HAL
open science

# Requis réglementaires brésiliens pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché initiale et celle de modifications post-AMM de produits biologiques : comparaison avec les règlementations européennes

Édouard Beurton

**To cite this version:**

Édouard Beurton. Requis réglementaires brésiliens pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché initiale et celle de modifications post-AMM de produits biologiques : comparaison avec les règlementations européennes. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01323754

**HAL Id: dumas-01323754**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01323754v1**

Submitted on 31 May 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**

**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2015 N°

# THESE

## pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 22 Avril 2016

par

Edouard BEURTON

Né le 4 Décembre 1988 à Rouen

# REQUIS REGLEMENTAIRES BRESILIENS POUR L'OBTENTION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE INITIALE ET CELLE DE MODIFICATIONS POST-AMM DE PRODUITS BIOLOGIQUES : COMPARAISON AVEC LES REGLEMENTATIONS EUROPEENNES

Président du jury : Conce-Chemtob, Marie-Catherine, *MCU – HDR Législation Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Rouen*

Membres du jury : Bullot, Chantal, *Global Regulatory Affairs CMC Biologics Director, Sanofi*

Leroty, Delphine, *Global Regulatory Affairs CMC Biologics Project Manager, Sanofi*

Vérité, Philippe, *Professeur, Responsable de la filière Industrie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Rouen*

# REMERCIEMENTS


## Aux membres du jury,

**A Madame Marie-Catherine Conce-Chemtob,** merci pour votre aide et vos conseils tout au long de mes études et de ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

**A Delphine Leroty,** merci pour ton aide et tes conseils en tant que Maître d'Apprentissage long de mon année d'apprentissage à Chilly-Mazarin et pour tes conseils donnés pour ce travail. Je te remercie également d'avoir accepté d'être membre du jury.

**A Chantal Bullot,** merci pour ton aide et tes conseils le long de mon année d'apprentissage. Je te remercie également d'avoir accepté d'être membre du jury.

**A Monsieur Philippe Vérité**, merci pour votre implication dans la filière industrie à la faculté de Pharmacie de Rouen. Je vous remercie également d'avoir accepté d'être membre du jury.

## A ma famille,

**A ma mère,** sans qui mes études et l'aboutissement d'aujourd'hui n'aurait pu avoir lieu. Merci maman, pour ces années de sacrifices qui ont permis à Pierre et moi de réaliser nos souhaits professionnels et personnels.

**A mon frère**, Pierre, pour ton humour et tes questions existentielles, j'aimerais que l'on se croise plus souvent, mais tu as toi aussi ta vie étudiante. Bientôt à ton tour de soutenir ta thèse !

**A Marie,** pour tous ces excellents moments passés ensemble depuis plus de deux ans ainsi que pour ta patience. Promis, après le PACS l'année dernière, c'est l'installation à deux qui arrive très bientôt !

## Et aussi,

**A Gabriel Pinheiro,** responsable réglementaire de la filiale Brésilienne de Sanofi, auprès de qui j'ai récolté beaucoup d'informations utiles à ce travail. Obligado !

**A l'ensemble du service Affaires Réglementaire du Centre de Développement de Sanofi Le Trait,** pour me permettre de travailler au plus proche de la production des produits biologiques, et ce dans une excellente ambiance.

**A tous les étudiants associatifs** que j'ai pu croiser lors de mes études, pour tous ces moments plus ou moins productifs passés en votre compagnie, notamment Clémentine, Hélène, Sophie, Alexandre, Antoine, Fabrice et Stéphane.

Et enfin, puisqu'il faut également trouver un équilibre sportif, je voudrais remercier **le Judo Club de Boos**, et plus particulièrement ses dirigeants, pour me permettre de régulièrement me détendre.

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014**

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

---

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Pascal JOLY**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

## I - MEDECINE

**PROFESSEURS**

| | | |
|---|---|---|
| Mr Frédéric **ANSELME** | HCN | Cardiologie |
| Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR** | HCN | Chirurgie plastique |
| Mr Bruno **BACHY** *(surnombre)* | HCN | Chirurgie pédiatrique |
| Mr Fabrice **BAUER** | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya **BEKRI** | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Jacques **BENICHOU** | HCN | Biostatistiques et informatique médicale |
| Mr Jean-Paul **BESSOU** | HCN | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)* | CRMPR | Médecine physique et de réadaptation |
| Mr Guy **BONMARCHAND** | HCN | Réanimation médicale |
| Mr Olivier **BOYER** | UFR | Immunologie |
| Mr Jean-François **CAILLARD** *(surnombre)* | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr François **CARON** | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe **CHASSAGNE** | HB | Médecine interne (gériatrie) |

| | | |
|---|---|---|
| Mr Vincent **COMPERE** | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mr Antoine **CUVELIER** | HB | Pneumologie |
| Mr Pierre **CZERNICHOW** | HCH | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Nicolas **DACHER** | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan **DARMONI** | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |
| Mr Pierre **DECHELOTTE** | HCN | Nutrition |
| Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)* | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Jean **DOUCET** | HB | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie |
| Mr Bernard **DUBRAY** | CB | Radiothérapie |
| Mr Philippe **DUCROTTE** | HCN | Hépato-gastro-entérologie |
| Mr Frank **DUJARDIN** | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologique |
| Mr Fabrice **DUPARC** | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Bertrand **DUREUIL** | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène **ELTCHANINOFF** | HCN | Cardiologie |
| Mr Thierry **FREBOURG** | UFR | Génétique |
| Mr Pierre **FREGER** | HCN | Anatomie - Neurochirurgie |
| Mr Jean François **GEHANNO** | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel **GERARDIN** | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille **GERARDIN** | HCN | Pédopsychiatrie |
| Mr Michel **GODIN** | HB | Néphrologie |
| M. Guillaume **GOURCEROL** | HCN | Physiologie |
| Mr Philippe **GRISE** | HCN | Urologie |
| Mr Didier **HANNEQUIN** | HCN | Neurologie |
| Mr Fabrice **JARDIN** | CB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie **JOLY** | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal **JOLY** | HCN | Dermato - Vénéréologie |
| Mr Jean-Marc **KUHN** | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mme Annie **LAQUERRIERE** | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent **LAUDENBACH** | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Joël **LECHEVALLIER** | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Hervé **LEFEBVRE** | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry **LEQUERRE** | HB | Rhumatologie |
| Mr Eric **LEREBOURS** | HCN | Nutrition |
| Mme Anne-Marie **LEROI** | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé **LEVESQUE** | HB | Médecine interne |
| Mme Agnès **LIARD-ZMUDA** | HCN | Chirurgie Infantile |

| | | |
|---|---|---|
| Mr Pierre Yves **LITZLER** | HCN | Chirurgie cardiaque |
| Mr Bertrand **MACE** | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. David **MALTETE** | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe **MARGUET** | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle **MARIE** | HB | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul **MARIE** | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc **MARPEAU** | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Stéphane **MARRET** | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique **MERLE** | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre **MICHEL** | HCN | Hépato-gastro-entérologie |
| Mr Francis **MICHOT** | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Bruno **MIHOUT** *(surnombre)* | HCN | Neurologie |
| Mr Jean-François **MUIR** | HB | Pneumologie |
| Mr Marc **MURAINE** | HCN | Ophtalmologie |
| Mr Philippe **MUSETTE** | HCN | Dermatologie - Vénéréologie |
| Mr Christophe **PEILLON** | HCN | Chirurgie générale |
| Mr Jean-Marc **PERON** | HCN | Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale |
| Mr Christian **PFISTER** | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe **PLANTIER** | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier **PLISSONNIER** | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Bernard **PROUST** | HCN | Médecine légale |
| Mr François **PROUST** | HCN | Neurochirurgie |
| Mme Nathalie **RIVES** | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(mise en dispo)* | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Horace **ROMAN** | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe **SABOURIN** | HCN | Anatomie - Pathologie |
| Mr Guillaume **SAVOYE** | HCN | Hépato-gastrologie |
| Mme Céline **SAVOYE–COLLET** | HCN | Imagerie médicale |
| Mme. Pascale **SCHNEIDER** | HCN | Pédiatrie |
| Mr Michel **SCOTTE** | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne **TAMION** | HCN | Thérapeutique |
| Mme Florence **THIBAUT** | HCN | Psychiatrie d'adultes |
| Mr Luc **THIBERVILLE** | HCN | Pneumologie |
| Mr Christian **THUILLEZ** | HB | Pharmacologie |
| Mr Hervé **TILLY** | CB | Hématologie et transfusion |
| Mr François **TRON** *(surnombre)* | UFR | Immunologie |

| | | |
|---|---|---|
| Mr Jean-Jacques **TUECH** | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Jean-Pierre **VANNIER** | HCN | Pédiatrie génétique |
| Mr Benoît **VEBER** | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre **VERA** | CB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric **VERIN** | CRMPR | Médecine physique et de réadaptation |
| Mr Eric **VERSPYCK** | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier **VITTECOQ** | HB | Rhumatologie |
| Mr Jacques **WEBER** | HCN | Physiologie |

**MAITRES DE CONFERENCES**

| | | |
|---|---|---|
| Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mr Jeremy **BELLIEN** | HCN | Pharmacologie |
| Mme Carole **BRASSE LAGNEL** | HCN | Biochimie |
| Mr Gérard **BUCHONNET** | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille **CASTANET** | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie **CHASTAN** | HCN | Physiologie |
| Mme Sophie **CLAEYSSENS** | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Moïse **COEFFIER** | HCN | Nutrition |
| Mr Stéphanie **DERREY** | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Eric **DURAND** | HCN | Cardiologie |
| Mr Manuel **ETIENNE** | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Serge **JACQUOT** | UFR | Immunologie |
| Mr Joël **LADNER** | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** | UFR | Biologie cellulaire |
| Mr Thomas **MOUREZ** | HCN | Bactériologie |
| Mr Jean-François **MENARD** | HCN | Biophysique |
| Mme Muriel **QUILLARD** | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Vincent **RICHARD** | UFR | Pharmacologie |
| Mr Francis **ROUSSEL** | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** | HCN | Anatomie |
| M. Pierre-Hugues **VIVIER** | HCN | Imagerie Médicale |

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

| | | |
|---|---|---|
| Mme Dominique **LANIEZ** | UFR | Anglais |
| Mme Cristina **BADULESCU** | UFR | Communication |

## II - PHARMACIE

**PROFESSEURS**

| | |
|---|---|
| Mr Thierry **BESSON** | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean-Jacques **BONNET** | Pharmacologie |
| Mr Roland **CAPRON** (PU-PH) | Biophysique |
| Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle **DUBUS** | Biochimie |
| Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre **GOULLE** | Toxicologie |
| Mr Michel **GUERBET** | Toxicologie |
| Mr Olivier **LAFONT** | Chimie organique |
| Mme Isabelle **LEROUX** | Physiologie |
| Mr Paul **MULDER** | Sciences du médicament |
| Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH) | Microbiologie |
| Mme Elisabeth **SEGUIN** | Pharmacognosie |
| Mr Rémi **VARIN** (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie **VAUGEOIS** | Pharmacologie |
| Mr Philippe **VERITE** | Chimie analytique |

**MAITRES DE CONFERENCES**

| | |
|---|---|
| Mme Cécile **BARBOT** | Chimie Générale et Minérale |
| Mme Dominique **BOUCHER** | Pharmacologie |
| Mr Frédéric **BOUNOURE** | Pharmacie Galénique |
| Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** | Physiologie |
| Mr Jean **CHASTANG** | Biomathématiques |
| Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB** | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Elizabeth **CHOSSON** | Botanique |
| Mme Cécile **CORBIERE** | Biochimie |
| Mr Eric **DITTMAR** | Biophysique |
| Mme Nathalie **DOURMAP** | Pharmacologie |
| Mme Isabelle **DUBUC** | Pharmacologie |
| Mr Abdelhakim **ELOMRI** | Pharmacognosie |
| Mr François **ESTOUR** | Chimie Organique |

| | |
|---|---|
| Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Najla **GHARBI** | Chimie analytique |
| Mme Marie-Laure **GROULT** | Botanique |
| Mr Hervé **HUE** | Biophysique et mathématiques |
| Mme Laetitia **LE GOFF** | Parasitologie - Immunologie |
| Mme Hong **LU** | Biologie |
| Mme Sabine **MENAGER** | Chimie organique |
| Mme Christelle **MONTEIL** | Toxicologie |
| Mr Mohamed **SKIBA** | Pharmacie galénique |
| Mme Malika **SKIBA** | Pharmacie galénique |
| Mme Christine **THARASSE** | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric **ZIEGLER** | Biochimie |

**PROFESSEURS ASSOCIES**

| | |
|---|---|
| Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ** | Pharmacie officinale |
| Mr Jean-François **HOUIVET** | Pharmacie officinale |

**PROFESSEURS CONTRACTUELS**

| | |
|---|---|
| Mme Elizabeth **DE PAOLIS** | Anglais |
| Mr Thierry **WABLE** | Communication |

**ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

| | |
|---|---|
| Mr Jérémie **MARTINET** | Immunologie |

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

| | |
|---|---|
| Mme Imane **EL MEOUCHE** | Microbiologie |
| Mme Juliette **GAUTIER** | Pharmacie galénique |
| Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE** | Parasitologie |

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | |
|---|---|
| Mme Cécile **BARBOT** | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry **BESSON** | Chimie thérapeutique |
| Mr Roland **CAPRON** | Biophysique |
| Mr Jean **CHASTANG** | Mathématiques |
| Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB** | Législation et économie de la santé |
| Mme Elisabeth **CHOSSON** | Botanique |
| Mr Jean-Jacques **BONNET** | Pharmacodynamie |
| Mme Isabelle **DUBUS** | Biochimie |
| Mr Loïc **FAVENNEC** | Parasitologie |
| Mr Michel **GUERBET** | Toxicologie |
| Mr Olivier **LAFONT** | Chimie organique |
| Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET** | Physiologie |
| Mme Martine **PESTEL-CARON** | Microbiologie |
| Mme Elisabeth **SEGUIN** | Pharmacognosie |
| Mr Mohamed **SKIBA** | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi **VARIN** | Pharmacie clinique |
| Mr Philippe **VERITE** | Chimie analytique |

## III – MEDECINE GENERALE

**PROFESSEUR**

| | | |
|---|---|---|
| Mr Jean-Loup **HERMIL** | UFR | Médecine générale |

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

| | | |
|---|---|---|
| Mr Pierre **FAINSILBER** | UFR | Médecine générale |
| Mr Alain **MERCIER** | UFR | Médecine générale |
| Mr Philippe **NGUYEN THANH** | UFR | Médecine générale |

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

| | | |
|---|---|---|
| Mr Emmanuel **LEFEBVRE** | UFR | Médecine générale |
| Mme Elisabeth **MAUVIARD** | UFR | Médecine générale |
| Mme Marie Thérèse **THUEUX** | UFR | Médecine générale |

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

**PROFESSEURS**

| | |
|---|---|
| Mr Serguei **FETISSOV** | Physiologie (ADEN) |
| Mme Su **RUAN** | Génie Informatique |

**MAITRES DE CONFERENCES**

| | |
|---|---|
| Mr Sahil **ADRIOUCH** | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine **CLEREN** | Neurosciences (Néovasc) |
| Mme Pascaline **GAILDRAT** | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| Mme Isabelle **TOURNIER** | Biochimie (UMR 1079) |

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle* *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel* *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

# TABLE DES MATIERES

Liste des Tableaux. 3
Liste des Figures. 4
Liste des Annexes. 5
Liste des Abréviations 6

INTRODUCTION 9
1. Le Brésil 10
1.1. Le Brésil : Démographie médicale et accès aux soins 11
1.1.1. Le Système Unique de Santé. 11
1.1.2. La mise en place de nouveaux programmes et réformes. 13
1.2. Instances décisionnaires et approbatrices des produits de santé. 17
1.2.1. L'Agence Nationale de Santé Complémentaire (ANS) 17
1.2.2. L'Agence Nationale de Vigilance Sanitaire (ANVISA) 17
1.2.3. L'Institut National de Sécurité Sociale (INSS) 18
1.2.4. L'Institut National de Propriété Industrielle (INPI) 19
1.3. L'industrie pharmaceutique au Brésil. 21
1.3.1. L'accès au marché pharmaceutique Brésilien. 21
1.3.2. L'implantation industrielle pharmaceutique au Brésil. 22
2. Comparaison des réglementations Européennes et Brésiliennes concernant les produits biologiques. 25
2.1. Généralités et définitions réglementaires 26
2.1.1. Généralités 26
2.1.2. Définitions réglementaires 28
2.2. Obtention d'AMM d'un produit biologique. 34
2.2.1. Présentation de la réglementation Européenne : La Directive 2001/83/CE modifiée. 34
2.2.2. Présentation de la réglementation Brésilienne. 41
2.2.3. Comparaison des réglementations. 43
2.3. Approbation d'une modification post-enregistrement pour un produit biologique... 53

2.3.1. Présentation de la réglementation Européenne : Le Règlement 1234/2008/CE modifié. 53
2.3.2. Présentation de la réglementation Brésilienne : La Résolution RDC 49/2011. . 56
2.3.3. Comparaison des requis règlementaires ..... 57
Conclusion ..... 71
Bibliographie ..... 72
Annexes ..... 75
SERMENT DE GALIEN ..... 177

# Liste des Tableaux.

Tableau 1 : Etudes de stabilité demandées sur le principe actif. ..... 51
Tableau 2 : Etudes de stabilité demandées sur le produit fini. ..... 51

# Liste des Figures.

Figure 1 : Le Triangle DTC (source ICH)..... 40
Figure 2 : Schéma du déroulement de la Procédure Centralisée (source : LEEM)..... 44
Figure 3 : Tableau décisionnel du cas B.I.a.1. prévu par le Règlement 1234/2008/CE modifié. ..... 68

# Liste des Annexes

Annexe 1. La Resolution 55/2010 ..... 76
Annexe 2. La Résolution 49/2011 ..... 99
Annexe 3. La Résolution 50/2011 ..... 146

# Liste des Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANS : Agência Nacional de Saúde Suplementar – Agence Nationale de Santé Complémentaire

ANVISA : Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Agence Nationale de Vigilance Sanitaire

ASMF : Active Substance Master File – Dossier Permanent de la Substance Active

BNDES : Banco Nacional do Desenvolvimento – Banque Nationale de Développement

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CE : Communauté Européenne

CEE : Communauté Economique Européenne

CHMP: Committee for Human Medicinal Products.- Comité des medicaments à usage humain.

CLEISS: Centre des Liaisons Européennes et Internationales de Sécurité Sociale

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – Chambre de Régulation du Marché des Médicaments

CP: Centralised Procedure – Procédure Centralisée

CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products – Comité des Spécialités Pharmaceutiques – Ancien nom du CHMP.

CTD : Commun Technical Document – Document Technique Commun

DCB: Denominação Comum Brasileiro - Dénomination Commune Brésilienne

DCI: Dénomination Commune Internationale

DIRMA : Directorio de Mercados – Directoire des Marques

DOU : Diário Oficial da União – Journal Officiel Brésilien

DP : Decentralised Procedure – Procédure Décentralisée

DPAV : Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinant

DPP : Dossier Permanent du Plasma

DPSA : Dossier Permanent de la Substance Active

DTC : Document Technique Commun

EMA : European Medicines Agency – Agence Européenne des Médicaments

ESF : Estratégia Saúde da Família – Stratégie de Santé Familiale

EST : Encéphalopathie Spongiforme Bovine

Euratom : European Atomic Energy Community- Communauté Européenne de l'Energie Atomique.

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices – Bonnes Pratiques de Fabrication

HR : Humidité Relative

IAPAS : Instituto de Administração Financeira da Previdência e Assistência Social – Institut d'Administration Financière de Providence et d'Assistance Sociale

ICH : International Conference on Harmonization – Conférence Internationale pour l'Harmonization

INPI : Instituto Nacional de Propriedade Industrial – Institut National de Propriété Industrielle

INPS : Instituto Nacional de Previdência Social – Institut National de Providence Sociale

INSS : Instituto Nacional do Seguro Social – Institut National de Sécurité Sociale

JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MCB : Master Cell Bank – Banque Cellulaire Mère

MERCOSUR : Mercado Comum do Sul – Marché Commun du Sud

MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare – Ministère de la Santé, du Travail et de la Santé (Japon)

MRP: Mutual Recognition Procedure – Procédure de Reconnaissance Mutuelle

OAMI: Oficina de Armonizacion del Mercado Interior – Office de l'Harmonisation du Marché Intérieur

OGM: Organisme Génétiquement Modifié

OMC: Organisation Mondiale du Commerce

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe actif

PACS : Programa de Agentes Comunitários de Saúde - Programmes des Agents Communautaires de Santé

PCSK9 : Pro protéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9

PDP : Partenariats pour le Développement Productif

PIB : Produit Intérieur Brut

RDC : Resolução de Directoria Colegiada - Résolution du Directoire Collégial

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SECEX: Secretário de Comércio Exterior – Secrétariat du Commerce Extérieur

SUS: Sistema Único de Saúde – Système Unique de Santé

TRIPS: Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights - Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce

UE: Union Européenne

UFR: Unité de Formation et de Recherche

USA: United States of America – Etats-Unis d'Amérique.

WCB: Working Cell Bank –Banque Cellulaire de Travail

# INTRODUCTION

Cinquième pays du monde, que ce soit en termes de superficie (8.5 millions de km²) ou de population (206 millions d'habitants en 2014[1]), le Brésil a également connu une transition économique majeure ces dernières années en passant notamment de la 15ème puissance économique mondiale en 2004 à la 7ème en 2014, améliorant son PIB de 670 milliards de dollars en 2004 à plus de 2345 milliards en 2014[1].

Bien que confronté à une instabilité politique et à une baisse considérable de sa croissance depuis 2013, le Brésil garde une place économique (51 % de PIB de l'Amérique du Sud) et diplomatique forte au sein du continent Sud-Américain.

Fort de cette indépendance, le Brésil a émis ses propres requis réglementaires concernant les médicaments, et plus particulièrement les produits biologiques.

Une première partie de cette thèse sera consacrée à la présentation du Brésil : son système de santé, ses instances décisionnaires en termes de produits de santé et l'implantation locale de son industrie pharmaceutique.

Une seconde partie comparera les requis Brésiliens aux requis Européens concernant les médicaments biologiques, que ce soit pour l'approbation de nouveaux dossiers d'enregistrement ou pour l'approbation des modifications post-enregistrements.

[1] Banque mondiale, Banque mondiale.org, Mars 2016

# 1. Le Brésil

## 1.1. Le Brésil : Démographie médicale et accès aux soins

Grâce à des mesures gouvernementales successives, l'espérance de vie des Brésiliens a augmenté pour atteindre 75 ans en 2013 et la mortalité infantile avant l'âge de 5 ans a connu une chute de plus de 70 % depuis les années 1990 pour atteindre 16.2 ‰ en 2014[2].

Néanmoins, de grandes inégalités démographiques sont encore présentes au Brésil. Par exemple, le taux de mortalité infantile est deux fois plus élevé dans les régions du Nord-Est (régions pauvres) que dans les régions Sud, Etats de Rio de Janeiro et de Sao Paulo notamment, plus riches, du pays.[3]

### 1.1.1. Le Système Unique de Santé.

Peu après la restauration de la démocratie en 1985, le Congrès National Brésilien établit une nouvelle constitution adoptée le 5 Octobre 1988. Deux ans plus tard, une loi organique définit les principes du SUS- Système Unique de Santé – en application de la constitution fédérale qui pose le principe du droit à la santé pour tous[4].

#### 1.1.1.1. Le SUS : Principe et chiffres.

Le SUS est un système complexe articulant les actions destinées à la promotion et à l'éducation en santé d'une part et celles destinées à la guérison et à la réhabilitation d'autre part.

L'accès de l'usager aux unités de santé est régi notamment par les principes de l'universalité et de l'équité. Ce système existe et fonctionne dans 95% des 5.300 villes brésiliennes[5].

Aujourd'hui, environ 150 millions de Brésiliens (soit 75% de la population totale), bénéficient du SUS et dépendent exclusivement de lui pour se soigner[6].

Trois niveaux hiérarchiques composent la gestion décentralisée de ce système :

- Le niveau Fédéral (Ministère de la Santé).

[2] Observatoire Mondial de la Santé (OMS), Global Health Observatory, who.int, Mars 2016.
[3] Sénat, « Brésil : le géant vert ». Rapport d'information en annexe au procès-verbal de la séance du 30 Janvier 2008. N°189, senat.fr, janvier 2008.
[4] Centre des Liaisons Européennes et Internationales de Sécurité Sociale (CLEISS), « Le régime brésilien de sécurité sociale », cleiss.fr, 2015.
[5] Solange L'Abbate, « La professionnalisation dans le domaine de la santé collective au Brésil », univ-paris8.fr, mai 2009.
[6] Sénat, Laurence Cohen, « Brésil : les défis d'une puissance émergée », Rapport de groupe interparlementaire d'amitié N°121, 4 Décembre 2014, senat.fr, Décembre 2014.

- Le niveau de l'Etat (Secrétariat d'Etat de Santé dans chacun des 26 Etats composant le Brésil).
- Le niveau Municipal (Secrétariats Municipaux de Santé) chargés du contrôle effectif du SUS.

Etant donné qu'il s'agit d'un système universel, les patients payant une assurance médicale privée ont néanmoins le droit d'utiliser son réseau de services.

Grâce à ce système, en moins de 20 ans[7] :

- 110 millions de personnes ont été accueillies par des agents communautaires de santé répartis dans 95% des villes brésiliennes,
- 87 millions l'ont été par 27 000 équipes de santé en famille.

Ainsi, en 2007 au Brésil, il y a eu notamment :

- 2.7 milliards de soins ambulatoires,
- 610 millions de consultations,
- 403 millions d'examens en laboratoire,
- 212 millions de soins dentaires,
- 150 millions de vaccinations,
- 215 000 chirurgies cardiaques.

Par principe, le secteur privé est un complément du secteur public et des contrats et accords peuvent être signés pour l'achat de services de soins hospitaliers ou des services très spécialisés.
Néanmoins, le rapport entre les deux secteurs, public et privé, est très tendu et l'Etat a souvent des difficultés dans la régulation des contrats.

#### 1.1.1.2. Les limites du SUS

Le financement fédéral de la santé au Brésil n'est pas mis à jour en fonction de la variation du PIB. Ainsi, le financement public annuel en pourcentage du PIB destiné à la santé au Brésil n'est que de 3,5%, soit inférieur à celui de pays comme l'Argentine, le Chili ou l'Uruguay et

[7] Op. cit. ref. 5.

environ 15 fois inférieur à la moyenne du Canada ou des pays Européens. Certains spécialistes estiment que le Brésil est toujours confronté à un manque de ressources matérielles et de financement pour faire en sorte que le SUS devienne vraiment universel, résolutif et de qualité.

De plus, à la lecture de différents articles traitant du sujet, nous pouvons remarquer que le secteur privé pratique un lobbying relativement fort profitant des insuffisances de l'action publique en la matière, dans le but d'augmenter le nombre d'adhérents aux assurances privées.
En 2015, près de 70 millions de Brésiliens recourent ainsi à des assurances maladies privées, contre 30 millions en 2003 [9].
Cette concurrence entre le secteur public et le secteur privé fait l'objet d'une bataille médiatique relativement soutenue avec notamment un secteur public qui tente de redorer son image.

Un article[8] illustre bien cet aspect en relatant le parcours de soins dont a fait l'objet Andressa Urach, célèbre mannequin et présentatrice Brésilienne.
Après avoir subi des complications survenues à la suite de traitements esthétiques pratiqués dans des cliniques privées, c'est dans un hôpital 100 % public que le modèle a pu être sauvé.
L'article précise que cette information n'a été reprise que par quelques rares médias et que le cas le plus courant d'hospitalisation dans les hôpitaux publics de la part des bénéficiaires d'assurances privées, faute de couverture, est l'accouchement.

### 1.1.2. La mise en place de nouveaux programmes et réformes.

Afin de pallier aux différentes limites du SUS et d'améliorer son développement, plusieurs programmes et réformes ont été mis en place depuis la création du SUS. En voici quelques exemples.

[8] Alexandre Padilha- ex ministre de la Coordination politique de Lula et actuel Ministre de la Santé du Gouvernement de Dilma, « Le Système Unique de Santé et l'inégalité au Brésil », autresbresils.net, Janvier 2015.

#### 1.1.2.1. En 1990 : Les Programmes des Agents Communautaires de Santé – PACS.

Intégré au SUS, ce programme a pour but la mise en place d'équipes multi professionnelles qui travaillent sur des actions de promotion de la santé, de prévention de maladies et sur le maintien de la santé de la communauté à laquelle ils sont rattachés.

#### 1.1.2.2. En 1993 : La Stratégie Santé de la Famille – ESF.

Créé en même temps que les PACS, l'ESF a pour principe la mise en place d'équipes multi professionnelles qui ont en charge un nombre défini de familles situées sur une surface géographique délimitée. Ces équipes ont été créées en 2003 au nombre de 19 000, et étaient en 2007 plus de 27 000, couvrant ainsi environ 88 millions de personnes, soit plus de 46% de la population Brésilienne[9].

#### 1.1.2.3. En 2011 : L'obligation de la part des assurances privées d'émettre un numéro de carte SUS à tous leurs adhérents.[10]

Au paragraphe 1.1.1.2, le cas des assurances privées a été abordé.
Au Brésil, le patient a le choix entre souscrire à une assurance privée ou bien souscrire aux SUS.

Avant 2011, quand un patient avait souscrit une assurance privée, il n'était couvert par son assurance que s'il allait se faire soigner dans une structure privée (et sous contrat avec son assurance, qui sont souvent régionalisées au Brésil).
Mais s'il choisissait de passer par une structure publique, il n'était pas couvert par son assurance. De plus, de nombreuses prises en charge ne sont pas couvertes par les assurances privées, dans ce cas, le patient était obligé de se rendre dans une structure publique.

Ainsi, avant 2011, certains patients n'étaient pas inscrits au SUS et donc devaient payer les frais médicaux s'ils étaient accueillis par une structure publique.

[9] Op. cit. ref 5.
[10] Op. cit. ref 8.

