



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**www.anvisa.gov.br**

**Consulta Pública nº 1.245, de 20 de março de 2024**

**D.O.U de 25/03/2024**

**A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, III, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 19 de março de 2024, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre a validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário eletrônico específico, disponível no endereço: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/335465?lang=pt-BR>

§1º Com exceção dos dados pessoais informados pelos participantes, todas as contribuições recebidas são consideradas públicas e de livre acesso aos interessados, conforme previsto na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 e estarão disponíveis após o encerramento da consulta pública, em sua página específica, no campo “Documentos Relacionados”.

§2º Ao término do preenchimento e envio do formulário eletrônico será disponibilizado número de identificação do participante (ID) que poderá ser utilizado pelo usuário para localizar a sua própria contribuição, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Medicamentos, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

ANTONIO BARRA TORRES  
Diretor-Presidente

**ANEXO**  
**PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA**

Processo nº: 25351.119765/2011-56

Assunto: Proposta de Resolução da diretoria Colegiada que dispõe sobre a validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano

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).

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) e Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO)

Diretor Relator: Meiruze Sousa Freitas

**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

**MINUTA DE RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC**

**RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR  
EXTENSO] DE [ANO]**

Dispõe sobre a validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em **19 de março de 2024**, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

**CAPÍTULO I**

**DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS**

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre os critérios para a validação de métodos bioanalíticos utilizados para a quantificação de fármacos sintéticos e biológicos e seus metabólitos e sua aplicação na análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano.

Seção II

## Abrangência

Art. 2º Esta Resolução se aplica aos métodos bioanalíticos apresentados em submissões regulatórias de medicamentos utilizados para medir concentrações de fármacos sintéticos e biológicos e seus metabólitos em amostras biológicas obtidas em:

I - estudos toxicocinéticos não-clínicos,

II - estudos farmacocinéticos não-clínicos conduzidos como substitutos para estudos clínicos, e

III - todas as fases de ensaios clínicos, incluindo estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE).

Parágrafo único: A bioanálise de biomarcadores e métodos bioanalíticos usados para a avaliação de imunogenicidade não estão no escopo dessa resolução.

## Seção III

### Definições

Art. 3º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - Amostras do estudo: amostras de animais incluídos em estudos não-clínicos ou de indivíduos incluídos em estudos clínicos.

II - Analito: substância química específica que está sendo medida em uma matriz biológica, incluindo um fármaco intacto, uma biomolécula e moléculas relacionadas, seus derivados e metabólitos.

III - Curva de calibração: relação entre a resposta do instrumento e a concentração do analito nos padrões de calibração dentro de uma determinada faixa.

IV - Efeito matriz: alteração ou interferência direta ou indireta na resposta devida à presença de analitos não intencionais ou outras substâncias interferentes na amostra.

V - Efeito residual: aparecimento ou aumento do sinal do analito em uma amostra causado por resíduos provenientes de uma amostra anterior.

VI - Ensaio de ligação: método para analisar um analito de interesse usando reagentes marcados que se ligam especificamente ao analito.

VII - Especificidade: capacidade de um método analítico para detectar e diferenciar o analito de outras substâncias, incluindo substâncias estruturalmente semelhantes, metabólitos, isômeros, impurezas e fármacos concomitantes.

VIII - Estabilidade: medida da integridade de uma espécie química em uma determinada matriz sob condições específicas de armazenamento e uso em relação ao material de partida em determinados intervalos de tempo.

IX - Exatidão: o grau de proximidade do valor medido em relação ao valor nominal ou o valor verdadeiro conhecido.

X - Faixa de calibração: intervalo entre a maior e menor concentração do analito nos padrões de calibração, incluindo essas concentrações.

XI - Integridade da diluição: avaliação do procedimento de diluição da amostra para confirmar que o procedimento não afeta a concentração medida do analito.

XII - Matriz primária: matriz humana ou animal que representa uma população em que serão gerados dados de bioanálises fundamentais para a submissão de registro ou pós registro.

XIII - Método cromatográfico: técnica utilizada para separar, identificar e quantificar componentes individuais de uma amostra com base em suas características de interação com uma fase estacionária e uma fase móvel.

XIV - Método bioanalítico: método analítico utilizado na determinação quantitativa de analitos em matrizes biológicas.

XV - Paralelismo em diluição: demonstração de que a curva resposta da diluição em série da amostra é paralela à curva de calibração.

XVI - Precisão: proximidade de concordância entre uma série de medições.

XVII - Reprodutibilidade de reinjeção: extensão em que resultados consistentes são gerados quando injeções são repetidas

XVIII - Seletividade: capacidade de um método analítico para diferenciar e medir o analito na presença de substâncias interferentes na matriz biológica.

XIX - Validação: demonstração de que um método bioanalítico é adequado para o fim a que se destina.

XX - Validação completa: validação de todos os parâmetros que garantam a integridade do método quando aplicado à análise da amostra.

XXI - Validação parcial: validação baseada na avaliação de um conjunto de parâmetros selecionados dentre os parâmetros da validação completa.

## **CAPÍTULO II**

### **DAS DISPOSIÇÕES GERAIS**

Art. 4º A validação do método bioanalítico deve comprovar que este é adequado para a análise das amostras do estudo de forma a garantir a aceitabilidade do desempenho do ensaio e a confiabilidade dos resultados analíticos.

Art. 5º Antes de se estabelecer um método bioanalítico para a quantificação de um ou mais analitos de interesse em amostras de estudos clínicos e não clínicos deve ser realizada a validação do método.

§ 1º A validação completa do método bioanalítico deve ser realizada para o método a ser utilizado na matriz primária destinada a apoiar as submissões regulatórias.

§ 2º A extensão das validações para os métodos utilizados em matrizes adicionais deve ser definida conforme necessário.

Art. 6º Para métodos cromatográficos, a validação completa deve incluir os seguintes elementos: seletividade, especificidade, efeito matriz, curva de calibração (função de resposta), faixa de calibração (limite inferior de quantificação (LIQ) ao limite superior de quantificação (LSQ)), exatidão, precisão, efeito residual, integridade de diluição, reprodutibilidade de reinjeção, estabilidade em matriz biológica e estabilidade em solução.

Parágrafo único: A ausência de algum destes elementos deve ser justificada tecnicamente.

Art. 7º Para ensaios de ligação (LBA), a validação completa deve incluir os seguintes elementos: especificidade, seletividade, curva de calibração (função de resposta), faixa de calibração (LIQ a LSQ), exatidão, precisão, efeito residual, linearidade de diluição e estabilidade.

§ 1º Um estudo de paralelismo em diluição deve ser conduzido, quando aplicável.

§ 2º A ausência de algum dos elementos elencados no caput e § 1º deste artigo deve ser justificada tecnicamente.

Art. 8º Sempre que ocorrerem modificações no método bioanalítico já validado, deve ser realizada validação parcial ou completa, de acordo com a relevância da modificação.

Parágrafo único. Os itens em uma validação parcial devem ser determinados de acordo com a extensão e a natureza das mudanças feitas no método e justificados tecnicamente.

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.

### **CAPÍTULO III**

#### **DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS**

Art. 10 O art. 46 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022, passa a vigorar com a seguinte alteração:

"Art. 46. O método bioanalítico empregado para quantificação do fármaco em matriz biológica deve ser descrito detalhadamente, devendo ser seguido o Guia nº XX, de XX de de 2024, 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."

Art. 11 Revoga-se a RDC nº 27, de 17 de maio de 2012.

Parágrafo único. Para fins de submissões regulatórias serão aceitos 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.

Art. 12 Esta resolução entra em vigor em XX de XXXX de 2024. (Considerar regras dos incisos I e II, do art. 4º do Decreto 10.139, de 2019)

DIRETOR PRESIDENTE