

NOTA TÉCNICA Nº 63/2022/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.903965/2022-11

INSTRUÇÃO PROCESSUAL PARA REGISTRO E PÓS-REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

1. INTRODUÇÃO

Esta Nota tem por objetivo orientar e dar maior transparência e previsibilidade aos processos de registro submetidos na vigência da RDC nº 55/2010 e suas atualizações, e aos processos de pós-registro submetidos na vigência da RDC nº 413/2020 e IN nº 65/2020 e suas atualizações.

A seguir, destacam-se alguns dispositivos normativos a serem observados quando dos protocolos:

- RDC nº 204/2005 e suas atualizações:

“Art. 2º Para os efeitos desta Resolução, consideram-se:

VI - Indeferimento de Petição - ato produzido pela autoridade competente seja pela conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório, seja pela insuficiência da documentação técnica exigida;

Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.”

- RDC nº 55/2010 e suas atualizações:

“Art. 9º A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar 1 (uma) via de toda a documentação solicitada e 1 (um) CD-ROM com as mesmas informações gravadas em linguagem eletrônica em formato pdf (o número de série do disco deve estar explicitado na documentação).

Art. 10. A documentação protocolada deve ter as páginas sequencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinada pelo representante e pelo responsável técnico da empresa, o qual também deve rubricar todas as páginas do relatório técnico da documentação.

Parágrafo único. A sequência de páginas numeradas deve estar de acordo com o índice constante no início da documentação apresentada.

Art. 11. A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve organizar a documentação apresentada de acordo com a ordem disposta nesta Resolução.”

- RDC nº 413/2020 e suas atualizações:

“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.”

- RDC n° 25/2011 (alterada pela RDC n° 50/2013) e suas atualizações :

“Art. 3° Todo documento destinado a ser autuado, aditado, anexado, juntado ou apensado a processo ou petição deve estar devidamente instruído conforme as normas específicas que disponham sobre o assunto.

§ 1° A documentação deve estar instruída, com os documentos exigidos na lista de verificação estipulada para cada assunto de petição, nos regulamentos técnicos sobre procedimentos relacionados ao objeto da petição e em outras orientações da Anvisa feitas por meio do sítio eletrônico pelas áreas competentes.

§ 2° A lista de verificação para cada assunto de petição deverá ser obtida no sítio eletrônico da Anvisa.

§ 3° É responsabilidade do agente regulado apresentar os documentos exigidos na lista de verificação e na legislação vigente de acordo com cada assunto de petição.

§ 4° A conferência e exigência da documentação constante da lista de verificação de cada assunto de petição deve ser realizada pelas unidades organizacionais competentes.

Art. 4° Os documentos mencionados no art. 3° devem ser apresentados em língua portuguesa.

§1° Os documentos apresentados nos idiomas inglês e espanhol estão dispensados desta exigência.

§2° Quando necessária a apresentação a terceiros de documentos originalmente enviados nos idiomas inglês e espanhol, será encaminhada diligência solicitando o envio da tradução dos documentos.

§ 3° Quando necessária a tradução, na ausência de norma específica que exija tradução na versão juramentada, poderá ser aceita tradução livre.”

- RDC n° 470/2021 e suas atualizações:

“Art. 1° Esta Resolução define os procedimentos e requisitos para o recebimento de documentos em suporte eletrônico pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica aos pedidos de registro ou pós-registro de medicamentos que optarem por utilizar o formato sugerido pelo Guia n.º 24, Guia para organização do Documento Técnico Comum (CTD), com exceção de seu art. 3º, § 1º, no que tange aos assuntos de petição que devem ser usados para fins de protocolo.

.....

Art. 6° Os documentos protocolizados em suporte eletrônico na Anvisa devem ser apresentados em CD-ROM ou DVD-ROM.

Parágrafo único. Petições diferentes devem ser entregues em mídias distintas.

.....

Art. 12. Serão devolvidas pelo Protocolo da Anvisa, via Empresa Brasileira de Correios e Telégrafos (ECT), com a indicação das correções necessárias, os documentos protocolizados que:

I - estiverem em suporte diferente do especificado pela Anvisa;

II - não atenderem aos padrões indicados nesta norma e no manual;

III - encontrarem-se danificados ou com leitura do arquivo prejudicada;

IV - não apresentarem conteúdo;

V - estiverem protegidos por senha; ou

VI - nos casos em que for detectada a presença de vírus.

