem eletrônica em formato pdf (o número de série do disco deve estar explicitado na documentação).

Art. 9º A documentação protocolada deve ter as páginas sequencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinada pelo representante e pelo responsável técnico da empresa, o qual também deve rubricar todas as páginas do relatório técnico da documentação.

Art. 10. Todos os documentos encaminhados à Anvisa, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo o material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa, atendendo à legislação em vigor.

Art. 11. Os documentos oficiais em língua estrangeira apresentados para fins de registro devem ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

Art. 12 A empresa solicitante, ao protocolar sua solicitação de registro, deve ordenar a documentação apresentada de acordo com a ordem disposta nesta Resolução.

Art. 13 A Anvisa poderá a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do produto biológico novo ou produto biológico, e/ou requerer novos estudos para comprovação de eficácia e segurança clínica, caso ocorram fatos que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

Art. 14. O detentor do registro de produto biológico novo ou produto biológico que tenha seu registro caducado ou cancelado, somente poderá obter um novo registro do mesmo medicamento se iniciar novamente os procedimentos necessários para obter o registro do produto biológico novo ou produto biológico, de acordo com a legislação vigente.

Art. 15. O registro de produto biológico novo ou produto biológico fabricado em outros países somente poderá ser concedido pela Anvisa se o medicamento estiver registrado e liberado para uso em seu país de fabricação, de acordo com a legislação vigente.

§ 1º Excepcionalmente, produto biológico novo ou produto biológico não registrados em seu país de fabricação, mas registrados em outro país por necessidade epidemiológica, poderão ser registrados na Anvisa após avaliação da documentação apresentada, desde que comprovado o impacto epidemiológico de sua utilização no Brasil.

§ 2º Produtos biológicos novos ou produtos biológicos registrados em seu país de fabricação e não liberados para uso pelo país que concedeu o registro, não serão registrados na Anvisa.

Art. 16. O registro de produto biológico novo ou produto biológico, não registrado no país fabricante, somente será concedido pela Anvisa se for apresentado além de toda a documentação solicitada, um comprovante de registro emitido por autoridade sanitária competente de outro país, e reconhecida pela ANVISA.

Art. 17 A empresa solicitante, ao protocolar sua solicitação de registro deve indicar o nome e endereço dos fabricantes do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado.

Parágrafo único. Todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto biológico novo ou produto biológico devem cumprir as boas práticas de fabricação, e apresentar o certificado de boas práticas de fabricação emitido pela Anvisa para o produto biológico.

Art. 18. Todas as atividades terapêuticas solicitadas no registro, para o produto biológico novo ou produto biológico, devem estar documentalmente demonstradas nos relatórios dos estudos clínicos apensados ao dossiê de registro do produto, conforme estabelecido nesta Resolução.

§ 1º Os estudos clínicos devem ter sido conduzidos com o produto biológico novo ou produto biológico apresentado para o registro.

§ 2º Os estudos clínicos realizados devem ter sido aprovados pela autoridade sanitária do país onde se realizou a pesquisa clínica.

§ 3º Todos os estudos clínicos conduzidos, com produto biológico novo ou produto biológico, em território nacional devem ser submetidos à anuência prévia da Anvisa, segundo a legislação vigente para pesquisa clínica.

Art. 19. Se o produto biológico novo ou produto biológico a ser registrado contiver algum hemoderivado na sua formulação, a empresa solicitante do registro deverá apresentar documentação que comprove que o hemoderivado está registrado no Brasil.

Parágrafo único. Caso o hemoderivado utilizado na formulação não possua registro no Brasil, a empresa solicitante do registro deverá apresentar, além da documentação solicitada para o registro do produto biológico novo ou produto biológico, a documentação prevista na Seção III do Capítulo III desta Resolução.

Art. 20. Caso o processo de produção do produto biológico novo ou produto biológico inclua a utilização de derivados de animais ruminantes, a empresa solicitante do registro deverá apresentar declaração do fabricante de que o derivado de origem ruminante, utilizado no processo de produção, cumpre com a legislação vigente relativa à utilização de derivados de origem de ruminante.

Art. 21. Excepcionalmente, a empresa poderá requerer o registro de produto biológico novo utilizado no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade, com estudos clínicos fase II já concluídos e com estudos fase III em andamento, desde que seja demonstrada uma alta eficácia terapêutica ou preventiva e/ou não exista outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença.

