

## **VOTO Nº 57/2024/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.119765/2011-56

Analisa proposta de Propostas de Abertura de Processo Administrativo de Regulação com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR), e de Consulta Pública (CP), por 45 dias, de Resolução de Diretoria Colegiada para dispor sobre a validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano (Revisão da RDC nº 27/2012).

**Áreas responsáveis:** GGMED e GGBIO

**Agenda Regulatória 2024-2025:** Tema nº 8.22 - Requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos (Revisão da RDC nº 27/2012).

**Relatora:** Meiruze Sousa Freitas

### **1. Relatório**

Trata-se de proposta de Abertura de Processo Administrativo de Regulação, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR), e de Consulta Pública, por 45 dias, de Resolução de Diretoria Colegiada para dispor sobre a validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para

submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano.

A matéria consta da atual Agenda Regulatória, 2024-2025, Tema nº 8.22 - Requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos (Revisão da RDC nº 27/2012).

Nos autos do processo, as áreas responsáveis, Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) e Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO), apresentaram suas alegações para subsidiar a abertura do processo regulatório, que após incorporação das recomendações exaradas pela Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG)[\[1\]](#) deram origem aos documentos Formulário de Abertura de Processo de Regulação (2864370) e Parecer Nº 4/2024/SEI/CETER/GGMED/DIRE2/ANVISA (2864372) que subsidiam a matéria a qual apresento à apreciação desta Diretoria Colegiada da Anvisa.

Sendo este o relato passo a análise.

## 2. **Análise**

Inicialmente, esclarecemos que a regulamentação é aplicada a métodos analíticos para medir concentrações de medicamentos e biomarcadores em amostras biológicas sob rígidos padrões de qualidade, ou seja, refere-se a uma condição básica para o desenvolvimento e aprovação dos medicamentos que deve fornecer dados confiáveis sobre farmacocinética, farmacodinâmica, segurança clínica e eficácia dos produtos terapêuticos.

Importante pontuar que os relatórios bioanalíticos são documentos essenciais que apresentam os resultados de medida de concentrações de medicamentos, metabólitos, produtos biológicos e biomarcadores em matrizes biológicas (por exemplo, sangue, soro, plasma, saliva, urina, líquor ou tecido). É um requerimento fundamental no desenvolvimento de medicamentos e fornecem bases para avaliações farmacocinéticas e toxicocinéticas e apoiam as submissões regulatórias. Estes documentos devem ser capazes de demonstrar a qualidade e validade dos dados obtidos através da medição de concentrações do medicamento ou biomarcador em

amostras biológicas.

Assim, a validação pode ser compreendida como um procedimento de confirmação, por ensaios e fornecimento de evidências objetivas, de que um método ou processo é adequado para a finalidade pretendida.

Conforme já mencionado, os métodos bioanalíticos são ensaios destinados a quantificação de analitos em matrizes biológicas. A quantificação de substâncias ativas e seus metabólitos em matrizes biológicas é necessária em diferentes etapas do desenvolvimento de medicamentos e subsidiam a avaliação quanto a requisitos de eficácia, segurança e qualidade destes produtos em decisões regulatórias de ensaios clínicos, registros e modificações pós-registro.

Desta forma, para avaliação técnica da performance de um medicamento é fundamental que os métodos bioanalíticos utilizados no desenvolvimento do produto tenham sido bem caracterizados, devidamente validados e documentados, a fim de garantir dados confiáveis que subsidiem as decisões regulatórias.

A normativa atualmente vigente de validação de métodos bioanalíticos, RDC nº 27, foi desenvolvida pela Anvisa em 2012, em torno das necessidades de realização de estudos de bioequivalência de medicamentos sintéticos, relacionadas à expansão da classe de medicamentos genéricos e da adequação de medicamentos similares, uma vez que muitos produtos dentro dessas categorias precisavam passar por testes de biodisponibilidade em humanos. Dessa forma, a norma de 2012 deu maior atenção aos métodos bioanalíticos cromatográficos, que são os procedimentos mais comuns para bioanálises de moléculas pequenas em plasma humano.

Atualmente com os biossimilares, a análise de moléculas grandes em estudos farmacocinéticos ganhou grande importância, sendo necessário a utilização de métodos bioanalíticos usando ensaios de ligação (*Ligand Binding Assays - LBAs*), que não são especificadamente descritos na RDC nº 27/2012.

Os ensaios de ligação (Ligand Binding Assay - LBA) são métodos para analisar um analito de interesse usando reagentes que se ligam especificamente ao analito. Nesse método o analito é detectado usando reagentes (anticorpos, receptores ou ligantes) marcados, por exemplo, com uma enzima, radioisótopo, entre outros. Diferentemente dos ensaios

cromatográficos, nos ensaios de ligação a resposta medida (reação antígeno-anticorpo) é indireta e resulta em uma medida de resposta geralmente não-linear.

Agências reguladoras de referência como FDA (EUA), EMA (Europa) e PMDA (Japão) possuem guias de validação de métodos bioanalíticos que abrangem métodos cromatográficos e métodos por LBA.

