

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

Pós-Registro de
Produtos Biológicos

MEDICAMENTOS

1ª edição

Brasília, 1º de fevereiro de 2021

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO

Maria Fernanda Reis e Silva Thees

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMED

Gustavo Mendes Lima Santos

Elaboração

Carolina Damas Rocha Zarate Blades

Revisão

Maria Fernanda Reis e Silva Thees

João Tavares Neto

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. ESCOPO.....	3
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS.....	4
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	31
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	35

1. INTRODUÇÃO

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

A revisão da regulamentação de pós-registro de produtos biológicos (RDC nº 49/2011) baseou-se nos Guias de alterações pós-registro de produtos biotecnológicos e vacinas da Organização Mundial da Saúde - OMS. A OMS desenvolve esses guias para apoiar aqueles países que ainda não possuem uma regulamentação própria ou que requeiram uma atualização, como é o caso da Anvisa. Para elaboração do guia de alterações pós-registro de produtos biotecnológicos, a OMS se baseou em Guia da agência canadense (Health Canada), que por sua vez está alinhado com as melhores práticas regulatórias internacionais e Guias ICH.

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

- RDC nº 413/2020 que dispõe sobre as alterações pós-registro de Produtos Biológicos;
- IN nº 65/2020 que trata da classificação das alterações pós-registro e condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições de alteração pós-registro e de cancelamento de registro dos Produtos Biológicos.

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

As novas regulamentações entraram em vigor no dia 4 de janeiro de 2021.

2. ESCOPO

Este documento tem o objetivo de orientar o setor regulado, quanto a questões sobre pós-registro de Produtos Biológicos em decorrência da publicação das novas regulamentações: RDC nº 413/2020 e IN nº 65/2020.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. PÓS-REGISTRO (RDC nº 413/2020 e IN nº65/2020)

3.1.1. Qual a abrangência da nova regulamentação de pós-registro de produtos biológicos (RDC nº 413/2020)?

A RDC nº 413/2020 em seu art. 1º estabelece a sua aplicabilidade a todos os produtos biológicos definidos na RDC nº 55/2010, ou seja:

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

Portanto, mesmo os produtos biológicos considerados de menor complexidade, como produtos não proteicos/não-polipeptídicos ou produtos que não envolvam tecnologia de DNA recombinante, também são abrangidos pela RDC nº 413/2020 e IN nº 65/2020.

Especificamente para os extratos alergênicos existem alguns assuntos de pós-registro definidos pela RDC nº 194/2017, portanto, para estes produtos, deve-se aplicar primeiramente a normativa mais específica e de forma complementar as RDC nº 413/2020 e a IN nº 65/2020. Os assuntos disponíveis pela RDC nº 194/2017 são:

10371 PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração ou inclusão do princípio ativo do extrato alergênico, que pertençam a grupos ou famílias do registro original; e

11528 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Novo Extrato Alergênico Simples.

Para produtos probióticos devem ser aplicadas as alterações pós-registro descritas na RDC nº 323/2003, com o protocolo do assunto geral 11988- PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração pós-registro de probiótico - RDC nº 323/2003. Esclarecemos que o HMP deve ser protocolado anualmente, com o uso de código de assunto específico:

10431 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudança do Produto sem inclusão de modificação exclusiva do HMP; ou

11351 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD.

3.1.2. Por que não foi incluída uma definição de produto a granel na RDC nº 413/2020?

A definição de intermediário, ou seja, material gerado durante as etapas de fabricação da substância ativa ou do produto biológico que será submetido a processamento posterior, abrange o produto a granel. A falta de uma definição específica para o granel não prejudica a aplicação da RDC nº 413/2020, uma vez que o termo é abrangido por uma definição mais ampla. Os mesmos requerimentos para estabilidade da substância ativa aplicam-se aos intermediários, de forma que, se os mesmos são armazenados, são exigidos dados de estabilidade.

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

Um dos objetivos da revisão da regulamentação de estabilidade e pós-registro de produtos biológicos foi a harmonização com guias internacionais, sobretudo com os Guias ICH Q5C e Q1A (R2) e o Guia da OMS para alterações pós-registro de produtos biológicos - *Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products*, portanto, sempre que possível, as definições da RDC nº 412/2020 e também da RDC nº 413/2020 e da IN nº 65/2020 foram baseadas nestes guias. Vale lembrar que as definições presentes nas referidas RDC e na IN devem ser usadas no contexto destas regulamentações.

3.1.4. Um produto biológico em sua embalagem primária é considerado um produto terminado pela nova regulamentação de pós-registro de produtos biológicos?

Sim, pela RDC nº 413/2020 um produto terminado é o produto na forma farmacêutica e na embalagem primária em que será comercializado, podendo estar na embalagem secundária.

3.1.5. Quando a nova regulamentação de pós-registro de produtos biológicos entra em vigor?

A RDC nº 413/2020 e a IN nº 65/2020 entram em vigor em 04 de janeiro de 2021.

3.1.6. Para petições protocoladas antes da vigência da RDC nº 413/2020 e da IN nº 65/2020, qual regulamentação deve ser seguida?

Para petições protocoladas antes da vigência da RDC nº 413/2020 e da IN nº 65/2020 deve ser seguida a RDC nº 49/2010.

3.1.7. Uma empresa pode optar por aplicar a RDC nº 49/2011 ou a RDC nº 413/2020 e a IN nº 65/2020?

Não, todas as petições protocoladas antes da vigência da RDC nº 413/2020 e a IN nº 65/2020, ou seja, até 03 de janeiro de 2021, serão avaliadas conforme a RDC nº 49/2011. As petições protocoladas a partir de 04 de janeiro de 2021 serão avaliadas conforme a RDC nº 413/2020 e a IN nº 65/2020.

3.1.8. Como devem ser protocolados os HMPs a partir da vigência da RDC nº 413/2020?

Não haverá mudança no *template* do HMP, contudo, segundo a RDC nº 413/2020:

Art. 38. A empresa detentora do registro deve protocolar anualmente o Histórico de Mudanças do Produto (HMP), no mês do aniversário do registro do produto, mesmo não havendo alteração pós-registro, referente ao período de 12 (doze) meses anteriores ao seu protocolo.

Art. 39. O HMP deve conter as seguintes informações:

I - lista contendo todas as alterações pós-registro maiores, moderadas e menores do produto em formato tabular comparativo indicando a condição pré e pós-alteração;

II - última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade (liberação e estabilidade) da substância ativa e do produto terminado, conforme aprovado;

III - relatórios de estabilidade concluídos referentes aos estudos submetidos com dados parciais; e

IV - textos de bula contendo a marcação das alterações realizadas no período por meio de notificação de texto de bula e petições de alterações pós-registro.

Art. 40. A notificação via HMP não requer a apresentação dos documentos indicados na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

O HMP deve ser preenchido da seguinte forma, para as alterações implementadas na vigência da RDC nº 413/2020:

a- No formulário da petição, informar assinalar que há informação suplementar e fazer a inclusão dos documentos solicitados na RDC nº 413/2020. Cada item abaixo pode ser apresentado como um anexo, totalizando 4 anexos:

- I. lista contendo todas as alterações pós-registro maiores, moderadas e menores do produto em formato tabular comparativo indicando a condição pré e pós-alteração;
- II. última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade (liberação e estabilidade) da substância ativa e do produto terminado, conforme aprovado;
- III. relatórios de estabilidade concluídos referentes aos estudos submetidos com dados parciais; e
- IV. textos de bula contendo a marcação das alterações realizadas no período por meio de notificação de texto de bula e petições de alterações pós-registro.

Como na Figura 1, a empresa deve selecionar a opção “Sim” para informações suplementares e então anexar os documentos de I a IV.

03	Empresa detentora: EMPRESA DE TESTE LTDA. (V501)	04	CNPJ da Empresa: 11.111.111/0001-91								
05	Princípio Ativo: ÁGUA										
06	Formas Farmacêuticas: ANEL										
07	Período:* 01/01/2019 a 31/12/2019										
08	Houve Inclusão de Informações Suplementares?*										
	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não										
Inclusão de Informações Suplementares											
09	Descrição da Alteração :*										
	<input type="text"/>										
	Data Implementação Alteração :*										
	<input type="text"/>										
	Apresentações envolvidas na Alteração :*										
	<input type="checkbox"/> TESTE VENCTO <input type="checkbox"/> TESTE										
Justificativa / Descrição da Alteração :*											
<input type="text"/>											
Anexos:											
<input type="text"/>											
Procurar... Anexar											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Documento</th> <th style="width: 10%;">Tipo</th> <th style="width: 20%;">Data e Hora</th> <th style="width: 20%;">Excluir</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"> <input type="button" value="Incluir"/> <input type="button" value="Limpar"/> </td> </tr> </tbody> </table>				Documento	Tipo	Data e Hora	Excluir	<input type="button" value="Incluir"/> <input type="button" value="Limpar"/>			
Documento	Tipo	Data e Hora	Excluir								
<input type="button" value="Incluir"/> <input type="button" value="Limpar"/>											
Alterações Incluídas			<input type="button" value="Detalhar"/> <input type="button" value="Excluir"/>								
Não existem Alterações de Informações Suplementares incluídas!											

Figura 1 – Informações suplementares HMP

O campo 09 pode ser preenchido da seguinte forma:

Descrição da alteração: Art. 39 RDC nº 413/2020

Data de implementação: qualquer data no período de 12 meses anterior ao petiçãoamento do HMP.