Parágrafo único. Se o registro for concedido pela Anvisa, a segurança e eficácia será monitorada e avaliada continuamente no Brasil, pelo sistema de Farmacovigilância.

Art. 22. A empresa solicitante, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar documentação referente à validação da cadeia de transporte.

Art. 23. Os produtos biológicos novos devem ser registrados pela via de desenvolvimento individual.

Art. 24. Os produtos biológicos podem ser registrados pela via de desenvolvimento individual ou pela via de desenvolvimento por comparabilidade.

§ 1º Caso o produto biológico seja registrado pela via de desenvolvimento individual, será necessária a apresentação de um dossiê completo.

§ 2º Caso o produto biológico seja registrado pela via de desenvolvimento individual, a demonstração de atividade terapêutica e segurança poderão ser realizadas com a apresentação de relatório de estudo clínico de não-inferioridade.

§ 3º Caso o produto biológico seja registrado pela via de desenvolvimento por comparabilidade, deverá ser eleito o produto biológico comparador, de acordo com os conceitos estabelecidos na Seção I do Capítulo IV desta Resolução.

Art. 25. Em caso de indisponibilidade comercial, no Brasil, do produto biológico comparador já registrado na Anvisa, o produto utilizado no exercício de comparabilidade poderá ser adquirido diretamente do local de fabricação, desde que mantidos o local e método de fabricação aprovados pela Anvisa.

Parágrafo único. Visando à obtenção de dados coerentes e conclusivos, um mesmo produto biológico comparador deverá ser utilizado em todas as etapas do exercício de comparabilidade.

Art. 26. Todos os ensaios clínicos conduzidos em território nacional, com o produto biológico novo ou com o produto biológico, devem ser submetidos à anuência prévia da Anvisa segundo a legislação vigente para pesquisa clínica.

CAPÍTULO III
DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS E DE PRODUTOS BIOLÓGICOS
Seção I
Documentação para o Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos

Art. 27. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá protocolar um processo único, apresentando os seguintes documentos:

- I – formulários de petição de registro – FP.1 e FP.2, devidamente preenchidos;
- II – via original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, devidamente autenticada e/ou carimbada pelo banco, ou comprovante de isenção quando for o caso;
- III – declaração do enquadramento da empresa;
- IV – cópia da Licença de Funcionamento da Empresa e/ou do Alvará Sanitário;
- V – cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU);
- VI – cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizada, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim;
- VII – cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela Anvisa para todos os fabricantes envolvidos na produção do produto biológico;
- VIII – cópia do CBPF, emitido pela Autoridade Sanitária Competente do país onde se localiza a fábrica do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, e do produto biológico terminado;
- IX – histórico da situação de registro do produto biológico em outros países, quando for o caso;
- X – cópia do comprovante de registro no país de origem do produto biológico, emitido por Autoridade Sanitária reconhecida pela Anvisa;
- XI – cópia dos modelos de bula aprovadas pela autoridade sanitária competente do país de origem;
- XII – dados de farmacovigilância atualizado, de acordo com o *Periodic Safety Update Report* – PSUR, obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto, quando aplicável;
- XIII – código de barras (GTIN), para toda(s) a(s) apresentação(ões);
- XIV – cópia da normativa nacional, internacional ou interna da empresa com a determinação das especificações do produto biológico terminado; e
- XV – informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre o controle de encefalopatia espongiforme transmissível, quando aplicável.

Seção II

Relatório Técnico do Produto Biológico Novo e Produto Biológico

Art. 28. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

I – nome, endereço e responsabilidade de cada fabricante do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, incluindo o banco de células, e do emissor do certificado de liberação dos lotes do produto acabado, para cada local de fabricação proposto ou facilidades envolvidas na fabricação e análise do produto biológico;

II – dados gerais sobre o produto:

- a) forma farmacêutica e apresentação;
- b) fórmula de composição, indicando os componentes básicos por dose a ministrar ou, se possível, por grama, mililitro, unidade padrão internacional, relação sal/base e excessos utilizados;
- c) especificações do material da embalagem primária;
- d) descrição do procedimento de envase da substância ativa, apontando os controles dos parâmetros críticos do processo de produção e critérios de aceitação;
- e) descrição do sistema de fechamento do recipiente utilizado para estocar a substância ativa;
- f) descrição dos procedimentos de envase da substância ativa;
- g) descrição das condições de transporte da substância ativa;
- h) vias de administração;
- i) instruções de uso, quando for o caso;
- j) indicações, finalidade ou uso a que se destina;
- k) contra-indicações;
- l) efeitos colaterais;
- m) reações adversas;
- n) restrições ou cuidados que devem ser considerados;
- o) precauções e advertências;
- p) interações medicamentosas e alimentares;
- q) alteração nos testes laboratoriais, quando houver;
- r) sinais, sintomas e condutas, em caso de super doses;
- s) prazo de validade;
- t) cuidados de conservação;
- u) temperatura de conservação; e
- v) temperatura de transporte.

