



## NOTA TÉCNICA Nº 15/2023/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.937049/2022-84

Esclarecimentos para enquadramento de pós-registros de qualidade de Produtos Biológicos para alterações associadas ou simultâneas.

### 1. INTRODUÇÃO

Com a implementação da nova regulamentação de pós-registro de produtos biológicos, RDC nº 413/2020 e da IN nº 65/2020, alguns entendimentos sobre o peticionamento de petições de qualidade associadas ou simultâneas (paralelas ou concomitantes) mudaram com relação à regulamentação anterior, a RDC nº 49/2011. Estas mudanças têm provocado algumas dúvidas quanto aos assuntos corretos e necessários de serem protocolados pelas empresas quando de alterações pós-registro de produtos biológicos.

Além disso, tem ficado cada vez mais frequente a solicitação de alterações pós-registro bastante complexas que demandam o peticionamento de diversos expedientes simultaneamente, por exemplo, inclusão de produto em nova forma farmacêutica, fabricado em uma nova instalação, com alterações no processo de fabricação da substância ativa, e que alteram de via de administração e/ou posologia aprovadas.

Segundo o art. 22 da RDC nº 413/2020, nos casos de alterações simultâneas de qualidade moderadas e maiores de um dado produto, a empresa deve peticionar cada alteração individualmente. Contudo, entende-se que há situações em que não fica caracterizada a necessidade de protocolos adicionais a uma alteração principal ou conjunto de alterações, sendo elas: i) quando as alterações são consideradas intrínsecas, ou seja, a alteração principal leva a outras alterações inevitáveis ou decorrentes; e ii) um conjunto de alterações de mesmo assunto e que envolvem um mesmo conjunto de dados.

Assim, a fim de dar mais racionalidade e transparência, esta nota visa esclarecer o entendimento aplicado pela GPBIO para alterações pós-registro associadas e simultâneas também chamadas de paralelas ou concomitantes.

### 2. INSTRUÇÕES PARA ENQUADRAMENTOS DE PÓS-REGISTROS ASSOCIADOS OU SIMULTÂNEOS (IN 65/2020)

#### 2.1 Alterações de métodos DS e DP - liberação e estabilidade

As alterações, substituições e inclusões de métodos de liberação da substância ativa (DS) e do produto terminado (DP) (subassuntos 22b-f e 58b-f) exigem o protocolo individual, um para cada método, desde que classificadas como alterações moderadas. Este já era o racional aplicado na RDC nº 49/2011, e se justifica pelo fato de serem alterações independentes e com documentação específica para cada método alterado. No caso de substituição ou alteração de método com alteração simultânea de especificação, basta que um assunto seja protocolado, sem necessidade de protocolo adicional dos assuntos de especificações.

As exclusões de métodos, por outro lado, tanto da DS como do DP, podem ser solicitadas por meio de um só expediente (ex. um expediente de subassunto 58a moderada para exclusão de 3

métodos; um expediente 22a para exclusão de 2 métodos e uma especificação). Neste caso entende-se que pode ser apresentada uma documentação única com o racional de exclusão de um ou mais métodos.

No caso de produtos que possuem monografia, mais de uma alteração simultânea dos métodos e/ou das especificações podem ser enquadradas no mesmo assunto ou subassunto (19a, 19b, 20, 55a, 55b e 56 da IN 65/2020), resultando em apenas um protocolo do assunto selecionado.

Com relação às substituições e exclusões de métodos na estabilidade da DS e do DP, classificadas como moderadas, estas podem ser solicitadas por meio de um único expediente, dentro do seu respectivo assunto. O fato de ser uma alteração substancial única do protocolo de estabilidade possibilita que seja feito por meio de um só expediente de DS (subassunto 33a) e outro para DP (subassunto 72a), se aplicável.

## **2.2 Alterações de local de fabricação - DS e DP**

As alterações de local de fabricação (inclusões e substituições) de DS (subassunto 41a) e de DP (subassunto 1a) exigem peticionamento individual, para cada local incluído, a menos seja adotada uma estratégia matricial, por exemplo, que agrupe dados de 2 instalações ao mesmo tempo e que por tal motivo o conjunto de dados seja único (ex. um só relatório de validação e mesmo conjunto de lotes).

Uma nova instalação não implica invariavelmente em alterações de processo, escala e equipamentos, portanto as alterações de processo, escala e equipamentos associadas ao novo local de fabricação de DS (subassuntos 7a, 7b, 8a, 8b, 9a, 9b, 10, 11, 12a-c) devem ser protocoladas de forma independente do assunto principal de alteração de local de fabricação. Alterações de várias subetapas dentro de uma etapa maior, por exemplo, purificação da DS com alteração das etapas de cromatografia e de ultrafiltração (ex. subassunto 8b), podem ser contempladas em um único expediente. Este racional se justifica, considerando que o conjunto de dados provavelmente será único, ou seja, a validação de processo, e os lotes de validação produzidos vão abranger todas as alterações propostas, assim como a DS colocada em estabilidade já contemplará todas essas alterações. Uma alteração de escala, associada a outras alterações nas etapas de produção da DS pode requerer expediente específico, já que o conjunto de dados nem sempre será o mesmo. Com relação aos equipamentos, novos expedientes podem ser necessários, contudo, agrupamentos são permitidos; no caso da DS, pode-se agrupar dentro de um mesmo subassunto (ex. 12a: 1 ou vários equipamentos; 12b: 1 ou vários equipamentos; 12c: 1 ou vários equipamentos). Por outro lado, para o DP, a IN 65/2020 já prevê, no subassunto 41a, alterações de processo no novo local, o que inclui alterações de escala, portanto, não há necessidade de protocolo adicional para o assunto 42. Uma exceção são as mudanças nos equipamentos no novo local, que exige o protocolo do subassunto 42b, com possibilidade de agrupamento (42b: 1 ou vários equipamentos).

As alterações de processo e equipamentos no novo local, tanto para DS quanto para DP, podem gerar mudanças nos limites (parâmetros) e testes em processo, que neste caso, serão consideradas intrínsecas a este novo processo para o novo local, portanto não há necessidade de peticionamentos adicionais dos assuntos 15 (DS) e 43 (DP).

## **2.3 Alterações de processo de fabricação - DS e DP**

As alterações de processo, escala e equipamentos de locais já aprovados de DS (subassuntos 7a, 7b, 8a, 8b, 9a, 9b, 10, 11, 12a-c) ou de DP (subassuntos 42a-d) devem ser protocoladas, separadamente para cada local, a menos que seja adotada uma estratégia matricial, por exemplo, que agrupe dados de 2 instalações ao mesmo tempo e que por tal motivo o conjunto de dados seja único (ex. um só relatório de validação e mesmo conjunto de lotes). Alterações de várias subetapas dentro de uma etapa maior, por exemplo, purificação da DS com alteração das etapas de cromatografia e de ultrafiltração (ex. subassunto 8b), podem ser contempladas num único expediente. O mesmo vale para as alterações de processo do DP (ex. subassunto 42d). Este racional se justifica, considerando que o conjunto de dados provavelmente será único, ou seja, a validação de processo, e os lotes de validação produzidos vão abranger todas as alterações propostas, assim como o produto colocado em estabilidade já contemplará todas essas alterações. Uma alteração de escala, associada a outras alterações nas etapas

de produção da DS pode requerer expediente específico, já que o conjunto de dados nem sempre será o mesmo. Já uma alteração de escala, associada a outras alterações nas etapas de produção do DP não requer expediente específico, já que o conjunto de dados sempre será o mesmo. Com relação aos equipamentos, novos expedientes podem ser necessários, contudo, agrupamentos são permitidos; no caso da DS, pode-se agrupar dentro de um mesmo subassunto (ex. 12a: 1 ou vários equipamentos; 12b: 1 ou vários equipamentos; 12c: 1 ou vários equipamentos), para DP todos podem ser agrupados (42b: 1 ou vários equipamentos). As alterações de processo e equipamentos podem gerar mudanças nos limites (parâmetros) e testes em processo, que neste caso, serão consideradas intrínsecas a este novo processo para o novo local, portanto não há necessidade de peticionamentos dos assuntos 15 (DS) e 43 (DP) separadamente.

#### **2.4 Alterações de equipamentos - DS e DP**

Para alterações de equipamentos pode haver agrupamentos, no caso da DS, dentro de um mesmo subassunto (ex. 12a: 1 ou vários equipamentos; 12b: 1 ou vários equipamentos; 12c: 1 ou vários equipamentos), para DP todos podem ser agrupados (42b: 1 ou vários equipamentos). As alterações de equipamentos podem gerar mudanças nos limites (parâmetros) e testes em processo, que neste caso serão consideradas intrínsecas às mudanças nos equipamentos, portanto não há necessidade de peticionamentos dos assuntos 15 (DS) e 43 (DP) separadamente.

#### **2.5 Alteração dos limites (parâmetros) e testes em processo - DS e DP**

Com relação a alterações independentes dos limites (parâmetros) e testes em processo (incluindo critérios de aceitação), classificadas como moderadas, devem ser peticionadas num único expediente, quando realizadas de forma simultânea, dentro de cada subassunto, tanto no caso da DS (15a-f), quanto do DP (43a-f). No caso de substituição ou alteração de testes em processo com alteração simultânea de critérios de aceitação, basta que um assunto seja protocolado, sem necessidade de protocolo adicional dos assuntos de critérios de aceitação, que neste caso serão consideradas intrínsecas.

#### **2.6 Alterações de tempos de espera (holding time) - DS e DP**

As alterações independentes de tempos de espera (holding time), classificadas como moderadas, devem ser peticionadas em um único expediente, que no caso da DS são enquadradas no assunto 11. Contudo, não requer assunto específico se estiverem associadas a outras alterações, por exemplo, aumento de escala da DS, inclusão de nova etapa de purificação da DS. Já para o DP as alterações independentes de tempos de espera (holding time) devem ser enquadradas no assunto 42d. Assim, como definido para DS, não requerem assunto específico se estiverem associadas a outras alterações de processo do DP, por exemplo, aumento de escala.

#### **2.7 Alteração da descrição ou composição do DP**

As alterações da descrição ou composição do produto terminado podem ser bastante complexas, se envolvem, por exemplo, nova forma farmacêutica (subassunto 36a) ou nova concentração da substância ativa (subassunto 36c). Para estes casos, entende-se que algumas alterações são intrínsecas ou envolvem o mesmo conjunto de dados do expediente principal, o que levará à dispensa de protocolos de determinados expedientes.

Tome-se como exemplo uma nova forma farmacêutica, uma formulação líquida com nova concentração de DS, quando a empresa já possui o registro de uma formulação em pó liofilizado. Neste caso, entende-se que o expediente principal será o 36a, sem necessidade de peticionamento dos demais subassuntos 36b, 36c e 36d, já que toda a documentação requerida (nos demais subitens) já estaria contemplada no expediente principal. Outros expedientes podem ser dispensados, por serem considerados inerentes à nova forma farmacêutica:

- Alterações de processo, parâmetros e controles em processo do DP (assuntos 42 e 43);
- Testes e especificações de liberação, protocolo de estabilidade do DP e condições de armazenamento (assuntos 58, 72 e 73);
- Prazo de validade do DP (assunto 70);
- Alteração da embalagem primária (assunto 66);
- Alterações na especificação ou nos procedimentos analíticos usados para liberação do excipiente (assunto 45).

Mesmo havendo a dispensa quanto às alterações de processo, é necessário pelo menos um expediente 42d, para os novos equipamentos, se aplicável, já que esta documentação não está contemplada nos documentos do subassunto 36a.

Além disso, as alterações de processo da DS, se existentes, devem ser consideradas em expedientes independentes, seguindo o racional já explicado anteriormente nesta nota.

Adicionalmente, caso a nova forma farmacêutica ou produto com nova concentração seja fabricado em uma nova instalação, o assunto 41a também será exigido, pois não é considerado inerente à alteração da descrição ou composição do produto terminado.

No caso de a nova forma farmacêutica ou produto com nova concentração serem ofertados com uma embalagem secundária funcional, por exemplo, uma caneta, o assunto 67 também será necessário, já que esta documentação não está contemplada nos documentos do assunto 36.

Além das questões pontuadas acima, algumas alterações da descrição ou composição do produto terminado implicam em alterações de eficácia e segurança e/ou texto de bula. Por exemplo, no caso de uma inclusão de nova forma farmacêutica (36a), pode haver uma inclusão de nova via de administração, acompanhada de nova posologia e novas instruções de uso, preparo e administração. Neste caso, além dos esclarecimentos já fornecidos com relação às alterações de qualidade em si, será exigido o peticionamento do assunto de alteração da via de administração (75). Não há necessidade de peticionamentos adicionais para a nova posologia (76) ou para as novas instruções de uso (82), pois entende-se que são inerentes à nova via de administração.

Já no caso de uma nova concentração da substância ativa (36c), pode haver uma inclusão de nova posologia e novas instruções de uso, preparo e administração. Neste caso, além dos esclarecimentos já fornecidos com relação às alterações de qualidade em si, será exigido o peticionamento do assunto de nova posologia (76), mas sem necessidade de novas instruções de uso (82), pois entende-se que é inerente à nova posologia.

## **2.8 Mesmas alterações de DP realizadas para apresentações com desenvolvimento farmacêutico distinto**

Com relação a alterações semelhantes e simultâneas do DP realizadas em apresentações com desenvolvimento farmacêutico distinto, por exemplo, uma solução de determinada concentração envasada em seringa preenchida e uma solução em outra concentração envasada em frasco-ampola, serão necessários protocolos independentes para cada tipo de desenvolvimento farmacêutico, nos casos em que ocorrer a geração independente de dados. Por exemplo, a empresa pretende incluir um mesmo local de formulação e envase, mas linhas diferentes, para ambas as apresentações, seringa preenchida e frasco-ampola, neste caso seriam necessários pelo menos 2 expedientes do subassunto 41a, já que todos os dados gerados são independentes (validação de processo, dados de liberação e estabilidade), necessitando, portanto, de um expediente para cada apresentação, um para cada linha incluída.

## **3. CONCLUSÃO**

A GPBIO buscou dar alguns exemplos com base em casos reais já experimentados pela área, contudo os casos descritos não são exaustivos, e situações diferentes podem surgir.

É importante salientar que, mesmo sendo realizado um único protocolo contendo o agrupamento permitido por meio desta Nota, é necessário que a empresa informe de forma detalhada na justificativa técnica, todas as alterações contempladas na submissão protocolada e o seu respectivo enquadramento na IN nº 65/2020.

Em caso de dúvidas sobre necessidade de protocolos adicionais associados ao expediente principal, orientamos que o questionamento seja feito por meio do Fale Conosco, destinado a área, para avaliação e orientação sobre os protocolos.

Destacamos ainda que o técnico da área, durante a análise do(s) pós-registro(s) poderá pedir esclarecimentos, fazer trocas de assuntos ou pedir novos expedientes, com base no racional exposto nesta nota.

Esclarecemos que pós-registros já peticionados, analisados e concluídos não serão revisados.



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio Carneiro de Oliveira, Gerente-Geral de Prod. Biológicos, Rad., Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod. de Ter. Avançadas**, em 15/02/2023, às 21:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2240556** e o código CRC **FE96B005**.