Certamente, a validação do método bioanalítico é crucial para o desenvolvimento, avaliação e aprovação de medicamentos. Garante que os métodos analíticos utilizados para medir o medicamento e seus metabólitos em amostras biológicas sejam exatos, precisos, sensíveis, específicos e confiáveis. As agências reguladoras devem estabelecer diretrizes sobre a condução e validação de métodos bioanalíticos.

As diretrizes para validação de métodos bioanalíticos, normalmente, abrangem vários aspectos, como desenvolvimento de métodos, calibração, controle de qualidade, estabilidade, seletividade, exatidão, precisão, recuperação, efeito de matriz e reprodutibilidade, incluindo critérios de aceitação e detalhes de transferência de métodos.

Nesta direção, a Anvisa publicou em 2017 uma orientação em formato de Perguntas e Respostas [\[2\]](#) descrevendo como os documentos para análise de estudos farmacocinéticos comparativos de produtos biológicos devem ser apresentados, visando prover uma adaptação da aplicação da norma vigente aos métodos por LBA. Entretanto, a Agência não possui até o momento, uma normativa específica descrevendo critérios técnicos para aceitação de quantificação utilizando esta metodologia, mesmo recebendo e fazendo avaliação de estudos onde tal metodologia tenha sido utilizada.

Conforme informado pelas áreas técnicas nos autos do processo, além desta diferença em termos de abrangência, há diferenças entre a norma nacional e diretrizes e orientações internacionais, também em relação aos ensaios necessários para a validação de métodos por cromatografia, causando obstáculos para o uso mútuo de dados bioanalíticos no desenvolvimento global de medicamentos.

Destacam, que esta falta de harmonização pode levar à realização de experimentos de validação sob vários critérios de aceitação, repetição de estudos semelhantes, o uso de animais adicionais em estudos toxicocinéticos, e tem o potencial de gerar

atrasos na submissão dos pedidos de registro dos medicamentos. Que tais diferenças, impõe aos patrocinadores dos estudos, que buscam aprovações globais, a necessidade de conciliar várias diretrizes/orientações em diferentes países, o que muitas vezes requer testes duplicados e desnecessários para atender requisitos variáveis.

Relatam ainda, que por vezes validações de métodos bioanalíticos são apresentados para análise regulatória seguindo outras diretrizes, mas, que por uma questão de atender a normativa da Anvisa não podem ser aceitas, mesmo quando aplicáveis tecnicamente.

**Visando enfrentar este problema regulatório está sendo proposto pelas Gerências-Gerais a edição de novo ato normativo, para revogação da RDC nº 27/2012, e incorporação das diretrizes do Guia do ICH[3] M10[4] que trata da validação de métodos bioanalíticos e análise das amostras do estudo e que aborda, entre outros assuntos, a validação de métodos bioanalíticos tanto cromatográficos como que empregam LBA.**

**Também está sendo proposta a alteração pontual da RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022, que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos, também para incorporação da referência ao Guia do ICH M10.**

Neste sentido, foi solicitada dispensa de análise de impacto regulatório (AIR) nos termos do art. 18, inciso V do art. 18 da Portaria nº 162, de 2021 (convergência a padrões internacionais), considerando tratar-se de internalização de Guia de foro de convergência regulatória ao qual a Anvisa é membro (ICH). Tal enquadramento foi ratificado pela ASREG por meio do Parecer Nº 29/2022/SEI/CPROR/ASREG/GADIP/ANVISA (2097272).

O Documento Conceitual (*Concept Paper*) do Guia M10 foi finalizado em 2016 com o objetivo de elaborar uma nova diretriz multidisciplinar a ser aplicada à validação de estudos bioanalíticos métodos e análises de amostras de estudo em estudos não clínicos e clínicos.

O Guia foi objeto Consulta Regional no Brasil, por 120 dias, conforme aprovação da Diretoria Colegiada da Anvisa na Reunião Ordinária Pública - ROP 10/2019, realizada em

09/04/2019 (Sei 0554291). Por meio do Edital de Chamamento nº 4, de 2019, foi publicado o documento para recebimento de contribuições (Sei 0554949).

O Guia final harmonizado do grupo de trabalho do Guia ICH M10, foi adotado pelo ICH em maio de 2022.

Para sua internalização as áreas estão propondo a publicação de uma RDC que irá dispor sobre as questões centrais relacionadas a validação de métodos bioanalíticos, substituindo a RDC nº 27/2012, e a publicação da versão em português do Guia ICH M10 como Guia da Anvisa.

A minuta de RDC foi elaborada com dispositivos que tratam dos requisitos gerais relacionados a validação de métodos bioanalíticos, trazendo em síntese:

- determinação de que todos os métodos bioanalíticos devem ser validados antes do seu estabelecimento;
- descrição dos elementos que devem ser contemplados em uma validação completa;
- aplicabilidade e elementos necessários para a validação parcial.

Os procedimentos e métodos para condução da validação estão dispostos em artigo que faz remissão a necessidade de atendimento ao Guia ICH M10 conforme se segue:

“Art. 9º As validações de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos devem seguir o Guia nº xx, de xx de xx de 2023, que trata da validação de métodos bioanalíticos e da análise de amostras de estudo (ICH M10 - Bioanalytical method validation and study sample analysis / ICH M10 - Validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo), e suas atualizações.