III – dados de farmacodinâmica do produto:

- a) mecanismo(s) de ação;
- b) posologia e modo de usar;
- c) justificativas das doses indicadas; e
- d) índice terapêutico, quando aplicável.

IV – dados de farmacocinética do produto biológico acabado, quando aplicável:

- a) absorção;
- b) distribuição;
- c) biotransformação; e
- d) excreção/eliminação.

V – composição completa da formulação, com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos de acordo com a Denominação Comum Brasileira – DCB, se houver, ou Denominação Comum Internacional – DCI ou, na sua ausência, a denominação *Chemical Abstracts Service* – CAS;

VI – funções que cada substância desempenha na fórmula;

VII – estudos de avaliação para as etapas de fabricação destinadas a remover ou inativar contaminantes virais;

VIII – códigos ou convenções utilizados pela empresa para identificação dos lotes do produto biológico terminado;

IX – cuidados de armazenagem durante o transporte do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado;

X – formas de acondicionamento do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado e condições a serem mantidas para garantir a qualidade do produto;

XI – validação dos procedimentos de transporte do princípio ativo, do produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado;

XII – descrição dos materiais usados na fabricação da substância ativa (matérias-primas, solventes e reagentes);

XIII – laudos de análise e controle de qualidade dos materiais utilizados na fabricação da substância ativa, demonstrando que os materiais (incluindo materiais de origem biológica, isto é, componentes do meio, anticorpos monoclonais, enzimas) atendem aos padrões apropriados ao uso a que se destinam;

XIV – toda a documentação relacionada ao hemoderivado presente na formulação, caso o hemoderivado não esteja registrado na Anvisa;

XV – descrição das etapas de envase, estocagem e transporte:

- a) descrição do recipiente utilizado para armazenagem do produto biológico intermediário;
- b) descrição do procedimento de envase do produto biológico a granel e do produto biológico em sua embalagem primária;
- c) descrição dos controles dos parâmetros críticos do processo de produção com a identificação dos critérios de aceitação;
- d) descrição do sistema de fechamento do recipiente utilizado para estocar o produto biológico intermediário;
- e) descrição das condições de estocagem e transporte do produto biológico intermediário;
- f) descrição do processo de envase; e
- g) descrição do processo de liofilização, quando for o caso.

XVI – cópia da documentação de produção e controle de qualidade de pelo menos 1 (um) lote do princípio ativo, no caso de produto biológico novo;

XVII – cópia da documentação de produção e controle de qualidade de pelo menos 3 (três) lotes do princípio ativo, caso de produto biológico;

XVIII – cópia da documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do produto biológico terminado;

XIX – descrição detalhada de todas as etapas do processo de fabricação do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado;

XX – protocolo resumido de produção do produto na forma de fluxograma;

XXI – caracterização das impurezas originadas pela decomposição do produto ou pelo processo de fabricação;

XXII – descrição dos processos envolvidos para diminuição/remoção das impurezas originadas pela decomposição do produto ou pelo processo de fabricação;

XXIII – escala de produção em todas as etapas de fabricação;

XXIV – tamanhos mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido para comercialização devem ser definidos e justificados por dados de validação do processo;

XXV – validação do processo de liofilização, quando for o caso;

XXVI – descrição das embalagens primária e secundária;

XXVII – descrição do procedimento de envase do produto biológico intermediário e do produto biológico em sua embalagem primária;

XXVIII – especificações e referências utilizadas para a liberação do princípio ativo, produtos intermediários e produto acabado;

XXIX – controle de qualidade, incluindo as provas físico-químicas, biológicas e microbiológicas realizadas com o princípio ativo e com o produto biológico terminado;

XXX – validação dos testes de controle de qualidade do princípio ativo e do produto biológico terminado que não constam em compêndio oficial reconhecido pela Anvisa ou que sejam realizados por metodologia interna;

XXXI – limites de tolerância para os ensaios realizados no controle de qualidade;

XXXII – caracterização dos excipientes:

a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;

b) descrição das especificações de cada excipiente; e

c) descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com o princípio ativo.