Alexandre Padilha, Ministre de la Santé du gouvernement Dilma, a œuvré en 2011 pour que les frais engagés par les patients lorsqu'ils se dirigeaient vers le système public par manque de couverture ou pour raison d'urgence, ne soient plus à leur charge mais à celle de leur assurance privée.

Ainsi, depuis 2011, les compagnies d'assurances privées ont l'obligation d'émettre un numéro de carte SUS pour tous leurs bénéficiaires, permettant administrativement au Ministère de la Santé de réaliser le suivi.

Depuis, le SUS a connu des records de remboursements auprès des assurances : en 3 ans, la somme a représenté la totalité de ce que l'ANS (Agence Nationale de la Santé)- créée en 2000 - a récupéré depuis qu'elle existe.

#### 1.1.2.4. En 2013, le programme « Mais Médicos »[11].

L'objectif du programme « Mais Médicos » (« Plus de Médecins ») est de contrer la désertification médicale constatée dans certaines zones géographiques, principalement dans les quartiers pauvres des grandes villes et les communes éloignées de ces grandes villes.

Ainsi, plus de 14 000 médecins, dont 11 000 cubains, apportent une assistance à plus de 30 millions de Brésiliens qui n'avaient auparavant pas accès aux soins.

En parallèle, le Ministère de la Santé a mis en place dans le cadre de ce programme des formations afin que les futurs professionnels de santé Brésiliens soient sensibilisés au SUS durant leur formation universitaire.

Divers autres programmes, mis en place au niveau municipal, viennent compléter les programmes fédéraux.
Nous pouvons citer en exemple le Modèle Santé de la Famille Paidéia, mis en place par la ville de Campinas (Etat de Sao Paulo) en 2001, qui consiste en la création de formations

[11] Op. cit. ref 8.

spécifiques de professions auxiliaires, tels que responsables d'accueil en infirmerie par exemple.[12]

[12] Op. cit. ref 5.

## 1.2. Instances décisionnaires et approbatrices des produits de santé.

Ce chapitre a pour objet de présenter les différentes instances Brésiliennes de santé, leurs rôles et leurs interactions.

### 1.2.1. L'Agence Nationale de Santé Complémentaire (ANS)[13]

L'ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar – Agence Nationale de Santé Complémentaire), créée par la loi N°9.961 du 28 Janvier 2000, est une agence régulatrice liée au Ministère de la Santé Brésilien (Ministério de Saúde).

Le siège social est basé à Rio de Janeiro et est assisté de 12 centres régionaux.

Son rôle est de réguler, standardiser, contrôler et inspecter le secteur des assurances privées (secteur géré par la loi (Act) 9.656 de 1998).

Cette agence gouvernementale semi-autonome est caractérisée par une autonomie financière et administrative avec son propre système de gestion des ressources humaines et prenant des décisions techniques indépendantes.

L'objectif de cette institution est de protéger l'intérêt public vis-à-vis des assurances privées, y compris en régulant les relations entre les assurances privées, les professionnels de santé et leurs patients, tout en aidant à développer les différentes initiatives/actions de santé.

### 1.2.2. L'Agence Nationale de Vigilance Sanitaire (ANVISA)[14]

L'ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Agence Nationale de Vigilance Sanitaire), créée par la loi N° 9782 de 1999, est une agence réglementaire caractérisée par son indépendance administrative et son autonomie financière.

Ses rôles sont de protéger et promouvoir la santé publique et d'intervenir dans les risques liés à la production et l'utilisation de produits régulés par la surveillance sanitaire.

Ses actions sont diverses et basées sur le modèle nord-américain de la FDA (Food and Drug Administration).

En effet, l'ANVISA délivre les Autorisations de Mises sur le Marché des médicaments destinés au marché Brésilien (ce rôle est également celui de l'EMA en Europe, de l'ANSM en France ou de la FDA aux USA), mais l'ANVISA exerce aussi des rôles de protection de santé

[13] Agência Nacional de Saúde Suplementar – Agence Nationale de Santé Complémentaire (ANS), ans.gov.br

[14] Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Agence Nationale de Vigilance Sanitaire (ANVISA), portal.anvisa.gov.br

en intervenant dans d'autres types de produits comme la nourriture, les produits du tabac ou les pesticides (ce que ne font ni l'EMA ni l'ANSM, mais qui sont des rôles de la FDA), et intervient de plus sur la gestion des ports, aéroports et frontières.

Concernant plus spécifiquement les médicaments, l'ANVISA est chargée de :

- l'enregistrement des produits pharmaceutiques,
- la délivrance des licences aux laboratoires pharmaceutiques et leur inspection,
- l'établissement des diverses réglementations (appelées « Resolutions ») encadrant les essais cliniques, les conditions d'obtention des AMM, les modifications post-AMM ou encore la fixation des prix des médicaments (la fixation définitive des prix est effectuée par la Chambre de Régulation du Marché des Médicaments –CMED- chambre interministérielle dont l'ANVISA exerce le rôle de Secrétaire Exécutif.).
- la surveillance des produits en postmarketing : Pharmacovigilange, Hemovigilance et Technovigilance.

De plus, l'ANVISA est chargée de l'analyse des requêtes de brevets, en partenariat avec l'Institut National de Propriété Industrielle (INPI).

### 1.2.3. L'Institut National de Sécurité Sociale (INSS)

L'INSS (Instituto Nacional do Seguro Social - Institut National de Sécurité Sociale), créé par le Décret N°99.350 du 27 Juin 1990, est une fusion de :

- l'IAPAS (Instituto de Administração Financeira da Previdência e Assistência Social - Institut d'Administration Financière de Providence et d'Assistance Sociale) et de
- l'INPS (Instituto Nacional de Previdência Social - Institut National de Providence Sociale)

Son rôle est la collecte des contributions sociale au régime de santé et leur redistribution sous différentes formes[15] :

- Payement des retraites,
- Pensions aux veufs et veuves,
- Allocations maladie,
- Allocations d'invalidité.

[15] Juliana Mello, "INSS is a tax", The Brazil Business, thebrazilbusiness.com/article/inss-as-a-tax, Septembre 2012.

Le nom de la taxe associée à la contribution sociale au régime de santé porte le nom de l'organisme : INSS, elle est répartie entre employé et employeur.

### 1.2.4. L'Institut National de Propriété Industrielle (INPI)[16]

L'INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial - Institut National de Propriété Industrielle) a été créé en 1994. C'est l'office national des brevets Brésiliens.

Ses rôles sont l'enregistrement des noms de marques, via le DIRMA, Directoire des marques, qui fait partie intégrante de l'INPI et l'approbation des brevets[17].

Divers textes réglementaires viennent encadrer les rôles de l'INPI, dont[18] :

- L'Article 5, XVII et XIX de la Constitution de la République Fédérale Brésilienne.
- La loi N°9.456/96 de 1996 concernant la propriété industrielle.
- La loi N°9.610/98 de 1998 concernant les copyrights.
- La loi N°11.105/05 de 2005 concernant la biosécurité, les cellules souches et les produits transgéniques.
- Le décret N°7.356/10 de 2010 qui a créé le Centre de Défense de la propriété intellectuelle au sein de l'INPI.

En 2014, l'OAMI, l'Office pour l'harmonisation du marché intérieur, a édité à l'occasion des 20 ans d'existence de l'INPI un guide pour la protection des droits de la propriété intellectuelle au Brésil[18].

Il est à noter que le Brésil fait parties de plusieurs conventions ayant diverses répercussions sur la gestion des brevets, notamment :

- La Convention de Paris[19] (Paris, 1883), qui implique qu'une personne ou entreprise ressortissante d'un pays signataire de cette convention peut déposer un brevet ou un nom de marque dans n'importe quel pays signataire et avoir les mêmes droits qu'une personne ou entreprise de ce pays.

[16] Instituto Nacional de Propriedade Industrial – Institut Nationale de Propriété Industrielle (INPI), inpi.gov.br
[17] Starting Business, "INPI Brasil", registertrademarks.net/996/INPI-brazil/, 2016.
[18] Office de l'Harmonisation du Marché Intérieur (OAMI), "Guide to protection of intellectual property rights in Brazil", oami.europa.eu, 2014.
[19] Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI), « Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle », wipo.int, modifiée en Septembre 1979.

- Le Traité de coopération en matière de brevets[20] (Washington, 1970), qui autorise un dépôt de brevet commun à plusieurs pays en une demande commune.

Le Brésil est également membre de l'OMC[21] (Organisation Mondiale du Commerce) et à ce titre signataire de l'Agrément TRIPS[22] (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) qui impose des standards minimums en matière de réglementation de la propriété intellectuelle.

[20] Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI), « Traité de coopération en matières de brevets (PCT) » www.wipo.int, modifié en Octobre 2001.
[21] World Trade Organization (WTO), wto.org
[22] World Trade Organization (WTO), « Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights », wto.org, Avril 1994.

## 1.3. L'industrie pharmaceutique au Brésil.

En termes de chiffre d'affaire, le marché pharmaceutique Brésilien est le 9ème mondial, avec un taux de croissance annuel moyen de 18% entre 2009 et 2011, année où il était estimé à 15 milliards d'Euros[23].

Ce marché attire de plus en plus les industries pharmaceutiques du monde entier. Les deux prochains paragraphes présentent successivement les conditions d'accès au marché Brésilien puis l'implantation de l'industrie pharmaceutique dans ce pays.

### 1.3.1. L'accès au marché pharmaceutique Brésilien.

Afin de pouvoir vendre des produits pharmaceutiques au Brésil, il convient de préciser les procédures d'accès à ce marché.
Ainsi, nous allons ici présenter succinctement les procédures d'importations et de distributions au Brésil.

Exporter au Brésil des produits pharmaceutiques est soumis à deux principales procédures[24] :

- La procédure d'importation générale, qui oblige l'enregistrement de l'importateur auprès du SECEX (autorité chargée du commerce extérieur).
- La procédure spécifique aux produits pharmaceutiques humains ou vétérinaires, ainsi que de nombreux produits cosmétiques, qui dispose que ces produits ne peuvent être importés ou vendus au Brésil que si l'entreprise étrangère a soit :
    - Créé une unité de fabrication locale
    - Créé un bureau local au Brésil
    - Désigné un distributeur local ayant une autorisation pour importer ce type de produits.

[23] Alcimed, « Le Brésil, pays émergent, nouvel eldorado pour les laboratoires pharmaceutiques », alcimed.com, communiqué de Presse du 23 Juillet 2012.
[24] Sud de France, « Vendre vers le Brésil », suddefrance-developpement.com/fr/fiches-pays/bresil/vendre, mars 2016.

De plus, le Brésil est membre du MERCOSUR (Mercado Comun del Sur, Marché Commun du Sud), communauté économique regroupant l'Argentine, le Brésil, le Paraguay, le Venezuela et l'Uruguay, créé en 1991 par le Traité d'Asunción, qui établit :
« La libre circulation des biens, services et des facteurs productifs entre les pays dans l'établissement d'un arsenal externe commun et l'adoption d'une politique commerciale commune, la coordination de politiques macroéconomiques et sectorielles entre les États et l'harmonisation des législations pour atteindre un renforcement du processus d'intégration »[25].

En revanche, une réexportation au sein du Mercosur ne donne pas droit à une exemption de droits de douane : si un produit est importé en Argentine pour être ensuite importé au Brésil, il faudra s'acquitter des droits douaniers Argentins puis Brésiliens.

Avec un système réglementaire aussi complexe, la politique Brésilienne incite les industries soit à prendre contact avec des intermédiaires commerciaux (agents locaux), soit à s'implanter localement via la création d'une unité commerciale (filiale) pour avoir accès à son marché.

Etant donné que l'appel à des agents commerciaux locaux présente des limites (les agents sont souvent régionalisés et pas toujours spécialisés dans un type de produits), les industries pharmaceutiques ont pour la plupart opté pour la seconde solution, à savoir la création d'une entité juridique locale. Le prochain paragraphe en donne quelques exemples.

### 1.3.2. L'implantation industrielle pharmaceutique au Brésil.

Les dix premiers laboratoires mondiaux (selon l'Article du LEEM « Marché Mondial » du 18 Juin 2014[26]) ont tous une filiale sur le sol Brésilien et 8 sur 10 ont au moins une usine de production locale.
Il est à noter que la grande majorité de ces structures sont implantées dans les Etats de Sao Paulo ou de Rio de Janeiro, les plus riches du pays.

De plus, le Brésil a l'ambition de devenir un pays important dans la production d'innovations et de connaissances dans le secteur de la santé.

[25] Tratado de Asunción para la Consitucion de un Mercado Comun, mercosur.int, mars 1991.
[26] Les Entreprises du Médicament (LEEM), article « Marché mondial, leem.org, juin 2014.

En effet, selon un compte rendu du groupe interparlementaire d'amitié France-Brésil du Sénat[27], le Brésil a développé des partenariats permettant à des laboratoires étrangers de transférer de la technologie ou d'investir au Brésil dans des conditions préférentielles.

Il s'agit des PDP (Partenariats pour le Développement Productif), contrats entre une entreprise étrangère et un laboratoire – public ou privé –Brésilien dont le principe est :

- L'entreprise étrangère transfère la technologie au laboratoire Brésilien.
- Le laboratoire Brésilien fabrique le produit de santé.
- En contrepartie, le SUS (voir paragraphe 1.1.1.1 s'engage à acheter en grande quantité ce produit (sans appel d'offres) à un prix qui doit être inférieur d'au moins 20% au prix du produit s'il est importé.

Les entreprises étrangères optant pour un PDP ont plusieurs avantages dont :

- Un accès privilégié au marché,
- Des exonérations fiscales,
- Des financements publics par la BNDES (Banque de développement du Brésil).

En revanche, tous les produits ne peuvent pas bénéficier d'un PDP. En effet, c'est le gouvernement qui publie tous les ans une liste des produits prioritaires qui peuvent faire l'objet d'un PDP, il s'agit pour la plupart de produits nécessitant le plus de technologie (anticancéreux, antirétroviraux ou vaccins).

Toujours selon ce rapport, ce type de partenariat a permis au Brésil d'obtenir des taux de couverture vaccinale très élevés, ainsi :

- 54 millions d'habitants sont vaccinés contre la grippe,
- 2.7 millions contre la méningite et la polio,
- 98% de la population reçoit 3 vaccins.

Néanmoins, il est à souligner que le Brésil n'est pas épargné par la contrefaçon des produits pharmaceutiques. Il est estimé ainsi que 20 à 30% des médicaments mis en vente dans ce pays seraient contrefaits.

[27] Op. cit. ref. 6.

Comme nous l'avons vu dans cette première partie, le Brésil a connu ces dernières années une forte évolution dans le domaine de la santé, et ce grâce à une forte volonté politique de faire évoluer l'accès aux soins de sa population.

De plus, dans une volonté d'indépendance de ce pays concernant l'accès à son marché de la santé, l'ANVISA exige via ses réglementations des requis particuliers.
Ces requis particuliers sont décrits dans une seconde partie, qui sera spécifique aux produits biologiques.

## 2. Comparaison des réglementations Européennes et Brésiliennes concernant les produits biologiques.

## 2.1. Généralités et définitions réglementaires

### 2.1.1. Généralités

#### 2.1.1.1. Généralités concernant la réglementation Européenne

La réglementation Européenne est composée principalement de Règlements et de Directives, élaborés par la Commission Européenne. Ces textes sont soumis pour approbation au Conseil de l'Union Européenne et au Parlement Européen. Cette procédure est appelée le triangle institutionnel.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA – European Medical Agency[28]) est chargée de vérifier la mise en œuvre des textes ayant pour champ d'application entre autres les médicaments.

Pour rappel, les Règlements sont directement applicables à l'ensemble des Etats Membres. En revanche, les Directives doivent être adaptées en droit national par les différents Etats Membres de l'Union. Cette adaptation porte le nom de transposition.

La codification des Directives est YYYY/XXXX/UE, celle des Règlements XXXX/YYYY/UE.
La suite de X correspondant à un numéro d'attribution dans l'année et les quatre Y (ou deux avant l'année 2000) à l'année de publication au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE).

Ces deux types de textes sont divisés en Titre puis éventuellement en chapitres. Le premier Titre étant toujours précédé d'une partie introductive rappelant le contexte de la rédaction du texte.
Le corps du texte est composé d'articles.

[28]European Medicine Agency (EMA), ema.europa.eu

Ces publications sont toutes directement traduites par les instances Européennes dans toutes les langues nationales des Etats Membres, versions toutes disponibles sur le site internet du Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE[29]).

La réglementation Européenne ne comporte pas de texte spécifique concernant les médicaments biologiques.
En effet, les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE instituent un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire (2001/82/CE) et humain (2001/83/CE) et le Règlement 1234/2008/CE concerne les modifications d'AMM de médicaments qu'ils soient à usage humain ou vétérinaires.

Pour les besoins de cette étude, le champ d'application étant les produits à usage humain, nous avons étudié la directive 2001/83/CE et le Règlement 1234/2008/CE.

#### 2.1.1.2. Généralités concernant la réglementation Brésilienne.

D'une manière générale, la réglementation Brésilienne est composée de Résolutions (RDC – Resolução de Directoria Colegiada) émanant de l'Agence Nationale de Vigilance Sanitaire (ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária en Portugais).

Elles sont numérotées ainsi : XXX/YYYY, la suite de X correspondant à un numéro d'attribution dans l'année et les quatre Y pour l'année de publication au Journal Officiel Brésilien (DOU - Diário Oficial da União).

Ces RDC sont divisées en chapitres eux-mêmes divisés en sections. Le corps du texte est composé d'articles.
L'ANVISA ne traduit pas en anglais ses publications. Les filiales Brésiliennes des industries pharmaceutiques se procurent les textes traduits soit via des organismes ou des associations, soit elles-mêmes en font la traduction. Ainsi, en annexes de cette thèse, les traductions des réglementations Brésiliennes ont été obtenues d'Interfarma, association Brésilienne de professionnels de l'industrie pharmaceutique, via la filiale Brésilienne de Sanofi.

[29]Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), eur-lex.europa.eu

La réglementation Brésilienne est spécifique aux produits biologiques, que ce soit la RDC 55/2010 (Annexe 1) concernant les enregistrements ou la RDC 49/2011 pour les changements post-enregistrement (Annexe 2).

### 2.1.2. Définitions réglementaires

Afin de comparer des réglementations relatives à un type particulier de médicaments (dans notre exercice, les médicaments biologiques), il convient tout d'abord de comparer les définitions légales dudit type de médicament, ainsi que toutes les définitions annexes.
En effet, un médicament peut être considéré comme biologique dans un pays mais ne pas l'être dans un autre. Par exemple, les insulines sont considérées comme telles en Union Européenne mais pas aux Etats-Unis.

D'une manière générale, il conviendra d'apporter une attention particulière à la sémantique lors de cette comparaison.
Il est donc question ici de comparer les définitions Brésiliennes et Européennes d'un produit biologique, mais également celles d'autres notions, comme par exemple celle des matières premières.

#### 2.1.2.1. Définitions selon la réglementation Européenne.

L'Union Européenne défini comme médicament biologique (Directive 2001/83/CE, modifiée par la Directive 2012/26/CE, Annexe I, Partie I, 3.2.1.1.b.) :

« Un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.
Sont considérés comme médicaments biologiques: les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 1er, paragraphes 4 et 10; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de

l'annexe du règlement (CEE) 2309/93; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe.

Toute autre substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau fœtal, les additifs, et les tampons utilisés en chromatographie, etc. sont réputées être des matières premières. »

Il est également précisé que « Pour les médicaments biologiques, on entend par matières de départ toute substance d'origine biologique telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches). ».

A cette définition générale des produits biologiques, il convient d'ajouter les définitions particulières, des médicaments immunologiques, de thérapie innovante et dérivés du sang ou du plasma humains données par cette même Directive (Titre I, article premier, respectivement alinéas 4, 4 bis et 10).

#### 2.1.2.2. Définitions selon la réglementation Brésilienne.

Au Brésil, les mêmes produits sont définis comme suit (Résolution RDC 55/2010, Chapitre I, Article 2, XV) :
« Médicament biologique connu ou non nouveau, contenant une molécule ayant une activité biologique connue, déjà enregistré au Brésil et qui a subit toutes les étapes de production (formulation, conditionnement, lyophilisation, étiquetage, packaging, stockage, contrôle qualité et libération du produit biologique en vrac pour utilisation) ».

A cette définition du produit biologique s'ajoutent notamment trois définitions annexes :

- « Nouveau Produit biologique (Article XX) : Produit biologique, pas encore enregistré au Brésil, contenant une molécule contenant une activité biologique connue, et qui a subi toutes les étapes de production (formulation, conditionnement, lyophilisation,

étiquetage, packaging, stockage, contrôle qualité et libération du nouveau produit biologique en vrac pour utilisation). »

Ainsi, nous pouvons remarquer que la réglementation Brésilienne distingue un produit biologique nouveau (non encore enregistré au Brésil) à un produit biologique non nouveau (donc déjà enregistré au Brésil) et pour lesquels l'activité biologique est connue.

- « Médicament biologique (Biodrug, article IV) : médicaments obtenus à partir de fluides biologiques ou de tissus d'origine animale ou par des procédés biotechnologiques. ».

- « Produit biotechnologique (Article XXII) : Produit pharmaceutique d'origine biologique, obtenu par un procédé biotechnologique, ayant des buts prophylactiques, curatifs, palliatifs ou diagnostiques in vivo. ».

Il est à noter que les définitions proposées par l'ANVISA sont orientées sur le procédé d'obtention du médicament et sur la notion d'enregistrement du produit au Brésil ou non.

#### 2.1.2.3. Comparaison des définitions

En vue d'établir une comparaison la plus précise possible entre les définitions des deux Agences, nous devons retrouver dans la réglementation Brésilienne les 3 points définis par l'EMA dans sa définition, à savoir :

- La notion explicite de substance active biologique :

Par la définition de « médicament biologique » (voir paragraphe 2.1.2.2), la RDC 55/2010 donne sensiblement la même approche que l'Union Européenne, à savoir la notion de source biologique.

- Une liste de médicaments considérés comme médicaments biologiques.

L'article 4 (Chapitre I, section III) de la Résolution RDC 55/2010 fourni une liste exhaustive des produits biologiques et contient :

- ✓ Les vaccins
- ✓ Le sérum Hyper Immun
- ✓ Les Hémodérivatifs (produits dérivés du sang)
- ✓ Les biodrugs (Médicaments obtenus à partir de fluides biologiques ou de tissus d'origine animale ou par des procédés biotechnologiques)
- ✓ Les Anticorps Monoclonaux
- ✓ Les produits contenant des microorganismes vivants, atténués ou morts.

L'article suivant précise que la Résolution 55/2010 ne s'applique pas aux antibiotiques et estrogènes conjugués semi-synthétiques, probiotiques et allergènes qui sont réglementés par d'autres standards.
En effet, les allergènes sont réglementés par le RDC 233/2005 et les probiotiques par la RDC 323/2003.

En revanche, la définition Européenne (voir paragraphe 2.1.2.1.) selon la Directive 2001/83/CE liste les médicaments suivants en tant que biologiques en renvoyant vers d'autres articles voire à d'autres textes pour la définition précise, voici ce qui ressort de la recherche :

- ✓ Les médicaments immunologiques, définis à l'article 1er ; paragraphe 4 et comprenant les vaccins, toxines, sérums et allergènes.
- ✓ Les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis à l'article 1er, paragraphe 10.
- ✓ Les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) 2309/93 (abrogé par le règlement 726/2004/CE), c'est-à-dire ceux obtenus par des procédés biotechnologiques.
- ✓ Les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de l'annexe I de la présente Directive et comprenant les médicaments de thérapie génique (contenant un acide nucléique recombinant) et somatique (contenant des cellules ou des tissus ayant fait l'objet de manipulation substantielle).

Nous pouvons ainsi remarquer que plusieurs types de médicaments sont considérés comme biologiques au Brésil comme en Europe, il s'agit entre autres des vaccins, sérums, des produits dérivés du sang ou du plasma.

En revanche, les allergènes sont considérés comme médicaments biologiques (immunologiques) en Europe mais pas au Brésil.

- Les notions de matières premières et de matières de départs.

La définition Européenne de matière de départ est donnée au paragraphe 2.1.2.1. En effet, la traçabilité des matières premières est particulièrement importante pour la sécurité virale des produits biologiques issus de matières d'origine animale et/ou humaine, susceptibles de transmettre des encéphalopathies spongiformes (appelées également EST pour Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles).

La réglementation Brésilienne ne donne quant à elle aucune définition précise de ce que l'on peut considérer comme matière de départ (ou matière première) d'un produit biologique.
Il faut se référer aux définitions générales de ces produits (voir paragraphe 2.1.2.2) pour apprendre que les produits biologiques s'obtiennent « à partir de fluides biologiques ou de tissus d'origine animale ou par des procédés biotechnologiques ».

Concernant ce point, la réglementation Brésilienne est moins précise que la réglementation Européenne.

La définition des produits biologiques n'est qu'un exemple pour illustrer les différences entre l'U.E. et le Brésil, en effet, beaucoup d'autres notions sont définies par les deux réglementations, et très souvent avec des subtilités d'interprétations.

Il est à noter que l'ANVISA fait la distinction entre les différents fabricants selon les étapes qui les concernent (produit biologique en vrac, mise en conditionnement primaire, ou secondaire etc.) et également en fonction de leur localisation géographique (au Brésil ou à l'étranger). Dans le cas d'un produit fabriqué à l'étranger, l'ANVISA exige entre autres que ce produit soit enregistré dans le pays de fabrication.

D'une manière générale, il est primordial d'étudier les différences d'approche des agences et l'esprit des réglementations qu'elles proposent.

Dans le cas présent, les définitions sont assez proches pour admettre en tant que produit biologique les mêmes produits, mis à part les allergènes.

## 2.2. Obtention d'AMM d'un produit biologique.

Cette section a pour but de comparer les requis réglementaires demandés par l'ANVISA à ceux de l'EMA dans le cadre d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un Produit Biologique.

### 2.2.1. Présentation de la réglementation Européenne : La Directive 2001/83/CE modifiée.

#### 2.2.1.1. Evolution de la réglementation Européenne.

Historiquement, la réglementation Européenne comportait 31 Directives (11 directives et 20 de leurs modifications), toutes abrogées (ainsi que leurs modifications successives) par la 2001/83/CE.

La Directive 2001/83/CE concerne tous les médicaments à usage humains, qu'ils soient biologiques ou non, néanmoins, il est précisé que certains articles concernent – exclusivement ou non - les médicaments biologiques.

La présente Directive fait référence à d'autres textes juridiques (Directives, Règlements, décisions) qu'il faut prendre en compte en fonction de leur champ d'application :

Les Directives :

- 84/466/Euratom (mesures fondamentales relatives à la protection radiologique des personnes soumis à des examens et traitements médicaux), abrogée par la directive 97/43/Euratom,
- 80/836/Euratom (modification des directives fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultants des rayonnements ionisants), abrogée par la directive 96/29/Euratom,
- 84/450/CEE (rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives en matière de publicité trompeuse), abrogée par la directive 2006/114/CE,

- 89/552/CEE (Coordination rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives à l'exercice d'activités de radiodiffusion télévisuelle), abrogée par la directive 2010/13/UE,
- 2001/20/CE (application des bonnes pratiques cliniques), abrogée par la Directive 536/2014/UE,
- 85/374/CEE (concernant la responsabilité du fait des produits défectueux),
- 2003/94/CE (établissant les principes et lignes directrices des BPF des médicaments à usage humains – y compris les médicaments expérimentaux),
- 87/22/CEE (Mise sur le marché des médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie), abrogée par la directive 93/41/CEE,
- 98/34/CE (procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques),
- 2000/31/CE (Directive sur le commerce électronique),
- 2002/98/CE (Normes de qualité et de sécurité concernant le sang humain et les composants sanguins),
- 91/356/CEE (Principes et lignes directrices pour les BPF), abrogée par la Directive 2003/1994/CE,
- 87/18/CEE (Application des BPL et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques), abrogée par la Directive 2004/10/CE,
- 88/320/CEE (Vérification des BPL), abrogée par la Directive 2004/9/CE,
- 2001/18/CE (Dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement),
- 78/25/CEE (concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration), abrogée par la Directive 2009/35/CE,
- 94/36/CE (concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires), abrogée par le Règlement 1333/2008/CE,
- 2000/70/CE (concernant les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains),
- 93/42/CEE (relative aux dispositifs médicaux),
- 2004/23/CE (Etablissement de normes de qualité et de sécurité des tissus et cellules humains),
- 90/385/CEE (Concernant les dispositifs médicaux implantables actifs),
- 2003/32/CE (spécifications détaillées concernant les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale), abrogée par le Règlement 722/2012/UE.

Les Règlements :

- 2309/93/CEE (établissement de procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain ou vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments), abrogé par le Règlement 726/2004/CE,
- 1394/2007/CE (concernant les médicaments de thérapie innovante),
- 726/2004/CE (établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments et instituant un Agence Européenne des médicaments),
- 1901/2006/CE (Concernant les médicaments à usage pédiatrique),
- 141/2000/CE (Concernant les médicaments orphelins),
- 1084/2003/CE (concernant les modifications des AMM obtenues par les procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle), abrogé par le Règlement 1234/2008/CE,
- 1085/2003/CE (concernant les modifications des AMM obtenues par la procédure centralisées), abrogé par le Règlement 1234/2008/CE,
- 541/95/CE (examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre), abrogé par le règlement 1084/2003/CE, lui-même abrogé par le règlement 1234/2008/CE, présenté à la partie suivante,

Les décisions :

- 1999/468/CE (fixant les modalités de l'exercice des compétences conférées à la Commission), abrogée par le Règlement 182/2011/UE,
- 86/346/CEE (Acceptation de l'accord Européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine),
- 75/320/CEE, (création du comité des spécialités pharmaceutiques et le comité pharmaceutique).

Il est à noter que la Directive 2001/83 a été modifiée ou amendée plus d'une centaine de fois depuis sa version originale.

La version de la Directive 2001/83/CE étudiée ici est la dernière version consolidée du 16 Novembre 2012, également disponible sur le site EUR-Lex[30].

