

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

RDC 690/2022 - PGMP

Gerente de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos
Ronaldo Lúcio Ponciano Gomes

Gerente-Geral de Medicamentos
Raphael Sanches Pereira

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	4
2. ESCOPO.....	4
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS	4
3.1 Para quais produtos o Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) é aplicável?	4
3.2 Como avaliar se determinada(s) mudança(s) pode(m) ser objeto de PGMP ou não?	4
3.3 A utilização do PGMP é adequada para todas as situações?.....	5
3.4 Existe limitação para os documentos que podem ter flexibilização?	7
3.5 É possível a utilização do PGMP para um registro ainda não concedido?	8
3.6 É possível a utilização de PGMP para flexibilização de provas a serem apresentadas em petição de registro?	8
3.7 Quais são os códigos de assunto referentes ao PGMP?	8
3.8 No Art. 5º da RDC 690/2022 são mencionadas 2 etapas a serem seguidas. Existem situações em que as etapas não seriam seguidas?	11
3.9 Qual seria o grau de maior detalhamento possível no Art. 8º da norma?.....	11
3.10 O PGMP é passível de exigência? E como a empresa é informada do desfecho final da análise?.....	12
3.11 As mudanças de implementação imediata por protocolo individual ou modificação exclusiva por HMP, conforme Anexo I da RDC 73/2016, devem integrar o protocolo de PGMP submetido à Agência? Qual código deverá ser considerado para essas mudanças?.....	12
3.12 Qual é o procedimento para criação de novas apresentações decorrentes de PGMP?	12
3.13 Para inclusão ou substituição de novo DIFA sem CADIFA, qual a expectativa da Agência no protocolo PGMP (passo 1) em relação ao perfil de impurezas do insumo farmacêutico ativo na condição proposta?	13
3.14 É possível o protocolo PGMP (passo 1) para a mudança de inclusão ou substituição de novo DIFA sem CADIFA apenas com o número dos expedientes de solicitação da Cadifa e do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF)?	13
3.15 Como posso acompanhar os expedientes de protocolo PGMP (passo 1) que aguardam análise pela Agência?	14
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	14
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	14

1. INTRODUÇÃO

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 690, de 13 de maio de 2022, que institui o Piloto de Implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos.

Esta RDC implementa parcialmente o guia ICH Q12 (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) pela Anvisa, com criação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP), à semelhança do *Post-Approval Change Management Protocol* (PACMP) previsto no referido guia.

Considerando que se trata de ferramenta recente, em especial para a Anvisa, este documento de Perguntas e Respostas tem o objetivo de abordar as dúvidas principais na utilização da ferramenta, bem como, de antecipar a solução de algumas questões que podem surgir durante a elaboração ou análise técnica dos PGMPs pelas empresas.

2. ESCOPO

Este documento tem o mesmo escopo da RDC 690/2022, aplicando-se a medicamento sintéticos e semissintéticos, nas categorias de genéricos, similares, inovadores e novos.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1 Para quais produtos o Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) é aplicável?

O PGMP é aplicável a medicamentos sintéticos e semissintéticos, e não se aplica a outros tipos de medicamentos, tais como fitoterápicos, biológicos, específicos ou dinamizados.

Em termos práticos, o PGMP pode ser utilizado em mudanças que são analisadas pela GQMED.

3.2 Como avaliar se determinada(s) mudança(s) pode(m) ser objeto de PGMP ou não?

O PGMP permite a (I) redução de risco das mudanças (isto é, tornar as mudanças que aguardariam análise em mudanças de implementação imediata, sem exclusão da necessidade de protocolo) e/ou (II) flexibilização de provas a serem apresentadas (isto é, dispensar alguma prova prevista em norma ou substituí-la por outra prova) principalmente para mudanças que aguardam análise da Anvisa para implementação.

Para mudanças que requerem provas *in vivo*, como estudos de bioequivalência e estudos clínicos, ou estudos relacionados a toxicidade como qualificação de impurezas, o PGMP não pode ser utilizado para reduzir o risco da mudança. No entanto, a flexibilização de provas por PGMP pode ser aplicável a essas mudanças - ou seja, a empresa pode, por exemplo, propor a substituição de relatório de estabilidade por protocolo de estabilidade, mas não será aceita a migração da mudança de aguardando

análise para implementação imediata. Nesses casos, o protocolo da mudança ocorrerá pelos códigos de assunto ordinários da RDC 73/2016, devendo o protocolo PGMP (passo 1) ser mencionado como justificativa para a prova flexibilizada.