Parágrafo único. São permitidas abordagens alternativas às proposições dispostas no referido guia, desde que justificadas e compatíveis com a sustentação regulatória necessária relacionada ao caso concreto.”

Como medida transitória para implementação está sendo proposto a aceitabilidade dos estudos bioanalíticos cujas

análises de amostras de estudo tenham sido conduzidas conforme RDC nº 27, de 2012 **até o período de 180 (cento e oitenta) dias após a entrada em vigor desta Resolução. Contudo, lembro que o prazo de vigência deverá ser reavaliado e discutido após o resultado da Consulta Pública.**

**A proposta de revisão da RDC nº 27/2012 tal como descrita visa ajustar a regulamentação brasileira atualizando requisitos e orientações ao grande universo das bioanálises, que perpassa estudos clínicos e não clínicos em todas as fases de desenvolvimento de produtos e diferentes tipos de moléculas, metabólitos e matrizes.**

No contexto regulatório atual, onde o desenvolvimento de medicamentos biossimilares está cada vez maior e que nestes são utilizados, em sua maioria, métodos por LBA para a validação do método bioanalítico e a análise de amostras de estudos farmacocinéticos comparativos, temos que a revisão da RDC nº 27/2012 é iniciativa normativa relevante para atualização do arcabouço sanitário nacional. A necessidade de sua atualização, já havia sido identificada nos anos anteriores sendo este um tema migrado da Agenda Regulatória anterior, 2021-2023.

Além da atualização da RDC 27/2022 a proposta de RDC tal como editada, culminará na implementação do guia M10 na Anvisa, ação importante como membro integrante do ICH.

Além de constituir meta estabelecida para as Agências Reguladoras membros do ICH, a continuidade das etapas que levarão à incorporação desse guia pela Anvisa trará significativos ganhos à comunidade científica, uma vez que o mesmo estudo poderá ser submetido, sem prejuízo, a todas as Agências Reguladoras membro do ICH, evitando a realização desnecessária de diferentes estudos e submissão de voluntários à administração de medicamentos visando o registro de um mesmo produto.

Convém ressaltar que foi solicitada pelas áreas técnicas a dispensa de Consulta Pública (CP), com base na hipótese de esta se mostrar improdutiva, considerando a finalidade da participação social no processo decisório da Agência, bem como os princípios da eficiência, razoabilidade e proporcionalidade administrativas, conforme previsão no inciso II, art. 39 da Portaria nº 162, de 2021.

A solicitação se baseou no fato de o guia do ICH M10 já ter passado por consulta regional no país, concomitantemente a consulta do ICH, que é um mecanismo específico para receber contribuições nas propostas em discussão no fórum.

**Manifesto alinhamento à avaliação da unidade técnica, não obstante, visando conferir maior transparência e fortalecimento dos controles sociais do processo de construção normativa, entendendo pela submissão da proposta normativa para escrutínio público pelo período de 45 (quarenta) dias.**

Diante de todo o exposto, entende-se que a proposta se encontra fundamentada, justificada e convergente com as regulamentações internacionais, sendo ainda alinhada aos objetivos estratégicos desta Anvisa.

### 3. **Voto**

Pelo exposto, VOTO pela APROVAÇÃO proposta de Abertura de Processo Administrativo de Regulação, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR), e de **Consulta Pública, por 45 dias**, de Resolução de Diretoria Colegiada documento SEI nº 2858828 para dispor sobre a validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano, com a seguinte retificação:

Onde se lê:

Art. 9º As validações de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos seguir o Guia nº xx, de xx de xx de 2023, que trata da validação de métodos bioanalíticos e da análise de amostras de estudo (ICH M10 - Bioanalytical method validation and study sample analysis / ICH M10 - Validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo), e suas atualizações.

Leia-se:

Art. 9º As validações de métodos bioanalíticos



e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos **devem** seguir o Guia nº xx, de xx de xx de 2023, que trata da validação de métodos bioanalíticos e da análise de amostras de estudo (ICH M10 - Bioanalytical method validation and study sample analysis / ICH M10 - Validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo), e suas atualizações.

Este é o Voto que submeto à decisão por esta Diretoria Colegiada.

MEIRUZE SOUSA FREITAS

Diretora

Segunda Diretoria

---

[1] Parecer Nº 29/2022/SEI/CPROR/ASREG/GADIP/ANVISA (2097272)

[2] Perguntas e Respostas disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/bioequivalencia/perguntas-e-respostas-validacao-de-ensaios-de-ligacao-para-estudos-de-bioequivalencia-e-comparabilidade-farmacocinetica.pdf/view>

[3] *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH)

[4] ICH M10 - Bioanalytical method validation and study sample analysis.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 19/03/2024, às 15:58, 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](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 **2863984** e o código CRC **815A18A5**.

---

**Referência:** Processo nº  
25351.119765/2011-56

SEI nº 2863984