#### 2.2.1.2. Présentation de la Directive 2001/83/CE modifiée :

Quatorze Titres composent cette Directive et voici leurs champs d'application :

- Le Titre I donne les définitions (la définition des produits biologiques est donnée en Annexe I).

- Le Titre II rappelle le champ d'application de la Directive soit les médicaments à usage humain, il y est précisé :
    - qu'en cas de doute sur le statut de médicament du produit, les dispositions de la Directive s'appliquent),
    - que la Directive ne s'applique entre autres pas aux préparations magistrales ni officinales.

- Le Titre III est divisé en cinq Chapitres :
    - le Chapitre 1 traite des requis réglementaires en vue de l'obtention de l'AMM,
    - le Chapitre 2 concerne les dispositions particulières applicables aux médicaments homéopathiques,
    - le Chapitre 2 bis de celles applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes,
    - le Chapitre 3 décrit la procédure d'AMM centralisée,
    - le Chapitre 4 décrit les procédures décentralisée et de reconnaissance mutuelle.

- Le Titre IV concerne les conditions de fabrication et d'importation.

- Le Titre V décrit les informations devant figurer sur l'étiquetage et la notice.

[30] Op.cit. ref. 29

- Le Titre VI donne la classification des médicaments et les critères associés. Les deux classes de médicaments sont : les médicaments à prescription médicale obligatoire et ceux non soumis à prescription.
  La première catégorie comporte des sous-catégories : à délivrance renouvelable ou non, médicaments soumis à prescription médicale spéciale, et les médicaments sur prescription médicale dite « restreinte », réservés à certains milieux spécialisés.

- Le Titre VII traite de la distribution en gros et du courtage de médicaments.

- Le Titre VII bis traite de la vente à distance au public.

- Les Titres VII et VII bis traitent de l'information et de la publicité pour des médicaments.

- Le Titre IX concerne la Pharmacovigilance et comporte 5 Chapitres :
  - le Chapitre I donne les dispositions générales.
  - le Chapitre 2 traite de la transparence et des communications,
  - le Chapitre 3 est divisé en 5 sections traitant successivement de l'enregistrement et de la notification des effets indésirables suspectés, des rapports périodiques actualisés de sécurité, de la détection des signaux, de la procédure d'urgence de l'Union puis de la publication des évaluations.
  - le Chapitre 4 concerne la surveillance des études de sécurité post autorisation.
  - le Chapitre 5 concerne l'exécution, la délégation et les lignes directrices.

- Le Titre X traite des dispositions particulières concernant les médicaments dérivés du sang et plasma humains.

- Le Titre XI concerne la surveillance par les autorités compétentes et les sanctions applicables.

- Le Titre XII instaure la création d'un Comité permanent des médicaments à usage humain au sein de l'EMA (CHMP Committee for Medicinal products for Human use).

- Le Titres XIII et XIV donnent respectivement les dispositions générales de mise en œuvre de la directive par les Etats Membres et les dispositions finales de la directive, c'est-à-dire la liste des textes abrogés et la date d'entrée en vigueur de la Directive.

Faisant suite au corps de la Directive, trois annexes y sont attachées :

- L'annexe I traite successivement en 4 parties :
    - du dossier standardisé d'AMM et de ses exigences,
    - des exigences spécifiques du dossier d'AMM (notamment concernant les biosimilaires),
    - des exigences concernant les médicaments particuliers (notamment des produits biologiques),
    - des exigences concernant les médicaments de thérapie innovante (médicaments de thérapie génique ou de thérapie cellulaire somatique).

- L'annexe II liste en deux parties :
    - les directives abrogées, avec leurs modifications successives (les champs d'application n'y figurant pas, veillez-vous reporter à la liste disponible au début du chapitre 2.2.1.1),
    - les délais de transposition en droit national des directives abrogées.

- L'annexe III est un tableau de correspondance entre les directives abrogées et la présente Directive. Les articles repris des anciens textes y figurent.

<u>Le Document Technique Commun (DTC)</u>

L'annexe I présente le dossier standardisé, classiquement présenté sous forme de pyramide (Figure 1)

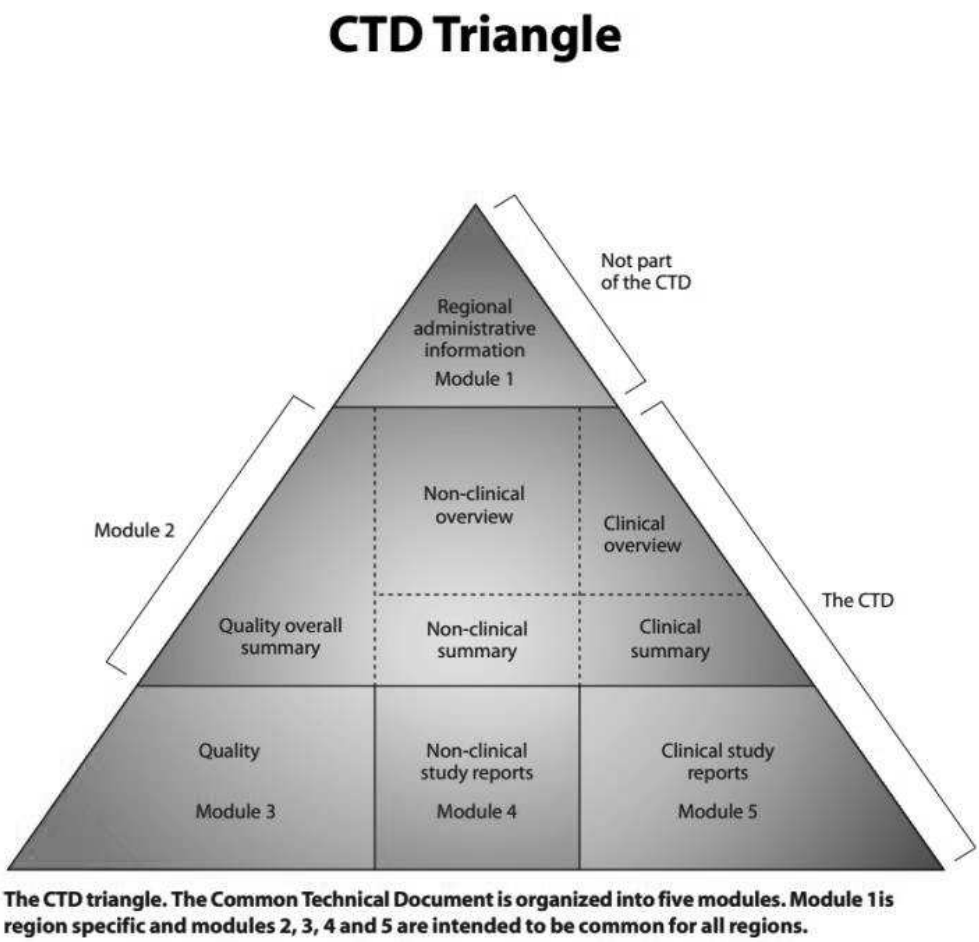


**Figure 1 : Le Triangle DTC (source ICH)**

Ce dossier standardise (CTD – Commun Technical Document ou DTC – Document Technique Commun) a été mis au point par l'International Conference of Harmonization (ICH[31]). La présentation d'un dossier d'AMM auprès des autorités de santé sous forme de CTD est obligatoire notamment en Europe (EMA), aux Etats-Unis (FDA – Food and Drug Administration, soit Administration des produits alimentaires et médicamenteux) et au Japon (MHLW – Ministry of Health, Labor and Welfare, soit Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être).

Bien entendu, les réglementations et exigences particulières en termes de contenu du dossier seront prises en compte pour la préparation des dossiers à destination de certains pays, ce qui est le cas du Brésil.

[31] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ich.org

### 2.2.2. Présentation de la réglementation Brésilienne.

#### 2.2.2.1. Evolution de la réglementation Brésilienne.

Historiquement, un texte RDC No. 315/2005 concernait les règles techniques pour l'enregistrement, les changements, les renouvellements des autorisations de mise sur le marché des produits biologiques, mais cette résolution a été révoquée par les RDC 55/2010, 49/2011 et 50/2011.

La réglementation Brésilienne concernant les Produits Biologiques est ainsi composée de deux textes principaux, spécifiques aux produits biologiques :

- La RDC 55/2010 concernant l'enregistrement des produits biologiques, disponible en Annexe 1.
- La RDC 49/2011 (Modifiée par la RDC 24/2013) relative aux changements post-approbation, disponible en Annexe 2.

D'autres réglementations sont également à prendre en considération, en fonction de leur champ d'application :

- la norme 174/1996 pour les sérums anti venins,
- la RDC 46/2000 concernant les produits sanguins,
- la RDC 234/2005 et 38/2010 concernant le Contrôle Qualité,
- la RDC 81/2008 concernant l'importation,
- la RDC 47/2009 et 60/2012 concernant le package insert,
- la RDC 71/2009, 168/2002 et 61/2012 pour le labelling,
- la RDC 17/2010 concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication,
- la RDC 50/2011 (Modifiée par la RDC 25/2013) concernant les stabilités, disponible en Annexe 3.
- la RDC 27/2012 concernant les procédures analytiques.

#### 2.2.2.2. Présentation de la RDC 55/2010 : enregistrement des produits biologiques.

La Résolution RDC No. 55 du 16 Décembre 2010 est composée de six Chapitres :

- le premier Chapitre est divisé en deux sections, l'une pour les définitions, l'autre pour le champ d'application de cette RDC. Les définitions des produits biologiques sont présentées au Chapitre I.

- le second chapitre concerne les dispositions générales.

- le troisième concerne l'enregistrement des produits biologiques (qu'ils soient nouveaux ou non) et est divisé en 6 sections décrivant successivement :
    - les requis documentaires
    - la description du Rapport Technique à fournir
    - la documentation à fournir dans le cas particulier des produits dérivés du sang (Hémodérivatifs)
    - la documentation à fournir dans la cadre des vaccins
    - la documentation à fournir dans le cadre des produits biotechnologiques.
    - la description du Rapport technique d'expérimentation (dans le cas d'un nouveau produit biologique).

- le quatrième donne les requis réglementaires (supplémentaires au chapitre III) pour l'enregistrement d'un produit biologique suivant la voie du développement individuel. (voir paragraphe 2.2.3.2).

- l'avant dernier donne les requis réglementaires (supplémentaires au chapitre III) pour l'enregistrement d'un produit biologique suivant la voie du développement par comparabilité (cas des produits biologiques « non nouveaux », voir également paragraphe 2.2.3.2).

- le dernier concerne les dispositions finales et transitoires (Date d'entrée en vigueur et abrogation de certaines Résolutions).

### 2.2.3. Comparaison des réglementations.

#### 2.2.3.1. Comparaison des délais d'approbations et des redevances.

Afin d'obtenir l'AMM au sein de l'Union Européenne, quatre procédures différentes sont possibles :

- la procédure purement nationale ; en vue de l'obtention de l'AMM dans le seul pays où a été déposé le dossier.
- la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ; obligatoire depuis 1998 pour tout médicament ayant déjà une AMM nationale et destiné à être mis sur le marché dans plus d'un pays Etat Membre.
- la procédure Décentralisée (DP), qui permet l'octroi de l'AMM dans plus d'un Etat Membre de l'Union Européenne à condition que le médicament ne soit pas déjà autorisé dans un Etat Membre de l'U.E.
- la procédure Centralisée (CP), qui permet l'octroi de l'AMM dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne. Ce type de soumission est obligatoire pour les médicaments orphelins, ceux issus des biotechnologies et également pour les nouvelles substances dans certains domaines (SIDA, Diabète, cancer, maladies neuro- dégénératives).
  Le Règlement 2309/93 a rendu obligatoire cette procédure pour les produits biologiques.

Le délai d'approbation théorique en Europe diffère entre les types de procédures :

- Pour la procédure de reconnaissance mutuelle (RMP), le délai est de 210 jours (Directive 2001/83, chapitre 4, article 28), décomposé en 90 jours (rapport d'évaluation par l'Etat Membre de Référence), suivi de 90 jours (délai d'approbation du rapport d'évaluation par les autres Etats Membres) et de 30 jours (délai pour les Etats Membres concernés pour l'octroi de l'AMM).

- Pour la Procédure décentralisée (DP), il est de 300 jours (Directive 2001/83, chapitre 4, article 28), décomposé en 120 jours (rapport d'évaluation par l'Etat Membre de Référence, délai plus long que dans le cas d'une RMP, car le médicament n'a pas

encore d'AMM), suivi de 90 jours (délai d'approbation du rapport d'évaluation par les autres Etats Membres) et de 30 jours (délai pour les Etats Membres concernés pour l'octroi de l'AMM).

- Pour la procédure nationale, le délai recommandé par la Directive 2001/83 est de 210 jours.

- Concernant la procédure centralisée (CP), il est d'environ 300 jours étant donné son déroulement plus complexe (Règlement 726/2004, article 6, paragraphe 3). Le délai de 210 jours communément communiqué est celui de l'approbation de l'avis du CHMP par l'EMEA, mais ce n'est qu'un avis, l'AMM n'étant octroyée qu'après décision de la Commission Européenne.

  Néanmoins, une procédure accélérée est possible dans le cadre de la procédure centralisée, le délai est dans cas de 150 jours (Règlement 726/2004, article 14, paragraphe 9).

Un schéma du déroulement de la Procédure Centralisée est disponible en Figure 2.

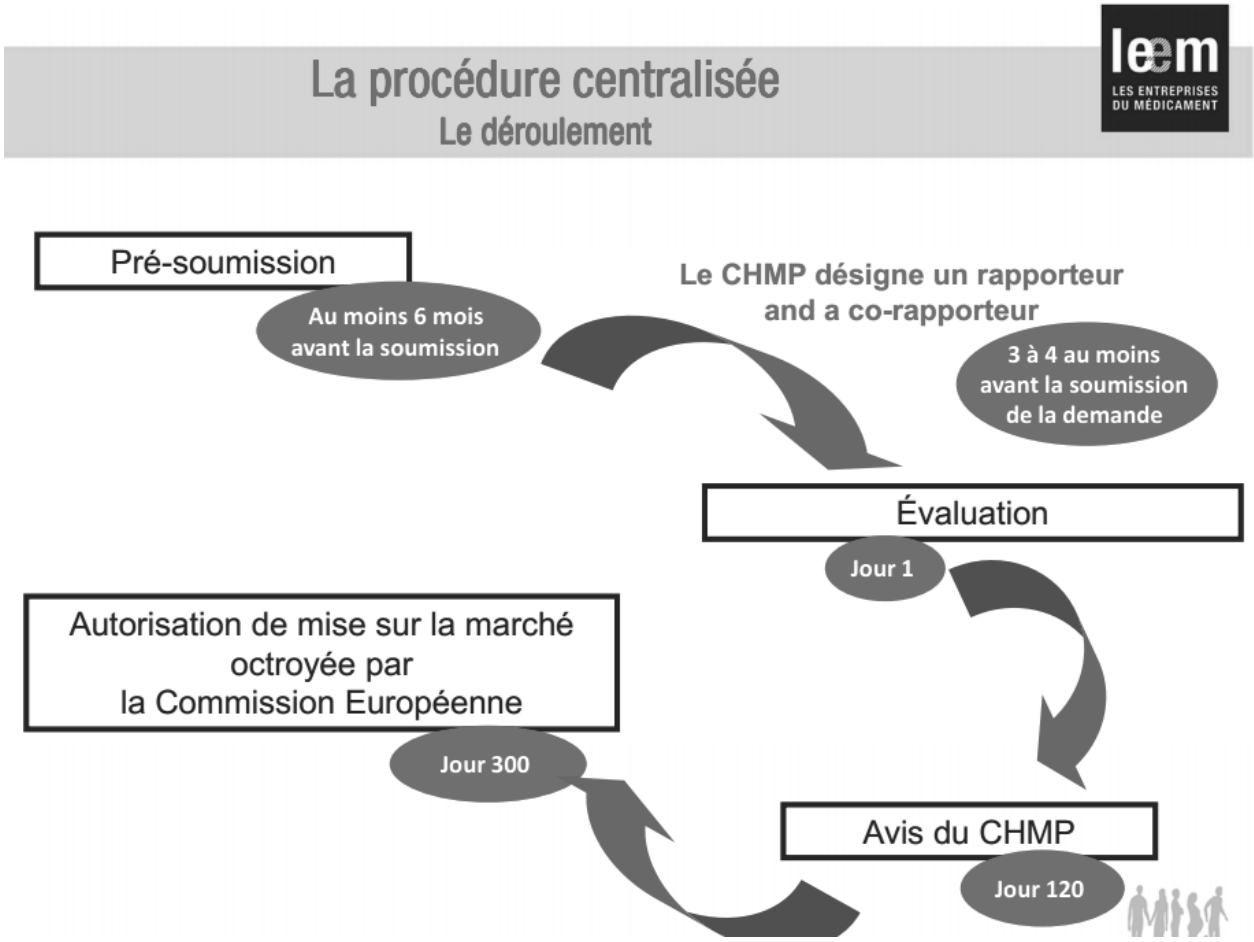


**Figure 2 : Schéma du déroulement de la Procédure Centralisée (source : LEEM)**

Le Comité pour les Produits Médicaux à Usage Humain (CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use) est une instance de l'EMA responsable de la préparation des questions et des opinions concernant les médicaments à usage humain.

Les Règlements 297/95/CE et 658/2014/UE précisent les redevances dues à l'EMA dans le cadre des soumissions, elles sont pour les médicaments à usage humain de 278.200€ pour une demande d'AMM centralisée et de 99.800 € pour la redevance annuelle.

Les redevances dues lors des autres procédures nationales dépendent du pays concerné. Elles sont de 50.000 € pour une demande d'AMM (procédure décentralisée avec comme Etat de référence la France) et de 34.000 € pour une demande d'AMM purement nationale en France. (Article 1635 bis AE du Code Général des Impôts, barème disponible à l'article 344 undecies A de l'annexe 3).

Au Brésil, la RDC 55/2010 ne donne pas d'indication théorique quant au délai d'approbation d'une AMM. L'ANVISA a pour projet d'élaborer une RDC à ce sujet, mais les dates de mise à disposition et d'implémentation de cette Résolution ne sont pas encore communiquées.
Le délai moyen observé est de 18 à 24 mois (source filiale sanofi Brésil.[32]).

Concernant les redevances dues à l'ANVISA, la RDC 55/2010 précise bien qu'il faut montrer la preuve du payement de celle-ci, sans toutefois préciser son montant ni de texte réglementaire auquel se rapporter.
Le montant de cette redevance s'élève à 37 000 Reals (soit environ 9000 €[33]) par ligne de production.[34] (Source filiale sanofi Brésil).

#### 2.2.3.2. Comparaison des requis réglementaires

L'industrie pharmaceutique utilise les réglementations Européenne et américaines comme base de rédaction des dossiers d'autorisations de mise sur le marché. Ainsi, les conditions de

[32] Chiffre obtenu en Août 2015 lors d'une enquête réalisée auprès de la filiale Brésilienne de Sanofi.
[33] Cette conversion a été faite avec le taux de change en vigueur le 09 Mars 2016. Il est à noter que le taux de change Real – Euro fluctue beaucoup d'une journée à l'autre.
[34] Chiffre obtenu en Août 2015 lors d'une enquête réalisée auprès de la filiale Brésilienne de Sanofi.

l'Union sont remplies dans tous les cas, ce dossier de base est ensuite adapté pour répondre aux exigences locales.

L'exercice de comparaison des réglementations est donc effectué pour identifier les exigences locales spécifiques.

Les conditions et les exigences réglementaires décrites ci-dessous sont les particularités identifiées pour le Brésil. Les exigences demandées à la fois par la réglementation Européenne et Brésiliennes ne sont pas listées.

- Particularités de la Réglementation Brésilienne concernant les dispositions générales.

D'un point de vue général, la législation Brésilienne avantage une production locale des médicaments par rapport à une production dans un pays tiers.
En effet, outre le montant des taxes à l'importation, il faut ajouter des requis particuliers ajoutés à tout médicament produit à l'étranger ; et ce quel que soit l'étape de production. C'est notamment pour cela que de nombreuses industries pharmaceutiques ont créé des sites de production au Brésil (voir paragraphe 1.3 L'industrie pharmaceutique au Brésil.).

La RDC 55/2010 précise (Article 16) que le produit biologique doit être enregistré dans le pays dans lequel il est fabriqué ; et que la libération du lot doit se faire dans ce pays. Une exception est possible s'il n'y a pas d'intérêt épidémiologique à ce que le médicament soit enregistré dans le pays d'origine. L'intérêt épidémiologique pour le Brésil devra alors être confirmé par l'ANVISA.

De plus, les sites de production doivent suivre les Bonnes Pratiques de Fabrication (Good Manufacturing Practices - GMP) Brésiliennes, définies par la RDC 17/2010. Cette Résolution reprend en grande partie les requis GMP de l'OMS (Rapport N. 37, Technical Report Series 908, publié en 2003), mais il y est précisé que d'autres actions alternatives sont adoptées (Article 1 de la RDC 17/2010).

- Particularités de la réglementation Brésilienne concernant le niveau d'information à fournir dans les documents d'enregistrement.

Deux documents principaux sont demandés par la Résolution 55/2010 et forment la structure du dossier d'enregistrement des produits biologiques au Brésil.
Chacun reprend des requis également demandés par l'Union Européenne, avec parfois des particularités.

Ces deux documents sont :

- Le Rapport Technique (Article 31).

Ce rapport correspond au Module 3 (Qualité) Européen. Il contient les différentes informations concernant les fabricants, le produit, la fabrication, le développement, les différentes validations etc.

Des particularités sont à noter :

  - La DCB (Dénomination Commune Brésilienne) de la molécule doit être donnée en plus de la DCI (Dénomination Commune Internationale).

  - Une liste exhaustives des tests de contrôle qualité effectués sur ligne ou à libération de lot doit être fournie.
    Dans un dossier à destination de l'EMA, certains de ces tests peuvent ne pas être décrits, c'est le cas si un test n'est pas demandé par la Pharmacopée Européenne ou s'il est complémentaire à un autre test déjà décrit.

  - Les données sur les études de stabilités doivent être conformes à la Résolution 50/2011. La législation Brésilienne concernant les études de stabilité a des requis particuliers vis-à-vis de ceux de l'Union Européenne. Le paragraphe suivant (2.2.3.3) est réservé à la présentation de cette réglementation.

- Le Rapport d'Expérimentation Technique (Article 35).

Ce rapport correspond aux Modules 4 (Rapports d'études Non cliniques) et 5 (rapports d'études cliniques) Européens. Il contient donc les rapports cliniques et non cliniques des produits biologiques. Dans le cas des nouveaux produits biologiques ; les protocoles cliniques doivent également être joints.

- Les voies de développement possibles.

Dans le cas de l'enregistrement d'un produit biologique « non nouveau », le demandeur a le choix entre deux voies de développement, et les informations à fournir sont différentes selon les cas.
Pour rappel, selon la législation Brésilienne, un produit biologique « non nouveau » est un produit biologique dont l'activité biologique est connue et déjà enregistrée au Brésil. (voir paragraphe 2.1.2.2)

Le terme de « voie de développement » doit s'entendre par développement non clinique et clinique. Les informations décrites ci-dessous seront donc intégrées dans le Rapport d'Expérimentation Technique décrit plus haut.

- La voie du développement individuel (Articles 37 à 42).

Si le demandeur choisit cette voie, il devra effectuer des études non cliniques et cliniques avec le produit biologique « non nouveau ».
Ainsi, le Rapport d'Expérimentation Technique devra comporter les résultats de ces deux types d'études.
Concernant les études cliniques, il est précisé que les Phases I et II ne sont pas obligatoirement comparatives tandis que celles de Phase III doivent l'être.

Ici, le terme « comparatif » n'est pas clair : les études cliniques de Phase III doivent-elles être comparées avec le produit biologique déjà enregistré à l'ANVISA ou bien avec un placebo ?
Cette question a été posée à l'ANVISA, qui y a répondu en Mai 2014 via un document intitulé « Biologic Medical Products, Questions and Answers ».
La réponse de l'ANVISA est que dans certains cas spécifiques, les études cliniques comparatives versus placebo sont suffisantes. Ceci dit, les cas spécifiques seront tous inclus

dans une catégorie de produits biologiques de complexité basse, catégorie que l'ANVISA a comme projet de créer.

- La voie du développement par comparabilité (Articles 43 à 46).

Cette voie peut être choisie par le demandeur pour éviter de devoir faire des études cliniques avec le produit biologique « non nouveau ».
En effet, si la comparaison avec le produit biologique déjà sur le marché est concluante, le demandeur devra soumettre les rapports de comparabilité à l'ANVISA, sans avoir besoin d'effectuer des études cliniques parfois couteuses.

Le Rapport d'Expérimentation Technique contiendra alors les informations suivantes :

- Informations concernant le produit biologique comparatif, c'est-à-dire celui qui était préalablement enregistré à l'ANVISA : Nom, système d'expression utilisé dans sa fabrication ainsi qu'une déclaration indiquant que le même produit biologique comparatif a été utilisé pendant toutes les étapes de développement.

- Rapports de comparaisons. Plusieurs aspects doivent être comparés, comme par exemple les impuretés détectées : leur potentiel impact sur la Qualité, la Sécurité et l'Efficacité du produit, les capacités analytiques à détecter ces impuretés ; comparaison des deux molécules comparées, de leur stabilité etc.
  Les données sur les études de stabilités doivent être conformes à la Résolution 50/2011 (voir paragraphe 2.2.3.3).

- Les résultats doivent être accompagnés d'études statistiques afin de démontrer la comparabilité des deux produits.

En Union Européenne, dans la réglementation spécifique concernant les biosimilaires, le choix des critères de comparabilité est défini en fonction de leur capacité du critère à distinguer des différences avec le médicament de référence[35].

#### 2.2.3.3. Les requis Brésiliens concernant les stabilités : la RDC 50/2011.

La législation Brésilienne concernant les études de stabilité est la Résolution RDC 50 du 20 Septembre 2011, parue au DOU (Diário Oficial da União – Journal Officiel Brésilien) le 22 Septembre 2011.
La RDC 25/2013 a apporté des modifications à cette Résolution, la version de la RDC 50/2011 en Annexe 3 est la version consolidée, donc prenant en compte ces modifications.

La documentation à fournir est disponible ci-dessous sous forme de tableau. (Tableau 1et Tableau 2 respectivement.).
Le nombre de lots à tester ainsi que les conditions en terme de Température et d'Humidité Relative (HR), que ce soit pour le principe actif ou le produit fini ; y figurent.

Concernant le Principe Actif, l'Article 15 de la RDC 50/2011 précise que le choix des conditions des études à long terme et accélérées se fait en fonction de la zone climatique du pays d'origine du Principe Actif (voir Tableau 1).

En revanche, l'Article 16 précise qu'en cas d'importation du Principe Actif, les conditions à appliquer sont les mêmes que pour le Principe Fini (voir Tableau 2).

[35] ANSM, Rapport « Les médicaments biosimilaires : Etat des lieux », Septembre 2013.

**Tableau 1 : Etudes de stabilité demandées sur le principe actif.**

| Type d'étude | A long terme | Accélérée |
|---|---|---|
| Conditions | 25°C / 60% HR ; ou<br>30°C / 65% HR ou<br>30°C / 75% HR | 40°C / 75% HR |
| | 2°C – 8°C | 25°C / 60% HR ; ou<br>30°C / 65% HR ou<br>30°C / 75% HR |
| | -20°C | Paramètres à définir par le fabriquant. |
| Points de tests | 3, 6, 9, 12, 18, 24 mois puis tous les ans. (Si la période de validité est supérieure à 12 mois) | 0, 3, 6 mois |

Concernant le Produit Fini, les conditions de stabilité à suivre sont présentées au Tableau 2.

**Tableau 2 : Etudes de stabilité demandées sur le produit fini.**

| Type d'étude | A long terme | Accélérée |
|---|---|---|
| Conditions | 25°C / 60% HR (pour les produits hospitaliers) ; ou<br>30°C / 75% HR | 40°C / 75% HR |
| | 5°C | 25°C / 60% HR ; ou<br>30°C / 65% HR ou<br>30°C / 75% HR |
| | -20°C | Paramètres à définir par le fabriquant. |
| Points de tests | 3, 6, 9, 12, 18, 24 mois puis tous les ans. (Si la période de validité est supérieure à 12 mois) | 0, 3, 6 mois |

Ces études de stabilité doivent être conduites sur trois lots différents de taille industrielle (de Principe Actif et de Produit Fini, soit 6 lots en tout).

Les articles 17 et 20 précisent également que dans le cas où le principe actif ou le produit fini sont conditionnés dans un conditionnement étanche, les études de stabilité doivent être conduites dans toutes les conditions.

Pour rappel, la réglementation Européenne concernant les requis de stabilité suit la réglementation ICH (International Conference of Harmonization) Q 1A (R2) : « Stability Testing of New Drug Substances and Products ». L'EMA a repris cette réglementation dans le guide CPMP/ICH/2736/99.

Ces conditions dépendent à la fois de la zone climatique décrite par l'OMS et des conditions dans lesquelles le médicament est destiné à être conservé.

Cet exercice de comparaison des réglementations concernant l'enregistrement des produits biologiques montre que beaucoup d'informations demandées par l'ANVISA le sont également par l'EMA.
Néanmoins, certaines de ces informations doivent être complétées ou adaptées selon des requis particuliers, comme par exemple la conduite des études de stabilités.

De plus, beaucoup de textes réglementaires Brésiliens spécifiques viennent encadrer ces demandes (concernant les BPF, le packaging secondaire, etc.).
Afin de clarifier certaines exigences ou stratégies de dépôts, il est possible pour le groupe pharmaceutique de demander l'organisation de réunions avec les autorités de santé avant la soumission du dossier d'AMM.

Le temps d'approbation d'une AMM au Brésil est presque deux fois plus long qu'en Europe. En revanche les redevances sont moins élevées (9200 € par ligne de production au Brésil contre 278 000 € en Union Européenne).

## 2.3. Approbation d'une modification post-enregistrement pour un produit biologique.

Après son approbation par l'autorité compétente, tout dossier d'enregistrement d'un produit pharmaceutique vit au rythme des procédures de renouvellements et des modifications à apporter au dossier d'AMM relatifs par exemple à l'évolution du procédé de production ou de la réglementation.