Para a redução de risco de mudanças que requerem uma análise prévia para dispensar estudos de bioequivalência, o PGMP para reduzir o risco de mudança também não pode ser utilizado pois o estudo *in vivo* só é dispensado após análise prévia. Enquadram-se nessas situações, por exemplo, os medicamentos bioisentos pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB): embora a mudança possa dispensar estudos *in vivo*, essa dispensa só é confirmada após análise e aprovação dos dados de bioisenção (incluindo perfis de dissolução comparativo nos diversos meios). No entanto, nesses casos em que a bioisenção é dependente da análise de estudos específicos, a flexibilização das demais provas por PGMP pode ser aplicável, sendo necessária a utilização dos códigos de assunto ordinários da RDC 73/2016 para o protocolo da mudança e a menção ao protocolo PGMP (Passo 1) na justificativa para a prova flexibilizada.

Para medicamentos em que a bioisenção é decorrente (I) da forma farmacêutica ou (II) quando a isenção de provas *in vivo* não dependa de avaliação de estudo específico, mas de uma análise de risco da magnitude da mudança, o PGMP pode ser aplicável para a redução do risco da mudança e flexibilização de provas. Nesses casos, o protocolo da mudança ocorrerá pelos códigos decorrentes de PGMP.

Para os cenários de flexibilização de provas, o protocolo PGMP (passo 1) deve contemplar justificativa técnica e dados que suportem a ausência ou substituição de determinada prova, em linha com o art. 13 da RDC 73/2016.

3.3 A utilização do PGMP é adequada para todas as situações?

Além da possibilidade regulatória (isto é, verificação se o PGMP é possível ou não), é importante a verificação da conveniência do PGMP para a empresa. Existem situações em que, embora o PGMP não seja vedado, ele não trará ganhos significativos – nesses casos, não se recomenda desse protocolo.

Nesse contexto, é importante ressaltar que os objetivos do PGMP, em linha com o PACMP previsto no guia ICH Q12, incluem:

- Dar previsibilidade para realização de mudanças pela empresa, quanto à implementação e quanto à geração de provas;
- Dar flexibilidade para mudanças, em especial aquelas que representam ganho tecnológico ou redução de carga de trabalho significativa para regulado e/ou regulador.

Assim, podem existir situações em que a utilização do PGMP não é vedada, mas também não será útil. Em tais situações, a utilização do PGMP não é recomendada. Exemplos de situações em que o PGMP não é recomendado incluem:

- Flexibilização de provas para uma mudança específica, sem aplicabilidade geral – tal situação não traz ganhos significativos para regulado nem para regulador, sendo mais produtivo tratar a mudança individualmente, com as justificativas necessárias;

- Redução de risco de um conjunto de mudanças aplicadas uma vez a um produto, tais como projetos de reformulação, mudanças de processo ou de local de fabricação que se apliquem somente a um produto, sem perspectiva de aplicação futura para mais produtos, especialmente em casos de formas farmacêuticas comuns – tal situação também não trará ganhos específicos para regulado nem para regulador, considerando que será necessária a análise do PGMP previamente ao protocolo da mudança, de forma que ainda que ela tenha redução de risco será mantido o trabalho de análise prévia. Uma situação pontual pode ser vantajosa quando se tratar de uma forma farmacêutica mais complexa ou uma mudança inusitada, em que o PGMP seja usado como ferramenta de previsibilidade – porém, em mudanças mais comuns, é mais vantajoso o protocolo das mudanças para análise técnica diretamente;
- Aplicação imediata de mudanças em que as provas já tenham sido geradas: de forma geral, o PGMP é mais vantajoso se aplicado antes da geração das provas (ex. antes da realização do estudo de estabilidade, do perfil de dissolução comparativo etc.), pois nesse caso há maior oportunidade para discussão de como essas provas serão feitas (ex. quais testes serão realizados no estudo). Para situações em que as provas já foram geradas e já estão disponíveis, é mais vantajoso protocolar as mudanças e aguardar análise das provas. É importante ressaltar que o PGMP, em geral, se refere à antecipação de provas que ainda serão geradas;
- Aplicação urgente de mudanças para produtos em risco iminente de desabastecimento: embora o PGMP seja uma ferramenta importante de prevenção de desabastecimento, a RDC 690/2022 não prevê nenhum tipo de priorização, e os critérios de aprovação do PGMP são baseados no risco associado à mudança, não se relacionando diretamente a um risco iminente de desabastecimento de um produto específico. Para casos em que a necessidade da mudança é urgente por um risco iminente de desabastecimento, ou desabastecimento já instaurado (ex. rupturas de fornecimento de IFA, interdição de locais de fabricação etc.) recomenda-se a utilização de ferramentas de priorização ou aprovação condicional;
- Situações que poderiam ser facilmente justificadas nos termos do art. 13 da RDC 73/2016, comprometendo a agilidade e a eficiência na análise de petições de PGMP que, de fato, exigem a avaliação da área.