XXXIII – caracterização das impurezas:

a) descrição das impurezas potenciais e reais;

b) descrição dos padrões e materiais de referência utilizados nos testes de controle de qualidade; e

c) justificativas para as especificações de impurezas no produto acabado.

XXXIV – descrição dos detalhes e justificativas para mudanças significativas efetuadas no processo de produção do princípio ativo durante o desenvolvimento do princípio ativo; e

XXXV – descrição dos detalhes e justificativas para mudanças significativas efetuadas no processo de produção do produto biológico durante o desenvolvimento do produto.

§ 1º As quantidades de cada substância, necessárias para o atendimento do previsto no inciso V, devem ser expressas no sistema métrico decimal ou unidade padrão, informando ainda as substâncias utilizadas como veículo ou excipiente.

§ 2º A empresa solicitante deve apresentar documentação comprobatória do registro do hemoderivado na Anvisa, quando este for parte da composição do produto biológico novo ou produto biológico.

§ 3º Na impossibilidade de apresentação da documentação solicitada no inciso XVII, no ato do protocolo do pedido de registro, poderá ser aceita a documentação de 1 (um) lote de produto biológico novo, devendo a empresa apresentar documentação de mais 2 (dois) lotes, quando disponível.

§ 4º Todos os métodos analíticos e padrões de referência utilizados pelo fabricante devem ser detalhadamente descritos.

§ 5º Todas as metodologias de análise adotadas pelo importador devem ser detalhadamente descritas.

§ 6º Na existência de mais de um local de fabricação para o princípio ativo, produto intermediário e/ou produto terminado, a documentação prevista nos incisos XVI e XVII deve ser enviada para cada local de fabricação.

Seção III

Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados

Art. 29. Especificamente para os hemoderivados, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I – declaração da origem do plasma emitida pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado;

II - declaração da origem das pastas utilizadas na produção do hemoderivado;

III - declaração da origem do plasma utilizado para a produção das pastas, emitida pela autoridade sanitária competente do país de fabricação das pastas;

IV – lista dos centros de coleta de plasma autorizados pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado;

V - relatórios de validação dos procedimentos de inativação viral;

VI – resultados dos testes sorológicos realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmáfêreses, em cada *mini-pool* de plasma, indicando a quantidade de unidades de plasma ou de

plasmaférese que constitui o *mini-pool* e no lote de fracionamento, indicando o volume médio do lote de fracionamento;

VII – resultados dos controles sorológicos da bolsa de sangue ou plasma no banco de sangue, no pool de fracionamento e no produto terminado, sendo obrigatória a realização de testes para:

- a) vírus da imunodeficiência humana – HIV 1 e HIV 2;
- b) vírus da hepatite C – HCV;
- c) vírus da hepatite B – HBV;
- d) antígenos de hepatite B – HBsAg; e
- e) sífilis.

VIII – resultados dos testes para doenças epidemiologicamente importantes no país de origem do plasma, relacionadas com as doenças transmissíveis pelo sangue e seus derivados, tais como doença de chagas, HTLV, malária, encefalopatia espongiforme transmissível, dentre outras;

IX – resultados dos testes da reação em cadeia da polimerase (teste de amplificação do ácido nucléico) – PCR (NAT) – realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmaférese, em cada *mini-pool* de plasma indicando a quantidade de unidades de plasma ou de plasmaférese que constitui o *mini-pool*, e no lote de fracionamento, indicando o volume médio do lote de fracionamento, sendo obrigatória a realização de testes para:

- a) HIV 1 e HIV 2;
- b) HCV;
- c) HBV; e
- d) Parvovírus B19.

X – validação dos métodos sorológicos e de PCR (NAT) utilizados;

XI – relatório com a descrição dos procedimentos de inativação viral utilizados e suas respectivas validações realizadas com o hemoderivado apresentado para registro;

XII – relatório com a identificação dos métodos de redução e eliminação viral, bem como método de produção; e

XIII – resultados dos testes de verificação da efetividade dos métodos de redução e eliminação da carga viral.

