

## Seção III

Do Estudo de Estabilidade em Condição de Estresse

Art. 21. É recomendável que a empresa avalie o possível impacto da exposição a condições extremas em estudo de estresse com pelo menos um lote de substância ativa e produto terminado.

Parágrafo único. As condições para condução do estudo de estresse devem ser definidas e justificadas tecnicamente caso a caso pelo fabricante.

## Seção IV

Do Estudo de Fotoestabilidade

Art. 22. O estudo de fotoestabilidade deve ser conduzido conforme o guia ICH Q1B e suas atualizações.

Parágrafo único. Condições alternativas podem ser utilizadas, desde que tecnicamente justificadas.

## Seção V

Do Estudo de Estabilidade do Produto em Uso, Reconstituído ou Diluído

Art. 23. A estabilidade do produto terminado em uso, reconstituído e/ou diluído, deve ser demonstrada, no mínimo, nas condições especificadas e pelo tempo de armazenamento descritos no rótulo, bula e/ou cartucho, conforme o caso.

Art. 24. O estudo deve avaliar as propriedades do produto suscetíveis a alterações durante o uso.

Art. 25. O estudo de estabilidade do produto em uso, reconstituído e/ou diluído, deve ser realizado com, pelo menos, 2 (dois) lotes do produto terminado.

Parágrafo único. Recomenda-se a realização dos testes em pelo menos um lote ao final do prazo de validade.

Art. 26. Deve ser apresentado estudo de avaliação de compatibilidade do produto com o(s) diluente (s) intravenosos, bolsas e linhas de infusão, quando apropriado.

Art. 27. Para embalagens multidoses, a empresa deve demonstrar que a embalagem é capaz de resistir às condições de repetidas inserções da agulha, simulando a utilização do produto, de forma que os parâmetros microbiológicos, potência, pureza e outros atributos de qualidade se mantenham inalterados pelo período máximo especificado nas instruções de uso.

§ 1º O estudo deve ser conduzido conforme a nota do Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products, de 1º de março de 2001, e suas atualizações.

§ 2º Condições alternativas podem ser utilizadas, desde que tecnicamente justificadas.

## Seção VI

Do Estudo de Ciclagem de Temperatura

Art. 28. Em caso de desvio de temperatura durante o transporte ou armazenamento do produto biológico deverá ser apresentado estudo de ciclagem de temperatura para fins de liberação da carga.

§ 1º O estudo de ciclagem de temperatura deve ser realizado com pelo menos 1 (um) lote representativo da escala comercial.

§ 2º O estudo de ciclagem deve ser representativo do desvio de temperatura ocorrido durante o transporte ou armazenamento.

§ 3º As amostras submetidas aos ciclos de temperatura devem ser mantidas nas condições de armazenamento de longa duração e avaliadas até o final do prazo de validade do produto.

§ 4º Excepcionalmente, em caso de estudo de ciclagem em andamento, deverão ser apresentados os dados parciais acompanhados de justificativa técnica que dê suporte ao desvio verificado.

## CAPÍTULO IV

DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE PARA FINS DE REGISTRO

## Seção I

Da Substância Ativa e Intermediários

Art. 29. Caso a substância ativa e/ou intermediários permaneçam armazenados em uma determinada condição antes do início da próxima etapa, a empresa deve fornecer dados de estabilidade acelerada e de longa duração para, pelo menos, 3 (três) lotes em escala piloto ou comercial.

Art. 30. O prazo de validade da substância ativa e dos intermediários será definido com base nos dados reais do estudo de estabilidade de longa duração.

§ 1º Estudos de estabilidade acelerada não são suficientes para a determinação do prazo de validade.

§ 2º Em situações excepcionais, em caso de moléculas não-proteicas/não-polipeptídicas, excetuando as substâncias ativas e intermediários de vacinas, a determinação do prazo de validade pode ser baseada nos guias ICH Q1A (R2) e Q1E e suas atualizações.

Art. 31. Quando dados de lotes de substância ativa e intermediários produzidos em escala piloto forem utilizados para fins de determinação do prazo de validade para o registro, o detentor deve apresentar compromisso de que os dados de estabilidade de longa duração dos 3 (três) primeiros lotes produzidos em escala comercial serão apresentados à Anvisa.

Parágrafo único. O relatório final dos estudos de estabilidade de longa duração de pelo menos 3 (três) lotes produzidos em escala comercial deverá ser enviado à Anvisa como parte integrante do próximo Histórico de Mudanças do Produto após a conclusão do estudo.

## Seção II

Do Produto Terminado

Art. 32. A empresa deve fornecer dados de estabilidade acelerada e de longa duração para pelo menos 3 (três) lotes em escala piloto ou comercial.

