

Especificidades na legislação de Registro de Medicamentos Hemoderivados no âmbito da ANVISA

Raimundo Nonato Vieira Junior¹, Bernardo Luiz Moraes Moreira², Brenda Gomes Valente³, Daniela Marreco Cerqueira⁴, Juliana Bertoli da Silva⁵, Marcelo Mario Matos Moreira⁶, Maria Fernanda Thees⁷, Marcos Fernando Galves da Silva⁸, Neemias Silva de Andrade⁹, Silmara Cristiane da Silveira¹⁰, Rodrigo Martins Bretas¹¹, Laura Gomes Castanheira¹²

RESUMO

Especificidades na legislação de Registro de Medicamentos Hemoderivados no âmbito da ANVISA.

Os medicamentos hemoderivados são produzidos a partir do plasma humano. Devido a sua origem, os hemoderivados se inserem num contexto complexo que inclui risco inerente ao produto, aspectos éticos e religiosos, demanda crescente pelo medicamento, escassez de matéria prima e total dependência externa. É neste ambiente tumultuado que a Coordenação de Biológicos-CPBIH/GESEF/GGMED/ANVISA atua ao regular o registro de produtos hemoderivados. Este trabalho visa, de maneira concisa, contribuir para uma melhoria na análise de registro de medicamentos hemoderivados no âmbito da ANVISA e por propor melhorias na legislação.

Concluimos que normativa para o registro de um medicamento hemoderivado atualmente em vigor no Brasil condiz com a realidade mundial, corroborando com o preconizado pela OMS e outras autoridades regulatórias

¹ Farmacêutico, ANVISA

² Doutor, ANVISA

³ Mestre, ANVISA

⁴ Doutora, ANVISA

⁵ Mestre, ANVISA

⁶ Especialista, ANVISA

⁷ Especialista, ANVISA

⁸ Especialista, ANVISA

⁹ Mestre, ANVISA

¹⁰ Especialista, ANVISA

¹¹ Especialista, ANVISA

¹² Mestre, ANVISA

como a EMA e FDA. A publicação da RDC 55/2010 veio colaborar com a evolução das garantias mínimas para o registro desses produtos esclarecendo pontos ainda obscuros que causavam confusão tanto na atuação da ANVISA quanto para o agente regulado. Ainda assim existem questões que precisam ser melhor esclarecidas no âmbito regulatório como a exigência da realização de estudos clínicos para comprovação de eficácia sem explicitar a metodologia que poderia ser aplicada a produtos específicos como imunoglobulinas antitetânicas.

Palavras chaves

legislação sanitária, medicamentos hemoderivados, plasma, ANVISA.

1. Introdução

O sangue, seus componentes e derivados são produtos essenciais e ainda insubstituíveis no tratamento de diversas doenças. Está associado ao conceito de direito à vida, e está ligado a valores éticos e morais por isso exercendo um grande fascínio na humanidade (1).

Medicamentos hemoderivados são produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processo de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade e especificidade (2; 3). Por ter origem no sangue humano, os hemoderivados quando não produzidos sob rigoroso controle pode transmitir doenças infecto-contagiosas, assim, em vez de curar ou aliviar doenças, pode propiciar o aparecimento de agravos (4; 5; 6).

O plasma utilizado na produção de hemoderivados pode ser obtido por meio de separação de doações de sangue total ou por meio de aférese (5; 7). O plasma para ser utilizado na produção de fatores de coagulação, tal como o fator VIII de coagulação, deve ser processado em condições especiais (ser totalmente congelado em até 8 horas após a coleta e armazenado em temperaturas inferiores a -20°C), já o plasma que não atende a estes requisitos não deve ser utilizado na produção de fatores de coagulação, porém, ainda é adequado para a produção de outros hemoderivados (8; 9; 10; 11; 12; 13; 7).

A produção industrial de hemoderivados se iniciou na década de 40 nos Estados Unidos com a produção de albumina. Na década de 80 com o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e a comprovação de sua transmissão pela utilização de hemoderivados, a indústria se viu obrigada a implantar métodos de inativação viral em seus produtos. O primeiro destes métodos foi o tratamento pelo calor, que foi rapidamente seguido pelo tratamento solvente-detergente. Com isto, a segurança viral dos hemoderivados tornou-se maior, sendo complementada pela triagem sorológica rigorosa do plasma utilizado na produção de hemoderivados e pela aderência às boas práticas de fabricação. Na primeira década deste século, as imunoglobulinas assumem o

papel preponderante dentre todos os hemoderivados, transformando os demais hemoderivados quase que em subprodutos do fracionamento do plasma; sobretudo com o advento da produção e a utilização de fator VIII de coagulação recombinante, torna-se um grande desafio atual da indústria de hemoderivados, que é atender a demanda mundial desses produtos considerando a escassez de matéria prima (14; 5; 7).