Ademais, existem situações em que o PGMP não deve ser utilizado por limitação imposta em norma – nesses casos, mesmo que protocolado o PGMP será encerrado sem análise técnica ou reprovado. Essas situações incluem:

- Exclusão da necessidade de protocolo individual de mudanças pós-registro: o PGMP não tem essa finalidade – só é possível a redução de risco (uma mudança que requer protocolo individual e aguarda análise ser reduzida para uma mudança que requer protocolo individual e é de implementação imediata). O número de protocolos de mudanças pós-registro sempre precisará ser mantido. Da mesma forma, não é possível uma redução de risco de uma mudança de protocolo individual para mudança de HMP;

- Esclarecimento sobre forma de implementação de mudanças cujo protocolo dependa de classificação de risco (ex. para classificação de etapas de produção como críticas ou não). Nesses casos, a avaliação de risco para classificação da etapa de produção deve ser realizada pela própria empresa, conforme previsto nas condições da mudança. Importante destacar que os parâmetros e etapas críticas ou não críticas devem ser definidos pelo fabricante do medicamento no momento da validação do processo produtivo;
- Flexibilidade de provas já prevista em norma: para os casos em que a norma já prevê possibilidade de apresentação de provas com flexibilidade, não é necessário a flexibilização por PGMP. Entretanto, caso o PGMP seja submetido por outro motivo, é importante que a empresa informe qual será a prova apresentada no item. Por exemplo, para o documento 5 das mudanças do tipo 1 (relacionadas ao IFA), existe a possibilidade de apresentação ou não perfil de dissolução comparativo – não deve ser submetido PGMP com a finalidade exclusiva de flexibilizar a apresentação de perfil de dissolução comparativo (pois essa flexibilidade já é antecipada na norma); porém caso seja submetido um PGMP com finalidade de redução de risco de uma mudança, é importante que a empresa esclareça o que será apresentado para atender ao documento 5 da mudança;
- Mudanças ainda não exatamente definidas ou sem plano de mitigação de risco ou de apresentação de provas: o momento ideal de submissão do PMGP é quando já é conhecido exatamente quais mudanças serão realizadas e o porquê, porém as provas pertinentes (estudo de estabilidade, perfil de dissolução comparativo etc.) ainda não foram geradas. Não é possível a aprovação de um PGMP com mudanças indefinidas, por exemplo, com previsão de ajustes de processo de produção a serem verificados no momento da validação do processo. Antes, os parâmetros de produção devem estar adequadamente definidos e delimitados, por exemplo por meio de um exercício prévio de desenvolvimento ou validação de processo.

3.4 Existe limitação para os documentos que podem ter flexibilização?

De forma geral, a utilização do PGMP pode ser aplicada para flexibilizar a apresentação de documentos previstos na Resolução RDC 73/2016, porém a aplicação da forma com que esses documentos são gerados, ou da necessidade de apresentação quando eles estão previstos em outra norma, é bastante limitada. Os seguintes exemplos podem ser citados:

- É possível propor, no contexto do PGMP, a não apresentação do perfil de dissolução em determinadas mudanças, considerando avaliações que possam vir a substituí-lo, como dados de desempenho (dissolução) obtidos em controle em processo, ou outras formas de controle que possam garantir que o desempenho será mantido após a mudança. Entretanto, se o perfil de dissolução precisar ser realizado, não é possível propor a sua realização de forma contrária à RDC 31/2010 (ex. fora de centro de equivalência);

