

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE  
REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO  
UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS –  
PRODUTOS BIOLÓGICOS**

**Gerência Geral de Medicamentos - GGMed  
Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos  
e Produtos Biológicos – COPEC**



**MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE  
REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO  
UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS –  
PRODUTOS BIOLÓGICOS**

Este Manual visa orientar aos profissionais da área com informações de como aplicar a Resolução RDC/Anvisa nº 09 de 20 de fevereiro de 2015, contribuindo para o desenvolvimento de ações seguras, além de disponibilizar informações relevantes e atualizadas que podem melhor ser esclarecidas por meio do instrumento Manual.

O Manual não cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento da Legislação já existente.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

Copyright©2019 Anvisa

Copyright©2019 Colaborador

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

**Tiragem: 3ª edição**

### **Organização - Anvisa**

Gerência Geral de Medicamentos

### **Revisão Técnica – Anvisa**

Adriane Alves de Oliveira

André Luís Carvalho Santos Souza

Bruno de Paula Coutinho

Bruno Zago Franca Diniz

Cândida Luci Pessoa e Silva

Carla Abrahao Brichesi Caligaris

Carlos Augusto Martins Netto

Carolina Pingret Cintra

Christiane Santiago Maia

Claudio Nishizawa

Fanny Nascimento Moura Viana

Fernando Casseb Flosi

Flávia Regina Souza Sobral

Gláucia Pacheco Buffon

Kellen do Rocio Malaman

Leonardo Fabio Costa Filho

Miriam Motizuki Onishi

Ricardo Eccard da Silva

Sônia Costa e Silva

### **Diagramação e Revisão**

Editora Anvisa

### **Projeto Gráfico**

Editora Anvisa

#### **Ficha Catalográfica:**

Manual de Submissão dos Dados de Qualidade Referente aos Produtos sob Investigação  
Utilizados em Ensaios Clínicos – Produtos Biológicos / Brasília. Anvisa 2019

66 p.

DDCM; Dossiê do Medicamento Experimental; Produtos Biológicos; Ensaios Clínicos.



## SUMÁRIO

1. SIGLÁRIO.....	6
2. INTRODUÇÃO .....	6
3. BASE LEGAL .....	7
4. OBJETIVO .....	7
5. SUBSTÂNCIA ATIVA .....	7
5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS, ORGANOLÉPTICAS E BIOLÓGICAS.....	7
5.2 NOME E ENDEREÇO DO FABRICANTE .....	8
5.3 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO.....	8
5.4 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR IDENTIDADE, QUALIDADE E PUREZA.....	9
5.5 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE .....	10
6. MEDICAMENTO EXPERIMENTAL .....	11
6.1 LISTA DOS COMPONENTES ATIVOS E INATIVOS .....	11
6.2 COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA .....	11
6.3 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM .....	11
6.4 METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR A IDENTIDADE .....	12
6.5 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE QUE ASSEGUREM A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL NOS ENSAIOS CLÍNICOS PLANEJADOS .....	13
7. DESCRIÇÃO DO PLACEBO .....	14
7.1 COMPOSIÇÃO.....	14
7.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS .....	14
7.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO .....	14
7.4 CONTROLES ANALÍTICOS .....	15
8. MEDICAMENTO COMPARADOR MODIFICADO .....	15
9. CONTROLE DE TRANSMISSIBILIDADE DE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS (EET).....	15
10. MODELO DE RÓTULO(S) DO(S) PRODUTO(S) SOB INVESTIGAÇÃO .....	16
11. GLOSSÁRIO .....	18
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	20
13. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES.....	22



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

14. ANEXOS .....	62
ANEXO I - Documento de Esclarecimento aos Participantes .....	62
ANEXO II - Nome e endereço do fabricante .....	63
ANEXO III - Impurezas relacionadas à substância ativa .....	63
ANEXO IV - Lotes da substância ativa a serem utilizados na produção do medicamento experimental .....	63
ANEXO V - Validação de procedimentos analíticos.....	64
ANEXO VI - Resultados dos estudos de estabilidade .....	64
ANEXO VII - Lista dos componentes ativos e inativos.....	65
ANEXO VIII - Controle de qualidade .....	65
ANEXO IX - Lotes do medicamento experimental a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos .....	66
ANEXO X - Caracterização de impurezas.....	66



# MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

## 1. SIGLÁRIO

DCB - Denominação Comum Brasileira  
DCI - Denominação Comum Internacional  
DDCM - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos  
ORPC - Organização Representativa de Pesquisa Clínica  
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

## 2. INTRODUÇÃO

A publicação da regulamentação sobre Ensaio Clínico com medicamentos no Brasil traz a obrigatoriedade de submissão do Dossiê do Medicamento Experimental como parte do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM). Este manual tem como finalidade fornecer orientações para que o patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC submeta os dados de qualidade referente aos produtos biológicos sob investigação, que devem compor o Dossiê do Medicamento Experimental (documento VII, descrito no Art. 38 da RDC Nº 09 de 20 de fevereiro de 2015) de maneira adequada.

Trata-se de uma medida regulatória de caráter não vinculante adotada como complemento à legislação sanitária, com o propósito educativo de orientação relativa a rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos.

Este manual está aberto a contribuições, com processo de revisão recorrente. As sugestões recebidas serão avaliadas para subsidiar a revisão do manual e consequente publicação de nova versão, a cada atualização.

São produtos biológicos para fins deste manual:

- 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.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

V. anticorpos monoclonais;

VI. medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos.

### 3. BASE LEGAL

Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

### 4. OBJETIVO

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este manual tem por objetivo orientar e explicar de modo complementar, a submissão do Dossiê do Medicamento Experimental como parte do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM), conforme descrito no capítulo III da RDC nº 09/2015.

Recomendamos que a apresentação dos dados seja padronizada em termos de ordem e conteúdo para facilitar a avaliação.

### 5. SUBSTÂNCIA ATIVA

As informações referentes às substâncias ativas devem ser apresentadas apenas para os medicamentos experimentais.

#### 5.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS, ORGANOLÉPTICAS E BIOLÓGICAS

##### 5.1.1 Informações gerais e Caracterização da substância ativa:

A caracterização da substância ativa deve ser apresentada conforme descrito abaixo:

- a) Nomenclatura da substância ativa (Denominação Comum Brasileira, se houver, ou Denominação Comum Internacional – IUPAC) e sinônimos;
- b) Código da empresa ou Laboratório e Chemical Abstracts Service (CAS), se aplicável;
- c) Estrutura primária, secundária, terciária e quaternária e massa molecular relativa;
- d) Comparação das características físico-químicas, estruturais, biológicas, imunológicas, entre a molécula produzida e a molécula original, quando aplicável;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- e) Caracterização das formas resultantes de modificações pós-traducionais;
- f) Determinação da atividade biológica;
- g) Determinação do grau de pureza;
- h) Dados sobre agregados;
- i) Determinação das propriedades físico-químicas e imunoquímicas;
- j) Determinação das características organolépticas, se aplicável.

No caso de medicamentos biológicos "não novos" que tenham a pretensão de serem registrados pela via da comparabilidade conforme RDC Nº 55/2010, a caracterização acima deverá ser feita de forma comparativa com o produto biológico comparador, informando e justificando o número de lotes utilizados para cada produto.

### 5.2 NOME E ENDEREÇO DO FABRICANTE

#### 5.2.1 Fabricantes

O nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa devem ser apresentados na forma de tabela (Anexo II), conforme descrito abaixo:

- a) Nome, endereço e responsabilidade de cada empresa envolvida nas etapas de fabricação dos lotes do IFA da substância ativa utilizados na fabricação dos lotes do medicamento experimental a serem utilizados nos ensaios não clínicos e nas diferentes fases dos ensaios clínicos, incluindo empresas responsáveis pelo controle qualidade e pela realização de estudos de estabilidade.

### 5.3 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO

#### 5.3.1 Processo de fabricação e controles

- a) Fluxograma do processo de fabricação da substância ativa;
- b) Informação resumida de quais são as etapas críticas do processo de fabricação e respectivos parâmetros de controle em processo e limites de especificação, se aplicável.
- c) Identificação e justificativa das etapas críticas do processo de obtenção, se aplicável;
- d) Descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações, quando disponível;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- e) Documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), referente aos materiais de partida e reagentes, segundo as normas sanitárias vigentes;
- f) Procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;
- g) Lista de impurezas relacionadas à substância ativa e ao seu processo de obtenção, critérios de aceitação e respectivas justificativas, na forma de tabela (Anexo III);
- h) Avaliação crítica da toxicidade das impurezas, produtos de degradação e contaminantes, oriundos do processo de fabricação ou materiais de partida relevantes à substância ativa, quando aplicável;
- i) Justificativa para os limites de especificação não compendiais e breve discussão sobre potenciais impurezas mutagênicas, incluindo informações sobre a origem, estrutura, justificativa para os limites de especificação estabelecidos, de acordo com o Guia ICH M7;
- j) Histórico do desenvolvimento da substância ativa, apontando o tamanho de cada lote produzido e a finalidade de uso (estudos de estabilidade, estudos não-clínicos e clínicos).

A ausência de controle de solventes/catalisadores utilizados no processo de fabricação, deve ser justificada.

