

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

Estabilidade de
Produtos Biológicos

1ª edição

Brasília, 1º de fevereiro de 2021

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO

Maria Fernanda Reis e Silva Thees

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMED

Gustavo Mendes Lima Santos

Elaboração

Carolina Damas Rocha Zarate Blades

Revisão

Maria Fernanda Reis e Silva Thees

João Tavares Neto

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	3
2. ESCOPO	3
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS	3
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	10
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	11

1. INTRODUÇÃO

Com a entrada da Anvisa no ICH em 2016, a GPBIO entendeu ser necessária a harmonização dos principais requerimentos técnicos para o registro e pós-registro de Produtos Biológicos vigentes atualmente no país. Tal harmonização é de grande relevância, pois grande parte desses produtos é fabricada em outros países, os quais já adotam os Guias do *International Concil for Harmonization* - ICH e outros Guias Internacionais.

A Resolução que dispunha sobre a estabilidade de produtos biológicos, RDC nº 50/2011, não estava totalmente harmonizada com os requerimentos técnicos para estudos de estabilidade necessários no registro e pós-registro de produtos biológicos, considerando o estabelecido pelo ICH Q5C e por outros guias internacionais.

A principal referência para revisão dos requerimentos de estabilidade de produtos biológicos foi o Guia Q5C do ICH, vigente desde 1995 para os membros fundadores e plenos do ICH, como Europa, EUA, Japão, Canadá e Suíça.

Após cumprimento de todas as etapas do processo regulatório, que incluiu a elaboração do Relatório de Impacto Regulatório (AIR), Consulta Pública (CP), elaboração do Relatório de Avaliação das Contribuições (RAC), além de discussões com o setor regulado, por meio dos Diálogos Setoriais, foi publicado em 27/08/2020, no Diário Oficial da União (D.O.U.), o seguinte ato normativo:

- RDC nº 412/2020 que trata da estabilidade de Produtos Biológicos

Durante a CP e os Diálogos Setoriais, além das contribuições para o texto, foram recebidas diversas dúvidas por parte do setor regulado. Além disso, desde a publicação da nova regulamentação, a GPBIO tem recebido diversos questionamentos pelos canais de comunicação disponibilizados pela Anvisa. Nesse sentido, este documento de Perguntas e Respostas (P&R) tem por objetivo promover a familiarização do setor regulado com o novo ato normativo e esclarecer as principais dúvidas sobre estabilidade de Produtos Biológicos.

A nova regulamentação entrou em vigor no dia 4 de janeiro de 2021.

2. ESCOPO

Este documento tem o objetivo de orientar o setor regulado quanto a questões sobre estabilidade de Produtos Biológicos em decorrência da publicação da nova regulamentação: RDC nº 412/2020.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1.1.1. Qual a abrangência da RDC nº 412/2020, nova regulamentação de estabilidade de produtos biológicos?

A RDC nº 412/2020 em seu art. 1º estabelece que a referida norma se aplica a todos os produtos biológicos definidos na RDC nº 55/2010, ou seja:

- vacinas;
- soros hiperimunes;
- hemoderivados;
- biomedicamentos classificados em:
 - a) medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal;
 - b) medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.
- anticorpos monoclonais;
- medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos;
- alérgenos;
- probióticos.

Portanto, mesmo os produtos biológicos considerados de menor complexidade, como produtos não proteicos/não-polipeptídicos ou biomedicamentos que não envolvam tecnologia de DNA recombinante, também são abrangidos pela RDC nº 412/2020.

Contudo, foram incluídos 2 parágrafos nos artigos 30 e 33 permitindo que para moléculas não-proteicas/não-polipeptídicas, excetuando as vacinas, a determinação do prazo de validade seja baseada nos Guias ICH Q1A (R2) e Q1E e suas atualizações.

3.1.2. Por que não foi incluída uma definição de produto a granel na RDC nº 412/2020?

A definição de intermediário, ou seja, material gerado durante as etapas de fabricação da substância ativa ou do produto biológico que será submetido a processamento posterior, abrange o produto a granel. A falta de uma definição específica para o granel não prejudica a aplicação da RDC nº 412/2020. Os mesmos requerimentos para estabilidade da substância ativa aplicam-se aos intermediários, de forma que se os mesmos são armazenados são exigidos dados de estabilidade.