Art. 33. O prazo de validade do produto terminado será definido com base em dados reais do estudo de estabilidade de longa duração de pelo menos 3 (três) lotes em escala piloto ou comercial.

§ 1º Os estudos de estabilidade acelerada não serão suficientes para a determinação do prazo de validade.

§ 2º Caso os 3 (três) lotes referidos no caput não sejam incluídos simultaneamente no estudo de estabilidade, o prazo de validade do produto terminado será definido com base em dados reais do lote com menor tempo de acompanhamento.

§ 3º Em situações excepcionais, em caso de moléculas não-proteicas/não-polipeptídicas, excetuando as vacinas, a determinação do prazo de validade pode ser baseada nos guias ICH Q1A (R2) e Q1E e suas atualizações.

Art. 34. Quando dados de lotes de produto terminado produzidos em escala piloto forem utilizados para fins de registro, o detentor deve apresentar compromisso de que os dados de estabilidade de longa duração dos 3 (três) primeiros lotes produzidos em escala comercial serão apresentados à Anvisa.

Parágrafo único. O relatório final dos estudos de estabilidade de longa duração de pelo menos 3 (três) lotes produzidos em escala comercial deverá ser enviado à Anvisa como parte integrante do próximo Histórico de Mudanças do Produto após a conclusão do estudo.

Art. 35. Os lotes de produto terminado utilizados nos estudos de estabilidade devem preferencialmente ser produzidos com diferentes lotes de substância ativa.

Parágrafo único. Havendo impossibilidade de apresentar dados de estabilidade de lotes do produto terminado fabricados com diferentes lotes de substância ativa na submissão de registro, a empresa deve realizar tal avaliação no estudo de estabilidade de acompanhamento.

Art. 36. É recomendável o uso de lotes de substância ativa e produtos intermediários de diferentes períodos de armazenamento para fabricação do produto terminado para avaliação da estabilidade cumulativa do produto.

Art. 37. Quando as interações do produto com a embalagem primária e o sistema de fechamento não puderem ser excluídas em produtos líquidos que não sejam ampolas seladas, os estudos de estabilidade devem incluir amostras mantidas na posição invertida ou horizontal (ou seja, em contato com o fechamento), bem como na posição vertical.

Art. 38. Devem ser apresentados os dados de estabilidade obtidos com todos os tipos de embalagem primária e sistemas de fechamento utilizados para o produto terminado.

Art. 39. A temperatura e umidade de armazenagem para os estudos de estabilidade do produto terminado devem satisfazer as condições indicadas no Anexo II.

§ 1º Para os produtos terminados embalados em recipientes impermeáveis, os estudos de estabilidade poderão ser realizados sob qualquer condição de umidade relativa.

§ 2º Para os produtos à base de água embalados em recipientes semipermeáveis, os estudos de estabilidade devem avaliar a possibilidade de perda de água, neste caso, os estudos devem ser realizados em condições de baixa umidade relativa, conforme descrito no Anexo III.

Art. 40. Caso a apresentação do produto seja composta por solução para reconstituição ou diluição ou produto auxiliar, em embalagem própria, a empresa deve apresentar o estudo de estabilidade acelerada e de longa duração referentes a 3 (três) lotes dos mesmos.

Parágrafo único. Caso a solução para reconstituição ou diluição ou produto auxiliar tenham registro vigente na Anvisa, a apresentação destes estudos fica dispensada mediante indicação do número de registro correspondente.

Art. 41. Além dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração, são necessários, para fins de registro, os estudos de estabilidade do produto em uso, reconstituído ou diluído e estudos de fotoestabilidade, quando aplicáveis, conforme descritos no Capítulo III desta Resolução.

## Seção III

Dos Padrões de Referência

Art. 42. Devem ser apresentados dados de estabilidade que suportem o prazo de validade ou a data de reteste dos padrões de referência.

## CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 43. Os estudos de estabilidade que instruírem petições de registro e de alterações pós-registro de produtos biológicos protocoladas antes do início da vigência desta Resolução serão analisados conforme as normas vigentes à época dos respectivos protocolos.

Art. 44. 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. 45. Fica revogada a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011, publicada no Diário Oficial da União nº 183, de 22 de setembro de 2011, pág. 694.

Art. 46. Esta Resolução entra em vigor em 4 de janeiro de 2021.

ANTONIO BARRA TORRES

## ANEXO I

Condições para a realização dos estudos de estabilidade da substância ativa e intermediário

TEMPERATURA E UMIDADE- ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO	TEMPERATURA E UMIDADE- ESTUDO ACELERADO
25°C ± 2 °C/60% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR	40°C ± 2°C 75% UR ± 5% UR
5°C ± 3°C	25°C ± 2°C/60% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR
≤-20°C ± 5°C	Os parâmetros de temperatura e umidade serão definidos pelo fabricante

## ANEXO II

Condições para a realização dos estudos de estabilidade do produto terminado

TEMPERATURA E UMIDADE- ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO	TEMPERATURA E UMIDADE- ESTUDO ACELERADO
25°C ± 2°C/60% UR ± 5% UR (apenas produtos de uso restrito a hospitais) ou 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR	40°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR
5°C ± 3°C	25°C ± 2°C/60% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR
≤-20°C ± 5°C	Os parâmetros de temperatura e umidade serão definidos pelo fabricante

## ANEXO III

Condições para a realização dos estudos de estabilidade de produtos de base aquosa

TEMPERATURA E UMIDADE- ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO	TEMPERATURA E UMIDADE- ESTUDO ACELERADO
25°C ± 2°C/40% UR ± 5% UR (apenas produtos de uso restrito a hospitais) ou 30°C ± 2°C/35% UR ± 5% UR	40°C ± 2°C e não mais que 25% UR

## RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 413, DE 20 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.



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;

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;

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 peticionado 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.

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;

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;

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;

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.

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).

§ 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 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 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.

§ 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.

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.

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 de 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 de dezembro de 2012, desde que não sejam referentes à alteração/inclusão de indicação, alteração/inclusão de posologia e ampliação de uso.

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;

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.

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

ANTONIO BARRA TORRES

ANEXO

Justificativa do requerimento

Descrição da solicitação <sup>1</sup>
Razão da solicitação <sup>2</sup>
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.

#### RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 415, DE 26 DE AGOSTO DE 2020

Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus.

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 26 de agosto de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

#### CAPÍTULO I

#### DISPOSIÇÕES INICIAIS

#### Seção I

#### Objetivos

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre os novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus.

#### Seção II

#### Da Abrangência

Art. 2º Os procedimentos estabelecidos nesta Resolução se aplicam às petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos.

§ 1º O registro de medicamentos e produtos biológicos poderá ser concedido nos termos desta Resolução quando ficar configurada a indicação terapêutica específica para prevenção ou tratamento da doença causada pelo novo Coronavírus (COVID-19) ou para medicamentos que, embora não tenham indicação terapêutica específica para prevenção ou tratamento da COVID-19, auxiliem no manejo clínico, manutenção da vida ou redução do tempo de hospitalização dos pacientes, a fim de diminuir a sobrecarga sobre o sistema de saúde.

§ 2º Para as petições de mudanças pós-registro, os medicamentos deverão se enquadrar nos seguintes critérios:

I - ser considerado essencial para manutenção da vida, ou utilizado em caso de grave risco à saúde, ou importante para a manutenção da qualidade de vida do paciente; e

II - a disponibilidade esteja ameaçada por risco de desabastecimento ou redução da oferta no mercado nacional motivados por razão diretamente ligada ao novo Coronavírus.

Art. 3º Para as petições de mudanças pós-registro relacionadas à qualidade, protocoladas com base nesta Resolução, a empresa deverá apresentar os dados de comercialização e outros que comprovem o risco de desabastecimento ou redução da oferta do medicamento em razão do novo Coronavírus.

§ 1º O risco de desabastecimento ou redução da oferta de medicamentos no mercado nacional deve ser atestada pela empresa solicitante da petição.

§ 2º A empresa deve enviar informações quanto a possíveis substitutos de medicamentos já registrados.

§ 3º A documentação citada neste artigo será analisada pela Anvisa para validação das informações apresentadas.

#### CAPÍTULO II

#### DOS PROCEDIMENTOS

#### Seção I

#### Das Mudanças Pós-Registro de Medicamentos e Produtos Biológicos

Art. 4º As mudanças pós-registro de que trata esta Resolução se restringem a:

I - substituição ou inclusão de novo fabricante do insumo farmacêutico ativo (IFA), quando um ou mais locais de fabricação do IFA aprovados forem impactados, direta ou indiretamente, pela pandemia decorrente do novo Coronavírus;

II - substituição ou inclusão de local de fabricação do medicamento, quando um ou mais locais de fabricação do medicamento aprovados forem impactados, direta ou indiretamente, pela pandemia decorrente do novo Coronavírus;

III - mudanças relacionadas aos métodos de análise do IFA ou do medicamento que não sejam de implementação imediata, quando o fornecimento de padrões, solventes, reagentes ou outros materiais analíticos depender de empresas impactadas, direta ou indiretamente, pela pandemia decorrente do novo Coronavírus;