### **5.4 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR IDENTIDADE, QUALIDADE E PUREZA**

#### **5.4.1 Controle de qualidade**

- a) Informações dos lotes a serem utilizados na produção do medicamento experimental dos ensaios não clínicos e clínicos, incluindo número do lote, tamanho, data e local de fabricação e finalidade, na forma de tabela (Anexo IV).
- b) Descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, acompanhada dos respectivos limites de especificações com justificativa para a determinação destes;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- c) Certificado de análise do controle de qualidade dos lotes a serem utilizados na produção do medicamento experimental ou, na ausência deste documento, justificativa técnica.

### 5.4.2 Validação de Procedimentos Analíticos

- a) Apresentar, na forma de tabela (Anexo V), os parâmetros, os critérios de aceitação e os resultados da validação dos procedimentos analíticos utilizados, em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico. Pode ser apresentada justificativa técnica para a ausência da validação ou utilização de abordagem alternativa de validação do método, baseada em referências científicas reconhecidas.

## 5.5 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Os estudos de estabilidade com a substância ativa devem ser conduzidos a fim de garantir a estabilidade durante o período de estocagem pretendido. Tais estudos devem avaliar a estabilidade da substância ativa sob as condições de estocagem propostas. Adicionalmente, os estudos de estabilidade acelerado e testes de estresse podem ajudar a compreender o perfil de degradação da substância ativa.

Dessa forma, apresentar:

- a) Protocolo de estudos de estabilidade
- b) Tabela (Anexo VI) com os resultados de estudos de estabilidade, de acordo com a legislação vigente no país. As condições de temperatura e umidade utilizadas nesses estudos serão determinadas de acordo com a zona climática da região na qual o fabricante da substância ativa se encontra.
- c) Tabela (Anexo VI, com as adaptações necessárias), contendo o resumo dos resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnico-científica para a sua ausência;
- d) Condições de estocagem e período de reteste;
- e) Descrição dos materiais de embalagem primária e potenciais interações com a substância ativa.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

### 6. MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

A documentação a ser apresentada referente ao medicamento experimental está listada abaixo:

#### 6.1 LISTA DOS COMPONENTES ATIVOS E INATIVOS

- Lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no produto acabado na forma de tabela (Anexo VII).

#### 6.2 COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA

- a) Composição quantitativa 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, indicando as unidades de medidas utilizadas (Anexo VII);
- b) Discussão sobre o desenvolvimento da forma farmacêutica, da formulação e sobre os estudos de compatibilidade com diluentes/recipientes ou dispositivos médicos, se aplicável.

#### 6.3 DESCRIÇÃO GERAL DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DA EMBALAGEM

##### 6.3.1 Informações gerais

- a) Nome e endereço de todos os fabricantes do produto biológico intermediário, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante (Anexo II);
- b) Forma farmacêutica e apresentação;
- c) Descrição do método de preparo para produtos que devam ser reconstituídos ou diluídos antes do uso.

##### 6.3.2 Processo de Fabricação e Controles

- a) Fluxograma do processo de fabricação, incluindo procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- b) Informação resumida dos testes de controle em processo e respectivos critérios de aceitação;
- c) Lista de equipamentos utilizados e respectivas capacidades de trabalho;
- d) Histórico do desenvolvimento do produto, apontando o tamanho de cada lote produzido e a finalidade de uso (estudo de estabilidade, estudos não-clínicos e clínicos);
- e) Descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção durante o desenvolvimento do produto biológico, se aplicável.

### 6.3.3 Embalagem

- a) Especificação técnica da embalagem primária;
- b) Avaliação da possível interação entre o produto biológico e embalagem primária, se aplicável.

## 6.4 METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR A IDENTIDADE

### 6.4.1 Controle de qualidade

- a) Informações dos lotes a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, incluindo número do lote, tamanho, data e local de fabricação, na forma de tabela (Anexo IX).
- b) Descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, acompanhada dos respectivos limites de especificação e procedimentos analíticos, na forma de tabela (Anexo VIII);
- c) Certificados de análise de lotes representativos utilizados nos ensaios clínicos

### 6.4.2 Validação de Procedimentos Analíticos

- a) Tabela (Anexo V) contendo os parâmetros, os critérios de aceitação e os resultados disponíveis da validação dos procedimentos analíticos utilizados, em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico. Pode ser apresentada justificativa técnica para ausência da validação ou



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

a utilização de abordagem alternativa de validação do método, baseada em referências científicas reconhecidas.

### 6.4.3 Caracterização de impurezas

- a) Tabela (Anexo X) contendo informações sobre a caracterização de impurezas, limites de especificação;
- b) Justificativa para os critérios de aceitação não compendiais e breve discussão sobre potenciais impurezas mutagênicas, incluindo informações sobre a origem, estrutura, justificativa para os limites estabelecidos, de acordo com o Guia ICH M7;
- c) A ausência de controle de rotina para solventes/catalisadores utilizados no processo de fabricação deve ser justificada.

## 6.5 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE QUE ASSEGUREM A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL NOS ENSAIOS CLÍNICOS PLANEJADOS

### 6.5.1 Resumo dos estudos de estabilidade e conclusões

- a) Protocolo dos estudos de estabilidade;
- b) Tabela (Anexo VI) contendo o resumo dos estudos de estabilidade;
- c) Descrição sucinta sobre os materiais da embalagem, incluindo especificações, tamanho e/ou volume utilizado, e potenciais interações com a formulação;

Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos de acordo com os requisitos preconizados na legislação específica vigente, em lotes representativos do medicamento experimental.

A definição do prazo de validade do medicamento experimental deve levar em consideração os dados de estabilidade tanto da substância ativa e como dos dados de estabilidade disponíveis do medicamento experimental. Os estudos de estabilidade podem ser conduzidos paralelamente aos ensaios clínicos. Estudos de estabilidade realizados utilizando-se modelos reduzidos, como agrupamento e matrização serão aceitos desde que sejam conduzidos de acordo com o Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos, disponível no endereço eletrônico: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano\\_estudo\\_2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf), e que todas as variações previstas venham a fazer parte do DDCM.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

Os resultados dos estudos de estabilidade devem garantir que o medicamento experimental estará dentro das especificações de qualidade durante o período de utilização nos ensaios clínicos planejados.

Para os ensaios clínicos onde houver dispensação de medicamento para o participante de pesquisa para uso domiciliar, adicionalmente aos dados de estabilidade já disponíveis, deverá ser apresentado:

- Resultados de estudo de estabilidade de longa duração em zona IVb  
ou
- Resultados de estudo de estabilidade acelerado  
ou
- Instrução aos participantes do ensaio clínico reforçando os cuidados de conservação do medicamento experimental. Pode ser seguido o modelo descrito no Anexo I.

Para os casos de medicamentos experimentais de uso em múltiplas doses após reconstituição, diluição ou mistura, devem ser apresentados os dados de estudo de estabilidade em uso. Para medicamentos experimentais diluídos ou reconstituídos imediatamente antes do uso não há necessidade da apresentação do estudo de estabilidade em uso.

## 7. DESCRIÇÃO DO PLACEBO

### 7.1 COMPOSIÇÃO

- a) Lista de todos os componentes do placebo e suas respectivas funções (Anexo VII).

### 7.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

- a) Descrição das características organolépticas do placebo e informação sobre como possíveis diferenças entre placebo e medicamento experimental foram equacionadas para manter o mascaramento.

### 7.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO

- a) Fluxograma do processo de fabricação;
- b) Informação resumida de quais são os controles em processo e critérios de aceitação.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

Nos casos em que o processo de fabricação e embalagem for o mesmo do medicamento experimental, conduzido por fabricante e linha de produção idênticos, pode ser enviada justificativa para a ausência dos documentos citados nesse item.

### 7.4 CONTROLES ANALÍTICOS

- a) Descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes de placebo a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, acompanhada dos respectivos limites de especificação e procedimentos analíticos, na forma de tabela (Anexo VIII). Devem ser incluídos os testes que possibilitem diferenciar o placebo de seu respectivo medicamento experimental;
- b) Justificativa técnica sobre o prazo de validade do placebo. Nos casos em que haja suspeita de que possam ocorrer alterações nas características físicas ou de degradação, devem ser apresentados resultados de estudos de estabilidade, respeitando as devidas particularidades do placebo.

### 8. MEDICAMENTO COMPARADOR MODIFICADO

- a) Lista de todos os componentes do Medicamento Comparador Modificado, na forma de tabela (Anexo VII);
- b) Descrição das modificações realizadas;
- c) Avaliação do impacto das modificações em todos os parâmetros relevantes para a função, estabilidade, eficácia e segurança do medicamento. Deve ser comprovado que não houve alteração desses parâmetros ou apresentada justificativa técnica que subsidie as modificações propostas.

### 9. CONTROLE DE TRANSMISSIBILIDADE DE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS (EET)

- a) Documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes, se aplicável.