3.1.3. No inciso XIII do art. 2º da RDC nº 412/2020 na definição de lote em escala piloto é informado que no caso de substância ativa, os métodos de expansão celular, colheita e purificação devem ser idênticos à escala comercial. Existe a possibilidade de justificar diferenças nestas etapas?

Não, apenas diferenças no tamanho da escala são admitidas entre lotes em escala piloto e lotes comerciais.

3.1.4. É necessário fazer estudos de estabilidade com todos os materiais que se enquadrem na definição de intermediário da RDC nº 412/2020?

Não, são exigidos estudos de estabilidade apenas para os intermediários armazenados, contudo, é importante esclarecer que situações que envolvam tempos de espera (*holding time*) durante o processo de fabricação não exigem estudos de estabilidade, mas requerem validação.

3.1.5. Por que não foi utilizada a mesma definição de produto terminado (acabado) da RDC nº 301/2019 na nova regulamentação de estabilidade de produtos biológicos?

Um dos objetivos da revisão da regulamentação de estabilidade de produtos biológicos foi a harmonização com guias internacionais, sobretudo com os Guias ICH Q5C e Q1A(R2), portanto, sempre que possível, as definições da RDC nº 412/2020 foram baseadas nestes guias. Vale lembrar que as definições presentes na RDC nº 412/2020 devem ser aplicadas no contexto desta Resolução.

3.1.6. Um produto biológico em sua embalagem primária é considerado um produto terminado pela nova regulamentação de estabilidade de produtos biológicos?

Sim, pela RDC nº 412/2020 um produto terminado é o produto na forma farmacêutica e na embalagem primária em que será comercializado, podendo estar na embalagem secundária.

3.1.7. Para as determinações do prazo de validade para o registro da substância ativa, intermediário e produto terminado são permitidas extrapolações no registro?

De forma geral, não. De acordo com os artigos 30 e 33 da RDC nº 412/2020, o prazo de validade da substância ativa, intermediário e produto terminado será determinado com base nos dados reais do estudo de estabilidade de longa duração. Excepcionalmente, para moléculas não-proteicas/não-polipeptídicas, excetuando as vacinas, a determinação do prazo de validade poderá ser baseada nos Guias ICH Q1A (R2) e Q1E e suas atualizações.

3.1.8. Para definição do prazo de validade no registro, as empresas podem submeter dados parciais de estabilidade e aditar dados atualizados dos estudos antes da finalização da análise do registro?

Sim, podem ser apresentados dados parciais de estabilidade na submissão inicial do registro, contudo, os dados atualizados só podem ser aditados ao processo caso a análise ainda não tenha sido finalizada.

3.1.9. O que seria um perfil indicativo de estabilidade?

Um perfil indicativo de estabilidade consiste em um conjunto de parâmetros e ensaios definidos pela empresa com base nas características do produto e nas características de estabilidade que garantam que alterações na identidade, pureza e potência do produto serão detectadas.

3.1.10. Como a empresa deve proceder caso os estudos de estabilidade de longa duração realizados nas condições estabelecidas nesta Resolução comprovem, a qualquer tempo, um prazo de validade inferior ao aprovado no registro do produto?

De acordo com o art. 12 da RDC nº 412/2020, a empresa deve protocolar alteração pós-registro para redução do prazo de validade de acordo com os dados obtidos. Além disso, a empresa também deverá comunicar o fato à área de inspeção e fiscalização da Anvisa.

3.1.11. Resultados de estabilidade fora de especificação podem ser aceitos?

De acordo com o art. 8º da RDC nº 412/2020, o produto avaliado no estudo de estabilidade de longa duração deve manter suas especificações dentro dos limites estabelecidos no protocolo de estabilidade durante todo o prazo de validade proposto, contudo, resultados fora de especificação podem ser aceitos desde que fique

demonstrado que não estejam relacionados à falta de estabilidade. Vale destacar que, caso os resultados fora de especificação sejam detectados no último ponto temporal de análise previsto no protocolo, estes dados não serão aceitos, já que neste caso a falta de estabilidade não pode ser descartada.

3.1.12. A nova regulamentação de estabilidade de produtos biológicos permite a realização de desenhos de estabilidade reduzidos, ou seja, os estudos de estabilidade cujas amostras não são testadas em todos os tempos de análise para cada fator de combinação (por exemplo, número de unidades e/ou massa, volume, tipo de embalagem primária), tais como o agrupamento e a matrização?

Sim, no art. 11 da RDC nº 412/2020 é informado que quando um produto é fabricado em apresentações que diferem em volume de envase, número de unidades e/ou massa, amostras utilizadas no estudo de estabilidade podem ser selecionadas com base em um sistema de matrização ou agrupamento, conforme condições dispostas nos Guias ICH Q1D e ICH Q5C.

3.1.13. É necessário que a empresa protocole Termo de Compromisso no caso de aprovação de prazo de validade no registro com base em dados de lotes piloto para substância ativa, intermediários ou produto terminado?

Não, contudo o detentor deve apresentar compromisso de que os estudos de estabilidade de longa duração dos 3 (três) primeiros lotes produzidos em escala comercial serão apresentados à Anvisa no HMP quando concluídos.

3.1.14. Na ocasião do registro, pode-se apresentar um protocolo de estabilidade de acompanhamento com desenho (frequência de testes) diferente do protocolo de estabilidade de longa duração?

Sim, o protocolo do estudo de estabilidade de acompanhamento pode diferir do protocolo de estabilidade de longa duração.

3.1.15. Como devem ser conduzidos os estudos de estabilidade dos padrões de referência?

Os padrões de referência de produtos biológicos, na maioria das vezes, são padrões internos, produzidos pelo próprio fabricante. Para alguns produtos, como por exemplo as vacinas, podem haver padrões de referência internacionais. A qualificação destes padrões de referência, bem como a definição dos seus protocolos de estudos de estabilidade, prazo de validade ou data de reteste devem ser determinados pela empresa, com base nos dados disponíveis e nas características do produto.

3.1.16. Os estudos de fotoestabilidade devem ser conduzidos de acordo com o Guia da Anvisa ou Guia ICH Q1B?

A recomendação é que estudos de fotoestabilidade sejam conduzidos de acordo com Guia ICH Q1B, conforme art. 22 da RDC nº 412/2020, contudo, condições alternativas podem ser utilizadas, desde que tecnicamente justificadas.

3.1.17. Sempre é necessário conduzir estudo de fotoestabilidade com a substância ativa e com o produto terminado?

Não necessariamente. A necessidade de realização de estudos de fotoestabilidade com o produto terminado além do já realizado com a substância ativa dependerá dos dados prévios obtidos e da forma de uso do produto. Dessa forma, pode ser aceitável a apresentação de um racional da estratégia de avaliação do efeito da exposição à luz na

substância ativa e/ou no produto terminado, usando para isso uma abordagem sistemática conforme recomendação disposta no Guia ICH Q1B.

3.1.18. Como devem ser conduzidos os estudos de estabilidade de acompanhamento?

Os estudos de estabilidade de acompanhamento fazem parte do escopo da RDC nº 301/2019 e devem ser conduzidos de acordo com os requisitos deste regulamento. Não há necessidade de apresentação dos estudos de estabilidade de acompanhamento concluídos no HMP.

3.1.19. Qual a diferença entre o estudo de estabilidade acelerada e o estudo de estabilidade de estresse?

O estudo de estresse é feito em condições mais severas do que o estudo de estabilidade acelerada. Em termos práticos, o estudo acelerado é obrigatório e o de estresse é opcional, com condições estabelecidas caso a caso.

3.1.20. Quais são as condições para realização dos estudos de estabilidade de estresse? Os estudos de estabilidade de estresse são obrigatórios para o registro?

O estudo de estresse deve ser conduzido em condições mais severas do que o estudo de estabilidade acelerada. Tais condições devem ser definidas caso a caso pelo fabricante, de acordo com as características do produto e com o objetivo do estudo, por exemplo, para identificação dos melhores testes de parâmetros indicativos de estabilidade. Embora seja fortemente recomendado que o fabricante realize os estudos de estresse com a substância ativa e com o produto terminado, eles não são obrigatórios para o registro, conforme art. 21 da RDC nº 412/2020. Os estudos de estresse, caso disponíveis, devem compor o dossiê de registro do produto.