Ce sous-chapitre s'intéressera donc à la comparaison des réglementations relatives à la gestion des modifications, en vigueur au Brésil et en Europe.

Dans un premier temps, les textes réglementaires correspondants seront présentés. Puis la comparaison en tant que telle sera effectuée.

### 2.3.1. Présentation de la réglementation Européenne : Le Règlement 1234/2008/CE modifié.

#### 2.3.1.1. Evolution de la réglementation Européenne.

Historiquement, la réglementation Européenne comportait deux règlements, tous abrogés par le règlement 1234/2008/CE.

Il n'y a pas de textes spécifiques applicables à la gestion des modifications pour les produits biologiques. Certains sous cas de modifications décrits dans le règlement 1234/2008/CE sont néanmoins indiqués comme n'étant applicables qu'à ces derniers, ou a contrario, non applicables dans le cas des produits biologiques.

Il est à noter que le Règlement 1234/2008/CE a été modifié depuis sa version originale, notamment par le Règlement 712/2012/UE[36].
La version étudiée ici est la dernière version consolidée du 04 Août 2013, prenant en compte toutes les modifications.

[36] Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), eur-lex.europa.eu, document L209/4 du 4.8.2012

La Commission Européenne a édité le 16 Mai 2015 des lignes directrices (Guidelines) relatives à ce Règlement[37]. Ce document prend en compte lui aussi les dernières modifications apportées.
Le travail de comparaison a été effectué en prenant en compte cette guideline, étant donné qu'elle procure plus de détails quant aux procédures à appliquer et sur les différents types de changements, classés sous forme de tableau.

Le présent Règlement et ses lignes directrices font référence à d'autres textes juridiques à prendre en compte en fonction de leur champ d'application, dont :
Les Directives :

- 2001/82/CE (Instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires)
- 2001/83/CE (Instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain), étudiée au paragraphe 2.2.1.2.
- 87/22/CEE (Mise sur le marché des médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie), abrogée par la directive 93/41/CEE.

Les Règlements :

- 726/2004/CE (établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments et instituant un Agence Européenne des médicaments).
- 1394/2007/CE (concernant les médicaments de thérapie innovante).
- 297/95/CE (concernant les redevances dues à l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments)
- 1768/92/CEE (création du certificat complémentaire de protection pour les médicaments), abrogé par le Règlement 469/2009/CE
- 1901/2006/CE (relatif aux médicaments pédiatriques)
- 141/2000/CE (Concernant les médicaments orphelins)

[37] Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), eur-lex.europa.eu, document C223/1 du 2.8.2013

#### 2.3.1.2. Présentation du Règlement 1234/2008/CE.

Ce Règlement ne comporte pas de Titre, il est directement divisé en 5 chapitres dont voici les champs d'applications :

- le chapitre I donne les dispositions générales du règlement : champ d'application, définitions, classification des modifications et notion de groupes de modifications.

Les modifications sont classées en fonction de leur importance :

- Les modifications d'importance mineure de type IA, notées $IA_{IN}$ dans le cas d'une notification immédiate nécessaire.
- Les modifications d'importance mineure de type IB,
- Les modifications d'importance majeure de type II.

Ces différents types de modifications sont décrits dans le paragraphe 2.3.3.1.

- le chapitre II concerne les procédures applicables aux modifications des AMM obtenues par la Procédure de Reconnaissance Mutuelle ou par la Procédure Décentralisée.

- le chapitre II bis concerne les procédures applicables aux modifications d'AMM purement nationales.

- le chapitre III concerne les procédures applicables aux modifications des AMM obtenues par la Procédure Centralisée.

- le chapitre IV décrit en deux parties :

  - les procédures particulières : Extensions des AMM, répartition des tâches, pandémie de grippe humaine, mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité,
  - modification de la décision accordant l'AMM et mises en œuvre des modifications.

- le chapitre V traite des dispositions finales : liste des textes abrogés, les dates d'application et d'entrée en vigueur du Règlement.

Faisant suite au corps du Règlement, six annexes y sont attachées :

- la première précise les modifications considérées comme des extensions, qui ne sont pas considérées comme des notifications, ni des variations selon la réglementation Européenne. Les modifications de substance active, du dosage, de la forme galénique ou de la voie d'administration en font partie. La procédure d'approbation de ces extensions est la même que celle de l'AMM à laquelle elle se rapporte,
- l'annexe II détaille la classification des modifications (Types IA et II). La guideline relative à ce règlement apporte une lecture plus aisée de cette classification sous forme de tableaux (voir paragraphe 2.3.3.1),

- la troisième annexe précise les conditions à remplir pour pouvoir grouper des modifications,

- l'annexe IV liste les documents à soumettre lors de la demande de modification (qu'il s'agisse d'une modification de Type IA, IB ou II),

- l'annexe V est spécifique à la procédure d'examen par l'autorité compétente des variations de Type II : elle liste en première partie les variations pouvant faire l'objet d'une extension à 90 jours du temps d'élaboration du rapport d'évaluation émanant de l'Etat Membre de Référence. Une deuxième partie liste les variations pour lesquelles cette période de 90 jours est automatique,

- la dernière annexe liste les pays pouvant continuer à appliquer leurs dispositions nationales en matière de gestions des modifications de certaines AMM purement nationales. Il s'agit de l'Allemagne et de la Bulgarie.

## 2.3.2. Présentation de la réglementation Brésilienne : La Résolution RDC 49/2011.

### 2.3.2.1. Evolution de la réglementation Brésilienne.

L'historique de la réglementation Brésilienne, ainsi qu'une liste de Résolutions à prendre en compte en fonction de leur champ d'application sont disponibles au paragraphe 2.2.2.1.

#### 2.3.2.2. Présentation de la Résolution RDC 49/2011.

Cette Résolution est composée de trente-huit chapitres :

- le premier chapitre liste les définitions,

- le second concerne les dispositions générales et les procédures applicables,

- le dernier donne les dispositions finales et transitoires, qui prévoient les conditions d'entrée en vigueur de la Résolution, soit l'abrogation de la Résolution RDC 315/2005 et date d'entrée en vigueur de Résolution RDC 49/2011, soit le 1er Novembre 2011,

- les autres chapitres traitent des modifications (une modification par chapitre, par exemple, le chapitre XI concerne les changements de site de fabrication de la substance active).

A noter que les Chapitres XXXIV à XXXVII traitent successivement des procédures de renouvellements d'AMM, des suspensions temporaires de fabrication, de la réactivation de cette fabrication et des annulations d'AMM, qui sont considérés comme des changements au Brésil mais pas selon l'Union Européenne. Voir également l'exercice de comparaison en section suivante.

### 2.3.3. Comparaison des requis règlementaires

#### 2.3.3.1. Comparaison des types de changements et des procédures respectives.

La première étape consiste en la comparaison des classifications des modifications selon les réglementations et également les temps d'évaluation des dossiers de demande de modifications par les autorités compétentes.

Le système Européen.

En Europe, le Règlement 1234/2008 du 24 Novembre 2008 modifié, et ses lignes directrices correspondantes du 16 Mai 2013 répartissent les changements en 3 niveaux :

- Les changements de Type IA, changements mineurs dont l'implémentation industrielle est possible avant la notification à l'autorité compétente et donc exemptes d'approbation préalable. Cette procédure est appelée « Do and Tell ».
  Cette notification doit intervenir dans les douze mois suivant l'implémentation industrielle du changement, sauf dans certains cas de modifications mineures nécessitant une notification immédiate pour les besoins de la surveillance continue du médicament concerné, le changement est alors noté $IA_{IN}$,

- Ceux de Type IB, changements qui doivent être notifiés à l'autorité compétente avant leur implémentation industrielle, implémentation possible dans les 30 jours suivant l'accusé de réception de la notification conforme par l'Autorité de Santé à la condition que cette Autorité n'ai pas transmis d'avis défavorable à cette implémentation. Cette procédure est nommée « Tell, and Do »,

- Les changements de type II, changement majeurs pour lesquels l'approbation de l'autorité est nécessaire avant toute implémentation industrielle (ce sont des variations). Cette procédure est nommée « Tell, Wait and Do ».

La guideline classe les changements en 4 grandes catégories :

- A : Modifications Administratives
- B : Modifications Qualitatives
- C : Modifications concernant la Sécurité, l'Efficacité, la Pharmacovigilance.
- D : DPP/DPAV (Dossier Permanent du Plasma / Dossier Permanents de l'Antigène Vaccinant.

Cette classification donne lieu dans la guideline à une présentation sous forme de tableaux.
Ces tableaux fournissent une classification plus détaillée des modifications, associées à un Type (IA, IB ou II).

En ce qui concerne les temps théoriques d'approbation d'un changement, il varie dans l'Union Européenne en fonction :

- des trois Types de changements et
- de la procédure d'enregistrement utilisée (Centralisée, Décentralisée ou de Reconnaissance Mutuelle).

En ce qui concerne l'AMM Européenne des produits biologiques, la procédure centralisée est obligatoire (voir paragraphe 2.2.3.1.) pour les produits biologiques, dont voici les temps d'approbations par l'autorité compétente, dans ce cas l'EMA :

- Les changements de Type IA doivent être notifiés dans les 12 mois (certains cas nécessitent une notification immédiate, dans ce cas la modification sera notée $IA_{IN}$) après l'implémentation du changement. Dans les 30 jours suivant la notification, l'agence informera le titulaire de l'AMM du résultat de l'évaluation (c'est-à-dire si la modification est rejetée ou non). Si l'agence n'informe pas le titulaire de ce résultat dans les 30 jours, le changement est tacitement accepté.

- Les changements de Type IB sont également des notifications, mais l'implémentation industrielle ne peut pas se faire avant la réception de l'avis de l'EMA. Si le titulaire d'AMM n'a pas reçu d'avis défavorable de cette dernière dans les 30 jours après notification, alors ce changement est considéré comme tacitement accepté et l'implémentation industrielle peut s'opérer.

  En revanche, si l'EMA émet un avis défavorable après ces 30 jours, le titulaire a 30 jours pour envoyer des éléments supplémentaires à l'Agence, qui réévalue la demande sous 30 jours.
  Nous obtenons ainsi un délai possible de 30 à 90 jours en ce qui concerne les notifications de Type IB.

- Les changements de Type II sont quant à eux soumis à l'approbation de l'Agence avant toute implémentation industrielle. L'EMA dispose d'un délai de 60 à 90 jours selon les cas pour émettre un rapport d'évaluation.

Pendant ce délai, l'Agence peut demander au titulaire de l'AMM tout élément complémentaire nécessaire à son évaluation, et ce à tout moment. Le temps de réponse par le titulaire n'est pas prédéfini, mais l'évaluation du changement par l'EMA est suspendu, c'est la notion de clock-stop.

Ainsi, les délais possibles sont de 60 à 90 jours en ce qui concerne les notifications de Type II, sans compter les éventuelles suspensions.

- Dans le cas où une modification dont la classification n'est pas prévue (« Unforseen variations »), le titulaire peut ; avant la soumission de cette modification ; demander à l'autorité compétente d'émettre une recommandation sur la classification de la modification.
  Le titulaire devra soumettre la modification non prévue en la classant en tant que modification de type « IB par défaut », sauf si la recommandation de l'Autorité compétente est émise avant la soumission.

Les redevances associées sont définies par les Règlements 297/95/CE et 658/2014/UE, et sont reprises par une note de l'EMA[38]. Elles sont de :

- 3000 € pour une modification de type IA
- 7000 € pour une modification de type IB
- 62600 € pour une modification de Type II concernant la qualité (amendements de la documentation chimique, pharmaceutique ou biologique, en excluant donc les variations concernant les soumissions de données cliniques ou non cliniques)
- 83500 € pour les autres modifications de Type II.

[38] European Medicine Agency (EMA), « Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency." EMA/212803/2015 du 30 Juillet 2015.

Le système Brésilien.

L'ANVISA, par sa Résolution RDC 49/2011 spécifique aux changements post-enregistrement des produits biologiques, décrit 55 changements répartis en trois niveaux :

- les changements de niveau 1 sont des changements mineurs, de complexité basse,

- ceux de niveau 2 sont des changements modérés, de complexité moyenne,

- Les changements de niveau 3, sont des changements majeurs de complexité haute.

Les changements de niveaux 2 et 3 nécessitent une autorisation préalable de l'ANVISA avant leur implémentation au niveau industriel (ce sont des variations). En revanche, ceux de niveau 1 sont exemptés de cette autorisation préalable, mais doivent être intégrés dans le prochain rapport annuel (« Annual Report », encore appelé « Product change log » ou « changes history » dans la réglementation Brésilienne); qui intervient tous les ans.

La réglementation Brésilienne n'indique pas de temps théorique entre la soumission d'une demande de changement de niveau 2 ou 3 et son autorisation par l'ANVISA.
Le délai moyen observé est de 24 à 30 mois pour des changements de type 2 ou de type 3 (source filiale Brésilienne Sanofi[39]).
De même, le montant de la redevance à acquitter n'est pas précisé dans cette réglementation. Ce montant est de 37 000 Reals (soit environ 9000 €[40]) par ligne de production[41].(source filiale Brésilienne de Sanofi)

Comparaison des deux types de systèmes.

Nous pouvons remarquer que la classification des changements selon les deux réglementations suit le même esprit (mineure/majeure).
En ce qui concerne le Type IA Européen et le changement mineur Brésilien, la procédure d'évaluation est différente. Les changements mineurs Brésilien doivent être intégrés dans le

[39] Chiffre obtenu en Août 2015 lors d'une enquête réalisée auprès de la filiale Brésilienne de Sanofi.
[40] Cette conversion a été faite avec le taux de change en vigueur le 09 Mars 2016. Il est à noter que le taux de change Real – Euro fluctue beaucoup d'une journée à l'autre.
[41] Chiffre obtenu en Août 2015 lors d'une enquête réalisée auprès de la filiale Brésilienne de Sanofi.

rapport annuel (« Annual Report », encore appelé « Product change log » ou « changes history » dans la réglementation Brésilienne); qui intervient tous les ans.
En revanche, la notification de modification de Type A en Europe doit se faire soit immédiatement après l'implémentation industrielle (cas des Types $IA_{IN}$), soit dans les douze mois pour les autres modifications de Type IA.

En revanche, la réglementation Européenne propose une classification plus détaillée des changements (voir aussi le paragraphe suivant.), ce qui peut faciliter l'évaluation de l'impact réglementaire du changement par le titulaire et ses conditions d'implémentation.

De plus, nous pouvons remarquer ; comme vu lors de la comparaison des requis réglementaires en vue de l'obtention d'AMM ; que les délais d'approbations sont beaucoup plus longs au Brésil qu'en Europe, mais que les redevances de dépôt de dossier de variation sont moins couteuses au Brésil qu'en Europe.

#### 2.3.3.2. Comparaison des changements.

L'industrie pharmaceutique utilisant la réglementation Européenne comme base d'analyse des modifications des autorisations de mise sur le marché, l'exercice de comparaison a été effectué en identifiant et en répartissant les 55 changements décrits par l'ANVISA en trois groupes :

- Les changements décrits dans la réglementation Brésilienne, mais qui n'entrent pas dans le champ d'application Européen des changements post-AMM. En Europe, ces changements font appel à d'autres procédures (exemple : les extensions d'application d'AMM).
  Dix-huit changements sont dans ce cas.

- Les changements prévus par la réglementation Brésilienne, mais non décrits par la guideline Européenne. Ces changements sont au nombre de trois.

- Les changements décrits dans les deux guidelines, mais pour lesquels l'ANVISA a des demandes spécifiques en terme de documentation (données supportives). C'est le cas de 34 changements.

Il n'existe pas de changement décrit par les deux réglementations et pour lequel les requis seraient les mêmes.

Les changements post-AMM sortant du champ d'application dans la législation de l'E.U. mais décrits par l'ANVISA en tant que changement.

Dix-huit changements entrent dans ce groupe. Ils sont relativement nombreux mais néanmoins importants à lister étant donné que ces modifications d'AMM sont gérées par d'autres procédures dans le cadre d'une autorisation Européenne, il est essentiel de garder à l'esprit que ces situations sont considérées comme des changements par l'ANVISA. Ces changements concernent :

- L'adaptation des spécifications et des méthodes analytiques au Recueil Officiel ou réduction de l'intervalle de spécifications des produits de dégradation ou des méthodes biologiques de quantification (Niveau 1) ;
- la mise à jour des spécifications et des méthodes analytiques concernant les produits de dégradation et les méthodes biologiques de quantification non contenues dans le Recueil Officiel (Niveau 2) ;
- le changement dans le nom de marque du produit (Niveau 2) ;
- le changement ou inclusion d'un site de fabrication d'un excipient dérivé du sang (Niveau 2) ;
- l'exclusion d'un Centre de collecte du plasma (Niveau 1) ;
- l'inclusion d'un Centre de collecte du plasma (Niveau 1, sauf si le centre est situé dans un pays non encore enregistré dans le dossier : Niveau 2) ;
- l'addition d'une nouvelle concentration pour la même indication et la même forme thérapeutique (Niveau 3) ;
- la mise à jour de la souche productive de vaccin antigrippal (Niveau 3) ;
- l'inclusion ou changement de voie d'administration pour les mêmes concentrations, indication thérapeutique et forme galénique (Niveau 3) ;
- le changement de posologie pour les mêmes concentrations, indication thérapeutique et forme galénique (Niveau 3) ;
- l'extension d'utilisation (Niveau 3) ;
- l'exclusion d'une indication Thérapeutique (Niveau 2) ;

- l'inclusion d'une nouvelle indication Thérapeutique (Niveau 3) ;
- l'inclusion d'une nouvelle indication thérapeutique dans le pays (cas où une maladie n'a pas encore de traitement au Brésil (Niveau 3) ;
- l'inclusion d'une nouvelle forme galénique (Niveau 3) ;
- le renouvellement d'AMM (Niveau 2) : Intervient tous les 5 ans, comme en Union Européenne ;
- la suspension temporaire de fabrication du médicament à la demande du fabriquant (Niveau 1). Ce type de demande doit être formulé au moins 180 jours précédant l'arrêt de production ;
- la réactivation de fabrication du médicament (Niveau 2) ;
- l'annulation d'AMM (Niveau 2).

<u>Les changements post-AMM non décrits dans la législation de l'U.E. mais prévus par l'ANVISA.</u>

Au nombre de 3, ces changements concernent :

- le changement dans la composition ou la taille du packaging secondaire ; classé en niveau 1. Les requis en terme de documentation sont :

    - une étude prouvant le maintien de la qualité du produit (dans les cas où le packaging secondaire est déterminant pour la photostabilité dudit produit) ;
    - un rapport contenant la description des spécifications du nouveau packaging ;
    - les échantillons du packaging.

- la création d'une nouvelle Master Cell Bank (Banque Cellulaire Principale) ; classé en niveau 2 ou 3 en fonction de la différence entre l'ancienne et la nouvelle Banque Cellulaire ; soit un délai d'approbation entre 18 et 24 mois.

  Il est précisé que ce type de demande de variation ne sera évalué par l'ANVISA que si la nouvelle banque cellulaire principale est créée à partir des cellules provenant de la banque cellulaire principale (c'est-à-dire que l'origine des cellules doit être la même). Les requis réglementaires sont au nombre de 5 :

    - déclaration de la nouvelle Master Cell Bank ;

- un rapport de caractérisation (identité, pureté, stabilité et qualification) de la Master Cell Bank proposée ;
- un rapport d'études cliniques et non-cliniques du produit fini issu de cette nouvelle banque cellulaire ;
- un rapport d'études de comparabilité prouvant le maintien des caractéristiques (efficacité, sécurité et physico-chimiques) du principe actif ;
- un rapport global d'études de stabilité.

- La création d'une nouvelle Working Cell Bank (Banque Cellulaire de Travail), classé en niveau 1.

  Il est précisé que cette banque cellulaire de travail doit être créée à partir d'une Master Cell Bank caractérisée et qualifiée au préalable. S'agissant d'un changement mineur (niveau 1), aucun document n'est demandé par l'ANVISA, mais il est néanmoins rappelé que ce type de changement doit être intégré à l'historique du produit, accompagné de :

  - déclaration de la nouvelle Working Cell Bank, et
  - un rapport de caractérisation (identité, pureté, stabilité et qualification) de la Working Cell Bank proposée.

Ces trois changements ne sont pas décrits par la réglementation Européenne, mais le titulaire d'AMM doit néanmoins déclarer ces changements si un impact sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament est possible. La procédure à appliquer à la soumission de la variation sera soit celle du « Type IB par défaut », soit celle des variations de Type II.

<u>Les changements post-AMM prévus par les deux guidelines, mais pour lesquels l'ANVISA a des requis réglementaires particuliers.</u>

Au vu du nombre de ces changements (34), un seul exemple sera présenté, mais dont l'analyse est représentative de deux difficultés régulièrement rencontrées lors de l'exercice de comparaison :

- La guideline Européenne donne des types (A, B, C et D) puis des sous-types de changements avec parfois des détails permettant de définir la classification.
  En revanche, ce niveau de détail n'est pas atteint dans la réglementation Brésilienne.
  La correspondance de classification est donc parfois imparfaite.
- Les différents requis spécifiques demandés par l'ANVISA.

Le changement ou l'ajout d'un site de fabrication d'un principe actif (Chapitre 11, section 2 de la Résolution 49/2011) est considéré comme un changement majeur (niveau 3) au Brésil. Ce type de changement correspond selon la guideline Européenne à une B.I.a.1.

Ce changement est présenté de manière assez générale dans la guideline Brésilienne, la correspondance s'arrête donc au cas B.I.a.1. Européen. Néanmoins, parmi les 11 sous cas décrits par la guideline de l'U.E., seuls 7 sont compatibles avec un tel changement : a), d), e), g), h), i) ou j), les autres étant exclus dans le cas des produits biologiques (par exemple le sous cas b) ne peut pas s'appliquer étant donné qu'il n'y a pas d'ASMF (Active Substance Master File – Dossier Permanent de la Substance Active) pour de tels produits).

Une illustration du tableau décisionnel de la réglementation Européenne est disponible en Figure 3.

B. **MODIFICATIONS QUALITATIVES**

B.I SUBSTANCE ACTIVE

B.I.a) *Fabrication*

| **B.I.a.1 Changement du fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'une substance active, ou changement du fabricant de la substance active (y compris, le cas échéant, les sites de contrôle de qualité), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne** | **Conditions à remplir** | **Documents à fournir** | **Type de procédure** |
|---|---|---|---|
| **a) Le fabricant proposé fait partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuel approuvé** | **1, 2, 3** | **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7** | **$IA_{IN}$** |
| **b) Introduction d'un fabricant de la substance active sur la base d'un DPSA** | | | **II** |
| **c) Le fabricant proposé applique une voie de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différentes, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, comme le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité** | | | **II** |
| **d) Nouveau fabricant de matières nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST** | | | **II** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| e) Le changement concerne une substance active biologique ou une matière première, un réactif ou un intermédiaire utilisés dans la fabrication d'un médicament biologique/immunologique | | | II |
| f) Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité de la substance active — remplacement ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots | 2, 4 | 1, 5 | IA |
| g) Introduction d'un nouveau fabricant de la substance active sans DPSA et nécessitant une actualisation significative de la section du dossier relative à la substance active concernée | | | II |
| h) Ajout d'un site de stérilisation pour la substance active, qui utilise une méthode de la pharmacopée européenne | | 1, 2, 4, 5, 8 | IB |
| i) Introduction d'un nouveau site de micronisation | 2, 5 | 1, 4, 5, 6 | IA |
| j) Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité d'une substance active biologique: remplacement ou ajout d'un site d'essai/de contrôle des lots recourant notamment à une méthode biologique, immunologique ou immunochimique | | | II |
| k) Nouveau site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou des banques de cellules de travail | | 1, 5 | IB |

**Figure 3 : Tableau décisionnel du cas B.I.a.1. prévu par le Règlement 1234/2008/CE modifié.**

La documentation à fournir dans ce cas à l'ANVISA est la suivante :

Documents également demandés pour des demandes de variations dans l'Union Européenne.

- Copie de la licence commerciale de la compagnie ;
- Copie du certificat d'autorisation commerciale de la compagnie ou sa publication au Journal Officiel Fédéral (DOU) ;
- Rapport d'études de comparabilité prouvant le maintien des caractéristiques biologiques et physico-chimiques du principe actif ; incluant les paramètres de sécurité et d'efficacité ;
- Rapport comparatif du procédé de production, des contrôles au cours de procédé, gamme de production, équipements et autres, entre l'actuel site de fabrication et le

nouveau site ajouté ou changé, démontrant que les paramètres critiques du procédé restent inchangés ;

- Description du système de numérotation des lots ;
- Rapport de validation de la procédure de transport du principe actif.

Les requis supplémentaires à apporter sont :

- Le rapport d'études cliniques ;
- La déclaration mise à jour des sites de fabrication du principe actif. et certificats de libération des lots de principe actif ;
- Le rapport d'études de stabilité, en accord avec la législation en vigueur. *

*Voir l'analyse de la Résolution RDC No 50 (Paragraphe 2.2.3.3). A noter que même si le changement ne concerne que la fabrication du principe actif, il n'est pas suffisant de démonter la stabilité du seul PA, il faudra également démontrer celle du produit fini. Cela peut représenter beaucoup d'études de stabilité à mettre en œuvre si plusieurs formes pharmaceutiques existent.

Il est à noter que certains changements sont décrits par les deux réglementations mais leur typologie peut être différente, il conviendra alors d'adopter les procédures correspondantes.
Par exemple ; un changement dans le procédé de production du principe actif est considéré théoriquement comme une Type II par l'U.E., mais après discussion avec l'EMA, il est assez souvent considéré comme un Type IB par défaut. Ce type de changement peut être considéré comme de niveau 2 (changement modéré) ou de niveau 3 (changement majeur) par le Brésil.

Néanmoins, mises à part quelques exceptions et la situation où la correspondance de classification n'est pas parfaite (voir étude du changement de site de fabrication ci-dessus), la plupart des changements sont considérés comme de même niveau (ou type) par les deux réglementations.

Cette étude révèle l'attention particulière qu'il faut porter à certains changements relevant d'une procédure de variation au Brésil mais relevant d'autres procédures en Europe ainsi qu'aux requis particuliers du Brésil.

Au sein d'une entreprise pharmaceutique, diverses procédures internes impliquant à la fois le site de production, la filiale et les affaires réglementaires permettent d'analyser ces différences en vue d'établir autant que possible une concordance mondiale des dossiers d'AMM et de définir une stratégie d'implémentation industrielle qui soit viable.

# Conclusion

Depuis 1988 et l'établissement d'une nouvelle Constitution, le Brésil a créé, par le biais de nombreuses réformes successives, un système de santé complexe.
Ce système s'articule autour de différentes institutions, comme l'ANVISA ou l'ANS, qui établissent les réglementations à suivre afin d'avoir accès au marché du médicament Brésilien.

En une trentaine d'années, le Brésil a su organiser un système relativement proche des pays dits industrialisés, alors qu'il est lui-même encore classé comme « pays émergeant » par les économistes.

Fort de cette indépendance, le Brésil a établi ses propres requis règlementaires concernant l'approbation et le suivi des autorisations de mise sur le marché des médicaments, notamment biologiques. Beaucoup de ces requis sont les mêmes qu'en Europe, mais certains sont très particuliers et doivent être connus, suivis par toute entreprise souhaitant développer son activité au Brésil.

Des évolutions de réglementations sont à attendre dans ce domaine dans les années qui viennent, le Brésil souhaitant s'imposer non seulement comme marché potentiel, mais également comme partenaire de développement – par exemple via les PDP, actuellement en place- au sein du marché pharmaceutique mondial.

# Bibliographie


Textes Réglementaires

Internationaux

Organisation Mondiale de la propriété intellectuelle (OMPI), « Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle », wipo.int, modifiée en Septembre 1979.

Tratado de Asunción para la Consitucion de un Mercado Comun, mercosur.int, Mars 1991.

World Trade Organization (WTO), Organisation Mondiale du Commerce (OMC), « Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights », wto.org, Avril 1994.

Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI), « Traité de coopération en matières de brevets (PCT) », www.wipo.int, modifié en Octobre 2001.

Brésiliens

Resolution – RDC 55, on the registration of new biological products and biological products, giving other provisions, 16 Décembre 2010.

Resolution – RDC 49, on post-registration changes and inclusions, suspension and reactivation of manufacturing and cancellations of biological product registration, giving other provisions, 22 Septembre 2011.

Resolution – RDC 50, on the procedures and conditions for conducting stability studies for registration or changes post-registration of biological products and establishes other measures, 20 Septembre 2011.

Office de l'Harmonisation du Marché Intérieur, (OAMI), « Guide to protection of intellectual property rights in Brazil », oami.europa.eu, 2014.

Européens

Règlement 1234/2008/CE de la Commission concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires JO L 334 du 12 Décembre 2008, p.7), du 24 Novembre 2008, modifié par le Règlement 712/2012/UE de la Commission du 3 Août 2012.

Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28 Novembre 2001, p.67), du 6 Novembre 2001, modifiée le 27 Novembre 2012.

Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), eur-lex.europa.eu, document L209/4 du 4.8.2012.

Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), eur-lex.europa.eu, document C223/1 du 2.8.2013.

Commission Européenne, ec.europa.eu, document SEC (2015) 329/5, DL/2015/5140, C(2015) 5159, publié le 20 Juillet 2015.

European Medicine Agency (EMA), « Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency." EMA/212803/2015 du 30 Juillet 2015.

Commission Européenne, ec.europa.eu, document SEC (2015) 376/3, DL/2015/6711, C(2015) 6676, publié le 23 Septembre 2015.

## Sites internet institutionnels

### Internationaux

Banque mondiale, Banque mondiale.org.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ich.org.

Observatoire Mondial de la Santé (OMS), Global Health Observatory, who.int.

World Trade Organization (WTO), Organisation Mondiale du Commerce (OMC), wto.org.