Apresentações envolvidas: selecionar de acordo com as alterações listadas no documento I

Justificativa: Atendimento do art. 39 da RDC nº 413/2020.

b- Para as alterações exclusivas de HMP, ou seja, todas as alterações menores (sem asterisco) descritas na IN nº 65/2020, deve-se preencher o formulário de registro de mudanças (um para cada alteração implementada no período de 12 meses anteriores), conforme Figura 2. Para as alterações não exclusivas de HMP, deve-se informar os expedientes dos protocolos (um formulário para cada protocolo), conforme Figura 3.

10 Houve alteração?*

Sim Não

Inclusão de Mudanças de Produto

Existe Expediente?*

Sim Não

Pós-Registro:

[selecione] ▼

Data de Implementação da Mudança:

Apresentações envolvidas na mudança:*

TESTE VENCTO |TESTE

11 Justificativa / Descrição razão da mudança:*

Anexos:

Procurar... Anexar

Documento	Tipo	Data e Hora	Excluir
Incluir Limpar			

Mudanças Incluídas Detalhar Excluir

Não existem Mudanças de Produto incluídas!

Inclusão de Mudanças de Produto

Existe Expediente?*

Sim Não

Pós-Registro:

[selecione]

11

- Adequação de Especificações e Métodos Analíticos – exclusivo de HMP
- Alteração de embalagem secundária
- Alteração de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes
- Alteração Menor de Excipiente do Diluente
- Alteração Menor de Excipiente do Produto Terminado
- Alteração menor do processo de produção do produto a granel
- Alteração menor do processo de produção do produto em sua embalagem primária
- Alteração menor do processo de produção do(s) princípio(s) ativo(s)
- Estabelecimento de um novo banco de células de trabalho
- Exclusão de centro de coleta de plasma
- Exclusão do local de fabricação do diluente
- Exclusão do local de fabricação do princípio ativo
- Exclusão do local de fabricação do produto a granel
- Exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária
- Exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem secundária
- HMP – Inclusão ou alteração de local de controle de qualidade para fins de liberação do lote e/ou estabilidade do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto terminado, do diluente e do adjuvante
- Inclusão de centro de coleta de plasma

Figura 2 – Alterações exclusivas de HMP

Todas as alterações menores descritas na IN nº 65/2020 estarão disponíveis na lista de alterações a partir de janeiro de 2021.

Inclusão de Mudanças de Produto			
Existe Expediente?*			
<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não			
Nº do Expediente:*			
<input type="text"/>			
Mudança Implementada? *			
<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não			
Data de Implementação da Mudança:			
<input type="text"/>			
Apresentações envolvidas na mudança:*			
11	<input type="checkbox"/> TESTE VENCTO	<input type="checkbox"/> TESTE	
Justificativa / Descrição razão da mudança:*			
<input type="text"/>			
Anexos:			
<input type="text"/>		<input type="button" value="Procurar..."/>	<input type="button" value="Anexar"/>
Documento	Tipo	Data e Hora	Excluir
<input type="button" value="Incluir"/>		<input type="button" value="Limpar"/>	

Figura 3 – Alterações não exclusivas de HMP

Não há necessidade de anexar documentos descritos na IN nº 65/2020 aos formulários de mudança, pois conforme art. 40 da RDC nº 413/2020, a notificação via HMP não requer a apresentação dos documentos indicados na IN nº 65/2020.

Com relação ao documento I (inciso I do art. 39 da RDC nº 413/2020), contendo a lista de todas das alterações (submetidas e aprovadas e de implementação imediata), orienta-se que sejam apresentadas em tabelas, conforme modelos abaixo:

1- Alterações de qualidade:

Descrição da alteração (assunto)	Categoria	Condição pré- alteração	Condição pós- alteração

2- Alterações de eficácia e segurança e texto de bula:

Descrição da alteração (assunto)	Condição pré- alteração	Condição pós- alteração

3- Alterações administrativas:

Descrição da alteração (assunto)	Condição pré- alteração	Condição pós- alteração

Para as alterações com implementação imediata ocorridas na vigência da RDC nº 49/2011, devem ser mantidos os procedimentos de HMP, quanto ao preenchimento de formulários e apresentação de documentos, vigentes à época da implementação. Dessa forma, durante o ano de 2021, algumas empresas deverão adotar um procedimento híbrido, ou seja, para as alterações implementadas na vigência da RDC nº 49/2011 deve-se seguir o procedimento atual, que inclui a apresentação dos documentos, já para as alterações implementadas na vigência da RDC nº 413/2020, deve-se seguir as orientações descritas acima.

Há 4 assuntos de HMP, que devem ser selecionados segundo os seguintes critérios:

- 1- 10432 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudança do Produto com inclusão de modificação exclusiva do HMP: para processos que não estejam no formato CTD Anvisa (Guia nº 24), quando ocorrerem alterações exclusivas de HMP, ou seja, alterações menores (sem asterisco) descritas na IN nº 65/2020;
- 2- 10431 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudança do Produto sem inclusão de modificação exclusiva do HMP: para processos que não estejam no formato CTD Anvisa (Guia nº 24), para os casos quando não ocorrerem alterações exclusivas de HMP;
- 3- 11350 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD: para processos que estejam no formato CTD Anvisa (Guia nº 24), quando ocorrerem alterações exclusivas de HMP, ou seja, alterações menores (sem asterisco) descritas na IN nº 65/2020; e
- 4- 11351 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD: para processos que estejam no formato CTD Anvisa (Guia nº 24), para os casos quando não ocorrerem alterações exclusivas de HMP.

3.1.9. Como deve ser feita a atualização do CTD para as alterações pós-registro categorizadas como menores que são de implementação imediata?

Para estes casos, as seções do CTD devem ser atualizadas na próxima submissão de uma alteração “Maior” ou “Moderada” que contemplem as mesmas seções modificadas pelas alterações menores. Solicitamos que as empresas destaquem no documento (seções do CTD) as atualizações decorrentes das alterações menores, por exemplo, usando uma cor de fonte diferente. Além disso, na justificativa da petição (classificada como “Moderada” ou “Maior”) deve ser informado qual(is) alteração(ões) menor(es) foi(ram) implementada(s) anteriormente.

3.1.10. Será permitido que outras alterações pós-registro, além da atualização de cepas da vacina de influenza, sejam categorizadas como menores, com base no conceito do protocolo presente no Guia da OMS (protocolo de comparabilidade)?

Não, inicialmente apenas a atualização de cepas da vacina de influenza será passível de categorização menor com base na aprovação prévia de protocolo.

3.1.11. Há assuntos de petição distintos para a alteração de informações de bula dos comparadores e do bioequivalente?

A RDC nº 413/2020 traz em seu art. 34 que as alterações de texto de bula de produtos bioequivalentes que envolvam exclusivamente a atualização de dados já aprovados para o produto de referência podem ser objeto de notificação conforme o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 60/2012, desde que não sejam referentes à alteração/inclusão de indicação, alteração/inclusão de posologia e ampliação de uso. Além disso, o art. 35 traz que, caso informações de segurança sejam adicionadas ao texto de bula do produto biológico comparador ou de referência após a aprovação do bioequivalente, o texto de bula do bioequivalente deve incorporar as alterações feitas no produto comparador, o que também pode ser feito via notificação.

Por outro lado, conforme art. 32 da RDC nº 413/2020, as alterações pós-registro referentes ao uso clínico do produto biológico comparador ou de referência após a aprovação do bioequivalente não são automaticamente concedidas para o bioequivalente. Porém, neste caso, a alteração deve ser peticionada conforme assunto específico da IN nº 65/2020 (79. Alteração de eficácia e segurança de bioequivalente com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou de referência), e é passível de aprovação mediante avaliação pela Anvisa do racional técnico para extrapolação dos dados do produto de referência.

3.1.12. No §4º do art. 22 da RDC nº 413/2020 é informado que se deve apresentar a avaliação do efeito aditivo de mudanças individuais simultâneas no que se refere ao potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do produto e apresentar as provas adicionais, quando necessário. Como deve ser avaliado este efeito aditivo?

Não há um requerimento específico para a avaliação deste efeito aditivo, mas espera-se que pelo menos uma análise de risco referente à soma das múltiplas alterações realizadas seja apresentada, a partir da qual a empresa determinará se o impacto final seria menor, moderado ou maior sobre a qualidade, eficácia e segurança do produto.

3.1.13. Para as alterações pós-registro de qualidade, é possível apresentar o protocolo do pedido de CBPF na petição inicial?

Sim, as empresas podem apresentar a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para emissão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa no momento da submissão da petição pós-registro. Nesse caso, no entanto, o(s) CBPF(s) deve(m) estar vigente(s) no momento da finalização da análise pela área técnica. É importante que a empresa observe os tempos regulatórios e se planeje adequadamente para a submissão das petições, para que todos os documentos exigidos estejam disponíveis quando da conclusão da análise técnica.

3.1.14. Há prazo definido para a implementação de uma alteração depois que ocorrer o deferimento?

Não, a RDC nº 413/2020 não estabelece um prazo para a implementação de uma alteração depois que ocorrer o deferimento, contudo as empresas devem informar no formulário de mudança do HMP a data da implementação das alterações.

3.1.15. Como devem ser reportadas as alterações na validação de transporte?

A RDC nº 413/2020 não solicita documentos de validação de transporte, mesmo para alterações que envolvam procedimentos de transporte, como inclusão de um local de fabricação. Considera-se que este tema está ligado às boas práticas de fabricação e não configura um pós-registro propriamente dito. Contudo, a documentação da validação de transporte continua sendo um requerimento para o registro de produtos biológicos, conforme RDC nº 55/2010. Dessa forma, as alterações na validação do transporte, bem como sua documentação correspondente, devem ser incluídas no HMP. Para orientações quanto à qualificação do transporte de produtos biológicos, sugerimos consulta ao GUIA PARA A QUALIFICAÇÃO DE TRANSPORTE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS – Anvisa - 2017.