Seção IV

Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Vacinas

Art. 30. Especificamente para as vacinas, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, no ato do protocolo de pedido de registro a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I – relatório com dados sobre as matérias-primas utilizadas, contendo as seguintes informações:

- a) descrição das cepas utilizadas, com informação sobre sua origem, identificação, processos de obtenção, ou construção, processos de atenuação e certificados de análise, de acordo com o tipo de vacina;
- b) descrição dos bancos de semente mestre e de trabalho do vírus e linhagem celular utilizadas incluindo os métodos utilizados na elaboração, identificação, origem, caracterização, estabilidade, determinação de agentes estranhos/ adventícios, controles e frequência de realização dos ensaios;
- c) descrição do sistema de bancos de substratos celulares mestre e de trabalho, incluindo os métodos utilizados na elaboração, identificação, certificados analíticos, origem, caracterização, estabilidade, controles em processo e frequência de realização dos ensaios, e definição do número de passagens;
- d) demonstração de que as características das células se mantêm inalteradas durante os passos empregados na produção;
- e) descrição das características do doador original, tais como tecido ou órgão de origem, origem étnica e geográfica, idade, sexo e condição fisiológica geral, para o caso de linhagens de células humanas;
- f) descrição das condições do doador original e das características gerais, tais como espécie, linhagem, condições de alimentação, tecido ou órgão de origem, origem geográfica, idade e sexo, resultados de testes para agentes patogênicos e condição fisiológica para linhagens de células animais;
- g) descrição do organismo do qual provém o substrato celular e das características gerais tais como espécie, linhagem, genótipo, fenótipo, patogenicidade, produção de toxinas e informações de biossegurança, para linhagens de microorganismos;
- h) descrição da origem, identificação e apresentação de certificados de qualidade para linhagens de ovos fertilizados;
- i) composição dos meios de cultura empregados na fabricação;
- j) composição do soro usado na propagação das células, quando aplicável; e
- k) descrição detalhada dos controles em processos das etapas críticas de produção.

II – relatório do processo de fabricação do princípio ativo, contendo as seguintes informações:

- a) protocolo do processo de fabricação do princípio ativo na forma de fluxograma;
- b) descrição detalhada do processo de fabricação do princípio ativo;
- c) descrição do processo de propagação do antígeno;

- d) descrição do sistema de identificação de lotes;
- e) descrição da definição de lote utilizado pela empresa em cada etapa do processo, incluindo a realização de misturas;
- f) escala de produção ou tamanho dos lotes do princípio ativo;
- g) identificação e controle de passos críticos do processo, desde a inoculação original até a colheita, apontando os parâmetros operacionais ou aspectos a controlar durante as etapas críticas;
- h) definição do número de passagens, para processos nos quais o número de passagens é controlado;
- i) descrição do processo de purificação incluindo dentre outras informações, os materiais, método e reagentes utilizados, os parâmetros operacionais e as condições de uso e reuso das colunas;
- j) descrição do processo de conjugação e/ou modificação, quando aplicável, levando-se em consideração inclusive a informação quanto à origem e controle de qualidade do material de partida empregado para a obtenção da proteína carreadora;
- k) descrição do processo de inativação ou detoxificação, quando aplicável, apontando, dentre outras informações, os agentes e métodos utilizados, os parâmetros controlados e as etapas da produção em que se realizam;
 - l) descrição e justificativas sobre os reprocessos;
 - m) justificativa para seleção das etapas críticas do processo de fabricação e controles do processo;
 - n) justificativa para determinação dos critérios de aceitação;
 - o) lista dos procedimentos de validação;
 - p) validação do processo de fabricação;
 - q) relatórios de estudos de validação capazes de demonstrar a remoção e/ou inativação viral pelo processo produtivo, quando aplicável;
 - r) número de lotes produzidos durante o processo de mudança;
 - s) escala de produção dos lotes produzidos durante o processo de mudança;
 - t) descrição da finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos); e
 - u) nome e endereço do fabricante do princípio ativo da vacina.

III – relatório técnico de caracterização do princípio ativo, contendo as seguintes informações:

- a) controle de qualidade realizado no princípio ativo;
- b) descrição dos procedimentos analíticos;
- c) validação dos procedimentos analíticos;
- d) justificativa das especificações de qualidade;
- e) protocolo resumido de produção e certificados de análise de 3 (três) lotes consecutivos do princípio ativo;
- f) resultados dos testes das propriedades celulares, sendo obrigatória a apresentação dos resultados dos seguintes testes:
 1. testes para tumorigenicidade ;
 2. testes para oncogenicidade;
 3. testes de identidade dos substratos celulares;
 4. testes para estabilidade genética;
 5. testes para presença de células residuais;
 6. testes para DNA celular residual; e
 7. teste de segurança geral.