## 10. MODELO DE RÓTULO(S) DO(S) PRODUTO(S) SOB INVESTIGAÇÃO

As seguintes informações devem ser incluídas nos modelos de rótulos, a menos que sua ausência possa ser justificada, como, por exemplo, o uso de um sistema de randomização eletrônica:

- I. nome, endereço e número de telefone do patrocinador, organização da pesquisa contratada ou investigador (o principal contato para informações sobre o produto, ensaio clínico e emergências);
- II. apresentação, via de administração, posologia e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e a concentração /potência;
- III. o lote e/ou número de código para identificar o conteúdo e a operação de embalagem;
- IV. um código de referência de teste que permita a identificação do ensaio, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar;
- V. o número de identificação do sujeito/número de tratamento e sempre que for pertinente, o número da visita;
- VI. o nome do investigador (se não estiver incluído nas informações dos incisos I ou IV);
- VII. instruções de uso (pode ser feita referência a uma bula ou outro documento explicativo destinado ao participante do ensaio ou à pessoa que administra o produto);
- VIII. “Apenas para uso em ensaio clínicos” ou texto similar;
- IX. as condições de armazenamento;
- X. período de uso (data limite de uso, data de validade ou data de re-teste, conforme aplicável), considerando, minimamente, o formato mês/ano, e de uma forma que evite qualquer ambiguidade; e
- XI. “manter fora do alcance das crianças”, exceto quando o produto for para uso em ensaios em que o produto não é levado para casa pelo participante.

As informações elencadas acima devem constar na embalagem primária e na embalagem secundária.



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

As informações devem estar no idioma do país onde ocorre o ensaio clínico, no entanto outros idiomas podem ser incluídos.

O endereço e número de telefone do contato principal para informações sobre o produto, ensaio clínico e para a quebra de emergência da descaracterização não precisam aparecer no rótulo quando o sujeito tiver recebido uma bula ou cartão que fornece estes detalhes e lhe foi passada a instrução para que mantenha este contato em sua posse em todos os momentos

Quando o medicamento for fornecido ao participante do ensaio ou à pessoa que o administra dentro de uma embalagem primária juntamente com a embalagem secundária e, a embalagem secundária contiver os dados listados acima, as seguintes informações devem ser incluídas na identificação da embalagem primária:

- I. nome do patrocinador, organização representativa da pesquisa clínica contratada ou investigador;
- II. apresentação, via de administração, posologia e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e concentração/potência;
- III. lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;
- IV. um código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar; e
- V. o número de identificação do participante do estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.

A descrição da via de administração que trata o inciso II pode ser excluída para formas farmacêuticas sólidas orais.

Se a embalagem primária for um blíster ou unidades pequenas, tais como ampolas, nas quais as informações exigidas não possam ser expostas, deve ser fornecida uma embalagem exterior que apresente um rótulo com essas informações, contudo, o recipiente primário deve conter os seguintes itens:

- I. nome do patrocinador, organização representativa da pesquisa clínica contratada ou investigador;
- II. via de administração, quantidade de unidades de dosagem e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e concentração/potência;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- III. lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;
- IV. um código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar; e
- V. o número de identificação da pessoa em estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.

A descrição da via de administração que trata o inciso II acima pode ser excluída para formas farmacêuticas sólidas orais.

Símbolos ou pictogramas podem ser utilizados para esclarecer certas informações de rotulagem.

Informações adicionais, avisos e/ou instruções de manuseio podem ser exibidos.

Se for necessário alterar a data de validade, deve ser afixado um rótulo adicional ao medicamento experimental. O rótulo adicional deve indicar a nova data de validade e repetir o número do lote. O rótulo adicional pode ser sobreposto à data de validade antiga, mas não pode ser sobreposto ao número do lote original por razões de controle de qualidade. Esta operação deve ser realizada em um local de fabricação devidamente autorizado. Excepcionalmente, desde que devidamente justificado, a operação pode ser realizada em local autorizado pelo patrocinador do ensaio clínico, por farmacêutico ou outro profissional de saúde autorizado. A operação deve ser realizada de acordo com os princípios de BPF, procedimentos operacionais padrão e específicos e sob contrato, se aplicável, e deve ser verificada por uma segunda pessoa. Essa rotulagem adicional deve ser documentada adequadamente na documentação do ensaio e nos registros do lote.

### 11. GLOSSÁRIO

I - Adjuvante: agente que auxilia ou aumenta a ação do princípio ativo (sinergismo) ou que afeta a sua absorção, seu mecanismo de ação, seu metabolismo ou sua excreção (farmacocinética), visando melhorar o efeito do medicamento;

II - Agente adventício: microrganismos contaminantes da cultura de célula ou do material de partida, incluindo bactéria, fungo, micoplasma/spiroplasma, micobactéria, riquetsias, protozoários, parasitas, encefalopatia espongiforme transmissível e viroses que acidentalmente podem ter sido introduzidas no processo de produção de um produto biológico;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

III - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) – compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto;

IV - Dossiê do Medicamento Experimental – compilado de documentos a ser submetido à Anvisa como parte do DDCM, que deve conter informações sobre a substância ativa, medicamento experimental, placebo, medicamento comparador, controle de transmissibilidade de encefalopatias espongiformes transmissíveis, rótulo(s) e análise crítica de estudos não clínicos e clínicos;

V - Ensaio clínico - pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

VI - Investigador-Patrocinador - pessoa física responsável pela condução e coordenação de ensaios clínicos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente, desenvolvidos com recursos financeiros e materiais próprios do investigador, de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, de entidades privadas e outras entidades sem fins lucrativos;

VII - Medicamento comparador: medicamento ou placebo utilizado como referência em um ensaio clínico;

IX - Medicamento experimental - produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro;

X - Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) - toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, que assuma parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador;

XI - Patrocinador - pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico;

XII - Placebo – formulação sem efeito farmacológico, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de mascaramento ou de ser comparador;

XIII - Produto biológico a granel: é o 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;



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

XIV - 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;

XV - Produto biológico em sua embalagem primária: é o 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;

XVI - Produto biológico intermediário: é o produto farmacêutico, de origem biológica, parcialmente processado, que será submetido às subseqüentes etapas de fabricação, antes de se tornar um produto a granel;

XVII - Produto biológico terminado: é o produto farmacêutico, de origem biológica, que tenha completado todas as fases de produção, incluindo o processo de rotulagem e embalagem;

XVIII - Produto sob investigação: medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico;

XIX - Substância ativa: é a substância com efeito farmacológico para a atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico.

## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 37, de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 08 de julho de 2009.
2. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União, 23 de dezembro de 2009.
3. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União de 17 de dezembro de 2010.
4. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 22 de maio de 2012.
5. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 50, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

- de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União de 15 de maio de 2013.
6. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano\\_estudo\\_2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf) Acesso em: 20 de fevereiro de 2015.
  7. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 03 de março de 2015.
  8. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 25 de julho de 2017.
  9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. CHMP/QWP/185401/2004 final. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf). Acesso em 10 de set. 2014.
  10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on strategies to identify and mitigate risk for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002988.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf) Acesso em 03 de set. 2014.
  11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials. EMA/CHMP/BWP/534898/2008. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012-05\\_quality\\_for\\_biological.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012-05_quality_for_biological.pdf).
  12. EUROPEAN COMMISSION. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal products for human and veterinary use. Annex 13 Investigational Medicinal Products. ENTR/F/2/AM/an D(2010)3374 Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009\\_06\\_annex13.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf) Acesso em 15 de set. 2014.
  13. EUROPEAN COMMISSION. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 10 - Guidance documents applying to clinical trials investigational



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

medicinal products (IMPs) and ‘non investigational medicinal products’ (NIMPs). Rev.1, March 2011. SANCO/C/8/SF/cg/a.5.001(2011)332855 Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/imp\\_03-2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/imp_03-2011.pdf) Acesso em 10 de set. 2014.

14. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070551.pdf> Acesso em 15 de set. de 2014.
15. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Mar. 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070567.pdf> Acesso em 15 de set. 2014.