3.1.21. O estudo de estabilidade de longa duração pode ser conduzido por um período mais longo que a validade proposta?

Sim, o estudo de estabilidade de longa duração pode ser conduzido por um período mais longo que a validade proposta, contudo, de acordo com art. 19 da RDC nº 412/2020 os lotes incluídos no estudo de estabilidade de longa duração devem ser testados pelo menos até o último mês do prazo de validade proposto para o produto.

3.1.22. Qual deve ser a duração do estudo de estabilidade acelerada?

A RDC nº 412/2020 e o Guia ICH Q5C não estabelecem um tempo de duração para o estudo de estabilidade acelerada, mas esclarecem que deve haver pelo menos 3 pontos temporais de análise para cada lote (por exemplo, 0, 3 e 6 meses), incluindo os tempos inicial e final do estudo. O Guia ICH Q1A(R2) estabelece que o estudo de estabilidade acelerada deve ser conduzido por 6 meses, contudo, para produtos biológicos, esse período pode não ser o mais adequado, por isso a empresa deve fazer uma avaliação caso a caso.

3.1.23. Como deve ser feita a avaliação de compatibilidade do produto com o(s) diluente(s) intravenosos, bolsas e linhas de infusão?

Esta avaliação dependerá das características e modo de uso proposto de cada produto, e é responsabilidade da empresa. A forma como a avaliação deve ser feita pelo fabricante deve ser considerada caso a caso.

3.1.24. A RDC nº 412/2020 cria um requerimento regulatório ao solicitar os estudos de ciclagem de temperatura?

Não se trata de um novo requerimento regulatório. A fim de melhorar o entendimento, optou-se por denominar o “estudo de estresse conduzido até o final do prazo de validade do produto” da RDC nº 50/2011 de “estudo de ciclagem de temperatura”.

3.1.25. Os estudos de ciclagem de temperatura são obrigatórios para o registro de produtos biológicos?

Não, de acordo art. 28 da RDC nº 412/2020 os estudos de ciclagem serão solicitados apenas para fins de liberação da carga de produtos importados. Os estudos de ciclagem não fazem parte dos estudos obrigatórios para o registro de produtos biológicos e serão solicitados pela GGPAF em caso de desvio de temperatura durante o transporte ou armazenamento.

3.1.26. Qual a diferença entre o estudo de ciclagem de temperatura e o estudo de estresse?

O estudo de ciclagem de temperatura é um tipo de estudo de estresse cujo objetivo é avaliar o efeito da permanência do produto em condições distintas das condições definidas para o transporte ou armazenamento. O estudo de ciclagem deve ser representativo do desvio de temperatura ocorrido durante o transporte ou armazenamento, e as amostras submetidas aos ciclos de temperatura devem ser mantidas nas condições de armazenamento de longa duração e avaliadas até o final do prazo de validade do produto.

3.1.27. No caso de excursão de temperatura durante o transporte ou armazenamento do produto biológico, quando a empresa apresentar dados parciais do estudo de ciclagem acompanhado de justificativa técnica que dê suporte ao desvio, qual área será responsável pela avaliação e parecer final dos dados apresentados, a GPBIO, a GGFIS ou a GGPAF? Caso a avaliação e parecer final seja de responsabilidade da GGFIS e/ou GGPAF, a GPBIO também será consultada?

Os estudos de ciclagem serão solicitados em caso de desvio de temperatura durante o transporte ou armazenamento para fins de liberação da carga de produtos biológicos importados. A GGPAF é a área responsável pela análise e liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade de Produto (TGRP), contudo a GPBIO pode ser consultada internamente, a critério da área responsável.

3.1.28. Para fins de registro é aceitável apresentar dados reais de estabilidade de longa duração do local de desenvolvimento do ativo e do produto acabado?

Para fins de registro, devem ser apresentados dados reais do estudo de estabilidade de longa duração de pelo menos 3 lotes em escala piloto ou comercial da substância ativa, dos intermediários e do produto terminado. É importante destacar que a definição de lotes em escala piloto determina que estes devem ser fabricados por um processo completamente representativo daquele aplicado a um lote comercial, isto quer dizer que dados reais de estabilidade de longa duração do local de desenvolvimento do ativo e do produto acabado podem ser considerados para fins de registro, desde que atendam à definição de lote piloto.

