



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 690, DE 13 DE MAIO DE 2022

(Publicada no DOU nº 93, de 18 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.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

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

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.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 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.

§ 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.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 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 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



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

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.

§ 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;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

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.

§ 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