Parágrafo único. É facultada à Anvisa a disponibilização dos documentos para

retirada pelo agente regulado em suas instalações, desde que previamente acordado com a empresa.

Art. 13. Os documentos poderão ser protocolados em mídia eletrônica ou em papel, sendo necessário escolher uma das duas opções.

Parágrafo único. A Anvisa poderá autorizar, temporariamente e mediante comunicação prévia no site da Agência, a entrega de documentos em suporte papel.”

Em face à complexidade para instrução destes processos, a GPBIO esclarece a seguir alguns aspectos a serem observados pelos requerentes e detentores de registro, de modo a viabilizar e dar celeridade à análise técnica, evitando exigências desnecessárias, que aumentam os tempos regulatórios, ou que levam a indeferimentos.

2. INSTRUÇÕES GERAIS

2.1. Assuntos a serem utilizados para o protocolo de pedidos de registro de produtos biológicos:

No momento da submissão, o requerente do pedido de registro deve se atentar quanto ao assunto correto a protocolar. Existem diferentes assuntos para o peticionamento de registro de produtos biológicos que devem ser escolhidos segundo os seguintes critérios:

- 1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo: para registro de produto biológico contendo molécula inédita ainda não registrada no país ou para registro de produto biológico com uma nova indicação para uma molécula já registrada no país;

- 10567 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo (Parceria de Desenvolvimento Produtivo): para registro de produto biológico contendo molécula inédita ainda não registrada no país ou para registro de produto biológico com uma nova indicação para uma molécula já registrada no país e que seja objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP);

- 10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade: para o registro de biossimilar;

- 10569 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento Produtivo): para o registro de biossimilar e que seja objeto de PDP;

- 10370 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual: para registro de produto biológico contendo molécula não inédita, mas para o qual não se aplica o registro pela via da comparabilidade, por exemplo, vacinas, toxinas botulínicas, heparinas, imunoglobulinas;

- 10568 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento Individual (Parceria de Desenvolvimento Produtivo): para registro de produto biológico contendo molécula não inédita, mas para o qual não se aplica o registro pela via da comparabilidade, por exemplo, vacinas, toxinas botulínicas, heparinas, imunoglobulinas, e que seja objeto de PDP;

- 1529 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto: para registro de produtos alergênicos e probióticos;

- 10566 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto (Parceria de Desenvolvimento Produtivo): para registro de produtos alergênicos e probióticos que sejam objeto de PDP;

- 10489 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Medicamento – CLONE: para o registro de produto biológico clone, conforme RDC n° 31/2014.

2.2. Tipo e formato dos peticionamentos:

As opções disponíveis para o protocolo das petições de registro e pós-registro e cumprimentos de exigência são: protocolo apenas em formato digital, conforme RDC n° 470/2021; protocolo manual com documentação completa em papel; protocolo em formato CTD-Anvisa, conforme Guia n° 24/2019 e suas atualizações; ou peticionamento eletrônico.

Para registros em formato CTD acompanhados de mídia eletrônica, solicita-se especial atenção para nomeação das pastas e/arquivos na mídia eletrônica, de forma a não ultrapassar 248 caracteres, a fim de possibilitar a inserção do conteúdo eletrônico no Sistema Informatizado de Gestão Arquivística (SIGAD) utilizado pela Anvisa. Além disso, orienta-se que o módulo 2 do CTD esteja no idioma português, integralmente traduzido da versão em inglês, a fim de evitar exigência. Os documentos traduzidos do módulo 2 devem ser apresentados dentro da pasta correspondente do CTD.

Caso a empresa opte por não apresentar o dossiê de registro em formato CTD-Anvisa, mas no formato da RDC n° 55/2010 e suas atualizações, deve-se evitar a adoção de um formato híbrido, ou seja, formato da RDC n° 55/2010 com as partes coladas do CTD.