No Brasil, diferentemente do que acontece em países como Estados Unidos e Alemanha, o doador de sangue ou plasma não pode ser remunerado. Esta proibição é tão relevante que mereceu até ser incluída na carta magna do país, a Constituição. Como um pressuposto básico para o funcionamento de uma indústria de hemoderivados é a existência de um sistema de hemoterapia organizado, de qualidade, e que seja capaz de fornecer à indústria o volume de plasma necessário para que esta cumpra com as suas finalidades, que hoje está completamente dependente de importação desses produtos. A implantação da Indústria Brasileira de Hemoderivados, a Hemobrás, prevista para estar em pleno funcionamento em meados de 2015, vem tentar diminuir essa dependência. Ainda assim, mesmo que todo o plasma remanescente de doação no Brasil fosse processado e transformado em hemoderivados a dependência internacional persistirá, situação esta que força os órgãos reguladores do país a estar atento aos acontecimentos nesta área nos países fornecedores desses produtos.

Neste contexto complexo de risco inerente ao produto, aspectos éticos e religiosos devem ser considerados, tais como, demanda crescente pelo medicamento, escassez de matéria prima e total dependência externa é que a Coordenação de Biológicos-CPBIH/GESEF/GGMED/ANVISA atua ao regular o registro de produtos hemoderivados. Agindo com o rigor necessário a fim de garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto que adentra ao país e o que será produzido aqui no futuro, sendo de fundamental importância, dentre outras atividades, a análise da concessão do registro, alterações pós-registro e atualização constante da normativa em vigor pela Coordenação de

Biológicos da ANVISA-CPBIH/GESEF/GGMED/ANVISA (7; 14; 3; 15; 16).

Este trabalho visa, de maneira concisa, contribuir para uma melhoria na análise de registro de medicamentos hemoderivados no âmbito da ANVISA, visto que, são produtos de grande importância, e, até o momento, insubstituíveis, usados no tratamento de várias doenças, possibilitando um aumento da expectativa e da qualidade de vida de seus usuários, identificando mecanismos que visam à garantia de segurança, eficácia e qualidade de medicamentos hemoderivados e por fim propor melhorias na legislação.

2. Metodologia

O estudo tem natureza exploratória, qualitativa, baseado em documentos oficiais, legislações vigentes no país, banco de dados da ANVISA, legislações internacionais oriundas de países reconhecidamente avançados na regulação e produção de hemoderivados, guias oficiais da organização mundial de saúde, artigos científicos, monografias, dissertações, teses e rede mundial de computadores (web).

Foi realizado um levantamento bibliográfico pertinente a legislação sanitária restrita ao assunto e confrontado com a literatura selecionada e aos dados obtidos no âmbito da ANVISA, a fim de atender aos objetivos do estudo, de contribuir para uma melhoria na análise de registro de medicamentos hemoderivados no âmbito da ANVISA.

3. Resultados e Discussões

Os Medicamentos hemoderivados registrados no Brasil, que tiveram seus registros avaliados de acordo com dados coletados no banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, são 79, distribuídos da seguinte forma: 08 Fator IX de Coagulação; 02 Fator VIII de Coagulação + Fator Von Willebrand; 13 Albumina Humana; 03 Antitrombina III; 05 Colas Cirúrgicas; 06 Complexo Protrombínico; 14 Imunoglobulina Específica; 13 Imunoglobulina Normal; 01 Fibrinogênio Humano; 01 Fator de Von Willebrand; 13 Fator VIII de Coagulação, onde

todos são produzidos em países como Estados Unidos, Europa, Coréia e Israel (17).

Dentre os monitoramentos estabelecidos pela vigilância sanitária na área de medicamentos hemoderivados destacam-se como instrumentos relevantes: inspeção sanitária rotineira aos serviços de hemoterapia; concessão do registro do produto; inspeção sanitária para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e análises laboratoriais. (4).

Com a criação da ANVISA, por meio da Lei 9782 de 26 de janeiro de 1999, percebeu-se a necessidade de regulamentação de registros dos medicamentos hemoderivados no Brasil (18).

Primeiramente, o registro dos produtos biológicos, incluindo os medicamentos hemoderivados foi regulamentado pela RDC 80/2002, substituída pela a RDC 315/2005 e atualmente é regido pela RDC 55/2010.

A Coordenação de Biológicos da ANVISA-CPBIH/GESEF/GGMED/ANVISA é a área responsável pela análise técnica e posterior concessão de registro de produtos biológicos.

