Nº 223 - DOU – 19/11/2024 - Seção 1 – p.111

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO RDC Nº 941, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2024

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

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VI e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 13 de novembro de 2024, e eu, Diretor Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

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

Seção II

Abrangência

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

- I - estudos toxicocinéticos não-clínicos;
- II - estudos farmacocinéticos não-clínicos conduzidos como substitutos para estudos clínicos; e
- III - todas as fases de ensaios clínicos, incluindo estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE).

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

Seção III

Definições

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

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

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

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

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

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

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

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

VIII - estabilidade: medida da integridade de um analito em uma determinada matriz sob condições específicas de armazenamento e uso em relação ao material de partida em determinados intervalos de tempo;

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

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

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

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

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

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

XV - paralelismo em diluição: demonstração de que a curva resposta da diluição em série da amostra é paralela à curva de calibração ou curva de referência;

XVI - precisão: proximidade de concordância entre uma série de medições;

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

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

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

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

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

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

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

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

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

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

Art. 6º Para métodos cromatográficos, a validação completa deve incluir os seguintes elementos: seletividade, especificidade, efeito matriz, curva de calibração (função de resposta), faixa de calibração (limite

inferior de quantificação (LIQ) ao limite superior de quantificação (LSQ)), exatidão, precisão, efeito residual, integridade de diluição, reprodutibilidade de reinjeção, estabilidade em matriz biológica e estabilidade em solução.

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

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

§ 1º Um estudo de paralelismo em diluição deve ser conduzido quando houver suspeita de interferência causada por um componente da matriz durante a análise de amostras do estudo.

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

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

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

Art. 9º As validações de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano devem seguir o Guia nº 72, de 01 de abril de 2024 - Guia para validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano, e suas atualizações.

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

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 10. Revoga-se a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 27, de 17 de maio de 2012, publicada no Diário Oficial da União nº 98, de 22 de maio de 2012, Seção 1, pág. 93.

Parágrafo único. Serão aceitos para fins de submissões regulatórias estudos bioanalíticos conduzidos conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 27 de 2012, cujas análises de amostras de estudo tenham sido iniciadas até o período de 360 (trezentos e sessenta) dias após a entrada em vigor desta resolução.

Art. 11. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente