



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

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 413, DE 20 DE AGOSTO DE 2020

(Publicada no DOU nº 165, de 27 de agosto de 2020)

Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos.

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 18 de agosto de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivos e Abrangência

Art. 1º Esta Resolução regulamenta as alterações pós-registro e o cancelamento de registro dos produtos registrados na Anvisa como produtos biológicos, conforme definido na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, e suas atualizações, com relação a:

I - classificação das alterações pós-registro;

II - procedimentos e documentos necessários para instruir os pedidos de alteração pós-registro; e

III - procedimentos e documentos para instruir os pedidos de cancelamento de registro.

Art. 2º As alterações pós-registro devem estar baseadas em dados que demonstrem a qualidade, segurança e eficácia dos produtos biológicos após a alteração, conforme disposto nesta Resolução e na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

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



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

Seção II

Definições

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

I - 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;

II - alteração maior de qualidade: alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem grande potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

III - alteração moderada de qualidade: alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem moderado potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

IV - alteração menor de qualidade: alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem pequeno potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

V - alteração de qualidade sem impacto: alteração que não tem impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

VI - alteração de eficácia e segurança: alteração que tem impacto sobre o uso clínico do produto em relação à segurança, eficácia, posologia e/ou administração;

VII - alteração de texto de bula: alteração no texto de bula que tem o potencial de melhorar o gerenciamento de risco do uso do medicamento pela população atualmente aprovada;

VIII - biossimilar: medicamento biológico que contém substância ativa altamente similar à de um medicamento biológico inovador, já registrado pela Anvisa (produto biológico comparador ou de referência), cuja similaridade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia foi estabelecida com base em uma extensa avaliação de comparabilidade;



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

IX - Histórico de Mudanças do Produto: documentação na qual são registradas informações sobre o estado atual e alterações ocorridas no registro do produto em um período de 12 (doze) meses;

X - produto terminado: produto na forma farmacêutica e na embalagem primária em que será comercializado, podendo estar na embalagem secundária; e

XI - substância ativa: insumo farmacêutico ativo biológico, que pode ser subsequentemente formulado para fabricação de determinado produto biológico.

CAPÍTULO II

DA DOCUMENTAÇÃO

Seção I

Documentos Administrativos

Art. 4º As petições de alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I - folha de rosto, conforme modelo disponível no portal da Anvisa;

II - índice dos documentos com numeração das respectivas páginas;

III - formulários de Petição de Medicamentos - FP1 e FP2, devidamente preenchidos seguindo as orientações específicas;

IV - Guia de Recolhimento da União (GRU) relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento, ou isenção, quando for o caso;

V - declaração do detentor do registro de que as condições para a classificação da alteração pós-registro foram atendidas, no caso das alterações de qualidade;

VI - justificativa do requerimento, contemplando descrição e razões de ordem técnica da alteração ou cancelamento do registro, de acordo com o modelo constante do Anexo desta Resolução;



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

VII - justificativa técnica para o enquadramento da petição em categoria prioritária, conforme Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, e suas atualizações, se aplicável, incluindo a documentação pertinente de acordo com o(s) critério(s) de priorização do produto;

VIII - código de barras GTIN para as apresentações, se aplicável;

IX - cópias das perguntas e respostas recebidas via Central de Atendimento, e-mail, atas de reunião ou ofícios relacionados ao produto ou assunto petitionado e qualquer documentação complementar, se aplicável; e

X - minuta do parecer de pós-registro em língua portuguesa, preenchido conforme modelo e orientações disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa.

§ 1º As petições descritas no Anexo III da Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, ficam dispensadas da apresentação da minuta do parecer de pós-registro.

§ 2º A minuta do parecer de pós-registro poderá ser aditada à petição em até 10 (dez) dias após o protocolo.

Art. 5º A empresa detentora do registro, ao protocolar o requerimento de alteração pós-registro ou cancelamento, deve apresentar uma cópia digital da documentação em formato *Portable Document Format* (pdf) com possibilidade de cópia e busca.

Seção II

Orientações e Documentos Técnicos

Art. 6º As alterações pós-registro e o cancelamento de registro e seus requerimentos específicos estão definidos na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Art. 7º A documentação relativa à estabilidade deve atender à Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Art. 8º Após o registro, o biossimilar é considerado independente do produto biológico comparador ou de referência em relação às alterações pós-registro.



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

Art. 9º Os seguintes guias do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* devem ser utilizados de forma complementar a esta Resolução e à Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, para subsidiar as alterações pós-registro, conforme o caso:

I - *ICH Harmonised tripartite guideline. Evaluation for Stability Data - Q1E*, de 6 de novembro de 2003 e suas atualizações;

II - *ICH Harmonised tripartite guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology - Q2(R1)*, de novembro de 2005 e suas atualizações;

III - *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 e suas atualizações;

IV - *ICH Harmonised tripartite guideline. Quality of Biotechnological Products: Analysis of The Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products - Q5B*, de 23 de setembro de 1999 e suas atualizações;

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

V - *ICH Harmonised tripartite guideline. Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products - Q5C*, de 30 de novembro de 1995, e suas atualizações; **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 710, de 1º de julho de 2022)**

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

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

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

IX - *ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2)*, de agosto de 2009 e suas atualizações;

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



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

X - *ICH Harmonised tripartite guideline. Quality Risk Management Q9*, de 09 de novembro de 2005 e suas atualizações;

XI - *ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical Quality System Q10*, de 4 de junho de 2008 e suas atualizações;

XII - *ICH Harmonised tripartite guideline. Development and Manufacture Of Drug Substances (Chemical Entities And Biotechnological/Biological Entities) Q11*, de 1º de maio de 2012 e suas atualizações;

XIII - *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 e suas atualizações;

XIV - *ICH Harmonised tripartite guideline. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports*, de 30 de novembro de 1995 e suas atualizações;

XV - *ICH Harmonised tripartite guideline. E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration*, 10 de março de 1994 e suas atualizações;

XVI - *ICH Harmonised tripartite guideline. E5(R1): Ethnic Factors in The Acceptability of Foreign Clinical Data*, 5 de fevereiro de 1998 e suas atualizações;

XVII - *ICH Harmonised tripartite guideline. E6(R2): Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice*, de 9 de novembro de 2016 e suas atualizações;

XVIII - *ICH Harmonised tripartite guideline. E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics*, de 24 de junho de 1993 e suas atualizações;

XIX - *ICH Harmonised tripartite guideline. E8: General Considerations for Clinical Trials*, de 17 de julho de 1997 e suas atualizações;

XX - *ICH Harmonised tripartite guideline. E9: Statistical Principles for Clinical Trials*, de 5 de fevereiro de 1998 e suas atualizações;

XXI - *ICH Harmonised tripartite guideline. E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials*, de 20 de julho de 2000 e suas atualizações;

XXII - *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 e suas atualizações;

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



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

XXIII - *ICH Harmonised tripartite guideline. Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs E12A*, 20 de março de 2002 e suas atualizações;

XXIV - *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 e suas atualizações;

XXV - *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 e suas atualizações;

XXVI - *ICH Harmonised tripartite guideline. E17: General Principles For Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials*, de 16 de novembro de 2017 e suas atualizações;

XXVII - *ICH Harmonised tripartite guideline. Guideline on Genomic Sampling and Management of Genomic Data E18*, de 3 de agosto de 2017 e suas atualizações; e

XXVIII - *ICH Harmonised tripartite guideline. S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*, de 12 de junho de 2011 e suas atualizações.

Art. 10. A Anvisa poderá solicitar informações ou documentos adicionais ou definir condições não descritas na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, a fim de permitir a adequada avaliação de segurança, eficácia ou qualidade de um produto biológico, caso se verifique situação que dê ensejo a avaliações complementares.

Parágrafo único. Na situação descrita no *caput* a Anvisa poderá solicitar que seja firmado Termo de Compromisso para apresentação de dados adicionais após a aprovação da alteração pós-registro.

Art. 11. Abordagens técnicas diferentes das previstas nesta Resolução, na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, ou nos guias ICH devem ser tecnicamente justificadas.

Parágrafo único. As justificativas apresentadas serão analisadas pela Anvisa e, se não aceitas, ensejarão o indeferimento da petição.



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

CAPÍTULO III

DA CLASSIFICAÇÃO E PROTOCOLO DAS ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO

Seção I

Alterações Pós-registro de Qualidade

Art. 12. Para as alterações pós-registro de qualidade, o local de fabricação relacionado à alteração deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, conforme especificado na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Parágrafo único. O CBPF deve estar vigente no momento da conclusão da análise.

Art. 13. As alterações pós-registro de qualidade são classificadas de acordo com o seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do produto, podendo ser de implementação imediata ou depender de aprovação prévia da Anvisa.

Art. 14. As alterações de qualidade são categorizadas em:

I - alteração maior de qualidade;

II - alteração moderada de qualidade;

III - alteração menor de qualidade; e

IV - alteração de qualidade sem impacto.

Art. 15. Alterações pós-registro de qualidade classificadas como moderadas e maiores exigem aprovação da Anvisa antes da implementação.

Art. 16. Alterações pós-registro categorizadas como menores são de implementação imediata e devem ser informadas à Anvisa após a implementação por meio do Histórico de Mudanças do Produto (HMP).



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

§ 1º Ainda que a alteração pretendida seja formalmente classificada como alteração menor de qualidade por esta Resolução e pela Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, caso seja identificado potencial impacto significativo na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento pelo fabricante, a detentora do registro deverá peticionar a alteração como moderada e aguardar manifestação da Anvisa para sua implementação.

§ 2º A implementação imediata prevista no *caput* deste artigo não se aplica a alterações menores que estejam associadas a outras alterações pós-registro que demandem aprovação prévia da Anvisa, hipótese em que as alterações menores somente poderão ser implementadas após a aprovação.

§ 3º A implementação imediata não impede que a Anvisa, a qualquer momento, exija a apresentação da documentação completa para fins de análise, após o que poderá ratificar ou indeferir a(s) alteração(ões).

§ 4º Em caso de indeferimento da(s) alteração(ões), a Anvisa se manifestará oficialmente, podendo determinar que a fabricação do produto seja temporariamente descontinuada e/ou que as condições anteriores à(s) alteração(ões) sejam restabelecidas.

§ 5º Alterações menores de qualidade que implicam em atualização de informações cadastrais devem ser imediatamente notificadas à Anvisa por meio de petição de alteração menor de qualidade, além da notificação via HMP, e devem incluir os documentos indicados na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

Art. 17. Alterações de qualidade sem impacto devem ser registradas pelo fabricante ou pelo detentor de registro, de acordo com os requisitos regulamentares aplicáveis para a retenção de documentos, conforme Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, e Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014, e suas atualizações.

Parágrafo único. As alterações referidas no *caput* estão dispensadas de notificação por meio de HMP.

Art. 18. A classificação das alterações de qualidade está sujeita ao atendimento das condições descritas na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações.

§ 1º O detentor do registro deve fornecer dados que permitam a avaliação da classificação da alteração pela Anvisa.



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

§ 2º Em caso de submissões categorizadas inadequadamente, o detentor será notificado pela Anvisa para correção da classificação.

Art. 19. 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.

Art. 20. Especificamente para a alteração de atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal, conforme Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, a classificação ficará sujeita à aprovação prévia do protocolo de atualização de cepa(s) que poderá ser apresentado à Anvisa por meio de aditamento específico.

Art. 21. Para alterações não especificamente descritas na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, 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.

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.

§ 4º A requerente 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.

Art. 23. A Anvisa pode reclassificar a submissão para uma categoria superior com base no potencial impacto da totalidade das alterações na qualidade, segurança e eficácia do produto.



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

Art. 24. Caso uma alteração seja aplicável a múltiplos produtos de diferentes submissões de registro, é necessário submeter uma petição para cada produto.

Parágrafo único. Na hipótese do *caput*, a empresa deve informar na justificativa da petição para quais outros produtos a mesma alteração está sendo solicitada.

Art. 25. A submissão de alteração pós-registro deve incluir uma lista de todas as alterações contidas na documentação, incluindo assuntos de petição e alterações menores.

Art. 26. O detentor de registro ou fabricante que fizer uma alteração pós-registro também deve atender outros regulamentos aplicáveis, incluindo Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas Clínicas (BPC).

Art. 27. Alterações de qualidade que resultem em nova entidade molecular podem requerer a submissão de um novo registro.

Seção II

Alterações Pós-registro de Eficácia e Segurança e de Textos de Bula

Art. 28. O tipo e a abrangência dos dados de estudos não-clínicos e/ou clínicos necessários para subsidiar alterações de eficácia e segurança e, eventualmente, de qualidade devem ser determinados com base nas considerações de benefício/risco relacionadas com o impacto das alterações, atributos do produto e características da patologia ou condição para a qual o produto é indicado.

Parágrafo único. Previamente à submissão de 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.

Art. 29. No caso de apresentação de estudos clínicos, deverão ser apresentados protocolo, plano de análise estatística e relatório completo.

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.



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

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.

Art. 32. Alterações pós-registro referentes ao uso clínico do produto biológico comparador ou de referência após a aprovação do biossimilar não são automaticamente concedidas para o biossimilar.

Parágrafo único. A alteração deve ser peticionada conforme assunto específico da Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, e é passível de aprovação mediante avaliação pela Anvisa do racional técnico para extrapolação dos dados do produto de referência.

Art. 33. Alterações de texto de bula sem previsão de implementação imediata por meio de notificação conforme Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, e suas atualizações, categorizadas como alterações de eficácia e segurança conforme Anexo II - Eficácia e Segurança e Texto de Bula da Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, exigem aprovação da Anvisa antes da implementação.

§ 1º As inclusões urgentes de informações de segurança por meio de notificação devem ser comunicadas à área de registro por meio dos canais institucionais disponíveis.

§ 2º Para as alterações de texto de bula não previstas por esta Resolução, Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, e suas atualizações, aplica-se o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 60, de 12 dezembro de 2012.

Art. 34. As alterações de texto de bula de produtos biossimilares 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, de 12 dezembro de 2012, desde que não sejam referentes à alteração/inclusão de indicação, alteração/inclusão de posologia e ampliação de uso.



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

Art. 35. 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.

Art. 36. 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.

Seção III

Alterações Administrativas e Cancelamento de Registro

Art. 37. As alterações administrativas e o cancelamento de registro informados na Instrução Normativa – IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, e suas atualizações, requerem peticionamento e aprovação prévia da Anvisa para implementação.

CAPÍTULO IV

DO HISTÓRICO DE MUDANÇAS DO PRODUTO

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;



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

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.

CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 41. O procedimento administrativo referente aos Termos de Compromisso mencionados nesta Resolução deverá seguir regulamentação específica vigente.

Parágrafo único. O não cumprimento dos compromissos assumidos no termo implicará no cancelamento da alteração pós-registro.

Art. 42. As petições pós-registro contempladas no escopo deste regulamento protocoladas antes da vigência desta Resolução serão analisadas conforme as normas vigentes à época do protocolo.

§ 1º As petições já protocoladas cuja análise não tenha sido iniciada e o objeto seja enquadrado por este regulamento como de implementação imediata a serem submetidas no HMP poderão ser implementadas seguindo o disposto no art.16 desta Resolução, desde que seja solicitada a desistência da petição protocolada.

§ 2º Em caso de desistência de petição protocolada que requeira atualização de cadastro, a empresa deve seguir o disposto no § 5º do art. 16 desta Resolução.

Art. 43. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 44. Revoga-se a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011, publicada no Diário Oficial da União nº 183, de 22 de setembro de 2011, pág. 690.



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

Art. 45. Esta Resolução entra em vigor em 4 de janeiro de 2021.

ANTONIO BARRA TORRES



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

ANEXO

Justificativa do requerimento

Descrição da solicitação ¹
Razão da solicitação ²
Assinatura do representante legal Assinatura do responsável técnico

1. Relato contendo a proposta de alteração solicitada pela empresa.
2. Motivação da alteração proposta pela empresa incluindo o argumento técnico para a realização da alteração.