- É possível propor, no contexto do PGMP, a substituição de relatório de estabilidade por protocolo de estabilidade, considerando avaliações de risco sobre a mudança e seu impacto na estabilidade – especialmente explicando por que o risco associado à estabilidade é baixo. Entretanto, não é possível propor o monitoramento da mudança apenas por estabilidade de acompanhamento, visto que essa estabilidade tem objetivo diferente e seria realizada em tempos em desacordo com a RDC 318/2019;
- É possível propor, no contexto do PGMP, a dispensa da reapresentação de perfil de degradação, considerando um produto já adequado à RDC 53/2015 ou à RDC 964/2025, nos casos em que a mudança não terá impacto no perfil de degradação real. Entretanto, se o produto não está adequado a estas normas, não é possível aprovar a mudança sem adequação visto que, de forma geral, a mudança não será devidamente monitorada sem um método de análise adequado.
Assim, recomenda-se que a empresa esclareça no protocolo PGMP se o método analítico para quantificação de produtos de degradação bem como os limites para as impurezas já estão adequados à norma. Caso contrário, a estratégia de adequação deve estar descrita no protocolo PGMP, devendo ser informado o tipo de mudança que ocorrerá no método e nas especificações conforme RDC 73/2016. Eventuais discussões sobre adequação podem ser realizadas a depender do risco envolvido na mudança.

3.5 É possível a utilização do PGMP para um registro ainda não concedido?

O PGMP pode ser protocolado na fase de registro. Entretanto, PGMPs protocolados podem ser impactados pela análise de qualidade – por exemplo, se a análise da qualidade do registro identificar fragilidades nas especificações do IFA, não será possível a aprovação de PGMPs relacionados ao IFA enquanto tais fragilidades não forem solucionadas (o que ocorrerá, geralmente, em resposta à exigência da análise do registro). Assim, em alguns casos é possível que o PGMP precise ser sobrestado até resposta de exigência, ou até finalização de algum aspecto de análise.

A aprovação do PGMP está condicionada à aprovação do registro – isto é, se houve redução de risco, só é possível o protocolo e implementação das mudanças decorrentes de PGMP após a publicação do registro.

3.6 É possível a utilização de PGMP para flexibilização de provas a serem apresentadas em petição de registro?

Não. De acordo com o escopo estabelecido pela RDC 690/2022 e pelo guia ICH Q12, o PGMP é uma ferramenta aplicável exclusivamente a mudanças pós-registro.

O PGMP pode ser utilizado antes da concessão de um registro, mas com foco em mudanças posteriores. Entretanto, a flexibilização de provas do registro em si não é possível por meio de PGMP

3.7 Quais são os códigos de assunto referentes ao PGMP?

Os códigos de assunto abaixo devem ser utilizados para um **novo PGMP (uma nova proposta de protocolo)**:

- **12172 - GQMED - Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) para vários produtos:** petição primária a ser protocolada quando o pleito é de um PGMP aplicável a vários produtos, ainda que eles tenham a mesma categoria regulatória (ex. vários genéricos, vários similares, vários novos, vários genéricos e similares, vários genéricos e novos, etc.).
- **12175 - Genérico - Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) para um produto:** petição secundária a ser protocolada no processo de registro do medicamento, quando o pleito é de um PGMP aplicável somente a um medicamento genérico.
- **12176 - Similar - Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) para um produto:** petição secundária a ser protocolada no processo de registro do medicamento, quando o pleito é de um PGMP aplicável somente a um medicamento similar.
- **12177 - Novo - Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) para um produto:** petição secundária a ser protocolada no processo de registro do medicamento, quando o pleito é de um PGMP aplicável somente a um medicamento novo ou inovador.

Os códigos de assunto abaixo devem ser utilizados para **mudanças no protocolo PGMP (não nos produtos)** em que não haja incremento de risco (ex. retirada de produtos do PGMP anteriormente aprovado, aumento de testes ou critérios utilizados no PGMP):

- **12217 GQMED - Notificação de mudança em PGMP previamente aprovado para vários produtos sem incremento de risco:** petição secundária a ser protocolada em um PGMP aprovado com código de assunto 12172.
- **12181 Genérico - Notificação de mudança em PGMP previamente aprovado sem incremento de risco:** petição terciária a ser protocolada em um PGMP aprovado com código de assunto 12175.
- **12182 Similar - Notificação de mudança em PGMP previamente aprovado sem incremento de risco:** petição terciária a ser protocolada em um PGMP aprovado com código de assunto 12176.
- **12183 Novo - Notificação de mudança em PGMP previamente aprovado sem incremento de risco:** petição terciária a ser protocolada em um PGMP aprovado com código de assunto 12177.

Observação 1: As mudanças em PGMP sem incremento de risco não precisam aguardar análise prévia para serem praticadas, mas caso seja detectado pela Anvisa o incremento de risco, a empresa poderá ser solicitada a retomar a condição anterior ou ter a aprovação do PGMP revisada, sem prejuízo de outras ações que se fizerem necessárias.

Os códigos de assunto abaixo devem ser utilizados para **mudanças no protocolo PGMP (não nos produtos)** em que haja possível incremento de risco (ex. inclusão de produtos no PGMP anteriormente aprovado, redução de testes ou critérios utilizados no PGMP):

- **12216 QMED - Mudança em PGMP previamente aprovado para vários produtos:** petição secundária a ser protocolada em um PGMP aprovado com código de assunto 12172.
- **12178 Genérico - Mudança em PGMP previamente aprovado:** petição terciária a ser protocolada em um PGMP aprovado com código de assunto 12175.
- **12179 Similar - Mudança em PGMP previamente aprovado:** petição terciária a ser protocolada em um PGMP aprovado com código de assunto 12176.
- **12180 Novo - Mudança em PGMP previamente aprovado:** petição terciária a ser protocolada em um PGMP aprovado com código de assunto 12177.

Observação 2: As mudanças em PGMP aguardam análise e aprovação prévia, e seguem o mesmo fluxo e cronograma do PGMP inicial.

Os códigos de assunto abaixo devem ser utilizados para **mudanças decorrentes de PGMP, isto é, mudanças pós-registro nos produtos listados no PGMP**, conforme os critérios propostos e aprovados, quando houve redução de risco (isto é, a mudança seria maior, mas se tornou de implementação imediata apenas por aprovação do PGMP):

- **12151 - Genérico - Inclusão ou mudança de DIFA decorrente de PGMP.**
- **12152 - Similar - Inclusão ou mudança de DIFA decorrente de PGMP.**
- **12153 - Novo - Inclusão ou mudança de DIFA decorrente de PGMP.**
- **12154 - Genérico - Mudança relacionada a especificação ou método de análise decorrente de PGMP.**
- **12155 - Similar - Mudança relacionada a especificação ou método de análise decorrente de PGMP.**
- **12156 - Novo - Mudança relacionada a especificação ou método de análise decorrente de PGMP.**
- **12157 - Genérico - Mudança de composição decorrente de PGMP.**
- **12158 - Similar - Mudança de composição decorrente de PGMP.**
- **12159 - Novo - Mudança de composição decorrente de PGMP.**
- **12160 - Genérico - Mudança de local de fabricação decorrente de PGMP.**
- **12161 - Similar - Mudança de local de fabricação decorrente de PGMP.**
- **12162 - Novo - Mudança de local de fabricação decorrente de PGMP.**
- **12163 - Genérico - Mudança relacionada à produção do medicamento decorrente de PGMP:** refere-se a todas as mudanças do tipo 6 (produção, equipamento e tamanho de lote).
- **12164 - Similar - Mudança relacionada à produção do medicamento decorrente de PGMP:** refere-se a todas as mudanças do tipo 6 (produção, equipamento e tamanho de lote).
- **12165 - Novo - Mudança relacionada à produção do medicamento decorrente de PGMP:** refere-se a todas as mudanças do tipo 6 (produção, equipamento e tamanho de lote).
- **12166 - Genérico - Mudança relacionada a embalagem, acessório ou diluente decorrente de PGMP.**
- **12167 - Similar - Mudança relacionada a embalagem, acessório ou diluente decorrente de PGMP.**
- **12168 - Novo - Mudança relacionada a embalagem, acessório ou diluente decorrente de PGMP.**

- **12169 - Genérico - Mudança de prazo de validade e/ou cuidados de conservação decorrente de PGMP.**
- **12170 - Similar - Mudança de prazo de validade e/ou cuidados de conservação decorrente de PGMP.**
- **12171 - Novo - Mudança de prazo de validade e/ou cuidados de conservação decorrente de PGMP.**

Observação 3: O protocolo das mudanças decorrentes de PGMP devem ocorrer conforme cronograma definido pela empresa. No entanto, a efetiva autorização para implementação da mudança (nos termos do Art. 6º da RDC 73/2016) se dá apenas após o protocolo das mudanças decorrentes de PGMP (passo 2) no processo de registro correspondente, e não na aprovação do protocolo PGMP (passo 1).

Observação 4: Todas as mudanças decorrentes de PGMP (passo 2) devem ser protocoladas individualmente como petições secundárias nos processos de registro dos medicamentos.

Observação 5: Para medicamentos clones dentro do escopo do PGMP aprovado, a empresa deve protocolar os códigos de Modificação Pós-Registro – CLONE, a depender da categoria do produto, quando do protocolo das mudanças decorrentes de PGMP (passo 2) e em conformidade com o art. 21 da RDC 954/2025.

Observação 6: Todos os códigos de assunto referentes a PGMP (passo 1 ou passo 2) estão disponibilizados no peticionamento eletrônico, com a submissão manual ou de forma eletrônica.

3.8 No Art. 5º da RDC 690/2022 são mencionadas 2 etapas a serem seguidas. Existem situações em que as etapas não seriam seguidas?

Embora essas etapas sejam sequenciais (passo 1 e passo 2), não há proibição para que a empresa gere quaisquer provas previstas no protocolo PGMP (passo 1) antes de sua aprovação. Entretanto, a permissão para reduzir o risco da mudança ocorre apenas após a aprovação do PGMP (passo 1) e a autorização para implementar a mudança apenas após o protocolo dos pós-registros correspondentes (passo 2).

Ressalta-se que, conforme o §1º deste mesmo artigo, o passo 2 só é possível se os resultados gerados a partir do passo 1 são adequados. Assim, é possível haver a realização do passo 1 (inclusive, aprovação do PGMP) sem a efetiva aplicação das mudanças, por exemplo caso haja uma reprovação em um perfil de dissolução comparativo previsto no passo 1.

3.9 Qual seria o grau de maior detalhamento possível citado no Art. 8º da norma?

O grau de detalhamento maior está em linha com o texto do item 4.3 do guia ICH Q12. De forma geral, espera-se que o racional a ser apresentado pela empresa inclua um planejamento da mudança, uma avaliação dos riscos envolvidos e uma forma de mitigação e controle desses riscos.

À título de ilustração, é necessário não apenas informar que será realizado estudo de estabilidade ou que será enviado protocolo de estabilidade (conforme previsto em norma). É importante informar quais testes serão realizados e quais serão os critérios de aceitação, bem como realizar uma correlação entre os riscos da mudança e os testes realizados em controle em processo, controle de qualidade e estabilidade.

Para mudanças que envolvam processo de produção, é necessário informar o risco associado a cada parâmetro modificado e como ele será monitorado com os controles em processo, bem como demonstrar que os controles em processo são adequados e suficientes para garantir a qualidade do produto na condição proposta.

De uma forma geral, quanto maior a magnitude da mudança, maior o nível de detalhe esperado e mais controles adicionais são necessários, especialmente quando se propõe uma redução de risco da mudança.

3.10 O PGMP é passível de exigência? E como a empresa é informada do desfecho final da análise?

O protocolo PGMP (passo 1) é passível de exigência nos termos da RDC 204/2005. Ao final da análise, a empresa poderá receber Ofício de Anuência ou Não Anuência.

3.11 As mudanças de implementação imediata por protocolo individual ou modificação exclusiva por HMP, conforme Anexo I da RDC 73/2016, devem integrar o protocolo de PGMP submetido à Agência? Qual código deverá ser considerado para essas mudanças?

As mudanças de implementação imediata, quando paralelas às mudanças objeto de PGMP, devem ser consideradas para a avaliação do efeito aditivo no protocolo de PGMP (passo 1). No entanto, não é necessário discutir o risco dessas mudanças individualmente. Caso o PGMP seja anuído, os protocolos individuais de implementação imediata devem ocorrer seguindo os códigos de assunto ordinários da RDC 73/2016 e sendo paralelos aos códigos decorrentes de PGMP. Já as mudanças imediatas por HMP devem ser incluídas no Histórico de Mudanças do Produto (HMP) no momento da implementação.

3.12 Qual é o procedimento para criação de novas apresentações decorrentes de PGMP?

A criação de novos registros no contexto de PGMP ocorre apenas para as mudanças no bloco 7. MUDANÇAS RELACIONADAS À EMBALAGEM DO MEDICAMENTO, do Anexo I da RDC 73/2016, que obtiveram a aprovação do protocolo PGMP (passo 1) com geração de novas apresentações.

Para esses casos, o pós-registro “Mudança relacionada a embalagem, acessório ou diluente decorrente de PGMP”) protocolado (passo 2) seguirá o rito interno da área para publicação de uma nova apresentação, dando publicidade à atualização do cadastro e permitindo a implementação das novas apresentações.

3.13 Para inclusão ou substituição de novo DIFA sem CADIFA, qual a expectativa da Agência no protocolo PGMP (passo 1) em relação ao perfil de impurezas do insumo farmacêutico ativo na condição proposta?

Para impurezas já estabelecidas no processo aprovado e que também estarão presentes no processo proposto, considera-se que os limites já estabelecidos devem ser os mesmos ou mais restritivos para o processo proposto. Além disso, deve-se permanecer o mesmo limite para impurezas totais.

Quando há uma nova impureza, o nível apresentado deve ser equivalente a não controlar essa impureza no IFA e/ou sua natureza/ocorrência permitir a adoção de medidas de mitigação de risco.

Por exemplo, novas impurezas mutagênicas classificadas pelo guia ICH M7 no Grupo 1, 2 ou 3 não devem compor o perfil de impurezas na condição proposta, ainda que uma ação para o seu controle seja sugerida, pois a sua natureza impede a implementação imediata da mudança.

Seguindo esse racional, novas nitrosaminas também não devem compor o perfil de impurezas na condição proposta, ainda que seguindo os limites e critérios do Guia 50/2021.

Já novas impurezas classificadas no Grupo 4 ou 5 pelo guia ICH M7 (impurezas não mutagênicas) podem estar presentes na condição proposta, porém devem estar abaixo do limite de notificação previsto no guia ICH Q3A.

Em relação a solventes residuais, a avaliação da Agência considerará a classificação do risco, conforme guia ICH Q3C. Assim, um novo solvente não previsto no Q3C; um novo solvente classe 1; um novo solvente que tenha como contaminante um solvente classe 1 com limite superior à 30% do limite adequado em 6 lotes piloto ou 3 lotes industriais consecutivos no solvente originário, não devem compor o perfil de impurezas na condição proposta, ainda que uma ação para o seu controle seja sugerida, pois a sua natureza/ocorrência impede a implementação imediata da mudança.

Já novos solventes residuais da classe 2 e 3 presentes na última etapa ou em etapas anteriores à última, e controlados na especificação do IFA conforme limites do guia ICH Q3C, podem compor o perfil de impurezas na condição proposta. Caso os solventes de classe 2 estejam presentes em etapas anteriores à última com limite inferior à 10% do limite previsto no guia ICH Q3C em 6 lotes piloto ou 3 lotes industriais consecutivos, pode ser justificada a ausência de controle na especificação do IFA.

Para novas impurezas elementares, espera-se que elas estejam em uma concentração inferior a 30% do critério de aceitação adequado, considerando a via de administração, em pelo menos 6 lotes piloto ou 3 lotes industriais consecutivos.

3.14 É possível o protocolo PGMP (passo 1) para a mudança de inclusão ou substituição de novo DIFA sem CADIFA apenas com o número dos expedientes de solicitação da Cadifa e do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF)?

Sim. Na ausência de Cadifa e CBPF válidos no momento do protocolo PGMP (passo 1), a empresa deve apresentar medidas para mitigar o risco de implementação da mudança no passo 2.

No caso da Cadifa, além do número do expediente de solicitação no passo 1, se o protocolo PGMP for aprovado, a empresa deve protocolar o assunto 11722 – Pós-registro – Notificação do Processo da CADIFA no passo 2 como petição secundária à mudança decorrente de PGMP.

Para CBPF, deve-se apresentar no passo 1 o número do expediente de solicitação da certificação juntamente com a declaração ou documento equivalente do cumprimento de boas práticas de fabricação emitido por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) nos termos da IN 292/2024, ou por autoridade reconhecida pelo *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S).

3.15 Como posso acompanhar os expedientes de protocolo PGMP (passo 1) que aguardam análise pela Agência?

A consulta a esses expedientes pode ser realizada no endereço eletrônico <https://consultas.anvisa.gov.br/#/filas/> (selecionando área de interesse > medicamento; fila > pós-registro; e subfila > PGMP).

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 690, de 13 de maio de 2022. Institui o Piloto de Implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos.

International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use (ICH). Guia ICH Q12 – *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*.

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1 ^a	11/04/2025	Emissão inicial.