### Brésiliens

Agência Nacional de Saúde Suplementar – Agence Nationale de Santé Complémentaire (ANS), ans.gov.br.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Agence Nationale de Vigilance Sanitaire (ANVISA), portal.anvisa.gov.br.

Instituto Nacional de Propriedade Industrial – Institut National de Propriété Industrielle (INPI), inpi.gov.br.

### Européens

European Medicines Agency (EMA), ema.europa.eu

Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE), eur-lex.europa.eu

## Articles

Alcimed, « Le Brésil, pays émergent, nouvel eldorado pour les laboratoires pharmaceutiques », alcimed.com, communiqué de Presse du 23 Juillet 2012.

Alexandre Padilha- ex ministre de la Coordination politique de Lula et actuel Ministre de la Santé du Gouvernement de Dilma, « Le Système Unique de Santé et l'inégalité au Brésil », autresbresils.net, Janvier 2015.

ANSM, Rapport « Les médicaments biosimilaires : Etat des lieux », Septembre 2013.

Centre des Liaisons Européennes et Internationales de Sécurité Sociale (CLEISS), « Le régime brésilien de sécurité sociale », cleiss.fr, 2015.

Juliana Mello, « INSS is a tax », The Brazil business, thebrazilbusiness.com/article/inss-as-a-tax, Septembre 2012.

Les Entreprises du Médicament (LEEM), article « Marché mondial », leem.org, juin 2014.

Sénat, « Brésil : le géant vert ». Rapport d'information en annexe au procès-verbal de la séance du 30 Janvier 2008. N°189, senat.fr, janvier 2008.

Sénat, Laurence Cohen, « Brésil : les défis d'une puissance émergée », Rapport de groupe interparlementaire d'amitié N°121, 4 Décembre 2014, senat.fr, Décembre 2014.

Solange L'Abbate, « La professionnalisation dans le domaine de la santé collective au Brésil », univ-paris8.fr, mai 2009.

Starting Business, « INPI Brasil », registertrademarks.net/996/INPI-brazil/, 2016.

Sud de France, « Vendre vers le Brésil », suddefrance-developpement.com/fr/fiches.

# Annexes

# Annexe 1. La Resolution 55/2010

**NATIONAL HEALTH SURVEILLANCE AGENCY**
**COLLEGIATE BOARD**

**RESOLUTION - RDC No. 55, DECEMBER 16, 2010**

Provides on the registration of new biological products and biological products, giving other provisions

The Collegiate Board of the National Health Surveillance Agency, using the attribution granted it by item IV of article 11 of the Regulation approved by Decree No. 3.029, dated April 16, 1999, and considering the provision in item V and paragraphs 1 and 3 of article 54 of the Internal Regulation approved in terms of Annex I of Ordinance No. 354 of ANVISA [National Health Surveillance Agency], dated August 11, 2006, republished in Federal Official Gazette (DOU) dated August 21, 2006, in a meeting held in December 13, 2010,

adopts the following Collegiate Board Resolution, and I, Chief Executive Officer, hereby determine its publication:

CHAPTER I
PRELIMINARY PROVISIONS

Section I
Purpose

Article 1 This Resolution has the purpose of establishing the minimum requirements for registration of new biological products and biological products in the country, aiming at guaranteeing quality, safety and efficacy of such drugs.

Section II
Definitions

Article 2 For purposes of this Resolution, the following definitions are adopted:

I - allergens: are substances, usually of protein origin, present in animals or plants, able to induce an IgE response and/or a type I allergic reaction;

II – monoclonal antibodies: are immunoglobulins derived from the same B lymphocyte clone, whose cloning and propagation occur in continuous cell lines;

III - biological activity: is the specific ability or capacity of the product obtaining a defined biological effect;

IV biodrugs: are drugs obtained from biological fluids or tissues of animal origin or drugs obtained by biotechnological procedures;

V – comparability: is the scientific comparison, with regard to nonclinical and clinical parameters in terms of quality, efficacy and safety, of a biological product with a comparer biological product, in order to establish that there are no detectable differences in terms of quality, efficacy and safety between the products;

VI – contaminants: are undesired impurities of chemical, microbiological nature or foreign bodies, introduced in the raw materials or intermediary products during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport;

VII – complete dossier: is the full set of documents submitted to Anvisa to demonstrate the attributes of quality, safety and efficacy of a biological product. This dossier is made up of the full characterization of the product and detailed description of the production process, demonstrating the consistency in manufacture of the drug, in addition to substantial evidences of clinical safety and efficacy, demonstrated through nonclinical and clinical studies of phases I, II and III;

VIII – primary packaging: is the packaging that remains in direct contact with the drug;

IX - secondary packaging: is the outer packaging of the product that is in contact with the primary packaging or intermediary wrapper, which may contain one or more primary packaging;

X - hemoderivatives: are pharmaceutical products obtained from human plasma, subjected to industrialization processes and standardization to provide quality, stability, activity and specificity;

XI – impurity: is any component of the active substance or of the finished product that is not the chemical entity defined as active substance, an excipient or other additives of the finished product;

XII - immunogenicity: is the ability of a substance to activate an immune response or reaction, such as development of specific antibodies, T cell responses, allergic or anaphylactic reactions;

XIII – active ingredient: is the substance with pharmacological effect for the therapeutic activity intended, used in the production of determined biological product;

XIV - probiotics: are preparations or products containing microorganisms defined and viable in enough quantity to alter the microbiota, by implantation or colonization, of a host compartment and, thus, exert a beneficial effect on the health of this host;

XV – biological product: is the biological drug that is not new or is known, containing molecule with known biological activity, already registered in Brazil and that has undergone all stages of manufacturing (formulation, bottling, lyophilization, labeling, packaging, storage, quality control and release of the biological product batch for use);

XVI – comparer biological product: is the biological product already registered at Anvisa based on submission of a full dossier and that has already been sold in Brazil;

XVII - bulk biological product: is the biological product that has completed all stages of production, has been formulated in its final dosage form, in bulk, contained in single, sterile recipient, if applicable, and released by the quality control of the manufacturer;
XVIII - biological product in its primary packaging: is the biological product that has completed all stages of production, has been formulated in its final dosage form, contained in its final recipient (primary packaging), sterile, if applicable, without including the labeling and packaging process and released by the quality control of the manufacturer;

XIX – intermediary biological product: is the pharmaceutical product of biological origin, partially processed, that will be subjected to the subsequent stages of manufacturing, before becoming a bulk product;

XX – new biological product: is the biological product containing molecule with known biological activity, still not registered in Brazil and that has undergone all stages of

manufacturing (formulation, bottling, lyophilization, labeling, packaging, storage, quality control and release of the new biological drug batch for use);

XXI – finished biological product: is the pharmaceutical product of biological origin that has completed all phases of production, including the labeling and packaging process;

XXII – biotechnological product: is the pharmaceutical product, of biological origin, obtained by biotechnological process, with prophylactic, curative, palliative purposes or for "in vivo" diagnostic purposes;

XXIII – hyper-immune serums: are whole or fragmented heterologous, purified immunoglobulins, obtained from the plasma of hyper-immunized animals with toxic substances originated from animals, microorganisms or viruses;

XXIV - vaccines: are immunobiological drugs containing one or more antigenic substances that, when inoculated, are able to induce specific active immunity, in order to protect against, reduce the severity or fight the disease(s) caused by the agent that originate the antigen(s);

XXV – route of development by comparability: is the regulatory route that can be used by a biological product to obtain registration from the regulatory authority, in which the exercise of comparability in terms of quality, efficacy and safety was used, between the developed product to be comparable and the comparer biological product; and

XXVI – individual route of development: is the regulatory route that can be used by a biological product to obtain registration from the regulatory authority, in which there is need to present full data on the development, production, quality control and nonclinical & clinical data to demonstrate the quality, efficacy and safety of the product, as established in this Resolution.

## Section III
## Scope

Article 3 This Resolution applies to new biological products and biological products to be subjected to analysis for granting of registration.

Article 4 Biological products are, for purposes of this Resolution:
I - vaccines;

II – hyper-immune serums;
III - hemoderivatives;
IV – biodrugs classified into:
a) drugs obtained from biological fluids or tissues of animal origin; and
b) drugs obtained by biotechnological procedures.
V – Monoclonal antibodies;
VI – drugs containing live, attenuated or dead microorganisms;

Article 5 This Resolution does not apply to antibiotics and semi-synthetic conjugated estrogens (anovulatory), probiotics and allergens, these being regulated in appropriate standard.

## CHAPTER II
## GENERAL PROVISIONS

Article 6 Only new biological product and biological products registered at Anvisa, manufactured or imported by establishments duly authorized by the federal government and licensed by the state government may be sold and distributed in Brazil.

Article 7 Due to the biological origin of its active ingredients and the diversity of the technological processes used in its obtainment, all applications for registration of new biological products and biological products will be analyzed according to the requirements established in this Resolution and in the health legislation in effect.

Article 8 When filing the registration application, the company must evidence payment of the corresponding health inspection fee.

Article 9 The company, on filing the registration application, must submit one (1) copy of the entire application documentation and one (1) CD-ROM with the same information recorded in electronic language in pdf format (the disc serial number must be explicit in the documentation).

Article 10. The documentation filed must have the pages numbered sequentially by the company and must be signed by the representative and by the technical responsible of the company, who must also initial all pages of the documentation's technical report.

Sole paragraph. The sequence of the numbered pages must be according to the table of contents in the beginning of the documentation presented.

Article 11. The company, on filing the registration application, must organize the documentation submitted according to the order laid down in this Resolution.

Article 12. All documents sent to Anvisa, as well as all information contained in labels, package inserts, packs and all printed material, must be written in Portuguese, meeting the legislation in effect.

Article 13. The official documents in foreign language, submitted for registration purposes, must be accompanied by sworn translation as required by the law.

Article 14. Anvisa may, at any time and at its sole discretion, demand additional evidences of identity and quality of the components of the new biological product or biological product, and/or request for new studies to evidence the clinical efficacy and safety, in case of the occurrence of facts that give rise to complementary evaluations, even after granting the registration.

Article 15. The owner of the registration for new biological product or biological product whose registration is expired or annulled may only obtain a new registration for the same drug if it reinitiates the processes required to obtain the registration for the new biological product or biological product, according to the health legislation in effect.

Article 16. The registration for new biological product or biological product manufactured in other countries may only be granted by Anvisa if the drug is registered and released for use in its manufacturing country, according to the health legislation in effect.

Sole paragraph. Exceptionally, new biological products and biological products not registered in the manufacturing country, but registered in another country due to epidemiological necessity, may be registered in Anvisa, after evaluation of the submitted documentation, if confirmed the epidemiological impact of its use in Brazil.

Article 17. The company, on filing its registration application, must indicate the name and address of all the manufacturers involved in the production of the active ingredient, bulk biological product, biological product in its primary packaging, finished biological product, diluent, adjutant and location of batch release.

Sole paragraph. All companies involved in the manufacturing of a new biological product or biological product must meet good manufacturing practices, and present the Good Manufacturing Practices Certificate (GMPc) issued by Anvisa.

Article 18. All the therapeutic indications requested in the registration for new biological product or biological product must be duly documented in the reports of the clinical studies attached to the product registration dossier, as established in this Resolution.

Paragraph 1 The clinical studies must be conducted with the new biological product or biological product presented for registration.

Paragraph 2 The clinical studies must be approved by the health authority of the country where the clinical research was conducted.

Paragraph 3 All clinical researches conducted in Brazil, with new biological product or biological product, must have prior authorization from Anvisa, according to the health legislation in effect.

Article 19. The extrapolation of safety and efficacy data for other therapeutic indications of the biological products registered through the route of development by comparability will be established through specific guides.

Paragraph 1 The cases foreseen in the heading of this article will be possible after demonstrating the comparability in terms of safety and efficacy between the products.

Paragraph 2 The clinical test model used to evidence the safety and efficacy must be able to detect potential differences, if any, between the products.

Paragraph 3 The action mechanism and receptors involved for the different indications intended must be the same.

Paragraph 4 The safety and immunogenicity of the biological product must be sufficiently characterized.

Article 20 Extrapolation of safety and efficacy data will not be possible for other therapeutic indications of the biological products registered through the individual route of development.

Article 21 The reports of clinical studies must follow the provision in the "Guide for elaboration of clinical study reports for purposes of registration and/or post-registration change of biological products", available in the Anvisa website.

Article 22 If the production process of the new biological product or biological product includes the use of substances derived from ruminant animals, the company applying for registration must submit the documentation according to the legislation in effect for control of transmissible spongiform encephalopathy (TSE).

Article 23 Exceptionally, the company may apply for registration of new biological product used in the treatment or prevention of severe diseases and/or high mortality, with phase II clinical studies already concluded and with ongoing phase III studies, provided a high therapeutic or preventive efficacy is demonstrated and/or there is no other comparable alternative therapy or drug for that stage of the disease.

Paragraph 1 If the registration is granted by Anvisa, the safety and efficacy must be monitored and evaluated continuously in Brazil, by the pharmacovigilance system of the owner company, meeting the legislation in effect.

Paragraph 2 In the cases foreseen in this article's heading, in addition to the documentation described in Sections I and II of Chapter III of this Resolution, when filing the registration application, the applicant company must submit the following documents:
I – schedule of conduction and conclusion of the phase III clinical studies;
II – preliminary results of the phase III clinical studies, if available.

Paragraph 3 Results of the phase III clinical studies must be submitted to ANVISA as soon as they are available, as pointed out in the conduction schedule.

Article 24 The applicant company, on filing the registration application, must submit documentation referring to validation of the transport chain.

Article 25 For registration of new biological products, a complete dossier must be submitted.

Article 26 The biological products must be registered through the route of individual development or through route of development by comparability.

Article 27 The biological product to be used as comparer in the comparability exercise must be the product registered in Anvisa, whose registration has been based on a complete dossier.

Paragraph 1 In case commercial non-availability of the comparer product in the national and international market is evidenced, the election of the drug to be used in the comparability exercise shall be previously discussed and consented by Anvisa.
Paragraph 2 In the situation foreseen in the previous paragraph, the new biological product registered by another regulatory authority that adopts technical-scientific criteria similar to Anvisa's criteria, and when there is possibility of full and unrestricted access to the registration information for Anvisa, shall be a candidate to comparer.

Paragraph 3 The same comparer biological product should be used in all stages of the comparability exercise.

Article 28. Regardless of the route of development used, when filing the registration application for a new biological product or biological product, the company must present the immunogenicity study report.

Article 29. Regardless of the route of development used, when filing the registration application for a new biological product or biological product, the applicant company must present a pharmacovigilance plan and a risk minimization plan according to the health legislation in effect.

## CHAPTER III
## NEW BIOLOGICAL PRODUCT AND BIOLOGICAL PRODUCT REGISTRATION

### Section I
### Documentation for New Biological Product and Biological Product Registration

Article 30 When filing the new biological product or biological product registration application, the applicant company must file a single process, submitting the following documents:
I - registration application forms - FP1 & FP2, duly filled out;
II – original copy of proof of payment of the health surveillance inspection fee, duly authenticated and/or stamped by the bank, or proof of exemption when applicable;
III – declaration of sixe classification (economic capacity) of the company;
IV – copy of the Company's Business License and/or Health Permit;

V – copy of the Company's Business Authorization or of its publication in the Federal Official Gazette (DOU);
VI – copy of the updated Technical Responsibility Certificate, issued by the Regional Pharmacy Board, evidencing that the company and/or manufacturer has assistance from the pharmacist in charge qualified for such purpose;
VII – technical justification for the product registration;
VIII – copy of the Good Manufacturing Practices Certificate (GMPc) issued by Anvisa for all manufacturers of the active ingredient, bulk biological product, biological product in its primary packaging, finished biological product, diluent and adjutant;
IX – copy of the GMPc, issued by the competent health authority of the country where the active ingredient, bulk biological product, biological product in its primary packaging, finished product, diluent and adjutant manufacturer is located;
X – history of the biological product registration status in other countries, where applicable;
XI – copy of proof of registration in the country of origin of the biological product, issued by the respective competent Health Authority;
XII - copy of the package insert model approved by the health authority of the country of origin, accompanied by sworn translation;
XIII – Package insert and primary and secondary packaging models, according to the legislation in effect;
XIV - updated pharmacovigilance data, according to the health legislation in effect, obtained from clinical studies and product sale, when applicable;
XV - barcode (GTIN) for all presentations or identification and safety mechanisms to enable tracing the product, according to the health legislation in effect;
XVI – copy of the national, international or internal compendium of the company with determination of the finished biological product's specifications;
XVII – additional information according to the legislation in effect on TSE control, when applicable;
XVIII – technical report;
XIX – therapeutic experimentation report; and
XX – pharmacovigilance report.

## Section II
## New Biological Product and Biological Product Technical Report

Article 31 When filing the registration application for a new biological product or biological product, the applicant company must submit technical report containing the following information:

I - name and address of the manufacturer and of the cell bank storage location;

II - name and address of all manufacturers of the active ingredient, bulk biological product, biological product in its primary packaging, finished biological product, diluent and adjutant;

III - name and address of the issuer of the finished product batch release certificate;

IV – general data on the product:
a) dosage form and presentation;
b) full composition of the formula, with all its components specified by the corresponding technical names and synonyms according to the Brazilian Common Denomination (DCB), if any, or International Common Denomination (ICD) or, in its absence, denomination of the Chemical Abstracts Service (CAS), indicating the units of measurement used;
c) functions performed by each substance in the formula;
d) route(s) of administration;
e) directions for use, when applicable;
f) indications, purpose or intended use;
g) contraindications;
h) side effects;
i) adverse reactions;
j) restrictions or cares to be considered;
k) precautions and warnings;
l) drug and food interactions;
m) change in the lab tests;
n) signs, symptoms and conducts, in case of overdoses;
o) Expiry date;
p) preservation cares;
q) preservation temperature;
r) transportation temperature;
s) specifications of the primary and secondary packaging material; and
t) codes or conventions used by the company to identify the active ingredient batches, bulk biological product, biological product in its primary packaging and finished biological product;

V – history of the product development, indicating the purpose of use of each batch produced (stability study, preclinical and clinical studies);

VI – information on the manufacturing stages:

a) summarized production protocol in the form of flowchart, with identification of the controls in process;

b) list of the main equipment used in the manufacturing;

c) detailed description of all manufacturing stages of the biological product, diluent and adjutant;

d) identification and justification for selection of the manufacturing process critical stages;

e) description of the controls in process and justification for determination of the specifications;

f) scale of production in all manufacturing stages, indicating the minimum and maximum sizes of the industrial batch to be produced for sale;

g) description and justifications for changes made in the production process, during development of the finished biological product;

h) procedures validation report of removal and/or viral elimination used, when applicable;

i) manufacturing process critical stages validation report; and

j) validation and justification for reprocesses;

VII – information on quality control:

a) description of all quality control tests conducted, from the active ingredient to the finished product;

b) description of the used reference standards;

c) analytical methodologies validation according to the health legislation in effect; and

d) reference and justification for each specification determined in the quality control tests;

VIII – storage cares description of the active ingredient, bulk biological product, intermediary biological product, biological product in its primary packaging, finished biological product, diluent and adjutant;

IX –recipients description and storage forms of the active ingredient, bulk biological product, intermediary biological product, biological product in its primary packaging, finished biological product, diluent and adjutant and the conditions to be maintained to assure product quality;

X – transport chain validation:

a) operation and performance qualification of the boxes to be used for the transport and the transport procedures validation for the active ingredient, bulk biological product, intermediary biological product, biological product in its primary packaging and finished biological product, diluent and adjutant; and
b) operation and performance qualification of the boxes to be used to transport the finished biological product in national territory;

XI – description of the solutions, components and culture mediums used to manufacture the biological product;

XII – excipients information:
a) physical-chemical, microbiological properties and other quality controls description;
b) excipients specifications;
c) description of possible chemical interactions of the excipients with the active ingredient;
d) study demonstrating efficacy of the used preservative, for those products that contain a preservative in the final formula;

XIII – protocol and report of stability studies according to the health legislation in effect;

XIV – contaminants and impurities:
a) contaminants and impurities characterization;
b) description of the processes involved in reducing/removing impurities originated from product breakdown or from the manufacturing process;
c) justifications for the impurities specifications in the finished product; and
d) safety evaluation for adventitious agents from starting materials of biological origin; and

XV – primary and secondary packaging description and specification.

Paragraph 1 The quantities of each substance, required to meet that set forth in letter b of item IV of this article heading, must be expressed in the decimal metric system or standard unit.

Paragraph 2 Whenever an international unit of biological activity has been defined by World Health Organization, it must be used.

Paragraph 3 The applicant company must submit documentation supporting registration of the hemoderivative at Anvisa, when this is part of the biological product composition and, if the hemoderivative is not registered in the country, the company must submit documentation as set forth in sections II and III of this chapter.

Paragraph 4 International reference standard must be used when available.

Paragraph 5 All analysis methodologies adopted by the importer must be described in detail;

Paragraph 6 In case there is more than one manufacturing site of the active ingredient, intermediary biological product, bulk biological product, biological product in its primary packaging, diluent and adjutant, a comparative report of the manufacturing process and products manufactured for the various sites must be sent, evidencing maintenance of the product characteristics.

Paragraph 7 The report mentioned in the previous paragraph must contain, in addition to other information, the following documents:

I - description and evaluation of the main differences in the production process among the alternative manufacturing sites;

II – comparatibility study that evidences maintenance of the physical-chemical and biological characteristics and safety and efficacy parameters of the molecule; and

III – stability study according to the health legislation in effect, for each alternative manufacturing site.

Section III

Hemoderivative Production & Control Documentation

Article 32 Specifically for the hemoderivatives, in addition to the documentation described in Sections I and II of this Chapter, when filing the registration application, the applicant company shall present the following information:

I – declaration of origin of the plasma, issued by the competent health authority of the hemoderivative's country of manufacturing;

II – declaration of origin of the pastes used in the production of the hemoderivative;

III – declaration of origin of the plasma used to produce the pastes, issued by the competent health authority of the country of manufacturing of the pastes;

IV – list of the plasma collection centers authorized by the competent health authority of the hemoderivative's country of manufacturing;

V – list of the serological tests conducted:
a) in each plasma or plasmapheresis unit;
b) in each plasma mini-pool, indicating the quantity of plasma or plasmapheresis units that make up the mini-pool; and
c) in the fractionation batch (pool), indicating the average volume of the fractionation batch;

VI – serological controls of the blood or plasma bag in the blood bank, in the fractionation pool and in the finished product, the conduction of tests being mandatory for:
a) human immunodeficiency virus - HIV 1 & HIV 2;
b) hepatitis C virus - HCV;
c) hepatitis B virus - HBV;
d) hepatitis B antigens - HBsAg; and
e) syphilis;

VII - description of tests for infectious agents epidemiologically important in the country of origin of the plasma, related to diseases transmissible through blood and its derivatives;

VIII - description of tests of the chain reaction of the polymerase (nucleic acid magnification test) - PCR (NAT), conducted in each plasma unit or plasmapheresis unit, in each plasma mini-pool, and in the fractionation batch;

IX – validation of the serological methods and PCR (NAT) used;

X – report with description of the procedures for viral removal, reduction or elimination and inactivation used and their respective validations.

Section IV

Vaccine Production and Quality Control Documentation

Article 33 Specifically for vaccines, in addition to the documentation described in Sections I and II of this Chapter, when filing the registration application, the applicant company must submit the following documents:

I – report with data on the raw materials used, containing the following information:
a) description of the strains used, with information on their origin, identification, obtainment and construction processes, attenuation processes and certificates of analysis, according to the vaccine type;
b) description of the master and working seed batches of the virus and cell lineage used, including identification, origin, characterization, stability, determination of foreign/adventitious agents, controls, methods used in their elaboration and frequency of test conduction;
c) description of the master and working cell bank system, including identification, certificates of analysis, origin, characterization, stability, controls in process, methods used in their elaboration, frequency of test conduction and definition of the number of passages;
d) demonstration that the characteristics of the cells remain unaltered during the steps used in the production;
e) description of the characteristics of the original donor, such as tissue or organ or origin, ethnic and geographical origin, age, sex and general physiological condition, for the case of human cell lineages;
f) description of the conditions of the original donor and general characteristics, such as species, lineage, tissue or organ of origin, geographical origin, age and sex, results of tests for pathogenic agents and physiological condition for animal cell lineages;
g) description of the organism from which the cell substrate originates and general characteristics, such as species, lineage, genotype, phenotype, pathogenicity, toxin production, resistance to antibiotics and biosafety information for microorganism lineages;
h) description of the origin, identification and submission of quality certificates for embryonated eggs;
i) determination of maximum cell age in vitro;
j) description of the manufacturing and quality control process of the carrier protein;
k) description of the conjugation and/or modification process; and
l) description of the inactivation or detoxification process.

Section V

Biotechnological Product Production and Control Documentation

Article 34 Specifically for biotechnological products, in addition to the documentation described in Sections I and II of this Chapter, when filing the registration application, the applicant company must present the following information:

I - description of the master and working cell banks used in manufacture of the biotechnological product, with mandatory presentation of:

a) sequence of the cloned gene;

b) description of the methods for selection of clones and expression control;

c) description of the method for inserting the vector in the cell;

d) documentation related to the genetic stability of the vector in the host cell;

e) description of the host cell strain/lineage;

f) determination of maximum cell age in vitro;

g) description of the expression vector used to develop the master cell bank;

h) description of the cell bank system, identifying the batch number of the master and working cell bank used to produce the clinical and industrial batches;

i) description of the quality control activities and stability during production and stocking of the master and working cell banks; and

j) list and frequency for test conduction used to evaluate stability of the master and working cell banks;

II - characterization of the active substance, with mandatory presentation of:

a) primary structure, indicating the post-translational modification sites;

b) secondary, tertiary and quaternary structures;

c) relative molecular mass;

d) comparison between the molecule produced and the original molecule;

e) characterization of the forms resulting from post-translational modifications;

f) description and justification for modifications made in the post-cultivation molecule, when applicable;

g) determination of the biological activity;

h) determination of the level of purity;

i) data on aggregates; and

j) determination of the physical-chemical and immuno-chemical properties;

III - characterization of the active substance in the finished biological product, with mandatory presentation of:

a) secondary, tertiary and quaternary structures;

b) determination of the biological activity;
c) determination of level of purity;
d) data on aggregates; and
e) determination of the physical-chemical and immuno-chemical properties.

Section VI
Technical Experimentation Report

Article 35 When filing the new biological product registration application, the applicant company must present, in addition to that set forth in the documentation described in Sections I and II of this Chapter, the full report of all nonclinical studies, as well as the complete protocols and reports of the clinical studies, phases I, II and III.

Article 36 When filing the biological product registration application, the applicant company must present, in addition to that set forth in the documentation described in Sections I and II of this Chapter, the complete reports of all nonclinical and clinical studies, as set forth in this Resolution.

CHAPTER IV
BIOLOGICAL PRODUCT REGSTRATION THROUGH THE ROUTE OF INDIVIDUAL DEVELOPMENT

Article 37 When filing the biological product registration application through the route of individual development, the applicant company must present the documentation described in Sections I, II and VI of Chapter III of this Resolution.

Sole paragraph. The documentation requested in this article heading must be complemented with the documentation described in Section III, IV or V, according to the product to be registered.

Article 38 The production and quality control data must meet the quality standards already established for the product to be registered.

Article 39 The extent of the nonclinical studies may be reduced, considering factors like molecule complexity, level of structure characterization, extent of characterization of the product's level of impurity, product's action mechanism, toxicity potential and therapeutic index.

Article 40 The phase I and II clinical studies, when necessary, will not mandatorily be comparative.

Article 41 The phase III clinical studies will always be necessary.

Sole paragraph. The phase III clinical studies must be comparative (non-inferiority, clinical equivalence or superiority) in relation to the new biological product, except for hemoderivatives, vaccines and biological products with oncological indication.

Article 42 When available, phase IV clinical studies results must be submitted.

## CHAPTER V
## BIOLOGICAL PRODUCT REGISTRATION THROUGH THE ROUTE OF DEVELOPMENT BY COMPARABILITY

### Section I
### Documentation for Biological Product Registration

Article 43 When filing the biological product registration application through the route of development by comparability, in addition to the documentation described in Sections I and II of this Resolution's Chapter III, the applicant must submit the following documents:

I - report with data on the biological product, with the following mandatory information:
a) description of the analytical techniques used to detect potential differences between the biological product and the comparer biological product; and
b) data on the biological and physical-chemical characterization related to the quality attributes of the biological product;

II – declaration indicating the name of the comparer biological product;

III – declaration with evidence that the same comparer biological product was used during the biological product's development studies;

IV – information on the system of expression used to manufacture the biological product and comparer biological product;

V – comparison of the molecules of the biological product and comparer biological product;

VI – reports on the comparative analyses between the main active ingredients whenever required;

VII – report containing detailed description of the comparability exercise stages, with indication of the capacity to detect differences in the quality attributes between the biological product and comparer biological product;

VIII – reports of the comparative stability studies, generated in accelerated and stress conditions, according to the legislation in effect;

IX – report containing description of the differences observed in the purity and impurity profile between the biological product and comparer biological product;

X – evaluation of the contaminants and impurities identified in the biological product, with discussion of the potential impact on quality, safety and efficacy;

XI – analytical characterization of the biological product and comparer biological product;

XII - results of the comparative biological tests required to determine the level of comparability; and

XIII - conclusive report with demonstration of comparability, containing sufficient information to predict if the differences detected in the quality attributes result in adverse impacts on the safety and efficacy of the biological product.

Paragraph 1 If there is need to isolate the active substance from the comparer biological product used in the comparability exercise, the applicant company must submit studies that demonstrate that the active ingredient was not altered by the isolation process.

Paragraph 2 A biological product may not be regarded as comparable when the analytical procedures used are not sufficient to point out relevant differences that can impact the safety and efficacy of the product and/or relation between the specific quality attributes, safety and efficacy has not been established.

Paragraph 3 All studies of the biological product's development program must be of comparative nature.

Section II

Nonclinical and Clinical Information

Article 44 When filing the biological product registration application, the applicant company must submit the complete reports of the nonclinical studies.

Sole paragraph. The studies must be comparative and designed to detect significant differences between the biological product and comparer biological product.

Art. 45. When filing the biological product registration application, the applicant company must submit the reports of the following *in vivo* nonclinical studies:

I – relevant pharmacodynamic studies for the therapeutic indications intended; and

II - cumulative toxicity studies (repeated dose), including characterization of parameters of toxicity kinetics, conducted in relevant species.

Article 46 When filing the biological product registration application, the applicant company must submit the protocols and reports of the following clinical studies:

I – pharmacokinetic studies;

II – pharmacodynamic studies; and

III – pivotal clinical safety and efficacy studies.

Paragraph 1 The pharmacodynamic studies may be combined with pharmacokinetic studies, provided the pharmacokinetic/pharmacodynamic relation is characterized.

Paragraph 2 The comparative clinical studies will be required to demonstrate comparability of the efficacy and safety profiles between the biological product and comparer biological product.

Paragraph 3 The design and comparability margins of the safety and efficacy studies foreseen in item III of this article must be specified and statistically and clinically supported.

Paragraph 4 The phase IV study results must be submitted when available.

## CHAPTER VI
## FINAL AND TRANSITORY PROVISIONS

Article 47 When registering the new biological product and biological product, information will be disclosed in the ANVISA website with the technical bases for the product's approval.

Sole paragraph. When involving biological products, information will be included on the route of development used (individual or by comparability).

Article 48 Item 2 of Chapter III of the Annex of Collegiate Board Resolution RDC no. 315, dated October 26, 2005, is hereby revoked.

Article 49 The company applying for biological product registration may contact the Biological Product Coordination (CP- BIH) to discuss aspects related to the product's development before submitting the registration documentation, using the same mechanisms available in the Agency.

Article 50 Anvisa shall hold, ex-officio or at the company's request, technical panels upon authorization of the Collegiate Board, with the aim of solving doubts arising from analysis of the applications for registration of new biological product or biological product, according to specific procedure disclosed in the ANVISA website.

Article 51 Nonfulfillment of the provisions contained in this Resolution constitutes health violation, in terms of Law no. 6.437, dated August 20, 1977, without detriment to the applicable civil, administrative and criminal liabilities.

Article 52. This Resolution enters into effect on the date of its publication.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

# Annexe 2. La Résolution 49/2011

~~**RESOLUTION RDC No. 49, DATED SEPTEMBER 2011**~~

**RESOLUTION RDC No. 49, DATED SEPTEMBER 20, 2011**

Rectified in Federal Official Gazette (DOU) of DOU OF 23/09/2011

Federal Official Gazette (DOU) dated Sept/22/2011

*Provides on post-registration changes and inclusions, suspension and reactivation of manufacturing and cancellations of biological product registration, giving other provisions.*

The Collegiate Board of the National Health Surveillance Agency, using the attribution vested in it by item IV of article 11 of the Regulation approved by Decree No. 3.029, dated April 16, 1999, and considering the provision in item V and paragraphs 1 and 3 of article 54 of the Internal Regulation approved in terms of Annex I of Ordinance No. 354 of ANVISA, dated August 11, 2006, republished in the Federal Official Gazette (DOU) dated August 21, 2006, in a meeting held in September 20, 2011, adopts the following Collegiate Board Resolution and I, Chief Executive Officer, hereby determine its publication:

CHAPTER I
PRELIMINARY PROVISIONS

Article 1 This Resolution establishes the requirements for post-registration changes and inclusions, suspension and reactivation of manufacturing and cancellation of biological product registration.

Article 2 This Resolution applies to new biological products and biological products registered in Anvisa [National Health Surveillance Agency].

Article 3 For purposes of this Resolution, the following definitions are adopted:

I - adjuvant: agent that helps or increases the action of the active ingredient (synergism) or that affects its absorption, its action mechanism, metabolism or its excretion (pharmacokinetics), aiming at improving the drug's effect;

II - level 1 change (minor change): post-registration changes of low complexity, that waive prior authorization from Anvisa for implementation;

III - level 2 change (moderate change): post-registration changes of average complexity that require prior authorization from Anvisa for implementation;

IV - level 3 change (major change): post-registration changes of high complexity, that require prior authorization from Anvisa for implementation;

V - follow-up study: stability studies conducted to assure that the pharmaceutical product maintains its physical, chemical, biological and microbiological characteristics according to the results obtained in the long-term stability studies;

VI - accelerated stability study: study designed to accelerate the chemical, biological degradations or physical changes of a pharmaceutical product, in forced storage conditions;

VII - long-term stability study: study designed to evaluate the physical, chemical, biological and microbiological characteristics of a pharmaceutical product during and, optionally, after the expected validity term, whose results are used to establish or confirm the validity term stipulated and recommend the storage conditions;

VIII - partial long-term stability study: long-term stability study with partial results, whose final data and results must be subjected to Anvisa in the product change log;

IX - product change log: form in which post-registration changes, alterations or inclusions of new biological products and biological products must be recorded, in addition to results of concluded stability studies;

X - concomitant climatic changes: post-registration changes or alterations of biological products resulting from a main request, according to the scope of this Resolution;

XI - multiple parallel changes: post-registration changes or alterations of biological products, directly related and that occur simultaneously;

XII - biological product: non-new or unknown biological drug containing molecule with known biological activity, already registered in Brazil and that has undergone all manufacturing stages (formulation, bottling, freeze-drying, labeling, packaging, storage, quality control and release of the biological product batch for use);

XIII - bulk biological product: biological product that has completed all production stages, formulated in its final dosage form, in bulk, contained in single, sterile (if applicable) recipient and released by the manufacturer's quality control;

XIV - biological product in its primary packaging: biological product that has completed all production stages, formulated in its final dosage form, contained in its final recipient (primary packaging), sterile (if applicable), without including the labeling process and packaged and released by the manufacturer's quality control;

XV - intermediary biological product: dosage form, of biological origin, partially processed, liable to specification and quantification, that will be subjected to the subsequent stages of manufacturing, before becoming a bulk product;

XVI - new biological product: biological drug containing molecule with known biological activity, still not registered in Brazil and that has undergone all manufacturing stages (formulation, bottling, freeze-drying, labeling, packaging, storage, quality control and release of the new biological drug batch for use); and

XVII - finished biological product: pharmaceutical product of biological origin that has completed all phases of production, including final packaging, when the latter provides the product with some kind of protection.

~~Paragraph 1 The changes and alterations considered to be "minor change", as defined in item II, are registered in the product change log only, defined in item IX, without individual protocoling.~~

Paragraph 1 The changes and amendments considered "minor changes" will be recorded only in the history changes of the product, as defined in section IX, and are exempt from individual filing, with the exceptions set forth in this Resolution.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Paragraph 2 Concomitant multiple changes, defined in item X, when allowed in this Resolution, can be conducted concomitantly with the main change, without the need for additional protocols.

## CHAPTER II
## GENERAL PROVISIONS

Article 4 All companies involved in the manufacture of a new biological product or biological product, on filing a post-registration change request, must meet good manufacturing practices, presenting the Good Manufacturing Practices Certificate (GMPc) issued by Anvisa.

Article 5 In addition to the technical documentation described in this Resolution, the post-registration change request must be instructed with the following documents:

I - application forms - FP1 and FP2, duly filled out;

II - proof of payment of the health surveillance inspection fee, in original copy, or proof of exemption, if applicable; and

III - justification for the requirement, contemplating detailed description and technical reasons, according to the model contained in the Annex to this Resolution.

Article 6 The company holder of the registration, on filing the post-registration request, must present a copy of the entire documentation requested and one (1) CD-ROM with the same information recorded, in electronic language, PDF (Portable Document Format), with the serial number of the disc informed in the documentation.

~~Article 7 The post-registration change request must be formulated observing the model contained in the Annex of this Resolution and must be signed by the representative and technical responsible of the company~~.

Article 7 The application for a post-registration change must be made by observing the model in the Appendix of this Resolution and shall be signed by the legal representative and the technical manager of the company.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Paragraph 1 The post-registration change request and protocoled documentation must have the pages numbered sequentially according to the table of contents contained in the beginning of the documentation presented.

Paragraph 2 The technical responsible must initial all pages of the protocoled documentation's technical report.

Article 8 In the cases of parallel multiple changes of biological products, the company must protocol each individual change, presenting single documentation contemplating all evidences related to each one of the application subjects, without repeated documentation.

Article 9 In cases in which accelerated or partial long-term stability study report is requested, the concluded long-term stability study report must be included in the product change log.

Article 10 The product change log must be protocoled at Anvisa annually, and in the month of the registration maturity, and it may be the object of audit.

~~Paragraph 1 If the maturity date of the product registration occurs in up to six months after this Resolution's publication, the first product change log must be sent in the next month of registration maturity.~~

Paragraph 1 The sending of the first changes history of the product should occur from July 2013.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Paragraph 2 The changes or alterations reported in the product change log only do not require the presentation of Application Forms - FP1 and FP2.

Article 11 The changes in manufacturing process, classified into level 1 changes (minor changes), can be implemented immediately.

Paragraph 1 If noncompliance is observed in the health legislation in effect, Anvisa shall manifest itself officially at the end of analysis of the applications.

Paragraph 2 Post-registration changes or inclusions without need for prior approval in order to be implemented are liable to analysis up to the date of product registration renewal, when the request may be granted or rejected.

Paragraph 3 The conditions prior to the post-registration changes not granted must be established immediately after Anvisa manifests its rejection.

Article 12. The changes in manufacturing process classified as level 2 changes (moderate change) and level 3 changes (major change) require prior authorization from Anvisa in order to be implemented.

Article 13. Changes and notifications of changes in package inserts, labeling and packaging must comply with Resolutions RDC No. 47/2009 and RDC No. 71/2009 and their later updates.

## CHAPTER III
## UPDATING OF SPECIFICATIONS AND ANALYTICAL METHODS OF EXCIPIENTS AND DILUENTS

Article 14. The changes, inclusions, substitutions or exclusions of assay, methodology and specification of excipients of the product and diluent cannot result from post-registration changes.

Sole paragraph. The changes, inclusions, substitutions or exclusions of assay, methodology and specification of excipients of the product and diluent resulting from post-registration changes will be analyzed together with the change proposed.

### Section I
### Adaptation of Specifications and Analytical Methods of Excipients and Diluents to the Official Compendium or Narrowing of the Specification Range.

Article 15. Narrowing of the specification range or updating, inclusion, substitution or exclusion of analytical method of excipients and diluents for purposes of adaptation to the official compendium recognized by Anvisa, according to Resolution RDC No. 37/2009 and its later updates, are classified as level 1 changes.

Article 16. Adaptation of specifications and analytical methodologies of excipients and diluents to the official compendium, or narrowing of specification range, must present description of the specification or analytical method already approved and of the changed analytical method, including the reference literature.

Section II

Updating of Specifications and Analytical Method of Excipients and Diluents that are not contained in Official Compendium

Article 17. Changes, inclusions, exclusions of assay, analytical method or specifications of excipients and diluents that are not contained in the official compendiums recognized by Anvisa, according to Resolution RDC No. 37/2009 and its later updates, in addition to all situations that involve methods of evaluating the biological activity, are classified as level 2 changes.

Sole paragraph. Analytical methodologies referring to excipients or diluents that do not have stabilizing or adjuvant function with regard to the active ingredient(s) are classified into this article.

Article 18. The requirement to update specifications and analytical methods that are not contained in official compendium must be instructed with the following documents:

I - specification of the analytical method already approved and of the changed analytical method;

II - reference literature; and

III - analytical method validation.

CHAPTER IV

## UPDATING OF SPECIFICATIONS AND ANALYTICAL METHODS OF THE ACTIVE INGREDIENT, BULK PRODUCT, FINISHED PRODUCT, ADJUVANT AND STABILIZERS

Article 19. The changes, inclusions, substitutions or exclusions of methodology and specification of the active ingredient of the bulk product, finished product, adjuvant and stabilizers described in this chapter cannot result from post-registration changes.

Sole paragraph. The changes, inclusions, substitutions or exclusions of methodology and specification of the active ingredient of the bulk product, finished product, adjuvant and stabilizers that result from post-registration changes will be analyzed together with the change proposed.

### Section I
### Adaptation of Specifications and Analytical Methods of the Active Ingredient, Bulk Product, Finished Product, Adjuvant and Stabilizers to the Official Compendium or Narrowing of the Specification Range.

Article 20. The updates, inclusions, substitutions or exclusion of the analytical method for purposes of adaptation to the official compendium recognized by Anvisa, according to Resolution No. 37/2009 and its later updates, or still, any narrowing of the specification range, are classified as level 1 changes.

Sole paragraph. Adaptation of specifications and analytical methodologies to the official compendium, or narrowing of specification range, must present description of the specification or analytical method already approved and of the changed analytical method, including the reference literature.

### Section II
### Updating of Specifications and Analytical Method of the Active Ingredient, Bulk Product, Finished Product, Adjuvant and Stabilizers that are not contained in Official Compendium

Article 21. Changes, inclusions, exclusions of assay, analytical method or specifications that are not contained in the official compendiums recognized by Anvisa, according to Resolution RDC No. 37/2009 and its later updates, in addition to all situations that involve methods of evaluating the biological activity, are classified as level 2 changes.

Article 22. The requirement to update specifications and analytical method of active ingredient, bulk product, finished product, adjuvant and stabilizers that are not contained in official compendium must be instructed with the following documents:

I - specification of the analytical method already approved and of the changed analytical method;

~~II - quality control analytical report;~~

II - analytical quality control report or result of analysis with the new specification or methodology;

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

III - reference literature; and

IV - analytical method validation.

## CHAPTER V
## ADAPTATION OF SPECIFICATIONS AND ANALYTICAL METHODS REFERRING TO BREAK DOWN PRODUCTS AND BIOLOGICAL METHOD OF CONTENT QUANTIFICATION

### Section I
### Adaptation of Specifications and Analytical Methods to the Official Compendium or Narrowing of the Specification Range Referring to Break Down Products and Biological Method of Content Quantification

Article 23. The updates, inclusions, substitutions or exclusions of analytical method referring to break down products and biological method of content quantification for purposes of adapting to the official compendium recognized by Anvisa, according to Resolution No. 37/2009 and its later updates, or still, any narrowing of the specification range, are classified as level 1 changes.

Sole paragraph. Adaptation of specifications and analytical methodologies to the official compendium, or narrowing of specification range, must be accompanied by description of

the specification or analytical method already approved and of the changed analytical method, including the reference literature.

Section II

Updating of Specifications and Analytical Method not contained in Official Compendium Referring to Break Down Products and Biological Method of Content Quantification

Article 24. Changes, inclusions, substitutions or exclusions of the analytical method or specifications that are not contained in the official compendiums recognized by Anvisa, according to Resolution RDC No. 37/2009 and its later updates, in addition to all situations that involve assays, analytical methods or methods of evaluating the biological activity, are classified as level 2 changes.

Article 25. The requirement to update specifications and analytical methods that are not contained in official compendium must be instructed with the following documents:

I - specification of the analytical method already approved and of one changed;

~~II - quality control analytical report;~~

II - analytical quality control report or result of analysis with the new specification or methodology;

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

III - reference literature; and

IV - analytical method validation.

~~CHAPTER VI~~

~~CHANGE OF PRODUCT EXCIPIENT~~

CHAPTER VI

OF THE CHANGE OF EXCIPIENT OF THE FINISHED PRODUCT

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

~~Section I~~

~~Minor Change of Product Excipient~~

Section I

Of the Minor Change of Excipient of the Finished Product

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Article 26. Excipient changes that do not interfere in the quality, efficacy or safety of the finished product are classified as level 1 changes.

Sole paragraph. The excipient included, excluded or substituted may not have stabilizing or adjuvant function with regard to the active ingredient(s).

~~Article 27. The requirement of minor change for inclusion, exclusion or substitution of excipient of the finished product must be instructed with the following documents:~~

Art. 27. The application for a minor amendment for the addition, deletion, substitution or modification of the amount of excipient of the finished product should be accompanied by the following documents:

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

I - report containing the following information on the new excipient, in case of inclusion or substitution:

a) description of the physical-chemical, microbiological properties and other quality controls;

~~b) excipient specifications; and~~

~~c) description of possible chemical interactions of the excipient with the active ingredient;~~

b) specifications of the excipient;

c) description of possible chemical interactions of the excipient with the active ingredient; and

d) risk analysis based on the function of the constituents altered, their interaction with the primary packaging and the impact of their change on the quality of the finished product.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

II - reconstituted product stability study report, according to the legislation in effect; and

III - report of stability studies, according to legislation in effect.

~~Section II~~

~~Moderate Change of Product Excipient~~

Section II

Of the Moderate Change of Excipient of the Finished Product

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Article 28. Excipient changes that can interfere in the quality, efficacy and safety of the finished product are classified as level 2 changes.

Sole paragraph. The excipient included, excluded or substituted may not have stabilizing or adjuvant function with regard to the active ingredient(s).

Article 29. The requirement of moderate change for inclusion, exclusion, substitution or alteration of the quantity excipient of the finished product must be instructed with the following documents:

I - report containing the following information on the new excipient, in case of inclusion or substitution:

a) description of the physical-chemical, microbiological properties and other quality controls;

b) excipient specifications;

~~c) description of possible chemical interactions of the excipient with the active ingredient; and~~

~~d) study demonstrating the efficacy of the preservative, in cases in which the excipient included has the function of preservative;~~

c) description of possible chemical interactions of the excipient with the active principle;
d) study demonstrating the efficacy of the preservative, where the excipient included has a preservative function; and
e) risk analysis based on the function of the constituents altered, their interaction with the primary packaging and the impact of their change in the quality of the finished product.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

II - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the active ingredient and safety and efficacy parameters;

III - reconstituted finished product stability study report, according to the legislation in effect;

IV - report of stability studies, according to legislation in effect; and

V - report of clinical studies conducted with the new formula, when applicable.

~~Section III~~
~~Major Change of Product Excipient~~

Section III
Of Greater Change of Excipient of the Finished Product

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Article 30. Changes of excipient with stabilizing or adjuvant function in relation to the active ingredient(s) are classified as level 3 changes.

Article 31. The requirement of major change for inclusion, exclusion, substitution or alteration of the quantity excipient of the product must be instructed with the following documents:

I - report containing the following information on the new excipient, in case of inclusion or substitution:

a) description of the physical-chemical, microbiological properties and other quality controls;

~~b) excipient specifications; and~~

~~c) description of possible chemical interactions of the excipient with the active ingredient;~~

b) specifications of the excipient;

c) description of possible chemical interactions of the excipient with the active ingredient; and

d) risk analysis based on the function of the constituents altered, their interaction with the primary packaging and the impact of their change in the quality of the finished product.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

II - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the active ingredient and safety and efficacy parameters;

III - reconstituted product stability study report, according to the legislation in effect;

IV - report of stability studies, according to legislation in effect; and

V - report of clinical studies conducted with the new formula.

## CHAPTER VII
## CHANGE OF DILUENT EXCIPIENTS

### Section I
### Minor Change of Diluent Excipient

Article 32. For the change of diluent excipient to be classified as level 1 change, the diluent must not interfere in the quality, efficacy or safety of the product.

Article 33. The requirement of minor change for inclusion, exclusion or substitution of excipient of the diluent must be instructed with the following documents:

I - report containing the following information on the new excipient, in case of inclusion or substitution:
a) description of the physical-chemical, microbiological properties and other quality controls;
b) excipient specifications; and
c) description of possible chemical interactions of the excipient with the active ingredient;

II - reconstituted product stability study report, according to the legislation in effect; and

III - accelerated and long-term stability study report on the diluent, according to legislation in effect.

Section II
Moderate Change of Diluent Excipient

Article 34. Diluent excipient changes that can interfere in the quality, efficacy or safety of the finished product are classified as level 2 changes.

Sole paragraph. The excipient included, excluded, substituted or that underwent change in quantity, may not have stabilizing or adjuvant function with regard to the active ingredient(s).

Article 35. The requirement of moderate change for inclusion, exclusion, substitution or alteration of the quantity excipient of the diluent must be instructed with the following documents:

I - report containing the following information on the new excipient, in case of inclusion or substitution:
a) description of the physical-chemical, microbiological properties and other quality controls;
b) excipient specifications;
c) description of possible chemical interactions of the excipient with the active ingredient; and
d) study demonstrating the efficacy of the preservative, in cases in which the excipient included has the function of preservative;

II - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the active ingredient and safety and efficacy parameters;

III - report of diluent stability studies, according to legislation in effect;

IV - reconstituted product stability study report, according to the legislation in effect; and

V - report of clinical studies conducted with the new formula, when applicable.

Section III

Major Change of Diluent Excipient

Article 36. Changes of diluent with stabilizing or adjuvant function in relation to the active ingredient(s) are classified as level 3 changes.

Article 37. The requirement of major change for inclusion, exclusion, substitution or alteration of the quantity excipient of the diluent must be instructed with the following documents:

I - report containing the following information on the new excipient, in case of inclusion or substitution:
a) description of the physical-chemical, microbiological properties and other quality controls;
b) excipient specifications; and
c) description of possible chemical interactions of the excipient with the active ingredient;

II - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the active ingredient and safety and efficacy parameters;

III - reconstituted product stability study report, according to the legislation in effect;

IV - report of diluent stability studies, according to legislation in effect; and

V - report of clinical studies conducted with the new formula.

CHAPTER VIII

CHANGE OR INCLUSION OF PRIMARY PACKAGING

Article 38. Change or inclusion of a new packaging, or fractionated packaging, for an already registered product, is classified as level 2 change.

Sole paragraph. The cases foreseen in this article do not contemplate changes in product volume or quantity of the presentation registered.

Article 39. The requirement of change or inclusion of primary packaging must be instructed with the following documents:

I - report of stability studies, according to legislation in effect;

II - report with description of the new packaging's specifications;

III - labeling and packaging models, according to Resolution RDC No. 71/2009 and their later updates; and

IV - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

## CHAPTER IX
## CHANGE OF SECONDARY PACKAGING

Article 40. Changes in the composition (type of material) or size of secondary packaging are classified as level 1 changes.

Sole paragraph. In cases in which the secondary packaging is determinant for photo-stability of the product, there will be need to present study that evidences the maintenance of product quality.

Article 41. The requirement of change of secondary packaging must be instructed with the following documents:

I - report with description of the new packaging's specifications; and

II - packaging models, according to Resolution RDC No. 71/2009 and their later updates.

## CHAPTER X
## CHANGE OF DRUG TRADE NAME

Article 42. Change of drug trade name is classified as level 2 change.

Article 43. The requirement of change of drug trade name must be instructed with the following documents:

I - declaration of non-commercialization of the product;

II - labeling and packaging models, according to Resolution RDC No. 71/2009 and their later updates; and

III - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

## CHAPTER XI
## CHANGE OF ACTIVE INGREDIENT MANUFACTURING SITE

### Section I
### Exclusion of Active Ingredient Manufacturing Site

Article 44. Exclusions of the active ingredient manufacturing site are classified as level 1 changes.

Article 45. The requirement of exclusion of active ingredient manufacturing site must be instructed with the following documents:

I - updated declaration with regard to the active ingredient manufacturing site(s); and

II - impact analysis report in the supply and distribution of the finished product.

### Section II
### Inclusion or Change of Active Ingredient Manufacturing Site

Article 46. Inclusion or change of active ingredient manufacturing site for a registered product is classified as level 3 change.

Sole paragraph. Whenever required, audit may be conducted in registration to verify the change requested.

Article 47. Inclusion or change of the manufacturing site of the biological product active ingredient will be analyzed by Anvisa only in the situations where:

~~I - there is technology transfer or when the new plant is of the same company;~~

I - technology transfer occurs or when the new plant belongs of the same company; and

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

II - the master cell bank is not altered.

Sole paragraph. In such cases, the production process must remain unchanged with regard to the critical aspects that can compromise the product quality, safety and efficacy parameters.

Article 48. The requirement of inclusion or change of active ingredient manufacturing site must be instructed with the following documents:

I - copy of the company's business license and/or health permit;

II - copy of the company's business authorization certificate or its publication in the Federal Official Gazette (DOU);

III - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the active ingredient and safety and efficacy parameters;

IV - report of stability studies, according to legislation in effect;

V - updated declaration with regard to the active ingredient manufacturing site(s) and issuance of release certificate for the active ingredient batches;

VI - comparative report of the production process, in-process controls, production scale, equipment and others, between the former manufacturing site and the site to be included or changed, showing that the critical parameters of the process remain unchanged;

VII - description of the batch numbering system;

VIII - report of therapeutic experimentation or rationale for its absence; and

IX - validation report for the active ingredient transport procedure.

Single paragraph. A minor change to the manufacturing process(s) of the active principle(s) is permitted, concomitantly.

Single paragraph included by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

## CHAPTER XII
## CHANGE OF BULK PRODUCT MANUFACTURING SITE

### Section I
### Exclusion of Bulk Product Manufacturing Site

Article 49. Exclusions of the bulk product manufacturing site are classified as level 1 changes.

Article 50. The requirement of exclusion of bulk product manufacturing site must be instructed with the following documents:

I - updated declaration with regard to the bulk product manufacturing site(s); and

II - impact analysis report in the supply and distribution of the finished product.

### Section II
### Inclusion or Change of Bulk Product Manufacturing Site

Article 51. Inclusion or change of the bulk product manufacturing site are classified as level 2 changes.

Article 52. The requirement of inclusion or change of bulk product manufacturing site must be instructed with the following documents:

I - copy of the company's business license and/or health permit;

II - copy of the company's business authorization certificate or its publication in the Federal Official Gazette (DOU);

III - report of stability studies, according to legislation in effect;

IV - comparative report of the production process, in-process controls, production scale, equipment and others, between the former manufacturing site and the site to be included or changed, showing that the critical parameters of the process remain unchanged;

V - description of the batch numbering system; and

VI - transport procedure validation report.

Single paragraph. A minor change to the manufacturing process(es) of product(s) in bulk is permitted, concomitantly.

## CHAPTER XIII
## CHANGE OF MANUFACTURING SITE OF PRODUCT IN ITS PRIMARY PACKAGING

### Section I
### Exclusion of Manufacturing Site of Product in its Primary Packaging

Article 53. Exclusions of the manufacturing site of product in its primary packaging are classified as level 1 changes.

Article 54. The requirement for exclusion of the manufacturing site of product in its primary packaging must be instructed with updated declaration, informing the manufacturing site(s) of the product in its primary packaging.

### Section II
### Inclusion or Change of Manufacturing Site of Product in its Primary Packaging

Article 55. Inclusion or change of manufacturing site of the product in its primary packaging is classified as level 2 changes.

Article 56. The requirement of inclusion or change of manufacturing site of the product in its primary packaging must be instructed with the following documents:

I - copy of the company's business license and/or health permit;

II - copy of the company's business authorization certificate or its publication in the Federal Official Gazette (DOU);

III - report of stability studies, according to legislation in effect;

IV - comparative report of the production process, in-process controls, production scale, equipment and others, between the former manufacturing site and the site to be included or changed, showing that the critical parameters of the process remain unchanged;

V - description of the batch numbering system; and

VI - transport procedure validation report.

§ 1 A minor change to the manufacturing process(es) of product(s) in their primary packaging is permitted, concomitantly.

Item included by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

§ 2 The inclusion or change of place of manufacture of the product in their secondary packaging, when this is the same place of primary packaging, is permitted, concomitantly.

Item included by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

## CHAPTER XIV

## CHANGE OF MANUFACTURING SITE OF PRODUCT IN ITS SECONDARY PACKAGING

## Section I
## Exclusion of Manufacturing Site of Product in its Secondary Packaging

Article 57. Exclusions of the manufacturing site of product in its secondary packaging are classified as level 1 changes.

Article 58. The requirement for exclusion of the manufacturing site of product in its secondary packaging must be instructed with updated declaration with regard to the manufacturing site(s) of the product in its secondary packaging.

## Section II
## Inclusion or Change of Manufacturing Site of Product in its Secondary Packaging

Article 59. Inclusion or change of manufacturing site of the product in its secondary packaging is classified as level 1 changes.

Article 60. The requirement of inclusion or change of manufacturing site of the product in its secondary packaging must be instructed with the following documents:

I - copy of the company's business license and/or health permit;

II - copy of the company's business authorization certificate or its publication in the Federal Official Gazette (DOU);

III - description of the batch numbering system; and

IV - transport procedure validation report.

# CHAPTER XV
# CHANGE OF DILUENT MANUFACTURING SITE

## Section I
## Exclusion of Diluent Manufacturing Site

Article 61. Exclusions of the diluent manufacturing site are classified as level 1 changes.

Article 62. The requirement for exclusion of the diluent manufacturing site must be instructed with updated declaration with regard to the diluent manufacturing site(s).

Section II

Inclusion or Change of Diluent Manufacturing Site

Article 63. Inclusions or changes of the diluent manufacturing site are classified as level 2 changes.

Article 64. The requirement of inclusion or change of diluent manufacturing site must be instructed with the following documents:

I - copy of the company's business license and/or health permit;

II - copy of the company's business authorization certificate or its publication in the Federal Official Gazette (DOU);

III - descriptive report on the diluent composition;

IV - report of diluent stability studies, according to legislation in effect;

V - description of the diluent production processes and quality control; and

~~VI - diluent packaging material specifications.~~

Revoked by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

CHAPTER XVI

CHANGE OR INCLUSION OF BLOOD-DERIVED EXCIPIENT MANUFACTURING SITE

Article 65. Inclusion or change of the blood-derived excipient manufacturing site are classified as level 2 changes.

Sole paragraph. If the blood-derived excipient has registration in Brazil, the company must send supporting documentation of the registration, waiving presentation of the documentation described in this Chapter.

Article 66. The requirement of inclusion or change of blood-derived excipient manufacturing site must be instructed with the following documents:

I - copy of the company's business license and/or health permit;

II - copy of the company's business authorization certificate or its publication in the Federal Official Gazette (DOU);

III - document issued by the blood product manufacturer, declaring the country of origin of the plasma used as raw material;

IV - updated list of the collection centers of said plasma with the corresponding registration number and name of the health authority responsible for its inspection; and

V - Plasma Master File.

## CHAPTER XVII
## CHANGE OF PLASMA COLLECTION CENTERS

### Section I
### Exclusion of Plasma Collection Center

Article 67. Exclusions of plasma collection centers previously approved are classified as level 1 changes.

### Section II
### Inclusion of Plasma Collection Center

~~Article 68. Inclusions of plasma collection centers for production of blood products are classified as level 2 changes.~~

Art. 68. Inclusions of plasma collection centers for the production of blood products fall under level 1 changes.

Single paragraph. The inclusions of plasma collection centers located in countries not yet approved in the registration dossier fall under level 2 changes.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Article 69. Requirement of inclusion of plasma collection center for production of blood products must be instructed with the following documents:

I - declaration, issued by the blood product manufacturer, informing the country of origin of the plasma used as raw material, updated list of plasma collection centers with the corresponding registration number and name of the health authority responsible for the inspection; and

II - Updated Plasma Master File for inclusion of plasma collection centers located in countries not approved in the product registration dossier.

## CHAPTER XVIII
## ESTABLISHMENT OF A NEW MASTER CELL BANK OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS AND VACCINES

Article 70. Requirement of establishment of a new master cell bank of the biological product will be analyzed by Anvisa only in situations in which the master cell bank is established from ampoules from the master cell bank itself, from ampoules from the work cell bank or from the cellular seed that generated the original master cell bank.

Paragraph 1 The master cell bank must be established according to Good Manufacturing Practices.

Paragraph 2 A new master cell bank, established from the parent cells subjected to new stages of cloning or genetic modification, configures generation of other biological active ingredient and requires new product registration.

Paragraph 3 Depending on the differences detected between the master cell banks, the requirement to establish a new master cell bank is classified as level 2 or 3 change.

Article 71. The requirement to establish a new master cell bank must be instructed with the following documents:

I - declaration with identification of the new master cell bank;

II - report with characterization of the new master cell bank, with regard to the aspects of identity, purity, stability and qualification for the purpose proposed;

III - report of nonclinical and clinical studies with the finished biological product, generated from the new master cell bank, or rationale for its absence;

IV - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the active ingredient and safety and efficacy parameters; and

~~V - report of stability studies of the main active ingredient and of the finished product generated from the new master cell bank, according to legislation in effect.~~

V - report of stability studies, according to current law in force.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

## CHAPTER XIX
## ESTABLISHMENT OF A NEW WORK CELL BANK OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS AND VACCINES

Article 72. The new work cell banks must be established from master cell banks, extensively characterized and qualified for the purpose proposed, as set forth in the "Guide for Establishment and Evaluation of Cellular Substrates Used in the Production of Biological Products", available in the Anvisa website.

Paragraph 1 The work cell bank must be established according to Good Manufacturing Practices.

~~Paragraph 2 The requirement to establish a new work cell bank is classified as level 2 change.~~

Paragraph 2 The establishment of a new cell bank is part of level 1 changes.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

~~Article 73. The requirement to establish a new work cell bank must be accompanied by the following documents:~~

Article 73. The establishment of a new batch of the cell bank should be recorded in the changes history of the product, accompanied by the following documents:

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Paragraph 2

I - declaration with identification of the new work cell bank;

II - report with characterization of the new work cell bank, with regard to the aspects of identity, purity, stability and qualification for the purpose proposed;

~~III - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the active ingredient and safety and efficacy parameters; and~~

Revoked by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

~~IV - report of stability studies of the main active ingredient and of the finished product generated from the new work cell bank, according to legislation in effect.~~

Revoked by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

## CHAPTER XX
## CHANGE OF ACTIVE INGREDIENT PRODUCTION PROCESS

### Section I

Minor Change of the Active Ingredient Production Process

Article 74. The changes in the manufacturing process of the active ingredient in which there were adjustments of minor impact in the production process and that do not show impact in the quality, efficacy and safety of the finished product, according to risk analysis, are classified as level 1 changes.

Article 75. The requirement of change in active ingredient manufacturing process, classified as level 1 change, must be instructed with the following documents:

I - report with description of the changes made in the production process;

II - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the product and safety and efficacy parameters; and

III - risk analysis report, determining the impacts of the change proposed for the quality, safety and efficacy of the finished product.

Section II

Moderate or Major Change of the Active Ingredient Production Process

Article 76. The changes in the active ingredient manufacturing process of moderate or major impact in the production process are classified as level 2 or 3 changes respectively.

Article 77. The requirement of change in active ingredient manufacturing process, classified as level 2 or 3 change, must be instructed with the following documents:

I - technical report referring to the production with the changes proposed;

II - risk analysis report, determining the impacts of the change proposed for the quality, safety and efficacy of the finished product;

III - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the product and safety and efficacy parameters;

IV - report of stability studies, according to legislation in effect; and

V - report of therapeutic experimentation or rationale for its absence.

## CHAPTER XXI
## CHANGE OF BULK PRODUCT MANUFACTURING PROCESS

### Section I
### Minor Change of the Bulk Product Manufacturing Process

Article 78. The changes in the bulk product manufacturing process in which there were adjustments of minor impact in the production process and that do not show impact in the quality, efficacy and safety of the finished product, according to risk analysis, are classified as level 1 changes.

Article 79. The requirement of change in bulk product manufacturing process, classified as level 1 change, must be instructed with the following documents:

I - report with description of the changes made in the production process;

II - risk analysis report, determining the impacts of the change proposed for the quality, safety and efficacy of the finished product; and

III - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the product and safety and efficacy parameters.

### Section II
### Moderate or Major Change of the Bulk Product Manufacturing Process

Article 80. The changes in the bulk product manufacturing process in which there are adjustments of moderate or major impact in the production process are classified as level 2 or 3 changes respectively.

Article 81. The requirement of change in bulk product manufacturing process, classified as level 2 or 3 change, must be instructed with the following documents:

I - technical report referring to the production with the changes proposed;

II - risk analysis report, determining the impacts of the change proposed for the quality, safety and efficacy of the finished product;

III - report of stability study, according to legislation in effect;

IV - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the product and safety and efficacy parameters; and

V - report of the clinical study or rationale for its absence.

## CHAPTER XXII
## CHANGE OF MANUFACTURING PROCESS OF PRODUCT IN ITS PRIMARY PACKAGING

### Section I
### Minor Change of Manufacturing Process of Product in its Primary Packaging

Article 82. The changes in the manufacturing process of the product in its primary packaging in which there were adjustments of minor impact in the production process and that do not show impact in the quality, efficacy and safety of the finished product, according to risk analysis, are classified as level 1 changes.

Article 83. The requirement of change in manufacturing process of the product in its primary packaging, classified as level 1 change, must be instructed with the following documents:

I - report with description of the changes made in the production process;

II - risk analysis report, determining the impacts of the change proposed for the quality, safety and efficacy of the finished product; and

III - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the product and safety and efficacy parameters.

### Section II
### Moderate or Major Change of Manufacturing Process of Product in its Primary Packaging

Article 84. The changes in the manufacturing process of the product in its primary packaging in which there are adjustments of moderate or major impact in the production process are classified as level 2 or 3 changes respectively.

Article 85. The requirement of change in manufacturing process of the product in its primary packaging, classified as level 2 or 3 change, must be instructed with the following documents:

I - technical report referring to the production with the changes proposed;

II - risk analysis report, determining the impacts of the change proposed for the quality, safety and efficacy of the finished product;

III - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the product and safety and efficacy parameters; and

IV - report of stability study, according to legislation in effect.

## CHAPTER XXIII
## CHANGE OF PRODUCT BATCH SIZE

### Section I
### Change of Batch Size in up to ten (10) times

Article 86. Changes in batch size in up to ten (10) times the size of the batch size approved in the product registration that do not show impact on the quality, efficacy and safety of the product, according to risk analysis, are classified as level 1 changes.

Single paragraph. A minor change to the manufacturing process of the active principle, the bulk product and the product in its primary packaging is permitted, concomitantly.

Single paragraph included by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Article 87. The requirement of change in batch size, in up to ten (10) times the batch size approved in the product registration, classified as level 1 change, must be instructed with the following documents:

I - ~~analytical report of finished product quality control;~~

I - analytical report of quality control of the finished product or result of batch analysis after the desired change;

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

II - report with description of the changes made in the production process;

III - report of stability study, according to legislation in effect; and

IV - risk analysis report, determining the impacts of the change for the quality, safety and efficacy of the product.

Article 88. Changes in batch size in up to ten (10) times the size of the batch size approved in the product registration whose risk analysis shows impact on the quality, efficacy and safety of the product are classified as level 2 changes.
Single paragraph. A minor changing is permitted, concomitantly.

Single paragraph included by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Article 89. The requirement of change in batch size, in up to ten (10) times the batch size approved in the product registration, classified as level 2 change, must be instructed with the following documents:

I - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the active ingredient and safety and efficacy parameters;

II - report with description of the changes made in the production process;

~~III - analytical report of product quality control;~~

III - analytical report of quality control of the finished product or result of batch analysis after the desired change;

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

IV - report of stability study, according to legislation in effect; and

V - risk analysis report, determining the implications of the change on the quality, safety and efficacy of the product.

## Section II
## Change of Batch Size To Over Ten (10) Times the Batch Size Approved in the Product Registration

Article 90. Changes in batch size to over 10 times the batch size approved in the product registration are classified as level 2 changes.

Single paragraph. A minor change to the manufacturing process of the active principle, the bulk product and the product in its primary packaging is permitted, concomitantly.

Single paragraph included by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Article 91. The requirement of change in batch size to over ten (10) times the batch size approved in the product registration must be instructed with the following documents:

I - comparability study report evidencing the maintenance of physical-chemical and biological characteristics of the active ingredient and safety and efficacy parameters;

~~II - analytical report of finished product quality control;~~

II - analytical report of quality control of the finished product or result of batch analysis after the desired change;

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

III - report with description of the changes made in the production process;

IV - report of stability study, according to legislation in effect; and

V - risk analysis report, determining the implications of the change on the quality, safety and efficacy of the product.

## CHAPTER XXIV
## INCLUSION OF NEW CONCENTRATION

Article 92. Inclusion of new concentration for the same dosage form and same therapeutic indication is classified as level 3 change.

Single paragraph. The inclusion of new commercial presentation is permitted, concomitantly.

Single paragraph included by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Article 93. The requirement of inclusion of new concentration must be instructed with the following documents:

I - technical report with description of the changes occurred in the manufacturing process for production of the new concentration;

II - report of stability study, according to legislation in effect;

III - clinical study report;

IV - labeling and packaging models, according to Resolution RDC No. 71/2009 and their later updates; and

V - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

## CHAPTER XXV
## UPDATING OF THE INFLUENZA VACCINE PRODUCTION STRAIN(S)

Article 94. Updating of the influenza vaccine production strain(s) is classified as level 3 change.

Article 95. The requirement to update the influenza vaccine production strain(s) must be instructed with the following documents:

I - long-term stability study of the current vaccine with the data obtained up to the protocol required;

II - report of stability studies of the monovalent bulk products;

III - report of long-term stability study of the vaccine used in the previous year;

~~IV - report of accelerated stability study of the vaccine to be used in the current period;~~

IV - accelerated stability study protocol of the vaccine to be used in the current period, report with the data obtained to date of the application and schedule of testing;

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

V - certificates of analysis of the three (3) first batches of the monovalent bulk products and finished product;

VI - technical report containing the history of seed batches, accompanied by the respective certificates of analysis and validation of the critical stages;

VII - validation report of the hemagglutinin identification and quantification tests;

~~VIII - report with clinical data of the vaccine produced with the new strain(s);~~

VIII - clinical trial protocol of the vaccine produced with the new strain(s), report with the data obtained to date of the application and schedule for the submission of study data;

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

IX - labeling and packaging models, according to Resolution RDC No. 71/2009 and their later updates; and

X - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

## CHAPTER XXVI
## CHANGE OF VALIDITY TERM

~~Section I~~

~~Reduction of the Validity Term of the Active Ingredient, Bulk Product and Finished Product~~

### Section I
### The Reduction of the Validity Period of the Active Principle, Intermediate Product, Bulk Product and Finished Product

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

~~Article 96. Reduction of the validity term of the active ingredient, bulk product and finished product is classified as level 1 change.~~

Article 96. The reduction of the validity of the active principle, the intermediate product, the bulk product and the finished product is part of level 1 changes.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

~~Article 97. The requirement to reduce the validity term of the active ingredient, bulk product and finished product must be accompanied by the data of the stability study that led to the change.~~

Article 97. The request for the reduction of the validity period of the active principle, the intermediate product, the bulk product and the finished product should be accompanied by the stability study that motivated the change, according to the current law in force.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

### Section II

~~Increase of the Validity Term of the Active Ingredient, Bulk Product and Finished Product~~

### Section II

Of the Extension of the Validity Period of the Active Principle, Intermediate Product, Bulk Product and Finished Product

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

~~Article 98. Increase of the validity term of the active ingredient, bulk product and finished product is classified as level 2 change.~~

Article 98. The extension of the validity period of the active principle, the intermediate product, the bulk product and the finished product is part of level 2 changes.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

~~Article 99. The requirement to increase the validity term of the active ingredient, bulk product and finished product must be accompanied by the report of the long-term stability study.~~

Article 99. The request for extension of the validity period of the active principle, the intermediate product, the bulk product and the finished product should be accompanied by report of long-term stability studies, according to the current law in force.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

## CHAPTER XXVII
## CHANGE OF PRESERVATION CARES

Article 100. The changes, inclusions or exclusions of preservation cares and increase or reduction of the product preservation temperature are classified as level 2 changes.

~~Article 101. The requirement of change, inclusion or exclusion of preservation cares and increase or reduction of the product preservation temperature must be instructed with data of the stability studies that led to the request.~~

Article 101. The application for change, addition or deletion of conservation activities and the magnification or reduction of the conservation temperature of the product must be accompanied by data from stability studies that motivated the request, according to the current law in force.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Single paragraph. In cases of magnification or reduction of the conservation temperature the validation of the transport chain should be presented.

## CHAPTER XXVIII
## INCLUSION OR CHANGE OF ADMINISTRATION ROUTE

Article 102. The inclusions or changes in the administration route for the same concentration, therapeutic indication and dosage form are classified as level 3 changes.

Article 103. The requirement of change or inclusion of administration route must be instructed with the following documents:

I - report of therapeutic experiment for new administration route; and

II - labeling and packaging models, according to Resolution RDC No. 71/2009 and their later updates; and

III - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

## CHAPTER XXIX
## CHANGE OF POSOLOGY

Article 104. The changes in posology for a product already registered for the same concentration, dosage form and therapeutic indication are classified as level 3 changes.

Article 105. The requirement of change of posology must be instructed with the following documents:

I - report of clinical studies with the new therapeutic scheme; and

II - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

## CHAPTER XXX
## EXPANSION OF USE

Article 106. Expansion of the use of a registered drug is classified as level 3 change.

Article 107. The requirement of expansion of use must be instructed with the following documents:

I - report of clinical studies conducted with the new target-population; and

II - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

## CHAPTER XXXI
## CHANGES OF THERAPEUTIC INDICATIONS

### Section I
### Exclusion of Therapeutic Indication

Article 108. Exclusion of the product therapeutic indication is classified as level 2 change.

Article 109. The requirement of exclusion of product therapeutic indication must be instructed with the following documents:

I - rationale for excluding therapeutic indication;

III - risk minimization plan, according to Resolution RDC No. 4/2009 and their later updates; and

II - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

### Section II
### Inclusion of New Therapeutic Indication

Article 110. Inclusion of new therapeutic indication is classified as level 3 changes.

Article 111. The requirement of inclusion of new therapeutic indication must be instructed with the following documents:

I - therapeutic experiment report; and

II - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

Section III

Inclusion of New Therapeutic Indication in the Country

Article 112. Inclusion of new therapeutic indication in the country is classified as level 3 changes.

Sole paragraph. Approval of inclusion of new therapeutic indication in the country will reclassify the product as new biological product.

Article 113. The requirement of inclusion of new therapeutic indication in the country must be instructed with the following documents:

I - therapeutic experiment report; and

II - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

CHAPTER XXXII

INCLUSION OF NEW COMMERCIAL PRESENTATION

Article 114. Inclusion of new commercial presentation of product is classified as level 2 changes.

Paragraph 1 The situations foreseen in this article are restricted to changes in the quantity or volume of the pharmacotechnical unit registered or inclusion, change or removal of accessories;

Paragraph 2 The new presentation must be consistent with the product posology.

Paragraph 3 The concentration of active ingredient(s), dosage form and primary and secondary packaging materials must remain unchanged.

Article 115. The requirement of inclusion of new commercial presentation of the product must be instructed with the following documents:

I - GTIN barcode for the presentations;

II ~~- report of stability studies for liquid or lyophilized products, in case of change of volume proportion or weight per packaging respectively;~~

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

II - Report of stability studies in case of change in the proportion of volume or weight per package, according to the current law in force;

Article 101.

III - labeling and packaging models, according to Resolution RDC No. 71/2009 and their later updates; and

IV - updated package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

CHAPTER XXXIII

INCLUSION OF NEW DOSAGE FORM

Article 116. Inclusion of new dosage form is classified as level 3 changes.

Single paragraph. The inclusion of new commercial presentation is permitted, concomitantly.

Single paragraph included by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

Article 117. The application for inclusion of new dosage form must be instructed with the following documents:

I - analytical report of quality control for the active ingredient and finished product referring to one (1) batch, including specifications;

II - reference literature used to determine the specifications;

III - validation of the analytical methods that are not contained in official compendium;

IV - report of stability studies, according to legislation in effect;

V - report of clinical studies obtained with the new dosage form;

VI - technical report of the new dosage form;

VII - specification of the primary and secondary packaging material;

VIII - GTIN barcode for the new presentations;

IX - labeling and packaging models, according to Resolution RDC No. 71/2009 and their later updates; and

X - package insert model, according to Resolution RDC No. 47/2009 and their later updates.

## CHAPTER XXXIV
## REGISTRATION RENEWAL

Article 118. Renewal of product registration must be requested in the first half of the last year of the quinquennium of the product's registration validity.

Sole paragraph. Product registration renewal is classified as level 2 change.

Article 119. The requirement of product registration renewal must be instructed with the following documents:

I - report of follow-up stability studies conducted in the last five (5) years;

II - pharmacovigilance report, according to Resolution RDC No. 4/2009 and their later updates;

III - risk minimization plan, according to Resolution RDC No. 4/2009 and their later updates;

IV - Updated Plasma Master File, when talking of blood products;

V - proof of product sale in the last registration validity period; and

VI - proof of drug price approval of the drug by the Drug Market Regulation Chamber (CMED) for drugs subject to market regulation.

## CHAPTER XXXV
## TEMPORARY SUSPENSION OF DRUG MANUFACTURE

### Temporary Suspension of Drug Manufacture at Request of the Company

Article 120. Temporary suspension of drug manufacture at request of the company is classified as level 1 change.

Sole paragraph. Companies that wish to cease drug manufacture must communicate this fact to Anvisa at least one hundred and eighty (180) days in advance.

Article 121. The requirement of drug manufacturing suspension must be instructed with the following documents:

I - impact assessment report for temporary suspension of drug manufacture; and

II - declaration of interest in registration maintenance or cancellation.

Article 122. If the manufacturing suspension results from situations related to safety, quality and efficacy of the drug, in addition to the documents set forth in Article 121, the company must present a risk minimization plan, according to Resolution RDC No. 4/2009 and their later updates.

## CHAPTER XXXVI
## DRUG MANUFACTURE REACTIVATION

Article 123. Request for reactivation of drug manufacture is classified as level 2 change.

Sole paragraph. In cases in which the manufacturing suspension is due to not meeting technical requirements, the manufacture reactivation will depend on meeting of the requirements that caused the suspension.

## CHAPTER XXXVII
## REGISTRATION CANCELLATION

Article 124. Cancellation of registration of certain drug presentations is classified as level 2 change.

Article 125. Cancellation of registration of all drug presentations is classified as level 2 change.

## CHAPTER XXXVIII
## FINAL AND TRANSITORY PROVISIONS

Article 126. Collegiate Board Resolution RDC No. 315, dated October 26, 2005 is hereby revoked.

Article 127. This Resolution enters into effect as of November 1, 2011.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

## ANNEX

~~Rationale for the application~~

| |
|---|
| ~~Description of request1~~ |
| ~~Reason for request2~~ |
| ~~I hereby declare that no change, other than that proposed above, will be made and that the information contained in the package insert and labeling will be altered according to~~ |

| |
|---|
| ~~the request described above and will only be made after approval by this ANVISA~~ |
| ~~Technical Responsible~~ |

~~1. Report containing the change proposal requested by the company~~
~~2. Reason for the change proposed by the company including the technical argument for making the change~~
~~When pertinent, the company must annex documentation supporting the reason~~

Justification of the request

| |
|---|
| Description of the request[1] |
| Reason for the request[2] |
| I declare that no change, beyond the above proposal will be held and that the information contained in the text of the package leaflet and labeling will be changed according to the request described above and will be made only after approval by ANVISA |
| Legal Representative Technical Manager |

1-Report containing the amendment requested by the company
2-Motivation of the proposed amendment by the company including technical argument for implementing the change
Note: Where appropriate, the company must attach documentation for reason.

Reworded by RDC-RESOLUTION 24 OF MAY 14, 2013

# Annexe 3. La Résolution 50/2011

**RDC RESOLUTION NO. 50, SEPTEMBER 20, 2011**

DOU Sept/22/2011

*Stipulates the procedures and conditions for conducting stability studies for registration or changes post-registration of biological products and establishes other measures.*

The Collegiate Board of Directors of the National Health Surveillance Agency, as per the attribution granted it in paragraph IV of Art. 11 of the Regulation approved by Decree no. 3.029, of April 16, 1999, and taking into account what is stipulated in paragraph V and §§ 1 and 3 of Art. 54 of the Internal Bylaws approved as per the terms of Annex I of ANVISA Administrative Rule no. 354, of August 11, 2006, republished in the Official Federal Gazette on August 21, 2006, at a meeting held on November 20, 2011,

adopts the following Collegiate Board of Directors Resolution, and I, Chairman – President, determine its publication:

CHAPTER 1

OF THE INITIAL PROVISIONS

Section 1

Objective

Art. 1 - This Resolution stipulates the procedures and conditions for conducting stability studies for registration or changes post-registration of biological products.

Section II

Definitions

Art. 2 – For the purposes of this Resolution, the following definitions are adopted:

I – grouping: this is the stability plan model where samples of the extremes of certain factors, such as dosage and package size, are tested. The model assumes the stability of any intermediate factor is represented by the tested extremes;

II – level 1 change (minor change): these are post-registration changes of lesser complexity that could be implemented with ANVISA's prior authorization;

III – level 2 change (moderate change): these are post-registration changes of average complexity, which need ANVISA's prior authorization for implementation;

IV – level 3 change (major change): these are post-registration changes of higher complexity, which need ANVISA's prior authorization for implementation;

V – reduced design: these are stability studies the samples of which are not tested at every analysis time for each combination factor (ex: concentration and volume, type of primary packaging and volume, among others), such as grouping and matrixing;

VI – follow-up study: this is a stability study conducted to ensure the pharmaceutical product maintains its physical, chemical, biological and microbiological characteristics as per the results obtained in long-duration stability studies;

VII – accelerated stability study: this is a study designed to accelerate chemical and biological degradations and/or physical changes of a pharmaceutical product in forced conditions of storage;

VIII – cumulative stability study: this study determines the effect of the storage period for the active principle, the intermediate product and/or product in bulk on the quality of the finished biological product;

XI – long-duration stability study: this study is designed to evaluate the physical, chemical, biological and microbiological characteristics of a pharmaceutical product during and, optionally, after the expected expiration date. The results are used to establish or confirm the stipulated expiration date and recommend storage conditions;

X – partial long-duration stability study: this is a long-duration stability study with partial results, where the final report should be submitted to ANVISA in the change history;

XI – stress study: this study is designed to evaluate the impact of short exposures to conditions outside of those established on the product label, which may occur during transportation and/or storage;

XII – stability in use study; this refers to evaluating the maintenance of quality, safety and effectiveness of the product in real use situations (ex: reconstitution, dilution,

infusion, removal of the product from multi-dose packages), simulating product conservation conditions for the period of time recommended by the manufacturer;

XIII – photostability study: this study is designed to detect significant changes in the product after exposure to light;

XIV – impurity: this is any component of the active substance or of the finished biological product, which is not the chemical entity defined as an active substance, an excipient or other additive of the finished biological product;

XV - matrixing: this is the stability plan model in which a sub-group of total available samples is tested at a specific frequency. The model is representative of all possible combinations of factors. In subsequent time intervals, another sub-group of samples is tested for all combination factors. The model assumes that the stability of each sampling's sub-group represents the stability of all samples in a specific time interval. The differences in the samples should be identified as: doses, concentrations, different sizes of a same type of packaging and types of containers;

XVI – indicative profile of stability: this is the set of studies and data that permit identifying significant changes that end up occurring in the product;

XVII – expiration date: this is the date stipulated on the packaging material of the active principle or finished product, designating the time during which a lot of the active principle or of the finished product is expected to remain within specifications, as long as stored in those conditions defined, and after which it should not be used;

XVIII – biological product: this is the biological medication that is not new or is known to contain a molecule with a known biological activity, already registered in Brazil, and which has undergone all manufacturing phases (formulation, bottling, lyophilization, labeling, packaging, storage, quality control and release of the lot of the biological product for use);

XIX – biological product in bulk: this is the biological product that has completed every phase of production, formulated in its final pharmaceutical form, in bulk, kept in a single, sterile container, if applicable, and released by the manufacturer's quality control;

XX – biological product in its primary packaging: this is the biological product that has completed every phase of production, formulated in its final pharmaceutical form, kept in

its final container (primary packaging), if applicable, without including the labeling and packaging process and released by the manufacturer's quality control;

XXI – intermediate biological product: this is a pharmaceutical product, of biological origin, partially processed, feasible for specification and quantifiable, which may be submitted to the subsequent phases of manufacturing, before becoming a product in bulk;

XXII – new biological product: this is the biological medication that contains a molecule with a known biological activity, not yet registered in Brazil, and which has undergone all manufacturing phases (formulation, bottling, lyophilization, labeling, packaging, storage, quality control and release of the lot of the biological product for use);

XXIII – finished biological product: this is the pharmaceutical product, of biological origin, which has completed every phase of production, including final packaging, when this provides some sort of protection to the product;

XXIV – degradation products: these are impurities that result from chemical alterations that appear during storage of the medication due to the effects of light, temperature, pH, humidity and characteristics inherent to the active principle, of the reaction with excipients or due to the product's contact with the primary packaging;

XXV – diluted product: this is the finished biological product with a diluting agent, where the main objective is to reduce the concentration of the final product for administration to the user;

XXVI – reconstituted product: this is the finished biological product obtained by adding solvent for subsequent administration to the user;

XXVII – climate zone: this is the geographically delimited space or zone in accordance with applicable temperature and humidity criteria when conducting the stability studies. Brazil is located in Climate Zone IVb (hot/very humid).

## CHAPTER II
## OF GENERAL PROVISIONS

Art. 3 – The following information should be included in the stability studies report:

I – manufactured date and the number of lots used;

II – specification for primary packaging;

III – the identification of manufacturers of active principles and finished products used; and

IV – the size of the industrial lots and of the lots used in the stability study.

Single paragraph. The production process and lot size used in the stability study should be representative of those used on an industrial scale.

Art. 4 – The stability studies should contain the analyses that refer to physical-chemical, biological and microbiological characteristics.

Art. 5 – The manufacturer should propose an indicative profile of stability that permits safety in detecting alterations in identity, purity and strength of the product.

Art. 6 – The owner of the registry should inform start and end dates for stability studies or send a timetable with the projected end of the study, in cases involving the submission of partial long-duration stability studies.

Single paragraph. If partial data are submitted for long-duration stability studies, the owner of the registry should send a declaration committing to complementing the stability report within the deadline determined in the body of this article.

Art. 7 – In cases where the product is commercialized in presentations that differ in volume, mass and concentration and the excipients used in the formulation are the same, it is possible to opt for the use of reduced designs.

Single paragraph. The studies submitted for evaluation should be representative of stability for all pharmaceutical forms, presentations, packing and concentrations available for commercialization.

Art. 8 – The final report for the long-duration stability study should be sent to ANVISA as part of the product's next history of change, soon after conclusion of the study, in accordance with legislation currently in effect.

Single paragraph. If the final report is not presented as stipulated in the body of this article, the validity period will be reduced to the proven period, the results of which have already been sent to ANVISA.

Art. 9 – Together with the stability report, the company should also present validation of the methods related to the evaluation of the stability profile that are not included in official compendiums recognized by ANVISA.

Single paragraph. If these validations have already been presented in the registration of the product and there have been no alterations in the methodology, they do not need to be sent again.

Art. 10. If the long-duration stability studies conducted in the conditions established in this resolution prove, at any time, a validity period shorter than the one established in product registration, the company should protocol a post-registration alteration to reduce the validity period in accordance with the data obtained.

Single paragraph. The area responsible for evaluating registration requests and post-registration alterations of biological products should be contacted immediately for the proper measures related to reduction of the validity period, as well as those related to the already commercialized product with an improper validity period.

Art. 11. Exceptionally for products whose use is restricted to hospitals, stability studies in conditions different from those shown in Annex II of this Resolution may be accepted, as long as it is duly proven that the product does not support those conditions established for zone IVb.

Art. 12. The owner of product registration should ensure the recommended conservation during transportation, storage and distribution of the product.

Art. 13. All complementary documentation for stability should be sent to ANVISA as part of the product's history of change, in accordance with legislation currently in effect.

## CHAPTER III
## OF CONDUCTING STABILITY STUDIES

### Section 1

Of the Temperature and Humidity Conditions for the Stability Study on the Active Principle, the Intermediate Product and the Product in Bulk

Art. 14. The suggested temperature and humidity conditions for the accelerated and long-duration stability studies of the active principle, the intermediate product and the product in bulk are shown in Annex I.

Art. 15. The temperature to be used in the accelerated and long-duration stability study of the active principle, the intermediate product and the product in bulk will be determined by the climate zone in which the country of origin is located.

~~Art. 16. In the case of an imported active principle, intermediate product or product in bulk, the stability studies conducted should follow what is stipulated in Annex II of this Resolution.~~

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

Art. 16. The stability studies, in case of the importation of the active ingredient, intermediate product and bulk product the provisions of Annex I of this resolution should be followed.

Single paragraph. Alternative conditions, when justified, may be accepted for the stability study of the active principle, the intermediate products and the product in bulk.

Art. 17. For products packed in waterproof containers, the stability studies may be conducted under any condition of relative humidity.

Art. 18. The accelerated stability study does not apply to active principles, intermediate products and product in bulk stored at -70°C or -80°C.

Art. 19. If significant changes are observed at any moment when conducting the accelerated stability study, the validity period will be determined by the long-duration stability study.

§ 1 – In general, significant changes are considered to be:

I – a change equal to or greater than 5% of the assay in relation to its initial value, or noncompliance with strength or activity acceptance criteria when biological or immunological procedures are used;

II – detection of the degradation product exceeding acceptance criteria;

III – noncompliance with acceptance criteria for tests of appearances, physical attributes and functionality (ex: color, separation phase, hardness, resuspension, etc.);

IV – noncompliance with acceptance criteria for pH; or

V – noncompliance with acceptance criteria for dissolution of 12 (twelve) dosage units.

§ 2 – It is necessary to give continuity to the accelerated stability study until the 6th (sixth) month, when a significant change occurs in the first 3 (three) months of study.

Section II

Of the Temperature and Humidity Conditions for the Stability Study on the Finished Biological Product

Art. 20. The general temperature and humidity conditions for the stability study of finished biological products should meet the conditions shown in Annex II.

§ 1 - For finished biological products packed in waterproof containers, the stability studies may be conducted under any condition of relative humidity.

§ 2 – For water-based products packed in semi-waterproofed containers, the stability studies should evaluate the possibility of water loss. In this case, the studies should be conducted in conditions of relative low humidity, as described in Annex III.

§ 3 – Other methods may be used to calculate water loss, as long as the scientific reasoning is sent and the calculations are duly justified.

Art. 21. For finished biological products packed at -20°C, the validity period will be determined by the long-duration stability study.

Art. 22. For products conserved at 2°C to 8°C and at -20°C, packed in semi-waterproof containers, the necessary information for evaluating the extent of water loss should be provided.

Section III

Of the Accelerated Stability Study

Art. 23. The tests for the accelerated stability study should be run at least at 0, 3 and 6 months, if product validity is greater than 12 (twelve) months.

Art. 24. Data obtained from previous years can be extrapolated for seasonal vaccines, with validity periods of up to 12 (twelve) months, and tests should be run concomitantly with vaccine use.

Art. 25. For products with validity periods of fewer than or equal to 12 (twelve) months, the company may contact the Biological Products Office - CPBIH to discuss when the tests for the accelerated stability study will be run and their frequency.

Section IV

Of the Long-duration Stability Study

Art. 26. For products with validity periods greater than 12 (twelve) months, tests for long-duration stability studies should be conducted at least every 3 (three) months during the first year of storage, every 6 (six) months during the second year and annually after that period.

Art. 27. For products with validity periods of up to 12 (twelve) months, tests should be run every 3 (three) months.

Art. 28. For products with validity periods of fewer than 12 (twelve) months, tests should be run every 3 (three) months.

Single paragraph. If the final month of validity is not included in this interval, all tests for the stability protocol should be conducted during the last month of validity.

Art. 29. Data obtained from previous years can be extrapolated for seasonal vaccines, with validity periods of up to 12 (twelve) months, and tests should be run concomitantly with vaccine use.

Section V

Of Stability Studies in Stress Conditions

Art. 30. Possible exposure of the product outside the recommended conservation care should be evaluated, such as high temperatures and/or freezing.

§ 1 – These occurrences should be evaluated in a stress study that demonstrates its impact on the quality of finished biological products.

I – the stress study should be conducted with at least 1 (one) lot of finished biological product.

§ 2 – If there are deviations in temperature during transportation and/or storage, stress studies should be presented and they will be analyzed for releasing the cargo.

I – in order demonstrate the maintenance of product characteristics, as stress study report should be presented with data obtained by the end of the product validity period.

§ 3 – The stress studies will not be obligatory documentation for the biological product registration request instruction.

Art. 31 – For products in liquid form, a study should be conducted to determine product freezing temperature if it is projected to be exposed to temperatures lower than 2°C.

Art. 32. The tests for a complete stability report should be conducted annually for the lots submitted to stress studies, as well as at the beginning and end of the study.

Art. 33. The provisions projected in Arts. 30 and 31 also apply to biological products already registered at ANVISA.

## Section VI
## Of the Follow-Up Stability Study

Art. 34. The follow-up stability study should be conducted with at least 1 (one) lot of finished biological product.

Art. 35. The tests for a complete stability report should be conducted annually for the lots submitted to follow-up stability studies, as well as at the beginning and end of the study.

Single paragraph. The follow-up stability study should be initiated at the end of the long-duration study.

~~Art. 36. The follow-up stability studies sent in the product's history of change should contain the period of time in which the active principle and the intermediate product, if applicable, remain stored prior to their use in the manufacturing of a finished biological product.~~

Art. 36. The monitoring reports of stability studies, sent in the product registration renewal, must include the time period in which the active ingredient and the intermediate product, if any, remained stored before use in the manufacturing of the finished biological product.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

## CHAPTER IV
## OF CONDUCTING PHOTOSTABILITY STUDIES

Art. 37. Photostability studies should be conducted in accordance with the Photostability Studies Guide available on the ANVISA website.

§ 1 – Non-presentation of a photostability study for the active principle should be justified using scientific evidence that the active principle(s) did not suffer degradation in the presence of light.

§ 2 – The photostability study should be conducted on at least 1 (one) lot of finished biological product, if applicable.

Art. 38. The requests for changes in excipient, or in primary or secondary packaging, that modify the product's sensitivity profile to light should be accompanied by a new photostability study.

## CHAPTER V
## OF PRODUCT PURITY

Art. 39. For substances that cannot actually be characterized or products for which an analysis of purity cannot be conducted using analytical methodology, the company should propose and justify an alternative test procedure.

Art. 40. Potential degradation of products that may occur over time should be completely identified.

§ 1 – Degradation products should be quantified during the long-duration stability study to check for significant qualitative and/or quantitative changes in any of the stability studies (long-duration, accelerated or stress).

~~§ 2 – Acceptable degradation profiles should be stipulated based on the values for degradation products observed in the lots of active principle and finished biological product used in the pre-clinical and clinical studies, respectively~~.

§ 2 – The specification limits for degradation products shall be stipulated by observing the degradation profiles of the batches of active ingredient and finished biological product used in the clinical studies.
Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

Art. 41. Process impurities should also be duly qualified and, if necessary, quantified.

§ 1 – The impurities should be quantified if they offer health risks to users.

§ 2 – The lack of quantification of impurities should be duly justified.

## CHAPTER VI
## OF THE STABILITY STUDY REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF BIOLOGICAL PRODUCTS AND NEW BIOLOGICAL PRODUCTS

### Section 1
### Of the Active Principle, the Intermediate Product and the Product in Bulk

Art. 42. If the active principle, the intermediate product or the product in bulk are stored before formulation, that is, remain stored in a specific condition prior to the beginning of the next phase, the company should accelerated and long-duration stability data for at least 3 (three) lots.

§ 1 – If it is impossible to present stability results for 3 (three) lots at the moment of registration, the data for accelerated stability and long-duration may be presented for at

least 1 (one) lot, accompanied by a justification and timetable for submission of results from other lots.

§ 2 – The packaging materials for storage used when conducting stability studies should be the same as those used in commercial lots.

Art. 43. The company should present accelerated and long-duration stability data for at least 6 (six) months if the active principle, the intermediate product or the product in bulk remain stored for a period equal to or greater than this.

§ 1 – Only the stability report for the long-duration study may be presented, with justification.

§ 2 – The company should proceed with the long-duration stability study, corresponding to the time the active principle, intermediate product or the product in bulk remain stored and attach the results of the concluded study to the product's history of change.

Art. 44. If the company does not submit the final report for long-duration stability studies in the product's history of change, the validity period shall be defined based on data already sent by the company.

Art. 45. In those cases in which the active principle remains stored for a period of fewer than 6 (six) months, the company should conduct the long-duration stability study corresponding to the time during which the active principle remains stored.

§ 1 – There should be at least 3 (three) sampling points of the active principle for each lot. These points should contain the initial and ending values for the tests and at least one point distributed in a uniform manner in relation to the time interval.

§ 2 – The documentation should contain the statistical tests that prove data fitness to the stipulated validity period.

## Section II
## Of the Finished Biological Product

Art. 46. The validity period for the finished biological product will be stipulated based only on long-duration studies.

Single paragraph. Accelerated stability studies will not be sufficient for determining the validity period.

Art. 47. Partial long-duration stability studies may be accepted for determining the validity period at the moment of registration.

§ 1 – The validity period granted the product will not exceed two times the period for which the partial long-duration study was conducted.

§ 2 – The report of the complete accelerated stability study should be presented together with the report for the partial long-duration study and be in compliance with what is stipulated in this Resolution.

Art. 48. If the company does not submit the final report for long-duration stability studies in the product's history of change, the validity period shall be defined based on data already sent by the company.

Art. 49. Stability studies on at least 3 (three) lots of the finished biological product should be submitted for ANVISA evaluation.

§ 1 – Sampling should be representative of the industrial scale.

§ 2 – We recommend that lots of finished products used in the stability study come from different lots of the active principle.

§ 3 – We recommend using active principles and intermediate products with different storage times for production of the final product, for evaluating the product's cumulative stability.

Art. 50. Evaluate the interaction of the primary packaging and the closing system with the product in the horizontal or inverted positions whenever necessary, and in the vertical position for at least 1 (one) lot of the finished biological product.

§ 1 – Stability data obtained from all types of primary and secondary packaging and closing systems used for the finished biological product should be submitted to ANVISA.

§ 2 – Evaluate the possible substances from primary packaging and/or closing system that may interact and/or contaminate the product.

§ 3 - The company should justify the non-quantification and/or determination of these products throughout the stability studies if it decides to not do so.

Section III

Of the Stability of the Product in Use or the Reconstituted or Diluted Product

Art. 51. If the product has any solvent/diluting agent in its presentation to be used in the reconstitution or dilution of the medication, the company should protocol the accelerated and long-duration stability study for the diluting agent.

Art. 52. Stability of the product in use, or the reconstituted or diluted product should be demonstrated in the specified conditions of use and for the maximum storage time described on the label, directions and/or cartridge.

Art. 53. The stability study for the product in use, or the reconstituted or diluted product, should be conducted on at least 2 (two) lots of the finished biological product.

Single paragraph. We recommend running the tests on at least one lot at the end of the validity period.

Art. 54. If the finished biological product is packed in a multi-dose package, send ANVISA the data on the closing system's capacity to resist repeated insertions and removals of needles, maintaining the strength, purity, sterility and quality unaltered for the period specified in the instructions for use, in the conditions recommended by the manufacturer.

CHAPTER VII

OF THE STABILITY STUDY REQUIREMENTS FOR POST-REGISTRATION CHANGES OF BIOLOGICAL PRODUCTS AND NEW BIOLOGICAL PRODUCTS

Section I

Of the general conditions for stability studies for post-registration changes

Art. 55. All post-registration changes approved with partial stability study data should have their studies concluded in accordance with product validity and the results should be submitted in the product's history of change after concluding the study.

§ 1 – If the accelerated stability studies have not been presented in the registration request, complete long-duration stability studies should be presented for all post-registration change requests.

§ 2 – The results of stability studies presented in the product's history of change should be duly identified and related to the petition of origin.

Art. 56. In the case of deviations observed during the stability studies, ANVISA should be notified immediately and the company should adopt those measures applicable and request a reduction in the validity period, when necessary, in accordance with the study results.

Art. 57. All of the results of the stability studies submitted in partial form in requests for post-registration change should be concluded in accordance with the medication's validity period and should be submitted to ANVISA in the product's history of change following conclusion of the study.

Art. 58. For post-registration changes, 3 (three) lots of the active principle, the intermediate product and the product in bulk or the finished biological product should be evaluated in the stability study, as per the case.

Art. 59. In those cases in which such significant differences have been verified in the quality attributes that it is possible to determine that pre- and post-change products are not highly similar, and thus, not comparable, a new registration should be requested.

## Section II
## Of the Change in Excipient in the Diluting Agent

Art. 60. If the company alters the composition of the diluting agent, it should analyze the risk of this change for the finished biological product.

§ 1 – The risk analysis should be based on the function of changed constituents, their interaction with primary packaging and the active principle, as well as the impact of the change on reconstituted product quality, based on analytical methodology.

§ 2 – The documentation containing the risk analysis study for determining the impact of the change on the formula for the diluting agent should be sent to ANVISA.

§ 3 – The stability studies held before and after the post-registration change should be compared and be part of the risk analysis, aimed at evaluating whether the changes imply a change in the quality of the diluting agent.

§ 4 – Complete accelerated stability studies and long-duration stability studies conducted for at least half the diluting agent's validity period should be presented, as well as the reconstituted/diluted product stability study.

§ 5 - ANVISA will decide whether to conduct the complete long-duration stability study for approval of the change/inclusion, if it verifies that the changes represent a health risk and may interfere in product quality and safety.

~~Section III~~

~~Of Change in the Excipient in the Intermediate Product, in the Product in Bulk and/or in the Finished Product~~

Section III

Of the Change of the Excipient of the Finished Product

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Art. 61. When there is a change in excipient in the intermediate product, in the product in bulk and/or in the finished product, after concluding the long-duration stability study submitted for registration, the company will conduct a risk analysis of this change, considering the preservation of product quality and safety.~~

Art. 61.When the change of the excipient of the finished product occurs, after the completion of the long term stability study submitted for registration, the company must conduct the risk analysis of this change, considering the maintenance of quality and product safety.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

§ 1 – The risk analysis should be based on the function of changed constituents, their interaction with primary packaging and the impact of the change on final product quality, based on analytical methodology whenever possible.

§ 2 – The documentation containing the risk analysis study for determining the impact of the change on the formula should be sent to ANVISA.

§ 3 – The stability studies conducted before and after the post-registration change should be compared and be part of the risk analysis, aimed at evaluating whether the changes imply a change in product quality.

~~§ 4 – In those cases where the active principle, the intermediate product and the product in bulk remain stored for a period of 6 (six) months or more, the company should submit the complete accelerated study together with the information on the change in excipient, and the long-duration stability study conducted for a period half as long as the approved validity period.~~

Revoked by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~§ 5 – In those cases where the active principle, the intermediate product and the product in bulk remain stored for a period of fewer than 6 (six) months, the company should submit the information on the change in excipient and the long-duration stability study corresponding to the maximum period for which the product is stored.~~

Revoked by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~§ 6 – Complete accelerated stability studies and long-duration stability studies conducted for at least half the approved validity period should be submitted for the finished product.~~

§ 6- It should be subjected to the accelerated stability study and complete long term stability study performed by at least half of the approved shelf life.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

§ 7 - ANVISA will decide whether to conduct the complete long-duration stability study for approval of the change, if it verifies that the changes represent a health risk and may interfere in product quality and safety.

§ 8 – There should be at least 3 (three) sampling points on the graphs.

~~Section IV~~

~~Of the Change in the Master and Work Bench for Biotechnological Products and Vaccines~~

Section IV

Of the Establishment of a new Master Cell Bank of Biotech Products and Vaccines

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Art. 62. The company should present accelerated and long-duration stability data for at least 6 (six) months if the active principle remains stored for a period equal to or greater than this.~~

Art. 62. Where the active ingredient remains stored for a period exceeding 6 (six) months, the company must provide long-term accelerated stability data of at least 6 (six) months for the active ingredient.

§ 1 There should be at least 3 (three) sampling points on the graphs of the active ingredient.

§ 2 The stability data presented must demonstrate the maintenance of the characteristics of stability data of the active ingredient obtained from the currently approved bank.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

Art. 63. In those cases in which the active principle remains stored for a period of fewer than 6 (six) months, the company should conduct the long-duration stability study corresponding to the time during which the active principle remains stored.

~~Single paragraph. There should be at least 3 (three) sampling points on the active principle graphs.~~

Revoked by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

§ 1- There should be at least 3 (three) sampling points on the graphs of the active ingredient.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

§ 2- The stability data presented must demonstrate the maintenance of the characteristics of the stability data of the active principle obtained from the currently approved bank.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Art. 64. The company should present a complete accelerated stability study and long-duration stability study conducted for at least half the approved validity period should be submitted for the finished biological product produced from the new master bench.~~

Revoked by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Section V~~

~~Of the Change in Manufacturing Site for the Diluting Agent~~

Section V

Of the Addition or Change of the Manufacturing Location of the Diluent

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Art. 65. If the manufacturer of the diluting agent is changed, the company should protocol the complete accelerated and long-duration stability studies for the diluting agent, as well as a new stability study for the reconstituted/diluted product.~~

Art. 65. If the manufacturer of the diluent is added or changed, the company shall file the complete accelerated stability study and long term stability study performed by at least half of the period of the validity of the diluent, as well as a new stability study for the reconstituted/diluted product.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Section VI~~

~~Of the Change in Lot Size for the Active Principle, the Intermediate Product, the Product in Bulk and the Finished Biological Product~~

Section VI

Of the Change of the Lot Size of the Product

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

Art. 66. When lot size is changed, the manufacturer should conduct a new accelerated and long-duration stability study with the first 3 (three) lots of the active principle, intermediate product, product in bulk and/or finished product.

§ 1 - In those cases where the active principle, the intermediate product and the product in bulk remain stored for a period of (six) months or more, the company should submit the complete accelerated study together with the information on the change in lot size, and the long-duration stability study conducted for a period at least half as long as the approved validity period.

§ 2 - In those cases where the active principle, the intermediate product and the product in bulk remain stored for a period of fewer than 6 (six) months, the company should submit the information on the change in lot size and the long-duration stability study corresponding to the maximum period for which the product is stored.

§ 3 – Complete accelerated stability studies and long-duration stability studies conducted for at least half the approved validity period should be submitted for the finished product.

§ 4 – There should be at least 3 (three) sampling points on the graphs.

~~Section VII~~

~~Of the Change Process for Production of the Active Principle, the Intermediate Product, the Product in Bulk and the Finished Biological Product~~

Section VII

Of the Change of the Manufacturing Process of the Active Ingredient, Bulk Product and Product in its Primary Packaging

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Art. 67. The company should conduct a risk analysis on the change in the manufacturing process for the active principle, the intermediate product, the product in bulk and/or the finished product.~~

Art. 67. The company shall conduct the risk analysis of changes in the manufacturing process of the active principle, the bulk product and/or the product in its primary packaging.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

§ 1 – The risk analysis should be based on the impact of the change in maintaining the quality, safety and effectiveness of the finished biological product.

§ 2 – If minor changes in the manufacturing process have no impact on product quality, the absence of stability studies should be justified.

~~Art. 68. The manufacturer should conduct a comparative analysis between the accelerated stability study performed before and after the change to determine the possibility of impacts in maintaining the quality of the finished biological product.~~

Art. 68. The manufacturer shall perform a comparative analysis between the accelerated stability study and/or the long-term stability study carried out before and after the change to determine the possibility of impacts on the maintenance of quality of the finished biological product.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

§ 1 - In those cases where the active principle, the intermediate product and the product in bulk remain stored for a period of (six) months or more, the company should submit the complete accelerated study together with the information on the change in the production process, and the long-duration stability study conducted for a period at least half as long as the approved validity period.

§ 2 - In those cases where the active principle, the intermediate product and/or the product in bulk remain stored for a period of fewer than 6 (six) months, the company should submit the information on the change in the production process and the long-

duration stability study corresponding to the maximum period for which the product is stored.

§ 3 – Complete accelerated stability studies and long-duration stability studies conducted for at least half the approved validity period should be submitted for the finished product.

§ 4 – There should be at least 3 (three) sampling points on the graphs.

~~Section VIII~~

~~Of the Expansion of the Temperature Range for Product Conservation~~

Section VIII

Of the Change in Preservation Activities

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Art. 69. Complete accelerated stability studies and long-duration stability studies and a long-duration stability study conducted for at least half the approved validity period should be presented for determining the new temperature range for conservation~~.

Art. 69. Complete accelerated stability studies and a long term stability study, performed by at least half of the approved shelf life to determine the new preservation conditions, shall be provided.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

§ 1 – The validity period granted the product will not exceed two times the period for which the partial long-duration study was conducted.

§ 2 – The final results of long-duration stability studies should be attached to the product's history of change.

§ 3 – A stability study should be conducted for each pharmaceutical form, material and/or packing for the product.

Section IX

Of the Expansion of the Validity Period for the Active Principle, the Intermediate Product and the Product in Bulk

Art. 70. Only complete long-duration stability studies will be accepted for expanding the validity period for the active principle, the intermediate product and the product in bulk.

Art. 71. When a new validity period is determined for the active principle, the intermediate product and the product in bulk, based on the latest results from long-duration stability studies, there should be documentation proving the change in validity period will not impact the quality of the finished biological product.

~~Section X~~

~~Of the Expansion of the Validity Period and Conservation Care for the Finished Biological Product~~

Section X

Of the Extension of the Validity of the Biological Finished Product

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Art. 72. Only complete long-duration stability studies will be accepted for expanding the validity period or changing the conservation care of the finished biological product.~~

Art. 72. For the extension of the expiry date of the finished biological product only complete long-term stability studies will be accepted

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

Single paragraph. A stability study should be conducted for each pharmaceutical form, material and/or packing for the product.

~~Section XI~~

~~Of the Update of the Strain for Flu Vaccine Production~~

Section XI

Of the Update of the Production Strain(s) of the Influenza Vaccine

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Art. 73. The data from the complete accelerated stability study should be submitted for the formulation to be used, as well as the partial data for the long-duration study.~~

Art. 73. For the vaccine to be used in the current period, the protocol for the accelerated stability study and the long-term stability study, the report with the data obtained until the date of the application and the schedule of testing shall be submitted.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~Art. 74. The data from the complete long-duration study should be sent for the vaccine used in the previous period~~.

Art. 74. Data from the complete long-term study of vaccine used in the previous year shall be sent.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

Section XII

Of the Exclusion of Product Conservation Care

Art. 75. Only complete long-duration stability studies will be accepted for the exclusion of product conservation care.

Single paragraph. A stability study should be conducted for each pharmaceutical form and/or packing material for the product.

~~Section XIII~~

~~Of the Inclusion of Primary Packing~~

Section XIII

Of the Additions/Changes of Manufacturing Locations of the Active Ingredient, Intermediate Product, Bulk Product and Product in its Primary Packaging

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

Art. 76. The stability study submitted to ANVISA should include information on all material that comprises the primary packaging and the closing systems used, indicating which have contact with the product.

Art. 77. Complete accelerated stability studies and long-duration stability studies conducted for at least half the approved validity period should be submitted.

§ 1 - Evaluate the interaction of the primary packaging and the closing system with the product in the horizontal or inverted positions whenever necessary, and in the vertical position for at least 1 (one) lot of the finished biological product.

§ 2 – Evaluate the possible substances from primary packaging and/or closing system that may interact and/or contaminate the product.

Art. 78. If the finished biological product is packed in a multi-dose package, send ANVISA the data on the closing system's capacity to resist repeated insertions and removals of needles, maintaining the strength, purity, sterility and quality unaltered for the maximum period in use, in the conditions recommended by the manufacturer.

~~Section XIV~~

~~Of the Inclusions/Change in Manufacturing Site for the Active Principle, the Intermediate Product, the Product in Bulk and the Finished Biological Product~~

Section XIV

Of the Additions/Changes of Manufacturing Locations of the Active Ingredient, Intermediate Product, Bulk Product and Product in its Primary Packaging

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

Section XIII

Art. 79. The stability studies conducted by the new manufacturers shall be part of the risk analysis aimed at evaluating whether the new manufacturing conditions imply a change in product quality in its different phases.

§ 1 - In those cases where the active principle, the intermediate product and the product in bulk remain stored for a period of (six) months or more, the company should submit the complete accelerated study together with the information on the inclusion/change in manufacturing site, and the long-duration stability study conducted for a period at least half as long as the approved validity period.

~~§ 2 - In those cases where the active principle, the intermediate product and the product in bulk remain stored for a period of fewer than 6 (six) months, the company should submit the information on the change in lot size and the long-duration stability study corresponding to the maximum period for which the product is stored.~~

§ 2 Where the active ingredient, the intermediate and/or bulk product remain stored for a period of less than 6 (six) months, the company must submit along with information concerning changes/additions of the manufacturing location, the long term study corresponding to the maximum time for which the product is stored.

Reworded by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~§ 3 - Complete accelerated stability studies and long-duration stability studies conducted for at least half the approved validity period should be submitted for the finished product.~~

§ 3 For the biological product in its primary packaging, the complete accelerated stability study and the long term stability study performed for at least half of the approved shelf life shall be submitted.

§ 4 – There should be at least 3 (three) sampling points on the graphs.

Art. 80. ANVISA will decide whether to conduct the complete long-duration stability study for approval of the change/inclusion, if it verifies that the changes represent a health risk and may interfere in product quality and safety.

Section XV

Of the Inclusion of a New Commercial Presentation

Art. 81. The new commercial presentations will not require a new stability study if:

~~§ 1 – There is no change in the number of units, volume and/or mass per primary packaging of the finished biological product;~~

Revoked by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

~~§ 2 – The dose is included in the interval between the smallest and biggest dose of the stability study already sent to ANVISA.~~

Revoked by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

I - there is no change in the concentration, volume and/or mass per primary packaging of the finished biological product;

Item included by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

II - the dose is contemplated in the range between the lowest and highest dose of the stability study already sent to ANVISA.

Item included by RDC- RESOLUTION 25 OF MAY 14, 2013

Art. 82. Complete accelerated stability studies and long-duration stability studies conducted for at least half the approved validity period for those cases that do not fit in art. 81 should be submitted.
Single paragraph. The validity period granted the product will not exceed two times the period for which the partial long-duration study was conducted.

Section XVI

Of the Inclusion of a New Concentration

Art. 83. For the inclusion of a new concentration, the company should conduct a complete accelerated stability study and a long-duration stability study.

Single paragraph. The validity period granted the product will not exceed two times the period for which the partial long-duration study was conducted.

Section XVII

Of the Inclusion of a New Pharmaceutical Form

Art. 84. An accelerated stability study and a long-duration stability study should be conducted for each pharmaceutical form.

Art. 85. Long-duration stability studies conducted for at least half the validity period for determining the validity period will be accepted at the moment of inclusion analysis in the following conditions:

§ 1 – The validity period granted the product will not exceed two times the period for which the partial long-duration study was conducted.

§ 2 – The report of the complete accelerated stability study should be presented together with the report for the partial long-duration study and be in compliance with what is stipulated in this Resolution.

CHAPTER VIII
OF THE FINAL AND TRANSITORY PROVISIONS

Art. 86. For imported products, the stability studies may be conducted abroad as long as they comply with the temperature and humidity parameters defined in this Resolution.

Art. 87. The provisions of this Resolution apply to the stability studies to be initiated starting November 1, 2011.

Art. 88. This Resolution takes effect on the date of its publication.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANNEX I

Conditions for conducting stability studies on the active principle, the intermediate product and the product in bulk

| TEMPERATURE AND HUMIDITY P LONG-DURATION STUDY | TEMPERATURE AND HUMIDITY – ACCELERATED STUDY |
|---|---|
| 25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH or<br>30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH or | 40 °C ± 2°C 75% RH ± 5% RH |

| | |
|---|---|
| 30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH | |
| 2°C - 8°C | 25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH or<br>30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH or<br>30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH |
| -20°C | The temperature and humidity parameters will be defined by the manufacturer |

ANNEX II

Conditions for conducting stability studies for the finished product

| TEMPERATURE AND HUMIDITY P LONG-DURATION STUDY | TEMPERATURE AND HUMIDITY – ACCELERATED STUDY |
|---|---|
| 25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH (only products where use is restricted to hospitals) or<br>30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH | 40 °C ± 2°C 75% RH ± 5% RH |
| 5°C ± 3°C | 25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH or<br>30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH or<br>30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH |
| -20°C | The temperature and humidity parameters will be defined by the manufacturer |

ANNEX III

Conditions for conducting stability studies for the water-based products

| TEMPERATURE AND HUMIDITY P LONG-DURATION STUDY | TEMPERATURE AND HUMIDITY – ACCELERATED STUDY |
|---|---|
| 25 °C ± 2 °C/40% RH ± 5% RH (only products where use is restricted to hospitals) or<br>30 °C ± 2 °C/35% RH ± 5% RH | 40°C ± 2°C and no more than 25% RH |

UNIVERSITÉ DE ROUEN

UNIVERSITE de ROUEN
Faculté de Médecine et de Pharmacie

# SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

## BEURTON Edouard

**Requis réglementaires Brésiliens pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et les modifications post-AMM des produits biologiques ; comparaison avec les réglementations Européennes.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 190 p.

---


**RESUME**

Depuis 1988 et l'établissement d'une nouvelle Constitution, le Brésil a créé, par le biais de nombreuses réformes successives, un système de santé complexe.

Ce système s'articule autour de différentes institutions, comme l'ANVISA ou l'ANS, qui établissent les réglementations à suivre afin d'avoir accès au marché du médicament Brésilien.

Fort de cette indépendance, le Brésil a établi ses propres requis règlementaires concernant l'approbation et le suivi d'AMM des médicaments, notamment biologiques. Beaucoup de ces requis sont les mêmes qu'en Europe, mais certains sont très particuliers et doivent être connus, suivis par toute entreprise souhaitant développer son activité au Brésil.


---


**MOTS CLES** : Affaires Réglementaires, Brésil, requis réglementaires, AMM, produits biologiques, Union Européenne, ANVISA, EMA, Système Unique de Santé.


---

**JURY**

Président : Conce Chemtob, Marie – Catherine MCU – HDR Législation Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Rouen

Membres :

Bullot, Chantal, Global Regulatory Affairs CMC Biologics Director, Sanofi

Leroty, Delphine, Global Regulatory Affairs CMC Biologics Project Manager, Sanofi

Vérité, Philippe, Professeur, Responsable de la filière Industrie, Faculté de Pharmacie de Rouen

---


**DATE DE SOUTENANCE** : 22 Avril 2016