Sempre que possível, quando for escolhido o formato de submissão da RDC n° 55/2010, solicitamos o envio do dossiê em formato CTD do país de origem como documentação suplementar ao processo, para eventual consulta. Tal documentação deverá ser apresentada em mídia eletrônica em formato *Portable Document Format* (pdf) com possibilidade de cópia e busca, organizada em pastas, conforme o formato original do CTD.

Orienta-se que, para a documentação protocolada no formato da RDC n° 55/2010 e suas atualizações, os relatórios técnicos e resumos dos estudos clínicos estejam em português, a fim de evitar exigências.

Para as petições de registro e pós-registro submetidas por meio de protocolo manual, é obrigatória a apresentação de uma cópia digital da documentação. Solicita-se que a documentação técnica eletrônica seja apresentada em formato *Portable Document Format* (pdf) com possibilidade de cópia e busca, com os arquivos claramente identificados (nomes que permitam identificar o conteúdo), e preferencialmente organizados em pastas específicas para cada item do *checklist*, evitando documentos com nomes muito extensos.

Na submissão de cumprimento de exigência manual, é indispensável que a empresa inclua uma mídia digital contendo a mesma documentação apresentada em papel. A mídia eletrônica do cumprimento de exigência deverá ser igualmente bem-organizada, com os arquivos devidamente identificados e organizados em pastas ou arquivos individuais por item de exigência, com possibilidade de cópia e busca. Caso isso não seja possível, poderá ser apresentado um arquivo único, com a inclusão de marcadores identificando cada item da exigência.

Nas submissões eletrônicas, seja de registro, pós-registro e/ou cumprimento de exigência, orienta-se que as empresas anexem ao sistema da Anvisa um arquivo único contendo todos os documentos, e com o uso de marcadores, ou pelo menos arquivos agrupados por tema (ex. administrativo, qualidade e eficácia/segurança), acompanhado do índice ou, caso não seja possível, evitem nomear os arquivos apenas com números e incluam um arquivo com o índice, indicando o conteúdo e identificando claramente todos os arquivos pensados ao processo eletrônico, a fim de facilitar a localização dos documentos.

É necessário que todos os documentos referenciados (ex. artigos científicos, protocolos, relatórios) no processo sejam anexados ao dossiê protocolado.

2.3. Aditamentos:

Para o registro de produtos biológicos, no momento do protocolo, também devem ser submetidos os seguintes assuntos de peticionamento, conforme OS nº 90/2020:

“1385 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento: Material para consulta AD HOC”

“11815 - Plano de Gerenciamento de Risco/Plano de Minimização de Risco - Biológicos novos”

“11816 - Plano de Gerenciamento de Risco/Plano de Minimização de Risco -

Biossimilares”

“11813 - Plano de Gerenciamento de Risco/Plano de Minimização de Risco - Vacina COVID-19”

“11817 - Plano de Gerenciamento de Risco/Plano de Minimização de Risco - Outros medicamentos” (para demais produtos biológicos)

“10846 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento: estudos de farmacocinética” (exclusivamente para os processos submetidos sob o assunto “PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade”)

“11402 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento para a CBRES de rotulagem e nome comercial”

- Nos casos em que a empresa optar pela submissão do processo de registro ou pós-registro em formato CTD-Anvisa (Guia n° 24/2019 e suas atualizações) devem ser submetidos ainda os seguintes assuntos, respectivamente:

“11360 - GGMed - Aditamento Formato CTD - REGISTRO”

“11361 - GGMed - Aditamento Formato CTD - PÓS-REGISTRO”

Para alterações pós-registro de produtos biológicos que envolvam análise de eficácia e segurança com alteração de indicação terapêutica (ex. nova indicação, ampliação de uso), no momento do protocolo, também deve ser submetido o seguinte assunto de peticionamento:

“1385 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento: Material para consulta *AD HOC*”

2.4. Minutas de Pareceres Técnicos:

De forma a dar maior celeridade à análise e finalização dos processos, a GPBio solicita que sejam apresentadas as seguintes minutas de pareceres, juntamente com os demais documentos exigidos na legislação:

Registro (recomendável):

Minuta de Parecer técnico de registro, preenchido em português conforme modelo e orientações disponíveis no [link](#), em formato Word editável.