3.1.16. Para as alterações de qualidade deve(m) ser apresentado(s) o(s) CBPF emitido(s) pela Anvisa para toda a cadeia produtiva?

Não, de acordo com art. 12 da RDC nº 413/2020, para as alterações pós-registro de qualidade, deve ser apresentado o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) do local de fabricação relacionado à alteração, conforme especificado na IN nº 65/2020. Além disso, o CBPF deverá estar vigente no momento da conclusão da análise.

3.1.17. Uma atualização da especificação da substância ativa ou do produto terminado, por exemplo, implica em peticionamento simultâneo de atualização do protocolo de estabilidade?

Não, de forma geral, apenas uma alteração substancial no protocolo de estabilidade pós-registro ou compromisso de estabilidade, como exclusão de um teste, substituição de um procedimento analítico ou alteração na temperatura de armazenamento, requer um peticionamento simultâneo de atualização do protocolo de estabilidade, por tratar-se de uma alteração moderada. Contudo, caso as alterações menores do protocolo de estabilidade, conforme descrito na IN nº 65/2020, estejam associadas a outras alterações pós-registro classificadas como moderadas ou maiores, a documentação deve compor a submissão e a implementação só pode ocorrer após aprovação da Anvisa, conforme § 2º do art. 22 e § 2º art. 16 da RDC nº 413/2020.

3.1.18. As petições de alteração de protocolo de estabilidade se aplicam à estabilidade de acompanhamento?

Não, os protocolos de estabilidade de acompanhamento não requerem peticionamento dos assuntos descritos na IN nº 65/2020.

3.1.19. Quais são as alterações menores que necessitam de protocolo individual?

Dez alterações previstas na IN nº 65/2020, embora sejam de implementação imediata, necessitam de protocolo individual e apresentação da documentação conforme a referida IN. Além disso, envolvem o pagamento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária.

1. Alteração de instalação de fabricação da substância ativa, envolvendo:
 - b. Exclusão de uma instalação de fabricação da substância ativa ou qualquer intermediário da substância ativa (mediante atendimento da condição 4)
37. Alteração do diluente, compreendendo:
 - b. Substituição ou inclusão de fornecedor do diluente
 - c. Exclusão de fornecedor do diluente

f. Exclusão de diluente

41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado, como:

- a. Substituição ou inclusão de uma instalação de fabricação do produto terminado (incluindo formulação e/ou envase e embalagem primária);
- b. Substituição ou inclusão de uma instalação de fabricação do produto em sua embalagem secundária, incluindo embalagem secundária funcional (mediante atendimento das condições 2 e 3);
- c. Exclusão de uma instalação de fabricação do produto terminado na embalagem primária ou secundária (mediante atendimento da condição 4).

70. Alteração do prazo de validade do produto terminado, envolvendo:

- b. Redução (inclui redução do prazo de validade do produto terminado em sua embalagem comercial, do tempo de armazenamento após aberto, após reconstituição ou diluição) (mediante atendimento da condição 1)

73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído, envolvendo:

- b. Inclusão de uma advertência (por exemplo, “Não Congelar”)

74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal (mediante atendimento das condições 1 e 2)

3.1.20. Quais alterações pós-registro são consideradas sem impacto?

Essas alterações devem estar em conformidade com os requisitos de BPF aplicáveis e sua documentação deve estar disponível para revisão durante as inspeções. Exemplos de tais alterações incluem, mas não estão limitados a:

- Correções de erros ortográficos e alterações editoriais feitas em documentos (como resumos de validação e/ou relatórios, procedimentos analíticos, procedimentos operacionais padrão ou resumos de documentação de produção para maior clareza) que não têm impacto na qualidade, segurança e eficácia do produto;
- Substituição de equipamento por equipamento idêntico;
- Alteração nas especificações de uma matéria-prima compendial, um excipiente compendial ou um componente de fechamento de recipiente compendial para cumprir um padrão farmacopeico ou monografia farmacopeica atualizada;
- Transferência de testes de controle de qualidade para uma instalação diferente dentro de um local de fabricação que possui CBPF válido emitido pela Anvisa;
- Transferência de testes nos excipientes para uma instalação diferente dentro de um local que já possui CBPF válido emitido pela Anvisa;
- Transferência de testes dos controles em processo para uma unidade que já possui CBPF válido emitido pela Anvisa;
- Alteração nos controles em processo realizados em etapas não críticas de fabricação;
- Inclusão de uma nova instalação de armazenamento para matérias-primas, bancos de células mestre e de trabalho e substância ativa em local que já possui CBPF válido emitido pela Anvisa, quando aplicável;
- Instalação de equipamentos não relacionados ao processo ou salas para melhorar as instalações, como salas de refrigeradores ou freezers;
- Adição de ponto(s) temporal(ais) no protocolo de estabilidade pós-registro;

- Exclusão de ponto(s) temporal(ais) do protocolo de estabilidade pós-registro além do prazo de validade aprovado.

3.1.21. Qual a diferença entre “mudança pós-registro” e “alteração pós-registro”?

Não há diferença entre “mudança pós-registro” e “alteração pós-registro”, na RDC nº 413/2020 e na IN nº 65/2020 optou-se por utilizar a palavra “alteração” por considerá-la mais usual. Para evitar problemas de interpretação, a definição de “alteração pós-registro” ganhou uma nova redação para melhorar o entendimento:

- alteração pós-registro: mudança no registro de um produto já concedido pela Anvisa, realizada pelo seu detentor, que inclui, entre outras, composição, processo de fabricação, controles de qualidade, métodos analíticos, equipamentos, instalações ou informações de bula e/ou rotulagem;

3.1.22. A aplicação dos Guias citados na RDC nº 413/2020 e na IN nº 65/2020 é mandatória?

Não, por definição os Guias são orientativos, contudo, representam o entendimento técnico da Agência sobre determinado assunto e espera-se que as empresas sigam esses guias. Em caso de abordagens diferentes, estas devem ser tecnicamente justificadas. Tais justificativas serão analisadas e, se não aceitas, podem levar ao indeferimento da petição.

3.1.23. Haverá prazos diferentes para análise de alterações moderadas e maiores de qualidade, como sugerido no Guia da OMS?

Não, o prazo para análise de qualquer alteração pós-registro já está regulamentado pela Lei nº 13.411/2016, e não prevê distinção de prazos, a não ser para as prioridades. Contudo, optou-se por manter a classificação das alterações de qualidade, conforme Guia da OMS, pois é baseada no risco, sendo relevante tanto do ponto de vista administrativo quanto técnico, com implicações na distribuição das petições entre os técnicos da área, e em alguns casos, na documentação a ser apresentada.

3.1.24. O art. 19 da RDC nº 413/2020 diz que, caso alguma das condições descritas para uma determinada alteração não seja atendida, a mudança será automaticamente classificada no próximo nível de alteração. O que isso quer dizer?

Isso quer dizer que uma alteração menor passa a ser moderada e que uma moderada passa a ser maior, mesmo que não esteja classificada dessa forma na IN nº 65/2020. Além disso, no caso das alterações menores, significa que elas deixam de ser de implementação imediata, portanto, deverão ser peticionadas e aprovadas pela Anvisa antes da implementação. Todos os assuntos de petição (com as classificações possíveis) estarão disponíveis, mesmo que a descrição da classificação e a documentação não conste na IN nº 65/2020. Para estes casos, a área deve ser consultada via SAT sobre a documentação a ser apresentada.

3.1.25. A RDC nº 413/2020 faz alguma previsão quanto às alterações paralelas e/ou concomitantes?

Sim, no entanto optou-se por não usar os termos “paralelas” ou “concomitantes”. Para alterações relacionadas que acontecem de forma paralela adotamos o termo simultâneas. No art. 22 da RDC nº 413/2020 é estabelecido que:

Art. 22. Nos casos de alterações simultâneas de qualidade moderadas e maiores de um dado produto, a empresa deverá peticionar cada alteração individualmente.

§ 1º Poderá ser apresentada documentação única que contemple todas as provas relativas a cada um dos assuntos de petição, suprimindo documentação repetida.

§ 2º Alterações menores de qualidade associadas a alterações moderadas ou maiores devem compor a submissão relacionada a estas petições.

§ 3º A descrição das alterações simultâneas e sua correlação devem constar na justificativa a que se refere o inciso V do artigo 3º desta Resolução.

Existem 2 exceções quanto ao art. 22, especificamente para os assuntos 32 (Alteração no prazo de validade da substância ativa ou de um intermediário armazenado) e 70 (70. Alteração do prazo de validade do produto terminado), que não requerem peticionamento simultâneo de alteração de protocolo de estabilidade, conforme notas da IN nº 65/2020.

Adicionalmente, é importante destacar que as alterações menores simultâneas deixam de ser de implementação imediata podendo ser implementadas somente após a aprovação da(s) alteração(ões) moderada(s) ou maior(eres) associada(s).

Com relação às alterações simultâneas de eficácia e segurança, aplicam-se os seguintes artigos da RDC nº 413/2020:

Art. 30. Alterações de eficácia e segurança com alteração simultânea de qualidade exigem a submissão de petição para cada uma das alterações, conforme Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Art. 31. Alterações de eficácia e segurança referentes à alteração de indicação terapêutica, coadministração com medicamento biológico ou sintético e ampliação de uso permitem alterações simultâneas de posologia e/ou via de administração, sem necessidade de petições adicionais, desde que baseadas em um único conjunto de dados.

3.1.26. Há possibilidade de assinatura de Termo de Compromisso para as provas de qualidade?

Não, os casos em que se permite assinatura de Termo de Compromisso para apresentação de dados *a posteriori* restringem-se a alterações específicas de eficácia e segurança, conforme descrito na RDC nº 413/2020. Os casos em que são aceitáveis apresentação de dados parciais de qualidade estão descritos na IN nº 65/2020 e se resumem basicamente à apresentação de dados parciais de estabilidade, além de abordagens de matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala, uso de menos de três lotes e/ou dados de lotes representativos cientificamente justificados. A IN nº 65/2020 estabelece os dados mínimos de qualidade a serem considerados para as alterações pós-registro e para estas situações não se aplica assinatura de Termo de Compromisso.

3.1.27. Os dados que subsidiam alterações menores devem ser apresentados no HMP?

Não, a notificação via HMP, referente às alterações menores de implementação imediata ocorridas a partir da vigência da RDC nº 413/2020, não requer a apresentação dos documentos indicados na IN nº 65/2020. Contudo, os dados devem estar disponíveis em caso de solicitação da Anvisa ou durante inspeções.

3.1.28. Por que a RDC nº 413/2020 não incluiu assuntos de alterações do granel?

Esclarecemos que alterações pós-registro envolvendo o granel também estão no escopo da RDC nº 413/2020 e IN nº 65/2020. O art. 4º da IN nº 65/2020 estabelece que as alterações de qualidade referentes à substância ativa e ao produto terminado descritas no Anexo I também se aplicam aos seus intermediários, o que por definição inclui o granel.

3.1.29. No parágrafo único do art. 28 da RDC nº 413/2020 é informado que previamente a uma solicitação de alteração de eficácia e segurança e, eventualmente, de qualidade, as empresas devem entrar em contato com a área competente, para consulta sobre aceitabilidade dos dados, caso o pacote de dados clínicos não se baseie em um desenvolvimento clínico tradicional. Que tipos de estudo se enquadrariam em um desenvolvimento clínico não tradicional?

Um desenvolvimento clínico não tradicional poderia incluir, mas não se limitar a, ausência de estudos de fase 3 para a indicação terapêutica pretendida, dados de estudos clínicos adaptativos, uso de modelagem farmacocinética em vez de apresentação de dados de estudos clínicos, dados de *real world evidence*, dados de literatura, estudos epidemiológicos, estudos de PK e/ou PD (estudos de ponte).

3.1.30. A IN nº 65/2020 solicita para vários tipos de alteração a descrição dos lotes. O que de fato deve ser informado na descrição dos lotes para bancos de células/semente, substância ativa, intermediários e produto terminado?

Além da identificação dos lotes (ex. número ou código) devem ser fornecidas informações como local e data de fabricação, tamanho do lote e tipo de recipiente de armazenamento. Com relação ao resultado dos testes, deve ser fornecido um resumo tabulado das análises dos lotes, com representação gráfica, quando apropriado. Estes documentos referem-se as seguintes seções do Guia CDT-Anvisa: 3.2.S.4.4 no caso de bancos de células/semente e/ou substância ativa e 3.2.P.5.4 para produto terminado.

3.1.31. Para algumas alterações pós-registro são exigidos os resultados de validação de processo. Para estes casos, o que se espera que seja apresentado?

Devem ser apresentados os dados referentes às seções 3.2.S.2.5 ou 3.2.P.3.5 do CTD-Anvisa, com informações suficientes sobre estudos de validação e de avaliação para demonstrar que o processo de fabricação (incluindo etapas de reprocessamento) é adequado para a finalidade proposta e para fundamentar a seleção de controles críticos do processo (parâmetros operacionais e testes em processo) e seus limites para etapas críticas de fabricação (e.g., cultura celular, colheita, purificação, esterilização, processamento, envase asséptico).

O plano de realização do estudo deve ser descrito e os achados, análises e conclusões do(s) estudo(s) executado(s) devem ser fornecidos. Os métodos analíticos e a validação correspondente devem ser referenciados ou fornecidos como parte da justificativa para a seleção de controles críticos do processo e dos critérios de aceitação.

Para as etapas de fabricação destinadas a remover ou inativar contaminantes virais, as informações de estudos de avaliação devem ser fornecidas em 3.2.A.2.

3.1.32. Para várias alterações pede-se uma comparação dos dados de liberação e/ou estabilidade para, pelo menos, três lotes consecutivos fabricados em escala

comercial da substância ativa, dos intermediários ou do produto terminado pré e pós-alteração, conforme aplicável. Como deve ser realizada esta comparação?

Orienta-se que seja utilizado o maior número possível de lotes pré-alteração para dar robustez às análises de comparabilidade, sendo admitido o uso de lotes históricos.

3.1.33. Com as mudanças na atualização de cepas de vacinas influenza propostas na RDC nº 413/2020 e na IN nº 65/2020, como deve ser feita a atualização para a temporada de 2021? Quando e como apresentar o protocolo de atualização de cepas? Se a alteração atender os requisitos para classificação como menor, será necessária a apresentação dos documentos mesmo sendo de implementação imediata? Quando a petição de atualização de cepas classificada como menor deve ser peticionada?

Com relação à alteração de atualização de cepas da vacina influenza para a temporada de 2021, a GPBIO vislumbra as seguintes possibilidades:

- Peticionamento até o final de 2020, seguindo a RDC nº 49/2011; ou
- Peticionamento a partir de 04 janeiro de 2021, seguindo a nova regulamentação.

No caso de peticionamento pela RDC nº 413/2020, como o tempo para análise do protocolo será muito curto, a condição para ser considerada uma alteração menor não será atendida (aprovação prévia de protocolo). Dessa forma, **para as vacinas da campanha de 2021, a atualização de cepas, ainda não será passível de implementação imediata.**

A partir da vigência da RDC nº 413/2020, ou seja, a partir de 04 de janeiro de 2021, as empresas podem apresentar o protocolo de atualização de cepa por meio de aditamento ao registro, informando o expediente para a GPBIO por meio do e-mail produtos.biologicos@anvisa.gov.br.

Sobre o protocolo de atualização de cepas, a GPBIO entende que cada empresa pode estabelecer seu próprio protocolo, desde que os requerimentos da nova regulamentação sejam cumpridos.

Com relação aos dados para a atualização de cepas, a documentação deve estar completa para aprovação, seja pela RDC nº 49/2011 ou pela RDC nº 413/2020.

Conforme Guia de Submissão de Bulas, a data de aprovação a constar na bula deve ser a data da petição de atualização de cepas, contudo no caso de alterações classificadas como menores, orienta-se inserir na bula a data de publicação da Resolução (RE) de recomendação das cepas influenza pela Anvisa.

No caso de vacinas a serem utilizadas a partir de 2022, para as empresas que já tiverem o protocolo de atualização de cepas aprovado, a implementação será imediata, devendo, no entanto, toda a documentação ser peticionada.

A petição de atualização de cepas classificada como menor deve ser peticionada antes da importação do produto para utilização na campanha.

3.1.34. O assunto “12d. Substituição de equipamento que entra em contato com o produto por equipamento equivalente (mesmo princípio de operação e material em contato com o produto)” pode ser aplicado para inclusão de equipamento?

Sim, o assunto 12d também pode ser utilizado para inclusão de equipamento, seguindo as mesmas condições, classificação e documentos. O mesmo entendimento se aplica aos assuntos 12a, 12b e 12c que podem ser utilizados tanto para inclusão, como para substituição de equipamentos.

3.1.35. Qual a diferença entre os assuntos “19b. Alteração de uma monografia interna para uma monografia farmacopeica ou de uma monografia farmacopeica para uma monografia farmacopeica diferente” e “22e. Alteração de um procedimento analítico interno para um método analítico farmacopeico de um compêndio oficial reconhecido pela Anvisa”?

O assunto 19b é mais amplo e engloba toda a monografia da substância ativa e não apenas um teste específico ou sua especificação. Por outro lado, o assunto 22e é mais restrito e refere-se a uma alteração em apenas um procedimento analítico específico.

Por exemplo, uma empresa detentora de registro de insulina glargina que deseje adequar o seu produto à monografia da Farmacopeia Europeia para insulina glargina, deve solicitar o assunto 19b.

O mesmo entendimento vale para os assuntos de produto terminado e diluente, 55b e 58e e 45e e 46, respectivamente.

3.1.36. O art. 21 da RDC nº 413/2020 estabelece que, para alterações não especificamente descritas na IN nº 65/2020, o fabricante deve realizar uma análise de risco que leve em consideração a complexidade do produto, de seu processo de fabricação e da alteração proposta, bem como a população-alvo, para determinar o potencial impacto da alteração na qualidade, segurança e eficácia do produto e entrar em contato com a Anvisa, a fim de estabelecer o assunto de petição e categoria apropriados. Nestes casos, qual deve ser o canal de comunicação com a GPBIO?

A GPBIO informa que nestes casos pode ser enviado um SAT à área com o questionamento.

3.1.37. O art. 19 da RDC nº 413/2020 estabelece que, caso alguma das condições descritas para uma determinada alteração não seja atendida, a mudança será automaticamente classificada no próximo nível de alteração, ou seja, menor passa a ser moderada e moderada passa a ser maior. Se a alteração no próximo nível não estiver disponível na IN, como a empresa deve proceder com relação ao assunto de peticionamento e aos documentos?

Nestes casos, a GPBIO esclarece que todas as classificações possíveis dos assuntos, ainda que não estejam na IN estarão disponíveis para peticionamento. Quanto aos documentos, a empresa poderá enviar um SAT à área com o questionamento.

3.1.38. O assunto “41a. alteração de instalação de fabricação do produto terminado, como substituição ou inclusão de uma instalação de fabricação do produto terminado (incluindo formulação e/ou envase e embalagem primária” da IN nº 65/2020 pode ser classificado como menor quando as condições 1-3 são atendidas. No entanto, embora essa alteração possa implicar em atualização de informações cadastrais, este assunto de petição não está identificado com o asterisco (*) na redação do Anexo I. Como as empresas devem proceder para atualizar a informação junto à Anvisa?

De fato, a alteração 41a quando classificada como menor é de implementação imediata, mas exige a atualização cadastral caso seja um local aprovado para formulação e/ou envase de produtos biológicos para o mesmo detentor de registro, mas não conste como local para o produto em questão. Dessa forma, este assunto será incluído na lista de petições passíveis de peticionamento e estará disponível para protocolo assim que a

nova regulamentação de pós-registro de produtos biológicos entrar em vigor. O assunto também poderá ser exclusivo de HMP, para os casos nos quais a atualização cadastral não se faz necessária (linha/sala num local que já consta como fabricante). Cabe à empresa selecionar a forma adequada de informar à Anvisa.

3.1.39. Para diversas alterações pós-registro descritas na IN nº 65/2020 é admitida a apresentação de dados parciais de estabilidade (ex. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para pelo menos três lotes de substância ativa produzidos em escala comercial com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por no mínimo 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também devem ser fornecidos.), para estes casos o prazo de validade será reduzido?

Não, o prazo de validade será mantido conforme aprovado no registro, sem necessidade de redução por conta da apresentação de dados parciais, com o compromisso de apresentação do estudo de estabilidade concluído no HMP, conforme inciso III do art. 39 da RDC nº 413/2020. No entanto, para algumas alterações pós-registro descritas na IN nº 65/2020, é necessária a apresentação de dados completos de estabilidade de longa duração para pelo menos 3 lotes:

32. Alteração no prazo de validade da substância ativa ou de um intermediário armazenado

70. Alteração do prazo de validade do produto terminado

71. Alteração do prazo de validade do diluente

3.1.40. O art. 4º da RDC nº 413/2020 informa uma lista de documentos administrativos a serem apresentados para alterações de pós-registro. Todos estes documentos devem ser sempre apresentados, independentemente do tipo de alteração?

Não, estes documentos se aplicam às alterações de qualidade menores que exigem peticionamento, às alterações de qualidade moderadas e maiores, às alterações de eficácia e segurança e texto de bula e às alterações administrativas. As alterações menores devem apenas ser informadas no HMP (ver pergunta 3.1.8) e não exigem apresentação dos documentos listados no art. 4º. Não há necessidade de apresentação de declaração justificando a não apresentação de um dos documentos da lista, caso a condição de “não aplicável” ou “quando for o caso” for atendida.

3.1.41. Para petições eletrônicas é necessária a apresentação do índice de documentos conforme inciso II do art. 4º da RDC nº 413/2020?

Sim, neste caso o índice deve conter a identificação de cada um dos arquivos protocolados.

3.1.42. A minuta do parecer de pós-registro pode ser incluída na petição de pós-registro, não sendo necessário o aditamento conforme §2º do art. 4º da RDC nº 413/2020?

Sim, caso o parecer seja incluído na petição de pós-registro não há necessidade de aditamento (em até 10 dias após o protocolo). O documento deve ser apresentado na seção 1.4 do CTD.

3.1.43. Em que consiste o documento “Minuta do parecer de pós-registro” e qual sua função no processo de pós-registro?

Para todos os pós-registros que demandam análise e aprovação da Anvisa antes da implementação, a área técnica emite um parecer que é anexado ao dossiê de registro. Este parecer contém algumas informações sobre a alteração como descrição, justificativa, lista de documentos exigidos e apresentados, resumos dos dados apresentados, análise dos dados apresentados, análise de benefício-risco e conclusão. Ao solicitar que as empresas apresentem uma minuta deste parecer, a GPBIO espera reduzir o tempo gasto com a elaboração deste documento e assim dar mais agilidade às análises de alterações pós-registro. O modelo de parecer pós-registro está disponível [aqui](#).

3.1.44. Há alterações para as quais as empresas estão dispensadas da apresentação da “Minuta do parecer de pós-registro”?

Sim, para as petições administrativas o parecer não é exigido, conforme § 1º do art. 4º da RDC nº 413/2020. Além disso, as alterações menores com asterisco (*) e as exclusivas de HMP também ficam dispensadas da apresentação do parecer.

3.1.45. O Art. 8º da RDC nº 413/2020 informa que “após o registro, o biossimilar é considerado independente do produto biológico comparador ou de referência em relação às alterações pós-registro.” O que isso quer dizer?

Isto quer dizer que após o registro, ao efetuar alterações pós-registro, o biossimilar não precisa necessariamente incluir na documentação uma nova comparabilidade analítica com o produto comparador (ou de referência), como exigido para o registro. Contudo, dada a natureza dos biossimilares, algumas alterações pós-registro podem ficar atreladas à molécula e não especificamente ao produto. Por exemplo, caso informações de segurança sejam adicionadas ao texto de bula do produto biológico comparador (ou de referência) após a aprovação do biossimilar, o texto de bula do biossimilar deve incorporar as alterações feitas no produto comparador, conforme art. 35 da RDC nº 413/2020. Este tipo de inclusão de informação pode ser feito por notificação de alteração de texto de bula, tanto para o biossimilar quanto para o comparador, de acordo com a RDC nº 60/2012. Além disso, as alterações de texto de bula de produtos biossimilares que envolvam exclusivamente a atualização de dados já aprovados para o produto de referência também podem ser objeto de notificação, desde que não sejam referentes à alteração/inclusão de indicação, alteração/inclusão de posologia e ampliação de uso, conforme art. 34 da RDC nº 413/2020. Para estas situações, também considerando a natureza destes produtos, foram criados assuntos pós-registro exclusivos na IN nº 65/2020, que permitem a aplicação de um racional técnico para extrapolação dos dados do produto de referência, ao invés de desenvolvimento clínico completo.

3.1.46. As empresas podem propor a apresentação de dados parciais acompanhados de Termo de Compromisso para situações diversas daquelas previstas no art. 36 da RDC nº 413/2020 “Pode ser admitida a apresentação de dados de estudos clínicos confirmatórios posteriormente à concessão da alteração pós-registro, por meio de anuência de Termo de Compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante para alterações relacionadas à ampliação de uso, nova indicação terapêutica e coadministração com medicamento biológico ou sintético, no caso de produto biológico utilizado no tratamento ou prevenção de

doenças graves e/ou de alta mortalidade, desde que seja demonstrada eficácia terapêutica ou preventiva significativa, por meio de estudos relevantes conduzidos conforme guias ICH, e/ou não exista outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença” para a aprovação de um pós-registro? Não, apenas para os casos especificados acima a empresa poderá apresentar dados parciais e ter o pós-registro aprovado mediante assinatura de Termo de Compromisso. Contudo, existe a possibilidade de a Anvisa solicitar informações ou documentos adicionais ou definir condições não descritas na IN nº 65/2020, caso se verifique situação que dê ensejo a avaliações complementares. Nestes casos, a própria Anvisa poderá solicitar que seja firmado Termo de Compromisso para apresentação de dados adicionais após a aprovação da alteração pós-registro, conforme art. 10 da RDC nº 413/2020.

3.1.47. Como a GPBIO espera receber provas firmadas no Termo de Compromisso?

Provas adicionais firmadas no Termo de Compromisso devem ser apresentadas pelo peticionamento do assunto 11339 - ADITAMENTO - Cumprimento do Termo de Compromisso. Os expedientes destes aditamentos devem ser informados à GPBIO pelo e-mail: produtos.biologicos@anvisa.gov.br.

3.1.48. As empresas precisam ter CBPF vigente para implementação das alterações menores?

Sim, para implementar as alterações menores as empresas devem possuir CBPF válido emitido pela Anvisa para o local de fabricação relacionado à alteração, conforme IN nº 65/2020 e art. 12 da RDC nº 413/2020.

3.1.49. Para as alterações menores que impliquem em atualizações de informações cadastrais, é necessário notificar a Anvisa e apresentar a documentação conforme IN nº 65/2020. É necessário reapresentar estes documentos no HMP?

Não, conforme respondido na pergunta [3.1.28](#) e em concordância com art. 40 da RDC nº 413/2020, não há necessidade de apresentação dos documentos no HMP.

3.1.50. As empresas devem apresentar as provas do cumprimento das condições conforme descritas na IN nº 65/2020 ou basta a declaração do detentor do registro de que as condições para a classificação da alteração pós-registro foram atendidas, no caso das alterações de qualidade conforme inciso V do art. 4º da RDC nº 413/2020?

Para o peticionamento, basta a declaração do detentor do registro de que as condições para a classificação da alteração pós-registro foram atendidas. Contudo, a qualquer tempo, a Anvisa poderá solicitar documentos adicionais para fins de comprovação do atendimento das condições.

3.1.51. O art. 19 da RDC nº 413/2020 estabelece que, caso alguma das condições descritas para uma determinada alteração não seja atendida, a mudança será automaticamente classificada no próximo nível de alteração. Como será feita a classificação para o próximo nível de alteração? A empresa será notificada via

exigência que deve apresentar os documentos adicionais? Será necessário realizar uma nova submissão e novo pagamento de taxa?

Caso a GPBIO identifique que alguma condição não foi atendida, a empresa será devidamente informada por meio de exigência sobre a necessidade de reclassificação e receberá as instruções sobre os procedimentos e documentos a serem apresentados.

3.1.52. No § 3º do art. 22 da RDC nº 413/2020 é informado que a descrição das alterações simultâneas e sua correlação devem constar na justificativa a que se refere o inciso V do artigo 3º da RDC nº 413/2020. Esta referência está correta?

Não, houve um erro de redação, a referência correta é o inciso VI do art. 4º da RDC nº 413/2020, ou seja, que a descrição das alterações simultâneas e sua correlação seja informada na justificativa do requerimento, de acordo com o modelo constante do Anexo da RDC.

3.1.53. De acordo com art. 33 da RDC nº 413/2020 as notificações de inclusões de informações urgentes de segurança devem ser comunicadas à área de registro por meio dos canais institucionais. Quais informações de segurança são consideradas urgentes e devem ser comunicadas à área de registro à ANVISA?

De acordo com o § 1º do art. 16 da RDC nº 47/2009, todas as inclusões de informações de segurança na bula devem ser feitas por notificação. Contudo, orienta-se que a área de registro seja comunicada em caso de inclusão de informações com impacto significativo para os pacientes, por exemplo, inclusão de eventos adversos graves, alertas sobre o uso em uma população específica.

3.1.54. No inciso II do art. 39 é solicitada a última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade (liberação e estabilidade) da substância ativa e do produto terminado, conforme aprovado. Quais documentos a empresa deve apresentar no HMP para atender a este requerimento?

A empresa pode apresentar as seções 3.2.S.4.1 e 3.2.P.5.1 do CTD ou documentos equivalentes. Não há necessidade de apresentação dos certificados de análise dos lotes.

3.1.55. O art. 40 da RDC nº 413/2020 possui a seguinte redação: “A notificação via HMP não requer a apresentação dos documentos indicados na Instrução Normativa - IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.”, entretanto o art. 5º da IN 65/2020 e o § 5º do art. 16 da RDC 413/2020 preveem: “Alterações menores de qualidade que impliquem em atualização de informações cadastrais devem ser imediatamente notificadas à Anvisa por meio de petição de alteração menor de qualidade, além da notificação via Histórico de Mudanças do Produto (HMP), e devem incluir os documentos indicados na Instrução Normativa”. As alterações menores de qualidade que impliquem em atualização de informações cadastrais exigem apresentação de documentos no HMP?

Não, os documentos indicados na IN nº 65/2020 não devem ser apresentados no HMP. Contudo, as alterações menores de qualidade que impliquem em atualização de informações cadastrais deverão ser peticionadas (fora do HMP) e para estes casos os documentos indicados na referida IN devem ser protocolados. As alterações menores

de qualidade que exigem peticionamento estão identificadas na resposta à pergunta 3.1.19.

3.1.56. A GPBIO pretende fazer uma correlação entre os documentos solicitados na IN nº 65/2020 com as seções do CTD do Guia nº 42 da Anvisa?

Sim, a GPBIO irá publicar uma versão da IN nº 65/2020 com a identificação da(s) seção(ões) do CTD (Guia nº 24 Anvisa) para cada documento solicitado na IN, conforme aplicável.

3.1.57. Algumas categorias de determinadas alterações pós-registro de qualidade não constam na IN nº 65/2020. Como a GPBIO espera que as empresas protocolarem estas alterações?

Considerando o grande número de alterações de qualidade descritas na IN nº 65/2020, a GPBIO optou por criar assuntos mais genéricos e, valendo-se dos princípios da RDC nº 413/2020, irá disponibilizar todas as categorias possíveis e passíveis de peticionamento, ainda que não descritas explicitamente na referida IN. Seguem abaixo alguns exemplos:

- 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior
- 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Moderada
- 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)

Para os casos em que a categoria não estiver descrita na IN, a empresa deverá entrar em contato com a GPBIO por SAT para esclarecimentos quanto à documentação exigida.

Na justificativa da petição, a empresa deve identificar a alteração exatamente como consta na IN. Por exemplo, se a empresa protocolou o assunto “1. Alteração de instalação de fabricação da substância ativa – Moderada”, na justificativa deve ser especificado: “1a. Substituição ou inclusão de uma instalação de fabricação da substância ativa ou qualquer intermediário da substância ativa – moderada”. Esta descrição detalhada é fundamental para a Anvisa verificar o atendimento das condições e dos documentos exigidos.

Para as alterações de eficácia e segurança, textos de bula e administrativas, todos os assuntos descritos na IN estarão disponíveis para peticionamento, por exemplo:

- 75a. Inclusão ou substituição da via de administração
- 75b. Exclusão da via de administração
- 76. Alteração de posologia
- 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica
- 77b. Exclusão de indicação terapêutica
- 77c. Ampliação de uso
- 77d. Restrição de Uso
- 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético
- 79. Alteração de eficácia e segurança de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou de referência
- 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança
- 81. Exclusão de restrição de uso hospitalar
- 82. Alteração de instruções de uso, preparo e administração
- 83. Alteração do nome comercial
- 84. Cancelamento de registro de apresentação
- 85. Cancelamento de registro

3.1.58. De acordo a definição presente no inciso XIX do art. 2º da IN nº 65/2020 “embalagem primária: componente da embalagem que entra ou pode vir a entrar em contato direto com a forma farmacêutica do produto (por exemplo, frasco, seringa preenchida) ou componentes que contribuem para a integridade do recipiente ou de seu sistema de fechamento para um produto estéril”. Quais seriam os casos considerados como “embalagem primária” que “poderiam vir” a entrar em contato direto com o produto? Alteração de acessório (por exemplo, agulha para injeção, seringa dosadora), é considerada alteração de embalagem primária?

Sim, uma agulha é um componente que pode vir a entrar em contato com o produto, assim como uma seringa. Em ambos os casos estes componentes são considerados embalagem primária e, em caso de alteração, fica configurada uma alteração de embalagem primária.

3.1.59. Nas seções de documentos das tabelas de assuntos de pós-registro da IN nº 65/2020, para vários tipos de alteração são solicitados dados de estabilidade pré e pós-alteração para pelo menos três lotes de substância ativa ou produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas e armazenados em condições de longo prazo e acelerada e/ou estresse. A empresa pode apresentar o racional justificando a não apresentação de dados de estabilidade acelerada?

Não, os estudos de estabilidade acelerada e/ou de estresse são um requerimento indispensável para as alterações pós-registro de produtos biológicos. As flexibilizações possíveis com relação a esse tipo de avaliação estão previstas na norma.

3.1.60. Nas seções de documentos das tabelas de assuntos de pós-registro da IN nº 65/2020, para vários tipos de alteração informa-se sobre a possibilidade de admissão de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses, uso de matrização e agrupamento, uso de lotes de menor escala, uso de menos de três lotes e/ou dados de lotes representativos, ou lotes não fabricados consecutivamente. Em quais situações estes dados serão aceitos?

A GPBIO orienta as empresas a apresentarem dados completos, ou seja, estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses, para pelo menos 3 lotes consecutivos. Estratégias de desenho reduzido (matrização e agrupamento) e uso de lotes representativos serão avaliadas, mas já constam da RDC nº 412/2020 e guias ICH as possibilidades de uso dessas abordagens. Sobretudo para os casos de uso de menos de 3 lotes e de lotes não consecutivos, deve-se apresentar uma justificativa técnica, contudo a GPBIO orienta que as empresas não adotem regularmente este tipo de abordagem, já que nestes casos a comparabilidade e a demonstração da consistência dos lotes podem ser comprometidas.

3.1.61. Em relação às vacinas, especificamente sobre os assuntos 2 e 3 da IN nº 65/2020, quando considerar Banco de Células ou Banco Semente? Quando o material de partida for composto de células (das quais se obtêm o antígeno) para vacinas bacterianas deve-se aplicar o assunto 2 ou 3?

Conforme definições da IN, tanto para banco de células quanto para banco de semente, entende-se que o assunto “3. Alteração nos bancos de sementes” aplica-se tanto às

cepas virais quanto às bacterianas. Já o assunto 2c. deve ser aplicado somente àqueles produtos que utilizam um substrato celular para produção da substância ativa. Dessa forma, no caso de vacinas, se aplicaria atualmente somente a vacinas virais. Houve erro de redação com a inclusão da palavra bacterina no assunto 2c, mas este assunto não deve ser aplicado para vacinas bacterianas.

3.1.62. Para os assuntos 2 e 4 da IN nº 65/2020, em relação ao documento "2. Informações sobre a caracterização e os testes do banco de células ao final do processo produtivo para produtos recombinantes ou do produto no caso de não recombinantes.", o que deve ser apresentado?

-Para produtos recombinantes: caracterização e testes do banco de células ao final do processo produtivo;

-Para produtos não recombinantes: caracterização e teste do produto terminado (ex. teste de liberação do produto terminado), contudo os testes podem ser mais extensos que os de liberação;

- Para vacinas recombinantes: as vacinas recombinantes são produtos recombinantes, portanto aplicam-se os mesmos requerimentos destes produtos.

3.1.63. O assunto "12. Alteração no equipamento utilizado no processo de fabricação da substância ativa" da IN nº 65/2020 trata de inclusões (12a, 12b e 12c) e substituições de equipamentos (12d). Os assuntos referentes a inclusões são aplicáveis a substituições e vice-versa?

Sim, ou seja, o assunto 12d também se aplica à introdução de equipamentos, e os assuntos 12a, 12b e 12c, que contemplam a introdução, também poderão ser utilizados para a substituição por equipamentos diferentes. Contudo, caso a empresa esteja duplicando uma linha de produção, com o uso de equipamentos idênticos, não cabe protocolo de alteração pós-registro, sendo essa alteração não reportável. A empresa deve avaliar se não houve aumento de escala para as etapas subsequentes, o que pode caracterizar uma alteração pós-registro.

3.1.64. Ainda sobre o assunto "12. Alteração no equipamento utilizado no processo de fabricação da substância ativa" da IN nº 65/2020, é possível duplicar uma linha de produção de biológicos sem pós-registro?

Sim, se os equipamentos forem idênticos, a duplicação da linha é considerada uma alteração sem impacto não reportável. Contudo, caso sejam usados equipamentos equivalentes, mas não idênticos, a duplicação deve ser reportada como alteração menor (12d) e informada no HMP.

3.1.65. Para as alterações 16, 18, 53, 54 da IN nº 65/2020 é informado que a transferência do teste para uma instalação diferente dentro de um local aprovado no registro atual não é considerada reportável, mas deve ser tratada como uma mudança menor de BPF. Isso quer dizer que as alterações menores de BPF devem ser tratadas conforme sistema de qualidade da empresa não sendo necessária a submissão?

Sim, estes assuntos não exigem peticionamento ou informação no HMP e devem ser tratados conforme sistema de qualidade da empresa.

3.1.66. Para as alterações “22e. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação da substância ativa, envolvendo alteração de um procedimento analítico interno para um método analítico farmacopeico de um compêndio oficial reconhecido pela Anvisa” e “58e. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado, envolvendo alteração de um procedimento analítico interno para um procedimento analítico de um compêndio oficial reconhecido pela Anvisa”, em relação à condição "Não há alteração nos critérios de aceitação para fora dos limites aprovados nos ensaios aprovados na liberação ou estabilidade.", a condição precisa ser cumprida mesmo se critério for farmacopeico?

Sim, para atendimento da condição não pode haver alteração nos critérios de aceitação para fora dos limites aprovados para testes de liberação ou estabilidade. Contudo, para os casos em que a substância ativa ou produto terminado possuem monografia, devem ser aplicados os assuntos 19 e 56, respectivamente, para os casos de ajustes a uma monografia farmacopeica reconhecida.

3.1.67. A descrição das alterações 22f, 22g, 58f e 58g referentes às especificações de liberação da substância ativa, do intermediário e do produto terminado, não faz referência direta às especificações para a estabilidade. Em caso de alterações das especificações de um teste na estabilidade, estes assuntos devem ser aplicados?

Sim, devem ser aplicados os mesmos assuntos. Quanto às atualizações do protocolo de estabilidade (assuntos 33a, 33b, 72a, 72b), as mesmas podem ser classificadas como menores e informadas como alterações simultâneas.

3.1.68. Alterações 26 e 62 são aplicáveis para padrão de referência primário? Ou todas as alterações de padrão de referência primário devem ser enquadradas nas alterações 23 e 59?

As alterações “26. Qualificação de um novo lote de padrão de referência em relação ao padrão de referência aprovado (incluindo a qualificação de um novo lote de um padrão de referência secundário em relação ao padrão primário aprovado) e “62. Qualificação de um novo lote de padrão de referência em relação ao padrão de referência aprovado (incluindo a qualificação de um novo lote de um padrão de referência secundário em relação ao padrão primário aprovado)” são aplicáveis ao padrão de referência primário. Os assuntos 23 e 59 aplicam-se no caso de não haver comparação com o padrão anterior, por exemplo, quando se faz a calibração diretamente com um padrão internacional.

3.1.69. Para a alteração “29. Ampliação do prazo de validade ou período de reteste do padrão de referência” são solicitados resumo dos testes de estabilidade e resultados para subsidiar a ampliação do prazo de validade do padrão de referência. Existem requisitos (dados) mínimos para essa documentação?

Sim, para ampliação do prazo de validade ou período de reteste do padrão de referência deve-se apresentar dados que cubram o período de validade ou período de reteste proposto.

3.1.70. Na alteração “30. Alterações do recipiente primário para armazenamento e transporte da substância ativa”, em relação à condição para classificação como menor, o material do recipiente precisa ser o mesmo?

Sim, o recipiente primário da substância ativa proposto deve ser do mesmo material do recipiente aprovado.

3.1.71. Na alteração “31. Alteração nas especificações e metodologias analíticas da embalagem/recipiente da substância ativa”, qual a diferença entre as condições 6 e 7?

As condições 6 e 7 são complementares e devem ser atendidas em conjunto. Ou seja, a equivalência do procedimento analítico novo ou modificado com relação ao procedimento analítico aprovado deve ser demonstrada por meio de resultados experimentais que permitam comparar os parâmetros de desempenho relevantes para sua aplicação, incluindo precisão, exatidão, especificidade ou sensibilidade, caso esses parâmetros tenham sido estudados na validação ou rotina de uso do procedimento analítico aprovado.

3.1.72. As alterações 32 e 70 que tratam sobre alterações no prazo de validade da substância ativa e produto terminado, respectivamente, não permitem a redução imediata do prazo de validade da substância ativa e do produto terminado no caso de desvios de qualidade. Como as empresas devem proceder nestes casos?

Em ambos os casos as empresas devem fazer o peticionamento dos respectivos assuntos e comunicar à GPBIO por e-mail (produtos.biologicos@anvisa.gov.br). No caso da substância ativa, mesmo antes de ter o prazo reduzido aprovado a empresa deve deixar de usar o material que apresentou o desvio de qualidade, passando a usar apenas lotes de substância ativa com prazo de validade compatível com a qualidade. No caso do produto terminado, a GPBIO irá priorizar a análise. Para o produto terminado, além de informar à GPBIO, a empresa também deve comunicar o fato à área de inspeção e fiscalização da Anvisa.

3.1.73. Na alteração “37d. Alteração de instalação de fabricação do diluente (dentro da mesma empresa já aprovada)” qual conceito deve ser aplicado para “dentro da mesma empresa”, seria o mesmo endereço?

“Dentro da mesma empresa” significa dentro do mesmo sítio fabril. No caso de inclusão ou alteração do fornecedor de diluente, ou seja, inclusão de um novo sítio fabril para a fabricação do diluente, as empresas devem utilizar o assunto 37b. Para o caso de inclusão de linha, entende-se que seja dentro do mesmo prédio, devendo a empresa utilizar o assunto 37e.

3.1.74. Na alteração “37e. Inclusão de linha de envase do diluente”, a condição “3. A inclusão da linha de envase do diluente está em uma instalação de envase aprovada pela Anvisa” refere-se apenas à instalação de envase aprovada pela Anvisa para o mesmo produto?

Não, esta condição também se aplica a outros locais de envase já aprovados pela Anvisa para o mesmo detentor de registro, não necessariamente para o mesmo produto.

3.1.75. Na alteração “39. Alteração do adjuvante biológico”, em relação à condição 4. “Não há alteração no fabricante e/ou fornecedor do adjuvante”, qual o entendimento no caso de mudar o fornecedor, mas com manutenção do fabricante?

Se o fabricante for mantido, considera-se que a condição é atendida.

3.1.76. Na alteração “41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado”, em relação ao documento “8. Justificativa para considerar o local de fabricação proposto para formulação ou envase como equivalente.”, o que deve ser apresentado para o cumprimento deste item?

Para atendimento deste item devem ser fornecidos dados de Desenvolvimento do Processo de Fabricação (seção 3.2.P.2.3 do CTD-Anvisa) ou documento equivalente.

3.1.77. Na alteração “41a. Substituição ou inclusão de uma instalação de fabricação do produto terminado” pode-se afirmar que as etapas de granel e embalagem primária estão contidas nesse assunto?

Sim, as etapas de granel e embalagem primária estão contidas neste assunto, portanto, quando a empresa deseja incluir um único local que será responsável pela fabricação do produto intermediário (granel) e produto em sua embalagem primária, apenas uma petição precisa ser protocolada.

3.1.78. Na Alteração “41a. Substituição ou inclusão de uma instalação de fabricação do produto terminado”, em caso de uma alteração menor do processo no novo local, como a empresa deve proceder? Basta informar no HMP?

Neste caso, a condição “2. Não há alteração na composição, no processo de fabricação nem na especificação do produto terminado” deixa de ser atendida, portanto, a alteração passa a ser classificada como “Maior” e deve ser peticionada. A alteração menor do processo e a documentação correspondente devem compor a petição de inclusão de local, conforme art. 22 da RDC nº 413/2020.

3.1.79. Na alteração “42. Alteração do processo de fabricação do produto terminado”, em relação à condição “1. A escala proposta utiliza equipamento(s) equivalente(s) ao(s) equipamento(s) aprovado(s). Nota: A mudança no tamanho do equipamento não é considerada como equipamento equivalente.”, a avaliação seria frente ao material de contato com o produto, tamanho do equipamento e princípios de operação? Poderia haver diferença no material de contato?

São considerados equipamentos semelhantes aqueles de mesmo tamanho, princípio de operação e material de contato.

3.1.80. Na alteração “42.b Inclusão ou substituição de equipamento (por exemplo, tanque de formulação, carcaça filtrante, bico de envase, liofilizador)” entende-se que a descrição dos equipamentos na IN nº 65/2020 não é exaustiva. A alteração de mangueiras, conectores, tubos de distribuição de tanques e reatores também se classificam dentro desta alteração?

Sim, a alteração destes equipamentos se enquadra no mesmo assunto.

3.1.81. Diversas alterações pós-registro solicitam o seguinte documento ou similar: “Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para a substância ativa produzida em escala comercial armazenada em diferentes lotes de recipientes primários (por exemplo, 3 lotes), produzidos com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também devem ser fornecidos”. A apresentação dos resultados

comparativos pré e pós-alteração aplica-se apenas às condições aceleradas/estresse ou também se estende aos dados de estabilidade de longa duração?

Os resultados comparativos aplicam-se apenas aos dados de estabilidade sob condições de estresse e/ou aceleradas. Para os resultados de estabilidade de longa duração não há necessidade de comparação.

3.1.82. Na alteração “46. Alteração na monografia (ou seja, especificação) do excipiente”, em relação ao documento "4. Declaração de que a consistência da qualidade e do processo de produção do excipiente é mantida.", trata-se de uma carta do fornecedor/fabricante do excipiente com esta declaração?

Sim, sendo que os documentos devem ser apresentados conforme seção 1.7.4 do CTD-Anvisa.

3.1.83. Na alteração “53. Alteração no local de teste do excipiente”, em relação ao documento "3. Demonstração de comparabilidade em termos de propriedades físico-químicas e perfil de impurezas entre o excipiente proposto e o aprovado.", a demonstração de comparabilidade pode ser com base na especificação de liberação?

Sim, sendo que os documentos devem ser apresentados conforme seção 3.2.A.3 do CTD-Anvisa.

3.1.84. Nas alterações 56, 59, 60, 61 são solicitados novos modelos de bula e rotulagem. Qual o racional para o envio de bula e rotulagem para estas alterações?

Estes documentos só devem ser apresentados em caso de alteração, ou seja, se a alteração em questão levar à modificação de alguma informação na bula ou rotulagem do produto. Caso não se aplique, basta que a empresa informe que as bulas e rotulagens não foram alteradas.

3.1.85. Na alteração “58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado”, em relação ao documento “4. Resultados comparativos que demonstrem que os procedimentos analíticos aprovados e propostos são equivalentes”, qual documentação deve ser apresentada?

Devem ser informados dados da validação analítica conforme seção 3.2.P.5.3 do CTD-Anvisa e deve ficar demonstrado que o procedimento analítico modificado mantém ou melhora os parâmetros de desempenho do método (condição 4 do assunto 58).

3.1.86. Na alteração “66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo revestimento, tampa, tipo de vidro), em relação ao documento "2. Para produtos esterilizados, resultados da validação de processo, a menos que adequadamente justificado", trata-se da validação da esterilização da embalagem primária? O que poderia justificar a não apresentação deste documento?

Não, o documento 2 refere-se à validação da etapa de envase asséptico (seção 3.2.P.3.5 do CTD-Anvisa). Para justificar a não apresentação deste documento, a empresa precisa demonstrar que a alteração na embalagem primária não afeta a etapa de envase asséptico e que, portanto, uma nova validação do processo não é necessária.

3.1.87. O assunto “72c. Exclusão de ponto(s) temporal(ais) de análise do protocolo de estabilidade pós-aprovação” da IN nº 65/2020 estabelece como uma das condições para classificação como alteração menor que a exclusão de pontos temporais de análise deve ser realizada em acordo com a RDC nº 412/2020. A RDC nº 412/2020 por sua vez, preconiza através do Art. 16 que para produtos com prazo de validade superior a 12 meses, os testes do estudo de estabilidade de longa duração devem ser conduzidos ao menos a cada 3 meses no primeiro ano de armazenamento, a cada 6 meses no segundo ano e anualmente após este período. Já no art. 17, é estabelecido que para produtos com prazo de validade igual ou inferior a 12 meses, os testes devem ser conduzidos mensalmente durante os primeiros 3 meses e em intervalos de 3 meses a partir de então. No caso de uma exclusão de ponto temporal que não esteja em conformidade com os referidos artigos, a alteração ainda pode ser classificada como menor?

Não, em caso de exclusão de ponto temporal que não esteja em conformidade com os intervalos previstos nos artigos 16 e 17 da RDC nº 412/2020, a alteração será classificada como moderada e deverá ser protocolada.

3.1.88. Para alguns assuntos de Eficácia e Segurança, como 75a, 76, 77a, 77c e 78 é solicitado o documento “6. Descrição, validação e evidências da adequabilidade dos métodos analíticos, bioanalíticos ou biológicos usados nos estudos clínicos”. Em quais situações este documento é aplicável? A análise deste documento será realizada pela GPBIO?

Este documento se aplica quando forem utilizados novos métodos analíticos, bioanalíticos ou biológicos (não apresentados anteriormente) em estudos clínicos, por exemplo, testes de ELISA para dosagem de anticorpos ou para quantificação dos medicamentos em amostras de pacientes. Em termos de CTD, este documento corresponde ao item 5.3.1.4 Relatórios de Métodos Analíticos e Bioanalíticos para Estudos em Humanos do Módulo 5. Quem faz a análise destes documentos é a GPBIO.

3.1.89. Para a inclusão de uma informação de segurança envolvendo uma interação medicamentosa, a empresa pode apenas notificar ou é necessário o peticionamento do assunto “78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético”?

Caso a informação seja exclusivamente para alertar sobre uma questão de segurança envolvendo a interação com outro medicamento, a empresa pode apenas notificar. Por outro lado, caso a empresa queira incluir dados clínicos sobre a coadministração com outro medicamento, por exemplo, no caso de vacinas, incluir informações sobre possibilidade de coadministração com outras vacinas, é necessário o peticionamento do “78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético”.

3.1.90. Caso a empresa queira incluir um novo esquema terapêutico, por exemplo, a coadministração de outro medicamento biológico ou sintético em uma indicação já aprovada, será necessária a inclusão de uma nova indicação terapêutica (assunto 77a) juntamente com a solicitação de coadministração (assunto 78)?

Não, para estes casos basta o peticionamento do assunto “78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético”.

3.1.91. No caso de uma nova indicação que envolva a coadministração com outro medicamento biológico ou sintético, a empresa deve peticionar o assunto “77a. Alteração de indicação terapêutica, envolvendo a inclusão ou modificação de indicação terapêutica”, o assunto “78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético” ou ambos?

No caso de uma nova indicação que ainda não consta na bula, mas que também envolva a coadministração com outro medicamento biológico ou sintético, deve-se peticionar apenas o assunto “77a. Alteração de indicação terapêutica, envolvendo a inclusão ou modificação de indicação terapêutica”.

3.1.92. A alteração na frequência de um evento adverso se enquadra na alteração “80. Exclusão ou alteração de informações de segurança” da IN nº 65/2020?

Sim, conforme nota presente na referida IN, a exclusão ou alteração de informações de segurança se refere ao § 2º do art. 17 da RDC nº 47/2009 e suas atualizações, exige peticionamento e requer aprovação da Anvisa para implementação. Por outro lado, para a inclusão de informações de segurança, as bulas podem ser notificadas.

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 47 de 08/09/2009

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_47_2009_COM_P.pdf/cd434aae-fca0-448e-bd40-1b8e85e5570b

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 71 de 22/12/2009

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%282%29RDC_71_2009_COM_P.pdf/3ff7e308-df4e-4a3c-bac3-b779d9d5c7f1

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69 de 08/12/2014

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3637364/RDC_69_2014_.pdf/4e1c3d6d-120f-4801-b06f-cff4b242bbd0

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 60 de 12/12/2012

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3973375/RDC_60_2012_.pdf/bb0f2bdb-d7a4-4247-ac6d-76ed63f53603

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55 de 16/12/2010

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_55_2010_COM_P.pdf/41ebae78-5742-4060-9bec-6c9ce9ce262

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204 de 27/12/2017

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094

WHO - Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotechnological products - 2017

https://www.who.int/biologicals/BS2311_PAC_for_BTP_12_July_2017.pdf?ua=1

WHO - Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines - 2014

https://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex4_Guidelines_changes_to_approved_vaccines_eng.pdf?ua=1

Health Canada - Guidance Document: Post-Notice of Compliance (NOC) Changes: Quality Document

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/post-notice-compliance-changes/quality-document/quality-document.pdf>

Health Canada - Post-Notice of Compliance (NOC) Changes: Safety and Efficacy Document

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/post-notice-compliance-changes/safety-efficacy-document/safety-efficacy-document.pdf>

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

https://database.ich.org/sites/default/files/Q1E_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology - Q2(R1), de novembro de 2005

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

ICH Harmonised tripartite guideline. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin - Q5A(R1), de 23 de setembro de 1999

https://database.ich.org/sites/default/files/Q5A%28R1%29%20Guideline_0.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. Quality of Biotechnological Products: Analysis of The Expression Construct in Cells Used for Production of Recombinant DNA Derived Protein Products - Q5B, de 23 de setembro de 1999

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q5B%20Guideline.pdf>

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

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

ICH Harmonised tripartite guideline. Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products - Q5D, de 16 de julho de 1997

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q5D%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process - Q5E, de 18 de novembro de 2004

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products - Q6B, de 10 de março de 1999

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

ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2), de agosto de 2009

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Quality Risk Management Q9, de 09 de novembro de 2005

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical Quality System Q10, de 4 de junho de 2008

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities And Biotechnological/Biological Entities) Q11, de 1º de maio de 2012

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf>

ICH Harmonised tripartite guideline. E1: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions, de 27 de outubro de 1994

https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports, de 30 de novembro de 1995

https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration, 10 de março de 1994

https://database.ich.org/sites/default/files/E4_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E5(R1): Ethnic Factors in The Acceptability of Foreign Clinical Data, 5 de fevereiro de 1998

https://database.ich.org/sites/default/files/E5_R1_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E6(R2): Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice, de 9 de novembro de 2016
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, de 24 de junho de 1993
https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E8: General Considerations for Clinical Trials, de 17 de julho de 1997
https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E9: Statistical Principles for Clinical Trials, de 5 de fevereiro de 1998
https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, de 20 de julho de 2000
https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E11 (R1): Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products In The Pediatric Population, de 18 de agosto de 2017
https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs E12A, 20 de março de 2002
https://database.ich.org/sites/default/files/E12_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Nonantiarrhythmic Drugs, de 12 de maio de 2015
https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E16: Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions, de 20 de agosto de 2010
https://database.ich.org/sites/default/files/E16_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. E17: General Principles For Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials, de 16 de novembro de 2017
https://database.ich.org/sites/default/files/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. Guideline on Genomic Sampling and Management of Genomic Data E18, de 3 de agosto de 2017
https://database.ich.org/sites/default/files/E18_Guideline.pdf

ICH Harmonised tripartite guideline. S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, de 12 de junho de 2011
https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

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