

## **ORIENTAÇÃO DE SERVIÇO Nº 45, DE 16 DE FEVEREIRO DE 2018**

**Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise das petições de registro e pós-registro de produtos biológicos no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, em conformidade com o que dispõem as Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, e RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011.**

**O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 44, IV, aliado ao art. 54, II, § 2º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, e considerando a necessidade de detalhamento dos procedimentos de análise das petições de registro e pós-registro de produtos biológicos no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), em conformidade com o que dispõem as Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, e RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011, resolve:

Art. 1º Estabelecer, para a GGMED, os procedimentos para a análise e decisão relativamente às petições de registro e pós-registro de produtos biológicos protocoladas nesta Anvisa, na forma adiante tabulada.

Art. 2º A GGMED deve basear o procedimento de análise das petições de registro e pós-registro de produtos biológicos seguindo o que estabelecem a Lei nº 6.360/1976, a Resolução RDC nº 55/2010, a Resolução RDC nº 49/2011 e esta Orientação de Serviço.

Art. 3º Para fins de execução de qualquer procedimento de análise das petições de registro e pós-registro de produtos biológicos, o dossiê que acompanha as respectivas petições deve conter todos os documentos previstos nos regulamentos sanitários vigentes.

Art. 4º A partir das informações analisadas, deve ser possível estabelecer a qualidade e a relação de risco-benefício do produto biológico, considerando-se a população brasileira.

Parágrafo único. A decisão quanto ao deferimento ou indeferimento do registro e das alterações pós-registro de produtos biológicos deve considerar a relação de risco-benefício prevista no *caput*.

Art. 5º A partir das definições expressas nas Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, e RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011, serão dois os procedimentos para análise das petições de registro e pós-registro de produtos biológicos:

I – Pormenorizado; e

II – Otimizado.

Art. 6º O procedimento de análise pormenorizado de petições de registro de produtos biológicos levará em conta a análise de toda a documentação juntada ao dossiê da petição de registro de produto biológico protocolada.

Art. 7º O procedimento de análise pormenorizado será sempre adotado para produtos biológicos peticionados sob os códigos de assunto: 10369 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de produto pela via de desenvolvimento por comparabilidade e 10569 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento Produtivo).

Art. 8º O procedimento de análise otimizado das petições de registro e alterações pós-registro de produtos biológicos deve considerar:

1. a verificação da apresentação de todos os documentos requeridos pela legislação vigente (RDCs nºs 55/2010 e 49/2011), de acordo com o tipo de produto e assunto da petição; e
2. a análise técnica dos documentos estabelecidos nesta Orientação de Serviço, os quais devem fazer parte do dossiê de registro e/ou alteração pós-registro.

Art. 9º O procedimento de análise otimizado para o registro de produtos biológicos pode ser adotado quando verificadas nas petições as seguintes condições, cumulativamente:

I - O produto deve ser registrado pela Agência reguladora norte-americana (*Food And Drug Administration* - FDA) e os relatórios de análise detalhados devem estar disponíveis; e

II - O produto deve ser registrado pela Agência reguladora da Europa (*European Medicines Agency* - EMA), por meio do procedimento centralizado, e os relatórios de análise detalhados devem estar disponíveis; e

III - O peticionamento deve ter sido realizado sob os seguintes códigos de assunto:

1. [1529](#) - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto;
2. [10568](#) - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento Individual (Parceria de Desenvolvimento Produtivo);
3. [1528](#) - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo;
4. [10567](#) - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)

5. [10566](#) - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (Parceria de Desenvolvimento Produtivo); e
6. [10370](#) - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual.

Art. 10. Para fins de execução do procedimento de análise otimizado nas petições de registro de produtos biológicos, devem ser avaliados os seguintes documentos apresentados no dossiê:

- I. relatórios de análise elaborados pela FDA e EMA;
- II. texto de bula: mesma indicação, posologia e mesmo nível de informações, como reações adversas e precauções em relação àquelas aprovadas pela FDA e EMA;
- III. embalagens;
- IV. relatório técnico, para verificação de condições de armazenamento e especificações de liberação de lote e de prazo de validade e as suas justificativas, além da validação e descrição do procedimento para as metodologias analíticas críticas;
- V. estudos de estabilidade, conforme RDC nº 50/2011;
- VI. plano de farmacovigilância e de minimização de risco (documentos avaliados pela Gerência de Farmacovigilância);
- VII. validação da cadeia de transporte;
- VIII. sumários de qualidade, segurança e eficácia.

§ 1º Quanto ao item II, havendo divergência das bulas aprovadas pela FDA ou EMA, deve-se avaliar e estabelecer o texto mais adequado à população brasileira, com base nos dados clínicos apresentados.