IV – procedimento operacional padrão utilizado pela empresa, com a descrição do procedimento de envase e acondicionamento do princípio ativo;

V – relatório de controle de qualidade do princípio ativo e produtos intermediários; e

VI – certificado de análise do princípio ativo.

Parágrafo único. Caso alguma matéria-prima utilizada na fabricação da vacina seja de origem animal, a empresa solicitante do registro deve apresentar o certificado de qualidade correspondente, para comprovar que a substância é livre de encefalopatia espongiiforme transmissível.

Seção V

Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Produtos Biotecnológicos

Art. 31. Especificamente para os produtos biotecnológicos, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar as seguintes informações:

I – a seqüência esquemática de aminoácidos, indicando os sítios de glicosilação e de outras modificações pós-traducionais, a massa molecular relativa, e a comparação entre a molécula produzida e a molécula natural;

II – as características físico-químicas da molécula de princípio ativo; e

III – a descrição detalhada do processo de fabricação, incluindo cultura celular, centrifugação, purificação, reações de modificação, formulação, envase, embalagem, estocagem e condições de transporte.

IV – histórico do desenvolvimento do processo de fabricação, sendo obrigatória a apresentação de:

- a) descrição dos detalhes e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção do produto biotecnológico utilizado para realizar os estudos não-clínicos e clínicos;
- b) escala de produção dos lotes produzidos durante o processo de mudança;
- c) dados de estabilidade obtidos durante o processo de mudança;
- d) resultados dos testes não-clínicos obtidos durante o processo de mudança;
- e) estimativa da significância da mudança e seu potencial impacto na qualidade da substância ativa e/ou produtos intermediários; e
- f) discussão dos dados apresentados, incluindo uma justificativa para a seleção dos testes e avaliação dos resultados.

V – códigos ou convenções utilizados pela empresa para identificação dos lotes do princípio ativo, dos produtos biológicos intermediários, incluindo qualquer junção de centrifugados ou intermediários, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária e do produto biológico terminado;

VI - tamanhos mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido para comercialização, definidos e justificados por dados de validação do processo;

VII – descrição do banco de células utilizado na fabricação do produto biotecnológico, sendo obrigatória a apresentação de:

- a) definição da seqüência do gene clonado;
- b) determinação dos métodos de seleção de clones e controle de expressão;
- c) descrição do método de inserção do vetor na célula;
- d) documentação relacionada à estabilidade genética do vetor na célula hospedeira;
- e) descrição da cepa/linhagem da célula hospedeira (amostra, origem, história);
- f) descrição do vetor de expressão usado para o desenvolvimento do banco de células primário;
- g) descrição do sistema de banco de células; identificando o número do lote do banco de célula primário utilizado para a produção dos lotes clínicos e industriais;
- h) determinação das atividades de controle de qualidade e estabilidade da linhagem celular durante a produção e estocagem dos bancos de células primário e de trabalho;
- i) lista dos testes utilizados para garantir a ausência de contaminantes microbiológicos; e
- j) relação e freqüência de realização dos testes utilizados para a avaliação da estabilidade dos bancos de células primário e de trabalho.

VIII – descrição dos processos de cultura celular e centrifugação, sendo obrigatória a apresentação de:

- a) ilustração do processo de fabricação desde o inóculo original até a última centrifugação;
- b) identificação dos passos críticos do processo de fabricação;
- c) escala de produção dos lotes produzidos;
- d) descrição da composição dos meios de cultura utilizados na fabricação;
- e) descrição dos controles dos parâmetros críticos do processo de produção, com a identificação dos critérios de aceitação;
- f) descrição dos principais equipamentos utilizados na fabricação;
- g) descrição dos métodos utilizados para detectar contaminação; e
- h) determinação dos limites aceitáveis de contaminação.

IX – descrição do processo de purificação, sendo obrigatória a apresentação de:

- a) descrição detalhada do processo de purificação, desde o extrato bruto até o enchimento da substância ativa;
- b) escala de purificação;
- c) determinação dos métodos de controle de contaminantes, incluindo DNA e proteínas da célula hospedeira;
- d) capacidade de remoção de solventes orgânicos e outras impurezas; e
- e) descrição dos controles dos parâmetros críticos do processo de produção com a identificação dos critérios de aceitação.

X – descrição das reações de modificações, sendo obrigatória a apresentação de:

- a) descrição detalhada sobre a modificação que será realizada na molécula; e
- b) dados dos estudos de estabilidade para todos os produtos intermediários que sustentam as condições de estocagem.

XI - caracterização da substância ativa, sendo obrigatória a apresentação de:

- a) descrição detalhada da estrutura primária, secundária, terciária e quaternária, quando houver;

- b) formas pós-traducionais;
- c) determinação da atividade biológica;
- d) determinação do grau de pureza;
- e) identificação das propriedades imunoquímicas;
- f) dados sobre impurezas e agregados;
- g) especificações da substância ativa;
- h) determinação dos procedimentos analíticos usados para os testes na substância ativa;
- i) validação dos métodos analíticos;
- j) descrição dos padrões de referência ou materiais de referência usados nos testes com a substância ativa;
- k) descrição dos tipos de estudos de estabilidade conduzidos; e
- l) protocolos e resultados dos estudos de estabilidade.

XII - caracterização da substância ativa no produto biológico terminado, sendo obrigatória a apresentação de:

- a) descrição detalhada da estrutura secundária, terciária e quaternária, quando houver;
- b) determinação da atividade biológica;
- c) determinação do grau de pureza;
- d) identificação das propriedades imunoquímicas;
- e) dados sobre impurezas e agregados;
- f) especificações do produto biológico terminado;
- g) determinação dos procedimentos analíticos usados para os testes no produto biológico terminado;
- h) validação dos métodos analíticos;
- i) descrição do sistema de fechamento do recipiente;
- j) identificação dos materiais de construção de cada componente da embalagem primária e suas especificações;
- k) descrição dos tipos de estudos de estabilidade conduzidos; e
- l) protocolos e resultados dos estudos de estabilidade.

XIII – avaliação da segurança para agentes adventícios; e

XIV – validação da depuração viral.

Seção VI Estudos Não-clínicos e Clínicos

Art. 32. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar todos os resultados dos estudos pré-clínicos, como também dos estudos clínicos, fase I, II e III.

§ 1º Os resultados dos estudos clínicos deverão ser apresentados conforme modelo previsto no Guia para realização de relatórios de estudos clínicos para fins de registro e/ou alterações pós-registro de produtos biológicos, disponível na página eletrônica da Anvisa.

§ 2º Quando disponíveis, os resultados de estudos fase IV deverão ser apresentados.

CAPÍTULO IV DO REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PELA VIA DE COMPARABILIDADE Seção I Documentação para o Registro de Produtos Biológicos

Art. 33. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade, além da documentação descrita nas Seções I e II, do Capítulo III desta Resolução, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I – relatório com dados gerais sobre o produto biológico, sendo obrigatórias as seguintes informações:

- a) natureza e complexidade do produto biológico;
- b) origem do produto;
- c) caracterização da substância ativa;
- d) determinação da atividade biológica;
- e) determinação das atividades imunoquímicas;
- f) indicações terapêuticas pretendidas para o produto biológico;
- g) disponibilidade e descrição das técnicas analíticas utilizadas para detectar diferenças potenciais entre o produto biológico e o produto biológico comparador;
- h) dados relevantes da caracterização biológica e físico-química relacionados aos atributos de qualidade do produto biológico; e

i) relação entre os atributos de qualidade e segurança, baseados numa experiência não-clínica e clínica com o produto biológico.

II – declaração indicando o nome do produto biológico comparador;

III – justificativa técnica para a escolha do produto biológico comparador;

IV – declaração com comprovação de que o mesmo produto biológico comparador foi utilizado ao longo dos estudos de desenvolvimento do produto biológico;

V – relatórios dos resultados das análises comparativas de amostras relevantes das etapas apropriadas do processo de fabricação;

VI – relatório contendo descrição detalhada das etapas do exercício de comparabilidade, com indicação da capacidade de detectar diferenças nos atributos de qualidade entre o produto biológico e o produto biológico comparador;

VII – relatórios dos estudos de estabilidade, incluindo aqueles gerados em condições aceleradas e de estresse para fornecer informações sobre potenciais diferenças dos produtos nas vias de degradação do princípio ativo, ocasionando diferenças potenciais nas substâncias e impurezas relacionadas aos produtos, de acordo com a legislação vigente;

VIII – relatório contendo descrição do tipo e extensão dos dados obtidos de estudos não-clínicos e clínicos;