3.1.29. É possível solicitar registro com condições de armazenamento diferentes das condições de transporte?

Sim, desde que sejam apresentados estudos de estabilidade representativos das condições de transporte e conduzidos até o final do prazo de validade do produto, de forma a justificar as condições diferentes daquelas propostas para o armazenamento.

3.1.30. Será aceito estudo de estabilidade em uso realizado à temperatura de 25°C?

Sim, mas apenas para produtos de uso restrito a hospitais. Contudo, a orientação da GPBIO é para que os estudos à temperatura ambiente sejam conduzidos preferencialmente à temperatura de 30°C, mesmo para produtos de uso restrito a hospitais.

3.1.31. Considerando a definição de produto terminado, que incluiu os produtos fora da embalagem secundária, como devem ser conduzidos os estudos de estabilidade?

A GPBIO orienta que sejam seguidas as recomendações do Guia ICH Q1A(R2), ou seja, que os estudos de estabilidade sejam conduzidos com o produto na embalagem secundária, salvo situações específicas de algum estudo de estresse ou fotoestabilidade.

3.1.32. A RDC nº 412/20 estabelece as condições para realização dos estudos de estabilidade do produto terminado nos Anexos II e III, no entanto, quais seriam as faixas de conservação do produto biológico?

A maioria dos produtos biológicos deve ser mantida refrigerada, ou seja, entre 2°C e 8°C. Alguns produtos podem ser mantidos à temperatura ambiente, neste caso a condição de conservação é geralmente entre 15°C e 30°C ou entre 15°C e 25°C para produtos de uso restrito a hospitais. A definição dos cuidados de conservação deve estar baseada nos estudos de estabilidade de longa duração, considerando o prazo de validade proposto. A fotoestabilidade do produto também deve ser considerada, e para produtos fotossensíveis podem ser necessárias inclusões de advertências como proteger da luz e/ou conservar na embalagem original até o uso.

3.1.33. Quando a nova regulamentação de estabilidade de produtos biológicos entra em vigor?

A RDC nº 412/2020 entra em vigor em 04 de janeiro de 2021.

3.1.34. Para petições protocoladas antes da vigência da RDC nº 412/2020 qual regulamentação de estabilidade deve ser seguida?

Para petições protocoladas antes da vigência da RDC nº 412/2020 deve ser seguida a RDC nº 50/2010.

3.1.35. Uma empresa pode optar por aplicar a RDC nº 50/2011 ou a RDC nº 412/2020?

Não, todas as petições protocoladas antes da vigência da RDC nº 412/2020, ou seja, até 03 de janeiro de 2021, serão avaliadas conforme a RDC nº 50/2011. As petições protocoladas a partir de 04 de janeiro de 2021 serão avaliadas conforme a RDC nº 412/2020.

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 412 de 20/08/2020

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4247824/RDC_412_2020_.pdf/04f596d3-90ef-4e0f-86bb-16ae08925291

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 413 de 20/08/2020

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4247824/RDC_413_2020_.pdf/8f16d69f-a8ba-43d0-9a99-732da1583bac

Instrução Normativa - IN nº 65 de 20/08/2020

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4247824/IN_65_2020_.pdf/c4cc37c4-cdd4-49de-804a-9aaa7aae1416

ICH Harmonised tripartite guideline. Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products - Q5C, de 30 de novembro de 1995

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q5C%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Stability testing of new drug substances and products - Q1A(R2), de 6 fevereiro de 2003

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Stability testing: photostability testing of new drug substances and products - Q1B, de 6 de novembro de 1996

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q1B%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products - Q1D, de 7 de fevereiro de 2002

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q1D%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Evaluation for Stability Data - Q1E, de 6 de novembro de 2003

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q1E%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products - Q6B, de 10 março de 1999

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q6B%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology - Q2(R1), de 27 de outubro 1994

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products, de 1º de março de 2001

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-use-stability-testing-human-medicinal-products_en.pdf

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	01/02/2021	Emissão inicial