A regulação de um produto biológico esbarra em vários obstáculos, desafios e exigências dos mais variados tipos e origens, a começar pela própria dificuldade de se delinear claramente o conceito de produto biológico (19).

Atualmente, para se obter um registro, a indústria que pretende registrar um medicamento hemoderivado, primeiramente deve comprovar a segurança, qualidade e eficácia de seu produto. A Resolução RDC 55/2010 estabelece todos os procedimentos técnicos de registro dos produtos biológicos. Alteração pós-registro e revalidação de registro devem obedecer ao descrito na RDC 315/05.

Para fins de registro são necessários os seguintes requisitos mínimos: relatório de Experimentação Terapêutica; certificado de Boas Práticas de Fabricação, emitido pela autoridade regulatória do país de origem e pela ANVISA para o produto objeto de registro; validação dos métodos de remoção /eliminação

viral; relatório de Farmacovigilância atualizado e estudo de estabilidade.

Além desses, são necessários outros documentos técnicos de produção e controle de qualidade, tais como: relatório técnico, proposta de texto de bula e rotulagem, modelo de texto de bula aprovado e comprovante de registro no país de origem, documentação de produção e controle de qualidade de três lotes consecutivos do produto biológico a granel e do produto biológico terminado, validação da cadeia de transporte além dos documentos administrativos (3).

Apesar do plano mestre do plasma (Plasma Máster File), exigido por outras autoridades regulatórias como Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Agência de Controle de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA), não estar claramente descrito na RDC 55/2010, grande parte dos dados constantes no mesmo devem ser enviados como: validação dos métodos de sorologia e NAT, utilizados nas bolsas de sangue ou plasma; declaração de origem das bolsas ou pastas utilizadas na produção do hemoderivado; lista dos centros coletores de sangue ou plasma utilizados na produção do hemoderivado; certificado do fabricante declarando que a matéria prima utilizada é proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmáfereze obtidas e controladas de acordo com a legislação brasileira vigente; documentação sobre os testes sorológicos realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmáfereze, em cada mini-pool de plasma; e documentação sobre os testes de PCR (NAT) realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmáfereze, em cada mini-pool de plasma.

Além dos requisitos estabelecidos pela RDC 55/2010, as empresas ainda devem atentar para a RDC 46/00, que normatiza os processos de produção e controle de qualidade, a aquisição e distribuição dos medicamentos hemoderivados para uso humano e mais recentemente ao que determina a FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5ª Edição, publicada em 2010.

A normativa para o registro de medicamentos hemoderivados atualmente em

vigor no Brasil condiz com a realidade mundial, haja vista que corrobora com o preconizado pela OMS e outras autoridades regulatórias como a EMA e FDA.

Além da documentação já prevista pela RDC 315/2005, a RDC 55/2010 evolui na exigência mais específica de alguns dados até então ignorados pela legislação como: resultados dos testes sorológicos realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmáfereze, em cada *mini-pool* de plasma, indicando a quantidade de unidades de plasma ou de plasmáfereze que constitui o *mini-pool* e no lote de fracionamento, indicando o volume médio do lote de fracionamento; resultados dos controles sorológicos da bolsa de sangue ou plasma no banco de sangue, no pool de fracionamento e no produto terminado, sendo obrigatória a realização de testes para vírus da imunodeficiência humana – HIV 1 e HIV 2; vírus da hepatite C – HCV; vírus da hepatite B – HBV e antígenos de hepatite B – HBsAg.

A RDC 55/2010 solicita ainda resultados dos testes para doenças epidemiologicamente importantes no país de origem do plasma, relacionadas com as doenças transmissíveis pelo sangue e seus derivados, tais como doença de chagas, HTLV, malária, encefalopatia espongiiforme transmissível, dentre outras; resultados dos testes da reação em cadeia da polimerase (teste de amplificação do ácido nucléico) – PCR (NAT) – realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmáfereze, em cada *mini-pool* de plasma indicando a quantidade de unidades de plasma ou de plasmáfereze que constitui o *mini-pool*, e no lote de fracionamento, indicando o volume médio do lote de fracionamento, sendo obrigatória a realização de testes para HIV 1 e HIV 2; HCV; HBV; e Parvovírus B19.

Estes itens trazem maior clareza quanto à segurança dos medicamentos hemoderivados que, apesar de estarem presentes em regulamentos anteriores, encontravam-se dispersos e em muitos casos descritos de forma confusa, sendo esta a grande contribuição desta nova resolução para esta classe de produto tão específica.

A legislação atual não deixa claro como os estudos clínicos de não-inferioridade poderão ser conduzidos apenas permite que seja utilizada esta opção.

Os problemas de se exigir estudos clínicos para alguns tipos de hemoderivados ainda persistem como para as imunoglobulinas antitetânicas e anti-rábicas que já foram objetos de questionamento em outras oportunidades (19).

4. Considerações finais

O presente estudo buscou mostrar de maneira concisa o processo de concessão de registro de um medicamento hemoderivado, considerando as suas especificidades.

Para os medicamentos hemoderivados, a parte referente aos estudos clínicos ainda continua necessitando de melhor discussão e esclarecimentos, haja vista que são produtos largamente conhecidos mundialmente e que não houve uma grande evolução nos últimos anos.

Como proposta, sugerimos uma padronização por parte da CPBIH para realização dos estudos clínicos e estudos clínicos de não-inferioridade, com elaboração de guias por produto, direcionados ao setor produtivo como forma de minimizar as dúvidas que sempre persistem no registro dos referidos produtos. Esses problemas regulatórios, se identificados, contribuiriam para uma melhoria no processo de análise de registro de medicamentos hemoderivados. No entanto o trabalho desenvolvido pela área de biológicos é insistente no intuito de garantir a qualidade, segurança e eficácia desses produtos pautando seu trabalho no conhecimento científico, e conseqüentemente em um futuro próximo, todas as dúvidas inerentes a esta classe de medicamentos serão solucionadas.

5. Agradecimentos

Agradecemos a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho em especial o diretor presidente da ANVISA Dirceu

Barbano pelo apoio incondicional, a gerente da Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia-GESEF, Laura Castanheira, pela orientação durante esses últimos anos, aos colegas que no passado trabalharam para desenvolver o trabalho da CPBIH e que servem de referencia até os dias atuais especialmente a Monique Gama e aos colaboradores do apoio administrativo da GESEF.

6. Bibliografia

01. SILVA, Maisa Arantes. Atuação dos profissionais de enfermagem durante o processo transfusional na UTI de um hospital Universitário, Natal, 2008.
02. BRASIL. RDC 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidações dos Produtos Biológicos terminados.
03. BRASIL. RDC Nº- 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.
04. SAID, D. M. P. Registro Sanitário de Medicamentos: uma Experiência de Revisão. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ. 2004. 156p.
05. ADATI, Marisa Coelho. Produtos Hemoderivados no contexto da Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2006.
06. COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). DIRECTIVE 75/318/EEC. ASSESSING the efficacy and safety of normal intravenous immunoglobulin products for marketing authorizations. CPMP/BPWP/ 388/95, p. 393-404, aug. 1996c.
07. SOARES, B. Política de hemoderivados no Brasil: desafios e perspectivas. Dissertação de Mestrado para o Centro de Desenvolvimento Sustentável da Universidade de Brasília. Brasília, 2002.
08. FARRUGIA, A. Plasma for fractionation: safety and quality issues. Haemophilia, n. 10, p. 334-340, jul. 2004.
09. FARRUGIA, A. Product delivery in the developing world: options,

- opportunities and threats. *Haemophilia* (2004), 10, (Suppl. 4), 77–82.
10. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ActsRulesRegulations/default.htm>. Acesso em 13/08/2010.
 11. COUNCIL OF EUROPE. GUIDE pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins. Strasbourg Cedex: Council of Europe Publishing, 9^o ed, 2003, 281p.
 12. BRASIL. RDC 46, de 18 de maio de 2000. Normatiza os Processos de Produção e Controle de Qualidade, a aquisição e Distribuição dos Medicamentos Hemoderivados para Uso Humano.
 13. Farmacopeia Brasileira, 5^a edição, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.
 14. ALMEIDA, W. P.; GALEMBECK, F. Termo de Referência: Hemoderivados, CGEE, 2006. [on line] Disponível em: <http://www.cgee.org.br/>. Acesso em: 19 abr.2009.
 15. BRASIL. Lei nº 10.205 de 21 de março de 2001. Regulamenta o § 4^o do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em 19/02/2009.
 16. BRASIL. RDC Nº 57, de 16 DE DEZEMBRO DE 2010. Determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais.
 17. DATAVISA. Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária, Acesso em 13 de Abril de 2011.
 18. BRASIL. Lei n.9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em <http://legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16621&word>. Acesso em 19/10/2009.
 19. RUSSO, C. C. O contexto da regulação dos produtos biológicos. Brasília, 2007. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Direito Sanitário) – Fundação Oswaldo Cruz. Diretoria Regional de Brasília. Inclui bibliografia, disponível em <http://www.brasilia.fiocruz.br/prodisa/arquivos/download/artigos/1a38358a0.pdf>. Acesso em 20/10/2009.