IX – relatório contendo descrição das diferenças observadas no perfil de pureza e impureza entre o produto biológico e do produto biológico comparador;

X – avaliação de novos contaminantes identificados no produto biológico, com discussão do impacto no potencial da qualidade, segurança e eficácia do produto biológico;

XI – relação das especificações escolhidas pelo fabricante, para o produto biológico, para assegurar a qualidade do produto;

XII – relatório conclusivo com demonstração da comparabilidade, e descrição de informações suficientes para predizer que as diferenças detectadas nos atributos de qualidade não resultam em impactos adversos na segurança e eficácia do produto biológico;

XIII – resultados dos ensaios biológicos necessários para a determinação do grau de comparabilidade;

XIV – caracterização analítica e biológica do produto biológico e do produto biológico comparador; e

XV – relatórios dos estudos não-clínicos e clínicos decisivos para a determinação do grau de comparabilidade.

§ 1º Caso o produto biológico comparador utilizado para caracterização seja isolado de um produto biológico formulado, a empresa solicitante do registro deve apresentar estudos que demonstrem que o princípio ativo não é alterado pelo processo de isolamento.

§ 2º Um produto biológico não pode ser considerado comparável quando os procedimentos analíticos utilizados não forem suficientes para apontar diferenças relevantes que possam impactar a segurança e eficácia do produto e/ou a relação entre atributos de qualidade específicos, segurança e eficácia não forem estabelecidos.

§ 3º Para qualquer alteração do processo de fabricação do produto biológico, é necessário garantir a comparabilidade dos produtos antes e após a mudança.

Seção II **Informação Não-clínica e Clínica**

Art. 34. Os produtos biológicos que concluíram o exercício de comparabilidade com êxito deverão atender aos requisitos desta Seção.

§ 1º Todos os estudos do programa de desenvolvimento do produto biológico devem ser de natureza comparativa.

§ 2º Caso não seja demonstrado um grau de comparabilidade aceitável entre o produto biológico e o produto biológico comparador, a empresa solicitante do registro deverá apresentar a documentação de acordo com a via de desenvolvimento individual do produto.

Art. 35. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios dos estudos não-clínicos.

Parágrafo único. Estes estudos devem ser comparativos e desenhados para detectar diferenças significativas entre o produto biológico e o produto biológico comparador.

Art. 36. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios dos seguintes estudos *in-vivo*:

I – estudos de farmacodinâmica relevantes para as indicações clínicas pretendidas; e

II – estudos de toxicidade cumulativa (dose-repetida), incluindo a caracterização dos parâmetros da cinética de toxicidade, conduzidos em espécies relevantes.

§ 1º A duração dos estudos de toxicidade previstos no inciso II deste artigo deve ser suficiente para detectar diferenças na toxicidade ou resposta imune entre o produto biológico e o produto biológico comparador.

§ 2º Outros estudos toxicológicos, incluindo segurança farmacológica, toxicologia reprodutiva, mutagenicidade e estudos de carcinogenicidade, geralmente não são necessários para a submissão do registro do produto biológico, a menos que indicados por estudos toxicológicos repetidos.

Art. 37. No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios dos seguintes estudos clínicos:

I – estudos de farmacocinética;

II – estudos de farmacodinâmica; e

III – estudos de segurança e eficácia clínica;

§ 1º Os princípios dos desenhos de farmacocinéticas previstos no inciso I deste artigo devem ser especificados e justificados.

§ 2º Os estudos de farmacodinâmica previstos no inciso II deste artigo podem ser combinados com estudos de farmacocinética, desde que caracterizada a relação farmacocinética/farmacodinâmica.

§ 3º Estudos clínicos comparativos são necessários para demonstrar a comparabilidade dos perfis de eficácia e segurança entre o produto biológico e o produto biológico comparador.

§ 4º O desenho e as margens de comparabilidade dos estudos de segurança e eficácia previstos no inciso III deste artigo devem ser especificados, justificados e embasados clinicamente.

§ 5º A imunogenicidade do produto biológico deve ser avaliada por meio de estudos clínicos apropriadamente desenhados para as perspectivas de segurança e eficácia.

Art. 38. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar um plano de farmacovigilância e um plano de gerenciamento de risco de acordo com a legislação vigente.

CAPÍTULO V DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 39 Fica revogada a Resolução RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005.

Art. 40. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativas e penal cabíveis.

Art. 41. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO