

Edição nº 122.2022 | São Paulo, 18 de maio de 2022

Publicado em: 18/05/2022 | Edição: 93 | Seção: 1 | Página: 185

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

### RESOLUÇÃO - RDC Nº 690, DE 13 DE MAIO DE 2022

Institui o Piloto de Implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VI e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 12 de maio de 2022, e eu, Diretora-Presidente Substituta, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica instituído o Piloto de Implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, nos termos do item 4 do guideline ICH Q12 - Post-approval Change Management Protocol (PACMP).

Art. 2º Ficam adotadas, para realização deste Projeto Piloto, todas as definições e recomendações do guideline ICH Q12 "Technical And Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management".

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

I - Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP): ferramenta regulatória proposta pela detentora do registro e avaliada pela ANVISA com o objetivo de dar previsibilidade sobre as provas necessárias e ao tipo de peticionamento e implementação para futuras mudanças pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos.;

II - Redução de grau de risco de mudança pós-registro: decisão administrativa da Agência referente a determinado(s) tipo(s) de mudanças pós-registro previstas na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, e também a uma determinada lista de produtos apresentados no PGMP, que permite a reclassificação de mudanças que aguardam análise de implementação imediata, mediante apresentação e anuência prévia de PGMP.

III - Mudanças pós-registro sequenciais: mudanças pós-registro independentes entre si, que sejam realizadas em tempos diferentes, mas que guardem relação com PGMP previamente aprovado.

Art. 4º O PGMP pode ser apresentado das seguintes formas:

Edição nº 122.2022 | São Paulo, 18 de maio de 2022

I - como petição secundária ao processo de registro do medicamento, em registro já concedido ou não, se aplicando a uma ou mais mudanças pós-registro que poderão ser realizadas uma ou mais vezes no mesmo produto;

II - como petição primária, se aplicando a uma ou mais mudanças que será(ão) realizada(s) em vários produtos, com registro já concedido ou não.

§ 1º No caso de PGMP aplicável a vários produtos, o risco da(s) mudança(s) proposta(s) deve ser similar entre os diferentes produtos e suas estratégias de mitigação devem ser aplicáveis a todos os produtos e/ou fabricantes impactados.

§ 2º Se um mesmo PGMP descrever mais de uma mudança, uma justificativa deve ser incluída demonstrando que as mudanças são relacionadas e que a inclusão destas em um único protocolo é apropriada.

Art. 5º A aplicação de um procedimento de PGMP normalmente envolve as duas etapas a seguir:

I - Passo 1: Apresentação de um protocolo escrito que descreve a(s) mudança(s) proposta(s), sua(s) justificativa(s), a lista de medicamentos envolvidos, as atividades de gerenciamento de risco, estudos propostos e critérios de aceitação para avaliar o impacto da(s) mudança(s), outras condições a serem atendidas (por exemplo, confirmação de que não há alteração na especificação aprovada), a categoria de peticionamento e implementação proposta para a(s) alteração(ões) e qualquer outra informação de suporte.

II - Passo 2: Os testes e estudos descritos no protocolo são realizados e, se os resultados / dados gerados atenderem aos critérios de aceitação do protocolo e quaisquer outras condições forem atendidas, o detentor do registro submete essas informações à ANVISA de acordo com a categoria de peticionamento e implementação prevista no PGMP aprovado.

§ 1º Se os critérios de aceitação ou outras condições estabelecidas no protocolo (Passo 1) não forem atendidas, a mudança não pode ser implementada usando o procedimento estabelecido nesta Resolução e deve seguir o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, quanto à categoria de peticionamento e implementação e documentação.

§ 2º Mudanças pós-registro que não foram previstas no Passo 1 não podem ser implementadas como parte do Passo 2 e devem seguir o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016.

§ 3º Mudanças pós-registro de implementação imediata não previstas no Passo 1 podem ser implementadas em paralelo, seguindo o disposto no art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, sendo que uma avaliação de risco sobre um possível efeito aditivo das mudanças deve ser apresentada no PATE.

§ 4º Fica facultada às empresas a realização de reunião de pré-submissão do PGMP, para alinhamento prévio.

Edição nº 122.2022 | São Paulo, 18 de maio de 2022

§ 5º Para agendamento de reunião de pré-submissão deve ser enviado, com no mínimo 15 (quinze) dias de antecedência, um resumo da proposta da empresa, descrevendo detalhadamente qual(is) mudança(s) pretende realizar, qual(is) o(s) produto(s) envolvido(s) e qual o racional adequado para proposta de peticionamento e de provas a serem apresentadas.

§ 6º A ANVISA terá prazo de 60 (sessenta) dias para primeira manifestação quanto ao PGMP.

Art. 6º Após aprovação do PGMP, a empresa poderá considerar a forma de implementação das mudanças incluídas nele conforme descrito no protocolo, ainda que a classificação não esteja de acordo com legislação de pós-registro vigente.

Art. 7º Podem ser objeto de PGMP mudanças pós-registro de qualidade que não requerem dados adicionais de eficácia e segurança, incluindo estudos de bioequivalência, estudos clínicos e estudos não-clínicos de qualificação de impurezas.

§ 1º As mudanças que podem ser objeto do PGMP incluem, mas não se limitam a:

I - mudanças de local de uma ou mais etapas de fabricação que serão implementadas para vários medicamentos;

II - mudanças de equipamentos em uma linha de produção utilizada para vários medicamentos;

III - mudanças relacionadas ao material de embalagem utilizado em vários medicamentos;

IV - mudanças em métodos de análise com a mesma técnica e que sejam aplicados ao controle de qualidade de vários medicamentos;

V - mudanças sequenciais relacionadas ao Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo - DIFA no mesmo medicamento, ou vários medicamentos contendo o mesmo Insumo Farmacêutico Ativo - IFA;

VI - mudanças sequenciais relacionadas ao processo de produção ou ao tamanho de lote do medicamento;

VII - ampliações sequenciais do prazo de validade do medicamento.

§ 2º As mudanças de qualidade que requerem a realização de estudos de bioequivalência de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, mas que são passíveis de isenção por meio de justificativa técnica, podem ser incluídas no PGMP desde que essa justificativa seja enviada no PGMP.

§ 3º Nenhuma mudança prevista do PGMP deve introduzir riscos adicionais a segurança do paciente ou a qualidade, eficácia e segurança do produto.

Art. 8º O PGMP deve indicar todos os produtos envolvidos na mudança, bem como deve conter, no maior grau de detalhamento possível, os testes, provas e avaliações que

Edição nº 122.2022 | São Paulo, 18 de maio de 2022

serão realizados antes da implementação da(s) mudança(s) pós-registro abordadas por ele e os critérios de aceitação para todos os testes.

§ 1º O grau de detalhamento requerido no PGMP deve considerar, preferencialmente, os elementos descritos no item 4.3 do guia ICH Q12 e, entre outros fatores, informar:

I - no caso em que o PGMP prevê a apresentação de relatório de estabilidade na submissão da(s) mudança(as), quais serão os testes realizados no estudo, qual será o tempo de estabilidade no momento da submissão e quais serão os critérios para avaliação de tendência;

II - no caso em que o PGMP prevê protocolo de estabilidade, quais serão os testes realizados no estudo na condição proposta;

III - no caso de mudanças listadas nas tabelas 4, 5 e 6 do Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, quais serão os critérios de validação de processo na condição proposta, quais serão os controles em processo aplicados para assegurar a qualidade do lote produzido na condição proposta e como eles se correlacionam com os atributos de qualidade do medicamento;

IV - no caso de mudanças listadas na tabela 7 do Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, quais serão os critérios para demonstração da manutenção das características da embalagem, relacionadas à administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento.

V - no caso de mudanças listadas na tabela 1 do Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, quais serão os critérios para considerar que a rota de síntese e o processo de produção do fabricante proposto estão bem descritos, incluindo o número de etapas de transformação química considerados mínimos ou outros critérios objetivos para a definição do material de partida;

VI - ainda no caso de mudanças listadas na tabela 1 do Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, quais serão os critérios objetivos para avaliação comparativa dos perfis de impurezas nas condições aprovada e proposta, incluindo como essa avaliação será correlacionada com as rotas de síntese e com as demais informações do DIFA; e

VII - para qualquer mudança pós-registro, havendo mudança paralela ou concomitante de especificação do IFA ou do medicamento, como será avaliado o risco desta mudança e qual(is) mudança(s) de especificação não será(ão) permitida(s).

§ 2º Caso se pretenda propor um desenho de um estudo de estabilidade diferente do requerido pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, todas as diferenças devem ser apontadas e justificadas.

Art. 9º Mudanças em PGMP aprovado devem ser apresentadas para avaliação e aprovação da ANVISA por meio de protocolo específico à petição que contém o PGMP a ser alterado.

Edição nº 122.2022 | São Paulo, 18 de maio de 2022

§ 1º Caso a mudança proposta no PGMP forneça a mesma ou melhor capacidade de avaliação do impacto da mudança na qualidade do produto, a nova versão do PGMP poderá ser notificada à ANVISA por meio de protocolo específico, não necessitando aguardo de avaliação e aprovação prévia da ANVISA para implementação da mudança pós-registro proposta.

§ 2º A inclusão de produtos inicialmente não previstos em PGMP já aprovado deverá ocorrer por meio de protocolo específico que aguardará análise e aprovação da ANVISA.

Art. 10. A petição de submissão do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) não é sujeita à aprovação condicional nem a qualquer tipo de aprovação tácita.

§ 1º A mudança pós-registro decorrente do PGMP deverá ser protocolada individualmente e conter resultados conformes de todos os testes previstos no PGMP, sem necessidade de apresentação de toda a documentação exigida para mudança conforme legislação de pós-registro vigente.

§ 2º As mudanças que devem aguardar análise conforme norma de pós-registro vigente e passarem a ser de implementação imediata após aprovação de PGMP devem ser protocoladas por meio de código de assunto específico, podendo ser implementadas imediatamente após o protocolo.

Art. 11. As empresas poderão ter a suspensão do procedimento descrito nesta Resolução nos seguintes casos:

I - não cumprimento por parte da empresa do descrito no PGMP previamente aprovado;

II - implementação de mudanças pós-registro sem a anuência prévia da ANVISA, quando aplicável, ainda que para produtos ou mudanças não descritos em PGMP;

III - implementação de mudanças pós-registro descritas no PGMP com resultados reprovados para algum dos testes realizados;

IV - cancelamento do certificado de boas práticas de fabricação (CBPF) por parte da ANVISA de qualquer empresa envolvida na fabricação ou no controle de qualidade do(s) medicamento(s).

§ 1º Nos casos previstos nos incisos I, II e III, a suspensão do procedimento poderá ser de, no máximo, 1 (um) ano, ou no máximo 2 (dois) anos no caso de reincidência.

§ 2º No caso previsto no inciso IV, a suspensão do procedimento dura até emissão de novo CBPF por parte da ANVISA.

§ 3º A empresa suspensa do procedimento descrito nesta Resolução fica impedida de protocolar mudanças decorrentes de PGMP, ainda que eles tenham sido anteriormente aprovados pela Agência.

Edição nº 122.2022 | São Paulo, 18 de maio de 2022

§ 4º A menos que expressamente determinado pela ANVISA, a suspensão não tem efeito sobre mudanças que já tenham sido protocoladas até a data de sua efetivação.

§ 5º A suspensão de que trata este artigo se dará por meio de Ofício enviado à empresa, cabendo contra ela recurso administrativo conforme normas vigentes.

Art. 12. Os PGMP poderão ser protocolados a partir da data de publicação desta Resolução.

Art. 13. Esta Resolução terá sua vigência iniciada no dia 1º de junho de 2022.

**MEIRUZE SOUSA FREITAS**  
Diretora-Presidente Substituta