§ 2º Quanto ao item IV, em princípio, não se espera haver distinção de informação, como especificações menos restritivas, por exemplo, entre o produto a ser registrado no Brasil e pela autoridade avaliadora (FDA ou EMA). Havendo diferenças, estas devem ser justificadas pela empresa e avaliadas pelo técnico.

§ 3º Quanto ao item VIII, os sumários devem estar traduzidos e de acordo com os documentos constantes no Módulo 2 do CTD (*Common Technical Document*).

§ 4º As empresas devem aditar ao processo de registro, antes do início da análise técnica, os documentos constantes nos itens I e VIII. Adicionalmente, as justificativas para eventuais diferenças nos textos de bula e nas especificações de liberação e de prazo de validade, as exigências elaboradas pela FDA e EMA e as respectivas respostas submetidas pela empresa, além

dos compromissos pós-registro assumidos com a FDA e/ou EMA, devem ser apresentados no mesmo aditamento.

Art. 11. O procedimento de análise pormenorizado para petições de pós-registro de produtos biológicos levará em conta a análise de toda a documentação juntada ao dossiê da petição de pós-registro de produto biológico protocolada.

Art. 12. O procedimento de análise otimizado para o pós-registro de produtos biológicos pode ser adotado quando verificadas nas petições as seguintes condições, cumulativamente:

I - Objeto ter sido avaliado e aprovado pela FDA e/ou EMA; e

II - Apresentação da carta de aprovação e/ou do relatório de análise emitido pela FDA e/ou EMA.

Parágrafo único. Sempre que houver divergência nas informações entre o produto registrado no Brasil e o registro feito no FDA e/ou EMA, relativamente às especificações de lote e/ou ao prazo de validade menos restritivas, a empresa peticionante deverá apresentar justificativas sobre as diferenças, que serão consideradas no procedimento de análise otimizado da petição de pós-registro.

Art. 13. Para fins de execução do procedimento de análise otimizado nas petições de pós-registro de produtos biológicos, devem ser avaliados os seguintes documentos apresentados no dossiê, a depender do assunto de peticionamento:

I. carta de aprovação e/ou relatório de análise elaborados pela FDA e/ou EMA;

II. texto de bula: mesma indicação, posologia e mesmo nível de informações, como reações adversas e precauções em relação àquelas aprovadas pela FDA ou EMA;

III. estudos de estabilidade, conforme RDC nº 50/2011;

IV. validação da cadeia de transporte;

V. estudos de comparabilidade analítica;

VI. sumários de qualidade, segurança e eficácia.

§ 1º Quanto ao item I, nos casos das petições que envolvam análise de segurança e eficácia, necessariamente deverá ser apresentado o relatório de análise da FDA e/ou EMA.

§ 2º Quanto ao item II, havendo divergência das bulas aprovadas pela FDA e/ou EMA, deve-se avaliar e estabelecer o texto mais adequado à população brasileira, com base nos dados clínicos apresentados.

§ 3º Havendo diferenças de especificações de liberação de lote e de prazo de validade entre o produto biológico registrado no Brasil e pela autoridade avaliadora (FDA ou EMA), estas devem ser justificadas pela empresa e avaliadas pelo Especialista designado.

§ 4º Quanto ao item VI, os sumários devem estar traduzidos e de acordo com os documentos constantes no Módulo 2 do CTD (*Common Technical Document*).

§ 5º As empresas devem aditar à petição de pós-registro, antes do início da análise técnica, os documentos constantes nos itens I e VI. Adicionalmente, as justificativas para eventuais diferenças nos textos de bula e nas especificações de liberação e de prazo de validade, as exigências elaboradas pela FDA e/ou EMA e as respectivas respostas submetidas pela empresa, além dos compromissos pós-aprovação assumidos com a FDA e/ou EMA, devem ser apresentados no mesmo aditamento.

Art. 14. O procedimento de análise otimizado deve ser adotado sempre que a petição de registro e/ou alterações pós-registro de produto biológico atender aos critérios estabelecidos por esta Orientação de Serviço.

§ 1º Sempre que forem necessárias e motivadas pelo(s) especialista(s) responsável(is) pela análise, análises pormenorizadas de petições de registro e/ou alterações pós-registro de produtos biológicos que cumpram os critérios para o procedimento de análise otimizado podem ser conduzidas.

§ 2º A exceção do procedimento de análise otimizado deve ser discutida com a chefia imediata.

Art. 15. Os efeitos desta Orientação de Serviço devem ser revistos 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias após a sua publicação.

Art. 16. Esta Orientação de Serviço entra em vigor na data da sua publicação.

**FERNANDO MENDES GARCIA NETO**