### 13. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Versão	Alterações realizadas	Explicação e Justificativa
1ª Edição	---	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusão do título <b>11. Histórico de Alterações</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserção de tabela comparativa das redações entre versões para um acompanhamento mais transparente das atualizações realizadas.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Novo item 5.2.1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Junção das seções 2.1.1 e 2.1.2 para simplificação, com incorporação dos itens relevantes na nova redação.</li> <li>• Esclarecimento de quais são as comparações esperadas entre a molécula produzida e a molécula original.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.2.2, item “g” – <del>Avaliação crítica da toxicidade</del> – Identificação, qualificação e quantificação dos contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação da substância ativa, quando aplicável</li> <li>• 5.2.2, item “i” - Histórico do desenvolvimento da substância ativa, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudos de estabilidade, estudos <del>pré</del>-clínicos e clínicos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substituição para esclarecer o entendimento da área e para alinhar com requisitos internacionais.</li> <li>• Substituição para adequação à terminologia.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Novo Item 5.3 – Tabela contendo os resultados disponíveis da validação dos métodos analíticos em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.</li> <li>• Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser confirmada. Os limites de aceitação e os parâmetros a serem utilizados na validação dos métodos analíticos devem ser apresentados em uma tabela. Para os estudos de fase II e III, os métodos analíticos aplicados aos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclarecimento sobre quais resultados de validação devem ser apresentados de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>produtos sob investigação devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com a legislação em vigor, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico, ou deve ser apresentada justificativa técnica para a utilização de abordagem alternativa, baseada em referências científicas reconhecidas.</p>	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>5.4, caput - <del>Entretanto</del> Adicionalmente, os estudos de estabilidade acelerado e em condições de estresse podem ajudar a compreender o perfil de degradação do produto.</li> <li>item “b” - Resultados dos estudos de estabilidade da substância ativa, caso seja armazenada, de acordo com a RDC Nº 50/2011, <del>justificando suas respectivas particularidades.</del> A temperatura utilizada nesses estudos será determinada pela zona climática na qual o fabricante se encontra.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reescrita do texto para correto entendimento da frase.</li> <li>Para alinhamento aos requisitos da RDC 50/2011.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.1 - Lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no produto acabado, <del>como tampões e meios de cultura;</del></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Após contribuições, os exemplos foram removidos para não restringir as informações solicitadas no item.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.1, item “d” - Histórico do desenvolvimento do produto,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substituição para adequação à terminologia.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudos de estabilidade, estudos <del>pré</del> não-clínicos e clínicos)	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.2.2, item “e” – <del>Relatório de validação</del> <del>Testes e critérios de aceitação</del> das etapas críticas do processo de fabricação, <del>quando disponível</del>;</li> <li>Item “f” - Descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações, <del>quando disponível</del>;</li> <li>Item “h” - <del>Identificação, qualificação e quantificação dos</del> <del>Avaliação crítica da toxicidade dos</del> contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação do medicamento experimental, quando aplicável;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simplificação para alinhamento aos requisitos internacionais.</li> <li>As informações do item devem ser sempre apresentadas, ainda que não sejam as definitivas.</li> <li>Substituição para esclarecer o entendimento da área e para alinhar com requisitos internacionais.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.3, item “c” - Descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com <del>a substância ativa e princípio ativo</del>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correção de terminologia.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antigo 6.3.2.1 (agora 6.3.3.1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correção da numeração.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.3.1, caput e Item a</li> <li>Para os excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração ou excipientes não descritos nas farmacopeias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simplificação para melhor entendimento do texto.</li> <li>Remoção do requisito de validação de parâmetros de novos excipientes dada a possibilidade</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>elencadas pela RDC <del>Nº37/de 06 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras</del>, além das informações <del>do item acima</del> 3.3.3, informar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a. Testes de identificação, testes de pureza (incluindo limites para impurezas totais e individuais), teor ou ensaios limites e <del>respectiva tabela contendo o resumo dos testes de validação dos parâmetros</del> e outros testes relevantes, <del>bem como as respectivas especificações</del>;</li> </ul>	<p>desta não estar concluída durante o desenvolvimento clínico.</p>
<p>2ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antigo 6.3.2.2 (agora 6.3.3.2) - Todos os <del>materiais excipientes</del> de origem humana ou animal utilizados no processo de fabricação <del>tanto da substância ativa, como do medicamento experimental, ou materiais que entrem em contato com esses durante o processo de fabricação,</del> devem ser identificados.</li> <li>• Além disso, devem ser submetidas informações sobre a avaliação da segurança dos agentes adventícios (como fontes, especificações e descrição dos testes realizados) e potencial contaminação <del>viral</del>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Correção da numeração.</li> <li>• Simplificação do texto pelo entendimento de que se trata apenas do medicamento experimental.</li> <li>• Maior abrangência do conceito de contaminação.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Item 6.4, item “e” - <a href="#">Tabela contendo os resultados disponíveis da validação dos métodos analíticos em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.</a></li> <li>• Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser confirmada. Os limites de aceitação e os parâmetros a serem utilizados na validação dos métodos analíticos devem ser apresentados em uma tabela.</li> <li>• Para os estudos de fase II e III, os métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com a legislação em vigor, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico, ou deve ser apresentada justificativa técnica para a utilização de abordagem alternativa, baseada em referências científicas reconhecidas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclarecimento sobre quais resultados de validação devem ser apresentados de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.</li> </ul>
-----------	---	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Item 6.5 - Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com lotes representativos e seus resultados resumidos em uma tabela acompanhada da justificativa técnica do prazo de validade proposto para o medicamento experimental.</li> </ul> <p><b>Apenas para medicamentos experimentais de armazenamento em temperatura ambiente:</b></p> <p>Para os ensaios clínicos Fase III onde houver dispensação de medicamento para o participante de pesquisa para uso domiciliar, adicionalmente aos dados de estabilidade já disponíveis, deverá ser apresentado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultados de estudo de estabilidade de longa duração em zona IVb</li> <li>ou</li> <li>• Resultados de estudo de estabilidade acelerado</li> <li>ou</li> <li>• Instrução aos participantes do ensaio clínico reforçando os cuidados de conservação do</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusão de parágrafo para garantir a qualidade do produto em uso domiciliar ou instrução reforçando os cuidados de conservação, considerando que no período de desenvolvimento do produto é possível que os estudos na zona IVb ainda estejam em andamento.</li> </ul>
-----------	---	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>medicamento experimental. Pode ser seguido o modelo em anexo.</p>	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>7.2 - Descrição de como as possíveis diferenças <del>organelépticas</del> entre o placebo e o medicamento experimental foram mascaradas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reescrita do texto para maior abrangência das possíveis diferenças.</li> </ul>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>7.4 Item “b” - Justificativa técnica do prazo de validade do placebo, <del>exceto Nos em</del> casos em que haja suspeita de que possam ocorrer alterações nas características físicas ou de degradação. <del>Nesse case</del>, devem ser apresentados resultados de estudo de estabilidade <del>próprios do placebo</del>, <del>respeitando as devidas particularidades do placebo</del>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correção da numeração</li> <li>Nova redação para melhor clareza textual.</li> </ul>
3ª Edição	<p>Capa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alteração de <del>2º Edição 2017</del> para <del>3ª Edição 2019</del>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atualização da edição.</li> </ul>
3ª Edição	<p>Contra capa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alteração de <del>“Copyright©2017”</del> para “Copyright©2019”.</li> <li>Alteração de <del>“Tiragem: 2º edição”</del> para “Tiragem: 3º edição”.</li> <li>Atualização de nomes dos membros da equipe Anvisa que participaram da revisão técnica do manual.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atualização da edição.</li> </ul>



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS  
SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS –  
PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atualização da Ficha Catalográfica de <del>24p</del> para 66p.</li> </ul>	
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.1.1 - A caracterização da substância ativa deve ser apresentada <del>de acordo com a RDC Nº 55/2010</del>, conforme descrito abaixo:</li> <li>• 5.1.1 item “a” - Nomenclatura da substância ativa (<b>Denominação Comum Brasileira, se houver, ou Denominação Comum Internacional – IUPAC</b>) e sinônimos</li> <li>• 5.1.1 item “b” - <b>Código da empresa ou Laboratório e Chemical Abstracts Service (CAS), se aplicável;</b></li> <li>• 5.1.1 item “c” - <b>Estrutura primária, secundária, terciária e quaternária e massa molecular relativa;</b></li> <li>• 5.1.1 item “g” - <del>Descrição e justificativa para modificações realizadas na molécula pós-cultivo, quando aplicável;</del></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirada do termo “de acordo com a RDC 55/2010” para não deixar o manual vinculado a uma outra RDC da Anvisa.</li> <li>• Incluído maior detalhamento sobre como deve ser apresentada a nomenclatura da substância ativa.</li> <li>• Inclusão de novo item para melhor caracterização da substância ativa.</li> <li>• Junção dos itens “b”, “c” e “d” da 2ª edição em um único item “c” na 3ª edição.</li> <li>• Retirada da necessidade de se apresentar informações sobre os sítios de modificações pós-traducionais.</li> <li>• Excluída a necessidade de apresentar informações sobre modificações na molécula pós-cultivo.</li> </ul>
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.2 <del>MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO</del></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração do título do item e reformulação das informações solicitadas.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p><del>O processo de fabricação, descrito como método geral de obtenção da substância ativa, está de acordo com a RDC Nº 55/2010, conforme descrito abaixo:</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>• 5.2.1 Informações gerais</del> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>a) Nome e endereço do fabricante da substância ativa utilizada na fabricação dos lotes do medicamento experimental;</del></li> </ul> </li> <li>• 5.2 NOME E ENDEREÇO DO FABRICANTE           <p>O nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa devem ser apresentados na forma de tabela (Anexo II), conforme descrito abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Nome, endereço e responsabilidade de cada empresa envolvida nas etapas de fabricação dos lotes da substância ativa utilizados na fabricação dos lotes do medicamento experimental a serem utilizados nos ensaios não clínicos e nas diferentes fases dos ensaios clínicos, incluindo empresas responsáveis pelo controle qualidade e pela realização de estudos de estabilidade.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atualização das informações que são solicitadas sobre os fabricantes das substâncias ativas.</li> </ul>
--	---	--



MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.3 <del>METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS</del></li> <li>5.3 MÉTODO GERAL DE OBTENÇÃO</li> <li>5.3.1 Processo de fabricação e controles</li> <li>• 5.3.1 - Item “a” - a) Fluxograma do processo de fabricação do IFA da substância ativa;</li> <li>• <del>5.3.1 - Item “b” - b) Lista dos principais equipamentos utilizados na fabricação;</del></li> <li>• <del>5.3.1 - Item “c” - c) Descrição das etapas de fabricação da substância ativa;</del></li> <li>• 5.3.1 item “b” - b) Informação resumida de quais são as etapas críticas do processo de fabricação e respectivos parâmetros de controle em processo e limites de especificação, se aplicável.</li> <li>• 5.3.1 item “c” - Identificação e justificativa das etapas críticas do processo de obtenção, se aplicável;</li> <li>• 5.3.1 item “e” – e) Documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), referente aos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração do título do item e reformulação das informações solicitadas.</li> <li>• Esclarecimento de que o processo de fabricação deve ser apresentado na forma de fluxograma.</li> <li>• Retirada da necessidade de se apresentar esta informação.</li> <li>• Retirada da necessidade de se apresentar esta informação.</li> <li>• Inclusão da necessidade de se apresentar informação sobre as etapas críticas do processo de fabricação e seus controles em processo.</li> <li>• Adição do termo, pois entende-se que eventualmente o processo pode não apresentar etapas críticas.</li> <li>• Inclusão deste item pois entende-se que o controle de EET é uma etapa de controle na fabricação da substância ativa.</li> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre as impurezas geradas no processo de fabricação da substância ativa.</li> </ul>
------------------	---	---



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

<p>materiais de partida e reagentes, segundo as normas sanitárias vigentes;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.3.1 item “g” - <del>g) Identificação, qualificação e quantificação dos contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação da substância ativa, quando aplicável;</del></li> <li>• 5.3.1 item “g” - g) Lista de impurezas relacionadas à substância ativa e ao seu processo de obtenção, critérios de aceitação e respectivas justificativas, na forma de tabela (Anexo III);</li> <li>• 5.3.1 item “h” - <del>h) Tamanho mínimo e máximo dos lotes produzidos;</del></li> <li>• 5.3.1 item “h” – h) Avaliação crítica da toxicidade das impurezas, produtos de degradação e contaminantes, oriundos do processo de fabricação ou materiais de partida relevantes à ao IFA, quando aplicável;</li> <li>• 5.3.1 item “i” – i) Justificativa para os limites de especificação não compendiais e breve discussão sobre potenciais impurezas mutagênicas, incluindo informações sobre a origem, estrutura, justificativa para os limites de especificação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre as impurezas geradas no processo de fabricação da substância ativa.</li> <li>• Retirada da necessidade de se apresentar esta informação.</li> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre as impurezas geradas no processo de fabricação da substância ativa.</li> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre as impurezas geradas no processo de fabricação da substância ativa.</li> </ul>
--	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	estabelecidos, de acordo com o Guia ICH M7;	
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>5.3 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS</del></li> <li>5.4 METODOLOGIA ANALÍTICA VALIDADA E LIMITES ACEITÁVEIS PARA GARANTIR IDENTIDADE, QUALIDADE E PUREZA</li> <li>• 5.4.1 Controle de qualidade</li> <li>• 5.3 item “a” – <del>a) Breve descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes da substância ativa, acompanhada das respectivas especificações com justificativa para a determinação destas;</del></li> <li>• 5.4.1 item “a” – a) Informações dos lotes a serem utilizados na produção do medicamento experimental dos ensaios não clínicos e clínicos, incluindo número do lote, tamanho, data e local de fabricação e finalidade, na forma de tabela (Anexo IV).</li> <li>• 5.3 item “b”- <del>b) Descrição dos padrões de referência utilizados;</del></li> <li>• 5.3 item “c” – <del>c) Breve descrição das avaliações dos perfis de impureza e contaminantes;</del></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração do título do item e reformulação das informações solicitadas.</li> <li>• Inclusão deste sub-item para melhor separação das informações solicitadas.</li> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre os controles de qualidade realizados no processo de fabricação da substância ativa.</li> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre os controles de qualidade realizados no processo de fabricação da substância ativa.</li> <li>• Retirada da necessidade de se apresentar esta informação.</li> <li>• Todas as informações relacionadas às impurezas foram agrupadas no item 5.3.1 do manual 3ª edição.</li> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre os controles de qualidade realizados no processo de fabricação da substância ativa.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.4.1 item “b” – b) <i>Descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, acompanhada dos respectivos limites de especificações com justificativa para a determinação destes;</i></li> <li>• 5.3 item “e”- e) <i>Tabela contendo os resultados disponíveis da validação dos métodos analíticos em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>–<i>Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser confirmada. Os limites de aceitação e os parâmetros a serem utilizados na validação dos métodos analíticos devem ser apresentados em uma tabela.</i></li> <li>–<i>Para os estudos de fase II e III, os métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com a legislação em vigor, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico, ou deve ser apresentada justificativa</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre a validação dos procedimentos analíticos realizados no processo de fabricação da substância ativa.</li> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre a validação dos procedimentos analíticos realizados no processo de fabricação da substância ativa.</li> </ul>
--	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p><del>técnica para a utilização de abordagem alternativa, baseada em referências científicas reconhecidas.</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.4.2 Validação de Procedimentos Analíticos           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentar, na forma de tabela (Anexo V), os parâmetros, os critérios de aceitação e os resultados da validação dos procedimentos analíticos utilizados, em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico. Pode ser apresentada justificativa técnica para a ausência da validação ou utilização de abordagem alternativa de validação do método, baseada em referências científicas reconhecidas.</li> </ul> </li> </ul>	
<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>5.4</del> 5.5 RESULTADOS DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE</li> </ul> <p>Os estudos de estabilidade com a substância ativa devem ser conduzidos a fim de garantir a estabilidade durante o período de</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração da numeração do item.</li> <li>• Correção de terminologia.</li> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre estudos de estabilidade realizados com a substância ativa.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>estocagem pretendido. Tais estudos devem avaliar a estabilidade da substância ativa sob as condições de estocagem propostas. Adicionalmente, os estudos de estabilidade acelerado e em condições de estresse podem ajudar a compreender o perfil de degradação <del>do produto</del> <b>da substância ativa</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.4 itens “a” a “d” - <del>a) Descrição e especificação dos materiais de embalagem;</del>  <del>b) Resultados dos estudos de estabilidade da substância ativa, caso seja armazenada, de acordo com a RDC Nº 50/2011. A temperatura utilizada nesses estudos será determinada pela zona climática na qual o fabricante se encontra.</del>  <del>c) Tabela com o resumo dos resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnico-científica para a sua ausência;</del>  <del>d) Avaliação da possível interação entre a substância ativa e a embalagem primária.</del></li> <li>• 5.5 itens “a” a “e”: <b>a) Protocolo de estudos de estabilidade</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O texto foi reescrito para descrever de forma mais clara quais são as informações solicitadas sobre estudos de estabilidade realizados com a substância ativa.</li> </ul>
--	--	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela (Anexo VI) com os resultados de estudos de estabilidade, de acordo com a legislação vigente no país. As condições de temperatura e umidade utilizadas nesses estudos serão determinadas de acordo com a zona climática da região na qual o fabricante da substância ativa se encontra.</li> <li>• Tabela (Anexo VI, com as adaptações necessárias), contendo o resumo dos resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnico-científica para a sua ausência;</li> <li>• Condições de estocagem e período de reteste;</li> <li>• Descrição dos materiais de embalagem primária e potenciais interações com a substância ativa.</li> </ul>	
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6.1 Lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no produto acabado <b>na forma de tabela (Anexo VII)</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusão de modelo tabela presente no Anexo VII _listando os componentes ativos e inativos para harmonização de entendimentos.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.2 Composição quantitativa 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, indicando as unidades de medidas utilizadas (<a href="#">Anexo VII</a>);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicação de modelo de tabela presente no Anexo VII para harmonização de entendimentos.</li> </ul>
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.2 b) Discussão sobre o desenvolvimento da forma farmacêutica, da formulação e sobre os estudos de compatibilidade com diluentes/recipientes ou dispositivos médicos, se aplicável.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inserção de trecho sobre para melhor clareza sobre o que a Anvisa espera receber nesse documento. Este trecho é uma fusão dos itens “c” e “d” da seção 6.3.1 da 2ª Edição.</li> </ul>
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.1 Informações gerais</li> <li>d) Nome e endereço de todos os fabricantes do produto biológico intermediário, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusão de indicação do Anexo III com um modelo de tabela para harmonização de entendimentos.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante (Anexo II);</p>	
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.1 Informações gerais Alocação dos itens “c” e “d” para a seção 6.2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alocação visando maior clareza.</li> </ul>
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.2 Processo de Fabricação e Controles a) <del>Protocolo</del> resumido Fluxograma do processo de fabricação, incluindo procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inserção do item “g” da seção 6.3.2 neste item para melhor clareza.</li> </ul>
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.2 Processo de Fabricação e Controles b) Informação resumida dos testes de controle em processo e respectivos critérios de aceitação;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inserção deste item no início por mais proximidade com o atual item “a”.</li> </ul>
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.2 Processo de Fabricação e Controles Lista de equipamentos utilizados e respectivas capacidades de trabalho;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clareza sobre a expectativa da Anvisa em relação a esse item.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>6.3.2 Processo de Fabricação e Controles</b></li> <li>d) Identificação e justificativa das etapas críticas do processo de fabricação;</li> <li>e) Testes e critérios de aceitação das etapas críticas do processo de fabricação;</li> <li>f) Descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações;</li> <li>g) Procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;</li> <li>h) Identificação, qualificação e quantificação dos contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação do medicamento experimental, quando aplicável;</li> <li>i) Escala de produção em todas as etapas de desenvolvimento, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote a ser produzido;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exclusão desses itens com sua inserção em outras seções.</li> </ul>
-----------	--	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

3ª Edição	<p style="text-align: center;"><del>• 6.3.3.1 Novos excipientes</del></p> <p><del>Para os excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração ou excipientes não descritos nas farmacopeias elencadas pela RDC 37/2009, além das informações do item 3.3.3, informar:</del></p> <p><del>a) Testes de identificação, testes de pureza (incluindo limites para impurezas totais e individuais), teor ou ensaios limites e outros testes relevantes, bem como as respectivas especificações;</del></p> <p><del>b) Dados do processo de fabricação e caracterização dos controles que sejam relevantes à segurança do excipiente. Quando não houver os dados citados acima, o solicitante deverá apresentar justificativa técnica para sua ausência.</del></p> <p><del>6.3.3.2 Excipientes de origem humana ou animal</del></p> <p><del>Todos os excipientes de origem humana ou animal utilizados no processo de fabricação devem ser identificados.</del></p> <p><del>Além disso, devem ser submetidas informações sobre a avaliação da segurança dos agentes adventícios (como fontes, especificações e descrição dos testes realizados) e potencial contaminação.</del></p> <p><del>6.3.4 Adjuvante</del></p> <p><del>Quando aplicável, apresentar as seguintes informações referente aos adjuvantes:</del></p> <p><del>a) Caracterização físico-química;</del></p> <p><del>b) Mecanismo de ação;</del></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluída a necessidade de apresentar informações sobre novos excipientes, adjuvantes e diluentes.</li> <li>• Excluído o item “Excipientes de origem humana ou animal” e inserido na seção 9.</li> </ul>
-----------	--	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p><del>e) Propriedades adsorptivas;</del></p> <p><del>e) Pureza.</del></p> <p>6.3.5 Diluente</p> <p>Quando aplicável, apresentar as seguintes informações referente aos diluentes:</p> <p>a) Composição;</p> <p>b) Caracterização físico-química;</p> <p><del>e) Pureza.</del></p>	
<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>6.3.5</del> 6.3.3 Embalagem</li> </ul> <p>a) Especificação técnica da embalagem primária <del>e se houver, da embalagem secundária.</del></p> <p>b) Avaliação da possível interação entre <del>a substância ativa</del> o produto biológico e embalagem primária, se aplicável.</p> <p><del>e) Descrição de como será garantida a inviolabilidade da embalagem até o momento da utilização do medicamento experimental.</del></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhor clareza sobre os entendimentos da Anvisa.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6.4 METODOLOGIA ANALÍTICA E OS LIMITES ACEITÁVEIS <b>PARA GARANTIR A IDENTIDADE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><del>a) Breve descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios clínicos, acompanhada das respectivas especificações e suas justificativas.</del></li> <li><del>b) Descrição dos padrões de referência utilizados;</del></li> <li><del>c) Breve descrição das avaliações dos perfis de impureza e contaminantes;</del></li> <li><del>d) Certificado de análise de lotes representativos do medicamento experimental contendo o nome e endereço do local de fabricação, o número do lote, o tamanho do lote, data de fabricação, metodologias analíticas de controle, limites aceitáveis e resultados obtidos.</del></li> <li><del>e) Tabela contendo os resultados disponíveis da validação dos métodos analíticos em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico.</del></li> <li><del>Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser confirmada. Os limites de aceitação e os parâmetros a serem utilizados na validação dos métodos analíticos devem ser apresentados em uma tabela.</del></li> <li><del>Para os estudos de fase II e III, os métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com a legislação em vigor, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico, ou deve ser</del></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exclusão do texto anterior e nova estruturação para garantir maior clareza.</li> <li>• Apresentação de modelos de tabelas anexas a serem preenchidas com as informações que a Anvisa considera essenciais, visando maior clareza para o setor regulado e harmonização de procedimentos.</li> <li>• Inclusão do referencial do Guia ICH M7 para impurezas mutagênicas.</li> </ul>
-----------	---	---



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p><del>apresentada justificativa técnica para a utilização de abordagem alternativa, baseada em referências científicas reconhecidas.</del></p> <p>6.4.2 Controle de qualidade</p> <p>d) Informações dos lotes a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, incluindo número do lote, tamanho, data e local de fabricação, na forma de tabela (Anexo IX).</p> <p>e) Descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, acompanhada dos respectivos limites de especificação e procedimentos analíticos, na forma de tabela (Anexo VIII);</p> <p>f) Certificados de análise de lotes representativos utilizados nos ensaios clínicos</p> <p>6.4.2 Validação de Procedimentos Analíticos</p> <p>b) Tabela (Anexo V) contendo os parâmetros, os critérios de aceitação e os resultados disponíveis da validação dos procedimentos analíticos utilizados, em conformidade com a legislação vigente no Brasil ou outras diretrizes</p>	
--	---	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>reconhecidas internacionalmente, de acordo com a fase do desenvolvimento clínico. Pode ser apresentada justificativa técnica para ausência da validação ou a utilização de abordagem alternativa de validação do método, baseada em referências científicas reconhecidas.</p> <p>6.4.3 Caracterização de impurezas</p> <p>d) Tabela (Anexo X) contendo informações sobre a caracterização de impurezas, limites de especificação;</p> <p>e) Justificativa para os critérios de aceitação não compendiais e breve discussão sobre potenciais impurezas mutagênicas, incluindo informações sobre a origem, estrutura, justificativa para os limites estabelecidos, de acordo com o Guia ICH M7;</p> <p>f) A ausência de controle de rotina para solventes/catalisadores utilizados no processo de fabricação deve ser justificada.</p>	
--	---	--



**MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS**

<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>6.5 RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE QUE ASSEGUREM A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL NOS ENSAIOS CLÍNICOS PLANEJADOS</b></li> </ul> <p>6.5.1 Resumo dos estudos de estabilidade e conclusões</p> <p>a) Protocolo dos estudos de estabilidade;</p> <p>b) Tabela (Anexo VI) contendo o resumo dos estudos de estabilidade;</p> <p>c) Descrição sucinta sobre os materiais da embalagem, incluindo especificações, tamanho e/ou volume utilizado, e potenciais interações com a formulação;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhor clareza sobre as expectativas da Anvisa. Indicação de tabela anexa para preenchimento com dados de estabilidade.</li> </ul>
<p>3ª Edição</p>	<p>6.5</p> <p>Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos de acordo com os requisitos preconizados na legislação específica vigente <del>descritos na RDC Nº 50/2011</del>, em lotes representativos do medicamento experimental. <del>justificando suas respectivas particularidades.</del></p> <p><del>Os resultados dos estudos de estabilidade devem garantir que o medicamento experimental estará dentro das especificações de qualidade durante o período de</del></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adequação do texto para melhor clareza.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p><del>utilização nos ensaios clínicos planejados.</del></p> <p><del>O protocolo de tais estudos devem levar em consideração o perfil de estabilidade da substância ativa e o prazo de validade justificado a partir dos resultados disponíveis que assegurem a adequada administração aos participantes dos ensaios clínicos.</del></p> <p>A definição do prazo de validade do medicamento experimental deve levar em consideração os dados de estabilidade tanto do IFA e como dos dados de estabilidade disponíveis do medicamento experimental.</p> <p>Os estudos de estabilidade podem ser conduzidos paralelamente aos ensaios clínicos. Estudos de estabilidade realizados utilizando-se modelos reduzidos, como matrização ou agrupamento, <del>poderão</del> serão aceitos desde que sejam conduzidos de acordo com o Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos, disponível no endereço eletrônico:  <a href="http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf">http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf</a>, e que todas as variações previstas venham a fazer parte do DDCM.</p> <p><del>Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com lotes representativos e seus resultados resumidos em uma tabela acompanhada da justificativa técnica do prazo de validade proposto para o medicamento experimental.</del></p> <p>Os resultados dos estudos de estabilidade devem garantir que o medicamento experimental estará</p>	
--	---	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

<p>dentro das especificações de qualidade durante o período de utilização nos ensaios clínicos planejados.</p> <p><del>Apenas para medicamentos experimentais de armazenamento em temperatura ambiente:</del></p> <p>Para os ensaios clínicos <del>Fase III</del> onde houver dispensação de medicamento para o participante de pesquisa para uso domiciliar, adicionalmente aos dados de estabilidade já disponíveis, deverá ser apresentado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultados de estudo de estabilidade de longa duração em zona IVb ou</li> <li>• Resultados de estudo de estabilidade acelerado ou</li> <li>• Instrução aos participantes do ensaio clínico reforçando os cuidados de conservação do medicamento experimental. Pode ser seguido o modelo <del>descrito em</del> no Anexo I.</li> </ul> <p>Para os casos de medicamentos experimentais de uso <del>múltiplo ou que necessitem de em</del> múltiplas doses após reconstituição, diluição ou mistura, devem ser apresentados os dados de estudo de estabilidade em uso. Para medicamentos experimentais diluídos ou reconstituídos imediatamente antes do uso não há necessidade da apresentação do estudo de estabilidade em uso. <del>Nesse caso apresentar a avaliação da compatibilidade entre o produto e o diluente.</del></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de apresentação dos documentos listados nesse item para todos os ensaios clínicos onde houver dispensação para uso domiciliar e não apenas para estudos fase III.</li> </ul>
--	---



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

3ª Edição	<p>7. PLACEBO</p> <p>7.1 COMPOSIÇÃO</p> <p><del>a) Tabela com a fórmula contendo a descrição e concentração de cada componente por unidade.</del></p> <p>a) Lista de todos os componentes do placebo e suas respectivas funções (Anexo VII).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criação de modelo específico de tabela contendo lista dos componentes do placebo.</li> </ul>
3ª Edição	<p>7.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS</p> <p><del>a) Descrição de como as possíveis diferenças entre o placebo e o medicamento experimental foram mascaradas.</del></p> <p>a) Descrição das características organolépticas do placebo e informação sobre como possíveis diferenças entre placebo e medicamento experimental foram equacionadas para manter o mascaramento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior clareza sobre a razão da solicitação de envio dessa informação.</li> </ul>
3ª Edição	<p>7.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO</p> <p><del>a) Nome e endereço de todos os fabricantes envolvidos na produção do placebo;</del></p> <p><del>b) Protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo;</del></p> <p><del>c) Controle de etapas críticas e intermediárias, no caso de produtos estéreis.</del></p> <p><del>d) Descrição da embalagem primária e, se relevante para a qualidade do placebo, da embalagem secundária</del></p> <p>a) Fluxograma do processo de fabricação;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração para maior clareza sobre a expectativa da Anvisa em relação a esse tópico.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>b) Informação resumida de quais são os controles em processo e critérios de aceitação.</p> <p>Nos casos em que o processo de fabricação e embalagem for o mesmo do medicamento experimental, conduzido por fabricante e linha de produção idênticos, pode ser enviada justificativa para a ausência dos documentos citados <del>no item 7.3-nesse item.</del></p>	
3ª Edição	<p><b>7.4 CONTROLES ANALÍTICOS</b></p> <p>a) <del>Breve descrição das especificações, dos métodos analíticos e dos critérios de aceitação</del> Descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes de placebo a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos, acompanhada dos respectivos limites de especificação e procedimentos analíticos, na forma de tabela (Anexo VIII). Devem ser incluídos <del>As especificações devem incluir</del> os testes que possibilitem diferenciar o placebo de seu respectivo medicamento experimental.</p> <p>b) Justificativa técnica <del>sobre o</del> prazo de validade do placebo. Nos casos em que haja suspeita de que possam ocorrer alterações nas características físicas ou de degradação, devem ser apresentados resultados de estudo de estabilidade, <del>respeitando as devidas particularidades-próprios</del> do placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clareza sobre os entendimentos da Anvisa. Indicação de modelo de tabela para preenchimento do item “a”</li> </ul>



**MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS  
 SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS –  
 PRODUTOS BIOLÓGICOS**

3ª Edição	<p><b>8. MEDICAMENTO          COMPARADOR MODIFICADO</b></p> <p>a) Lista de todos os componentes do Medicamento Comparador Modificado, na forma de tabela (Anexo VII);</p> <p>b) Descrição das modificações realizadas;</p> <p>c) Avaliação do impacto das modificações em todos os parâmetros relevantes para a função, estabilidade, eficácia e segurança do medicamento. Deve ser comprovado que não houve alteração desses parâmetros ou apresentada justificativa técnica que subsidie as modificações propostas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserção de seção sobre medicamento comparador modificado para harmonização com o Manual de qualidade de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos.</li> </ul>
-----------	---	---



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

<p>3ª Edição</p>	<p style="text-align: center;"><b>9. CONTROLE DE TRANSMISSIBILIDADE DE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS (EET)</b></p> <p style="text-align: center;">a) Documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes, se aplicável.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserção de seção sobre ETT para harmonização com o Manual de qualidade de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos</li> </ul>
<p>3ª Edição</p>	<p><b><del>8. MODELO DE RÓTULO</del></b>  <del>Todo o texto da rotulagem deverá ser escrito em português.</del></p> <p><del>Deve(m) ser apresentado(s) modelo(s) de rotulagem para embalagem(ns) primária e secundária, se aplicável, do medicamento experimental. Para esse(s) modelo(s), recomendamos os seguintes campos:</del></p> <p><del>-a) Nome do patrocinador, forma farmacêutica, via de administração, número de unidades farmacotécnicas e, em caso de estudo aberto, nome e concentração do medicamento;</del></p> <p><del>b) Número de lote ou código de identificação do produto;</del></p> <p><del>c) Código de referência do ensaio clínico;</del></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserção do texto da Instrução Normativa de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos experimentais.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>d) Código de identificação do participante do ensaio clínico; e</p> <p>) Instrução de uso (pode ser feita referência a um panfleto explicativo ou outro documento que oriente os participantes do ensaio clínico ou pessoa que for administrar o medicamento);</p> <p>f) Condições de armazenamento;</p> <p>g) Prazo de validade;</p> <p>h) Seguintes frases de advertência, ou similares, em caixa alta:</p> <p>“USO EXCLUSIVO EM ENSAIOS CLÍNICOS”</p> <p>“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS”.</p> <p>A rotulagem da embalagem primária dos medicamentos experimentais acompanhados de embalagem secundária deve conter campos para, no mínimo, as seguintes informações:</p> <p>a) Nome do patrocinador, via de administração, e no caso de estudo aberto, o nome e concentração do medicamento;</p> <p>b) Número de lote ou código de identificação do produto;</p> <p>c) Código de referência do ensaio clínico;</p> <p>As outras informações da rotulagem podem constar na embalagem secundária.</p>	
--	---	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p><del>Símbolos, pictogramas e advertências podem ser incluídos tanto na embalagem primária quanto na secundária.</del></p> <p><del>O endereço e número de telefone de contato principal para obtenção de informações sobre o medicamento experimental, o ensaio clínico e para quebra do código de cegamento não necessitam constar no rótulo, desde que o participante do ensaio clínico receba um folheto ou cartão com tais informações e seja instruído a fazer o contato no caso de dúvidas ou ocorrências.</del></p> <p><del>Caso seja necessário alterar o prazo de validade, uma rotulagem adicional pode ser colada ao medicamento experimental. Esta rotulagem pode ser sobreposta ao rótulo anterior para atualizar o prazo de validade de forma a não se sobrepor ao número do lote original.</del></p> <p><del>A rotulagem dos demais produtos sob investigação deve seguir o mesmo modelo do medicamento experimental. Quando algum(ns) campo(s) não for(em) aplicável(is), apresentar justificativa.</del></p> <p><b>10. MODELO DE RÓTULO</b></p> <p>As seguintes informações devem ser incluídas nos rótulos, a menos que sua ausência possa ser justificada, como, por exemplo, o uso de um sistema de randomização eletrônica:</p> <p>I. nome, endereço e número de telefone do patrocinador, organização</p>	
--	---	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>da pesquisa contratada ou investigador (o principal contato para informações sobre o produto, ensaio clínico e emergências);</p> <p>II. apresentação, via de administração, posologia e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e a concentração /potência;</p> <p>III. o lote e/ou número de código para identificar o conteúdo e a operação de embalagem;</p> <p>IV. um código de referência de teste que permita a identificação do ensaio, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar;</p> <p>V. o número de identificação do sujeito/número de tratamento e sempre que for pertinente, o número da visita;</p> <p>VI. o nome do investigador (se não estiver incluído nas informações dos incisos I ou IV);</p> <p>VII. instruções de uso (pode ser feita referência a uma bula ou outro documento explicativo destinado ao participante do ensaio ou à pessoa que administra o produto);</p> <p>VIII. “Apenas para uso em ensaio clínicos” ou texto similar;</p> <p>IX. as condições de armazenamento;</p> <p>X. período de uso (data limite de uso, data de validade ou data de re-teste, conforme aplicável), considerando, minimamente, o formato mês/ano, e</p>	
--	---	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>de uma forma que evite qualquer ambiguidade; e</p> <p>XI. “manter fora do alcance das crianças”, exceto quando o produto for para uso em ensaios em que o produto não é levado para casa pelo participante.</p> <p>As informações elencadas acima devem constar na embalagem primária e na embalagem secundária.</p> <p>As informações devem estar no idioma do país onde ocorre o ensaio clínico, no entanto outros idiomas podem ser incluídos.</p> <p>O endereço e número de telefone do contato principal para informações sobre o produto, ensaio clínico e para a quebra de emergência da descaracterização não precisam aparecer no rótulo quando o sujeito tiver recebido uma bula ou cartão que fornece estes detalhes e lhe foi passada a instrução para que mantenha este contato em sua posse em todos os momentos</p> <p>Quando o medicamento for fornecido ao participante do ensaio ou à pessoa que o administra dentro de uma embalagem primária juntamente com a embalagem secundária e, a embalagem secundária contiver os dados listados acima, as seguintes informações devem ser incluídas na identificação da embalagem primária:</p> <p>I. nome do patrocinador, organização representativa da</p>	
--	--	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>pesquisa clínica contratada ou investigador;</p> <p>II. apresentação, via de administração, posologia e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e concentração/potência;</p> <p>III. lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;</p> <p>IV. um código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar; e</p> <p>V. o número de identificação do participante do estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.</p> <p>A descrição da via de administração que trata o inciso II pode ser excluída para formas farmacêuticas sólidas orais.</p> <p>Se a embalagem primária for um blíster ou unidades pequenas, tais como ampolas, nas quais as informações exigidas não possam ser expostas, deve ser fornecida uma embalagem exterior que apresente um rótulo com essas informações, contudo, o recipiente primário deve conter os seguintes itens:</p> <p>I. nome do patrocinador, organização representativa da pesquisa clínica contratada ou investigador;</p> <p>II. via de administração, quantidade de unidades de dosagem</p>	
--	--	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e concentração/potência;</p> <p>III. lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;</p> <p>IV. um código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar; e</p> <p>V. o número de identificação da pessoa em estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.</p> <p>A descrição da via de administração que trata o inciso II acima pode ser excluída para formas farmacêuticas sólidas orais.</p> <p>Símbolos ou pictogramas podem ser utilizados para esclarecer certas informações de rotulagem.</p> <p>Informações adicionais, avisos e/ou instruções de manuseio podem ser exibidos.</p> <p>Se for necessário alterar a data de validade, deve ser afixado um rótulo adicional ao medicamento experimental. O rótulo adicional deve indicar a nova data de validade e repetir o número do lote. O rótulo adicional pode ser sobreposto à data de validade antiga, mas não pode ser sobreposto ao número do lote original por razões de controle de qualidade. Esta operação deve ser realizada em um local de fabricação devidamente</p>	
--	---	--



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>autorizado. Excepcionalmente, desde que devidamente justificado, a operação pode ser realizada em local autorizado pelo patrocinador do ensaio clínico, por farmacêutico ou outro profissional de saúde autorizado. A operação deve ser realizada de acordo com os princípios de BPF, procedimentos operacionais padrão e específicos e sob contrato, se aplicável, e deve ser verificada por uma segunda pessoa. Essa rotulagem adicional deve ser documentada adequadamente na documentação do ensaio e nos registros do lote.</p>	
<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. Referências Bibliográficas</li> <li>• <del>1. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos" BRASIL. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de junho de 2009.</del></li> <li>• 8. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A alteração foi devido a adequação do texto.</li> </ul>



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

	<p>União; Poder Executivo, de 25 de julho de 2017.</p>	
<p>3ª Edição</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14. Anexos</li> <li>• Anexo II - Nome e endereço do fabricante.</li> <li>• Anexo III - Impurezas relacionadas à substância ativa.</li> <li>• Anexo IV - Lotes da substância ativa a serem utilizados na produção do medicamento experimental.</li> <li>• Anexo V - Validação de procedimentos analíticos.</li> <li>• Anexo VI - Resultados dos estudos de estabilidade.</li> <li>• Anexo VII - Lista de componentes ativos e inativos.</li> <li>• Anexo VIII - Controle de qualidade.</li> <li>• Anexo IX - Lotes do medicamento experimental a serem utilizados nos ensaios não clínicos e clínicos.</li> <li>• Anexo X - Caracterização de impurezas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esses anexos foram incluídos para facilitar a organização, visualização e recebimento das informações.</li> </ul>



# MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

## 14. ANEXOS

### ANEXO I

#### Protocolo XYZ001 – Documento de Esclarecimento aos Participantes sobre o Medicamento do Estudo

#### Medicamento XYZ – Inserir a apresentação do medicamento

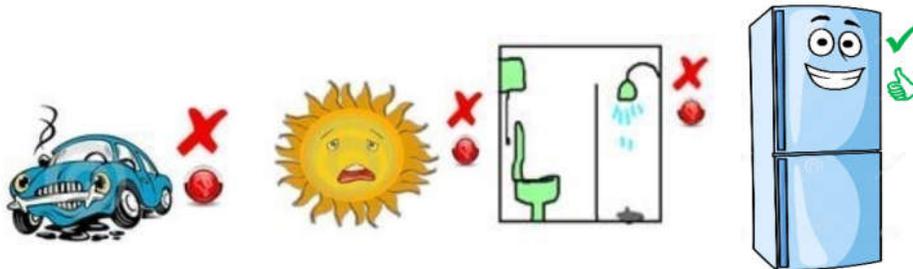
##### Informações gerais:

- Participantes do estudo XYZ001 vão receber a medicação XYZ a cada X dias. Por favor, siga as instruções abaixo para tomar a medicação em casa.
- Não se esqueça de retornar as embalagens vazias e/ou não utilizadas na próxima visita do estudo.
- Não utilize a medicação caso ela tenha avarias ou aparente estar estragada.

##### Instruções de armazenamento da medicação:

- Descrever os cuidados de armazenamento do medicamento para o paciente adicionando exemplos de armazenamentos inadequados.

Ex.: A medicação deve ser armazenada em geladeira (de 2 a 8°C) e longe da luz. Não deixar a medicação guardada no carro ou exposta ao sol. Não armazenar a medicação no banheiro. Não congelar o medicamento.



**Informações de Contato do Centro:** Inserir o responsável e o contato telefônico.

##### Instruções para uso da medicação em casa:

Ex.: Você vai tomar X doses de XYZ no mesmo horário todos os dias, pela manhã e à noite, em um intervalo de aproximadamente 12 horas. A injeção deve ser aplicada nos locais ensinados pelo médico, cada vez em um local.

Se você perder uma dose programada por qualquer razão (por exemplo, se você se esqueceu), você poderá tomar a dose novamente até no máximo 2 horas depois do horário correto. Se mais de 2 horas tiverem passado, a dose esquecida/perdida não deve ser tomada e você deve aguardar a dose seguinte, no próximo horário programado (12 horas).

Contate a equipe do estudo caso você tenha alguma dúvida sobre como guardar ou como tomar a medicação do estudo!



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

### ANEXO II

#### NOME E ENDEREÇO DO FABRICANTE

Nome	Endereço	Responsabilidade	Fase do ensaio clínico

### ANEXO III

#### IMPUREZAS RELACIONADAS À SUBSTÂNCIA ATIVA

Impurezas relacionadas ao IFA (ex: materiais de partida, subprodutos, intermediários, produtos de degradação, contaminantes, metabólitos)	Critério de aceitação	Justificativa do critério de aceitação

Impurezas relacionadas ao processo de fabricação (ex.: solventes residuais, reagentes, catalisadores)	Critério de aceitação	Resultados (Lotes não clínicos ou clínicos)		
		Lote	Lote	Lote

### ANEXO IV

#### LOTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA A SEREM UTILIZADOS NA PRODUÇÃO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

Número do Lote*	Tamanho do Lote	Data e local de Fabricação	Finalidade (ex: ensaio clínico Fase 3)

(\*) Anexar cópias dos certificados de Análise



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

### ANEXO V

#### VALIDAÇÃO DE PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

Parâmetros de validação*	Crítérios s de aceitação (quando aplicável)	Resultados ou valores encontrados
Especificidade		
Linearidade		
Faixa de trabalho		
Precisão		
Exatidão		
Limite de detecção		
Limite de quantificação		
Conclusão:		

\* Os parâmetros listados são exemplificativos, podendo ser apresentados outros aplicáveis.

### ANEXO VI

#### RESULTADOS DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Nome do Medicamento:	Protocolo de Estabilidade:
Lote:	Data de início:
Fabricante	Duração do estudo:
Data de Fabricação:	Tamanho da embalagem:
Tamanho do lote:	Tipo de embalagem
Condições de estocagem:	Prazo de validade proposto:
	Intervalos de testes



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

Especificações			Data (inicial)	Data (1m)	Data (3m)	Data (6m)	Data (12m)
Teste	Método	Critério de aceitação					

### ANEXO VII

#### LISTA DOS COMPONENTES ATIVOS E INATIVOS

Componentes (IFA, excipientes, diluentes)	Função	Forma Farmacêutica: (ex: solução injetável, pó líofilo, etc)			
		Concentração 1		Concentração 2,3... (se aplicável)	
		Qtde/unidade	%	Qtde/unidade	%

### ANEXO VIII

#### CONTROLE DE QUALIDADE

Testes (ex.: identidade, teor, impurezas)	Limites de especificação (*)	Procedimento analítico (Referência)

(\*) Seguir os limites de especificação farmacopeicas ou justificar a utilização de outra referência



## MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS

### ANEXO IX

#### LOTES DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL A SEREM UTILIZADOS NOS ENSAIOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS

Número do Lote*	Tamanho do Lote	Data e local de Fabricação	Finalidade (ex: ensaio clínico Fase 3)

(\*) Anexar cópias dos certificados de Análise

### ANEXO X

#### CARACTERIZAÇÃO DE IMPUREZAS

Impurezas e Produtos de Degradação, metabólitos, etc	Limites de especificação	Justificativa do limite de especificação