Pós-registro (mandatório):

Parecer técnico de pós-registro em português, preenchido conforme modelo e orientações disponíveis no [link](#), em formato Word editável.

Esclarecemos que o parecer, caso não tenha sido incluído no expediente principal, pode ser aditado à petição em até 10 dias após o protocolo, por meio de peticionamento eletrônico - arquivo em formato word (usar o assunto 1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento), mesmo para petições em formato CTD-Anvisa;

Com relação ao preenchimento dos pareceres, orientamos que as empresas sigam as instruções dos modelos e que proponham um breve resumo para os documentos técnicos. Destacamos que apenas fazer referências a seções do CTD, por exemplo, sem resumir brevemente as informações, não é considerado adequado.

2.5. Exigências:

Em caso de dúvidas quanto ao cumprimento das exigências exaradas, a empresa interessada deve entrar em contato com a GPBio para esclarecimentos, por meio do Fale Conosco, para evitar o protocolo de cumprimento de exigência de forma insatisfatória com conseqüente indeferimento.

Em conformidade ao preconizado pela RDC n° 204/2005 e suas atualizações, os cumprimentos de exigência deverão ser apresentados em ato único, não sendo possível a submissão de cumprimentos de exigência parciais, sob pena de indeferimento.

2.6. CBPFs e comprovante de registro no país de origem:

As empresas podem apresentar a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para emissão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa no momento da submissão do dossiê de registro ou da alteração pós-registro. Nesses casos, no entanto, o(s) CBPF(s) deve(m) estar vigente(s) no momento da finalização da análise pela área técnica, sob pena de indeferimento do pleito. O mesmo se aplica ao comprovante de registro no país de origem do produto biológico (ou comprovante de registro emitido pela Autoridade Sanitária do país em que seja comercializado - Lei n° 6.360/1976), emitido pela respectiva Autoridade Sanitária competente, o qual deverá ser aditado ao processo assim que disponível e antes da finalização da análise pela área técnica. É importante que a empresa observe os tempos regulatórios e se planeje adequadamente para a submissão das petições, para que todos os documentos exigidos estejam disponíveis e protocolados quando da conclusão da análise técnica.

2.7. Textos de Bula:

Para quaisquer petições que envolvam alterações de texto de bula, orienta-se que sejam apresentadas as versões atualizadas das bulas do paciente e do profissional de saúde com controle de alteração acompanhadas das versões finais sem controle de alteração ('limpas').

2.8. Petições prioritizadas:

Para petições prioritizadas, além da justificativa para o registro ou alteração pós-registro, conforme determinado pelas resoluções RDC n° 55/2010 e RDC n° 413/2020 e suas atualizações, é necessária a apresentação de documento indicando qual(is) critério(s) estabelecido(s) fundamenta(m) o enquadramento na categoria prioritária, conforme art. 11 da RDC n° 204/2017 e suas atualizações.

O não enquadramento nos critérios de priorização constantes nos artigos 3° e 4° da RDC n° 204/2017 e suas atualizações enseja no indeferimento do pleito.

Para enquadramento no inciso V do art. 4° da RDC 204/2017 que trata de internalização da produção de medicamento objeto de PDP, a alteração pós-registro deve ser de alteração de instalação de fabricação no país e suas alterações associadas, sob pena de indeferimento do pleito.

Para solicitações de priorização pelo art. 7° RDC n° 204/2017 e suas atualizações deve-se protocolar o aditamento 11531 - Solicitação de priorização de petição pós-registro por risco de desabastecimento (Art. 7°, RDC 204/2017), contudo não deve haver classificação da petição como prioritizada pela empresa no ato do protocolo do pós-registro, sob pena de indeferimento por não enquadramento no art. 4° da RDC n° 204/2017.

Para registro de produto biológico novo para doença rara, além da justificativa técnica para o registro do produto, conforme determinado pela RDC n° 55/2010 e suas atualizações, a empresa deve apresentar os documentos complementares conforme art. 7° da RDC n° 205/2017 e suas atualizações.

Destaca-se que a priorização pela RDC n° 205/2017 e suas atualizações aplica-se exclusivamente ao registro de novos medicamentos para doença rara e, portanto, não deve ser aplicada para priorização de petições de pós-registro. No momento do protocolo da petição de registro, a empresa deve informar se a solicitação é referente a medicamento para doença rara.

Para priorização de petições de registro e pós-registro de produtos biológicos para prevenção, tratamento ou manejo da COVID-19, é fundamental que haja enquadramento nos critérios da RDC n° 415/2020, com apresentação de toda documentação pertinente por meio do aditamento específico (11559 - Aditamento – petição relacionada a COVID-19).

2.9. Alteração aplicável a múltiplos produtos

No caso de uma alteração pós-registro aplicável a múltiplos produtos, é necessário protocolar uma petição para cada produto, informando na justificativa de cada petição para quais outros produtos a mesma alteração está sendo solicitada. Caso já tenha havido aprovação da mesma alteração para outro produto, a informação também deve estar presente na justificativa (nome do produto e expediente já aprovado pela Anvisa).

2.10. Produtos Biológicos contendo dispositivos médicos e acessórios:

Para o registro e pós-registro de produtos contendo dispositivos médicos que auxiliam na administração do produto, fornecidos juntamente com o medicamento e classificados como embalagem secundária funcional, por exemplo, canetas aplicadoras, toda a documentação pertinente deve ser apresentada no dossiê, como: características do dispositivo (descrição, testes e especificações); testes e relatórios de qualificação (por exemplo, em caso de caneta, avaliação de exatidão da dose, taxa de injeção, frequência de injeção e precisão); informações complementares, se aplicável, incluindo fotos ou vídeo com demonstração de uso, informação se a embalagem já é usada em outro produto já registrado; resultados de estabilidade demonstrando que o dispositivo é compatível com o prazo de validade do produto terminado. Informações técnicas sobre os acessórios que podem vir junto ao produto, como seringas, agulhas, kits de transferência, também devem ser incluídas no dossiê, ainda que já tenham registro junto à Anvisa.

2.11. Registro e Pós-registro de Produtos Biológicos contendo IFA sintético:

Para o registro de Produtos Biológicos contendo insumo farmacêutico ativo (IFA) sintético, a empresa deve apresentar os dados (do IFA sintético) por meio de aditamento ao processo (1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento), com cópia em mídia eletrônica, no caso de peticionamento manual, para encaminhamento interno à QMED.

Para o protocolo de alterações pós-registro de componentes ativos sintéticos de medicamentos registrados como Produtos Biológicos, deve ser utilizado o seguinte código de assunto:

“11797 - PRODUTO BIOLÓGICO - Mudança pós-registro relacionada a insumo farmacêutico ativo sintético”

Ao utilizar o código de assunto 11797, deve-se seguir o disposto na RDC n° 73/2016 e suas atualizações, bem como realizar o número de protocolos necessários (considerando a quantidade de mudanças paralelas envolvidas). O protocolo pode ser manual ou eletrônico e as petições serão direcionadas para a fila de pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares, para análise da área responsável pela tecnologia farmacêutica de medicamentos sintéticos.

2.12. Aprovação condicional pela RDC n° 219/2018 e suas atualizações:

Para as alterações pós-registro de qualidade passíveis de enquadramento na RDC 219/2018, deve-se protocolar o aditamento específico (11322 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento - Aprovação condicional - RDC 219/2018), para cada expediente, com toda a documentação pertinente, sob pena de indeferimento da petição.

A aprovação condicional não é aplicável quando houver mudança paralela a outra alteração pós-registro para a qual seja requerido relatório de segurança e eficácia ou às alterações pós-registro relacionadas ao processo produtivo e/ou local de fabricação da substância ativa de produtos biológicos de venda sob prescrição médica. Esta condição inclui os pós-registros relacionados ao processo produtivo e/ou local de fabricação dos intermediários da substância ativa e dos bancos de células e de sementes.

Abaixo consta a lista de assuntos passíveis de aprovação condicional:

- 11899 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 13. Alteração nas especificações dos materiais de partida/intermediários - Moderada
- 11904 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 19. Alteração na monografia farmacopeica/interna (especificações) da substância ativa - Moderada
- 11905 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 20. Alteração de especificação da substância ativa para cumprir com uma monografia farmacopeica atualizada - Moderada
- 11908 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 22. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação da substância ativa - Moderada
- 11909 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 23. Substituição do padrão de referência primário - Moderada
- 11910 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 24. Alteração do padrão de referência farmacopeico ou internacional para padrão de referência interno (sem relação com padrão internacional) - Moderada
- 11911 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 25. Alteração do padrão de referência interno (sem relação com o padrão internacional) para padrão farmacopeico ou internacional - Moderada
- 11912 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 26. Qualificação de um novo lote de padrão de referência em relação ao padrão de referência aprovado (incluindo a qualificação de um novo lote de um padrão de referência secundário em relação ao padrão primário aprovado) - Moderada
- 11913 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 27. Alteração no protocolo de qualificação do padrão de referência (exceto para vacina bacterina ou viral, toxina bacteriana ou hemoderivado) - Moderada
- 11914 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 28. Alteração no protocolo de qualificação do padrão de referência interno para vacina bacterina ou viral, toxina bacteriana ou hemoderivado - Moderada
- 11915 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 29. Ampliação do prazo de validade ou período de reteste do padrão de referência - Moderada
- 11916 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 30. Alterações do recipiente primário para armazenamento e transporte da substância ativa - Moderada
- 11917 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 31. Alteração nas especificações e metodologias analíticas da embalagem/recipiente da substância ativa - Moderada
- 11918 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 32. Alteração no prazo de validade da substância ativa ou de um intermediário armazenado - Moderada
- 11919 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 33. Alteração no protocolo de estabilidade pós-registro da substância ativa - Moderada
- 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior *
- 11923 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Moderada *
- 11920 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 34. Alteração das condições de armazenamento da substância ativa - Moderada
- 11924 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 37. Alteração do diluente - Moderada
- 11925 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 38. Alteração do adjuvante químico/sintético - Moderada
- 11926 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 39. Alteração do adjuvante biológico - Maior
- 11927 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 39. Alteração do adjuvante biológico - Moderada
- 11928 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 40. Alteração do design space aprovado - Maior
- 11929 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 40. Alteração do design space aprovado - Moderada

- 11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior
- 11931 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Moderada
- 11932 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 42. Alteração do processo de fabricação do produto terminado - Maior
- 11933 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 42. Alteração do processo de fabricação do produto terminado - Moderada
- 11934 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 43. Alteração nos testes de controle em processo e/ou critérios de aceitação aplicados durante o processo de fabricação do produto terminado ou nos intermediários - Moderada
- 11935 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 44. Alteração do local de teste dos controles em processo do produto terminado ou intermediários - Moderada
- 11936 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 45. Alteração na especificação ou nos procedimentos analíticos usados para liberação do excipiente - Moderada
- 11937 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 46. Alteração na monografia (ou seja, especificação) do excipiente - Moderada
- 11938 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 47. Alteração na fonte de um excipiente de origem vegetal ou sintética para humana ou animal que possa representar um risco viral ou de Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) - Maior
- 11939 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 49. Substituição de um excipiente com risco de transmissão de EET por outro também com risco de transmissão de EET (por exemplo, diferente origem animal, diferente país de origem) - Moderada
- 11940 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 50. Alteração no processo de fabricação de um excipiente biológico - Maior
- 11941 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 50. Alteração no processo de fabricação de um excipiente biológico - Moderada
- 11942 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 51. Alteração do fornecedor de excipiente derivado de plasma - Maior
- 11943 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 52. Alteração do fornecedor de um excipiente não biológico ou biológico não derivado de plasma - Moderada
- 11944 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 55. Alteração na monografia farmacopeica/interna (especificações) do produto terminado - Moderada
- 11945 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 56. Alteração de especificação do produto terminado para cumprir com uma monografia farmacopeica atualizada - Moderada
- 11947 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 57. Alteração na estratégia de controle do produto terminado - Moderada
- 11946 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 57. Alteração na estratégia de controle do produto terminado - Maior
- 11948 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado - Moderada
- 11949 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 59. Substituição do padrão de referência primário - Moderada
- 11950 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 60. Alteração do padrão de referência farmacopeico ou internacional para padrão de referência interno (sem relação com padrão internacional) - Moderada
- 11951 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 61. Alteração do padrão de referência de interno (sem relação com o padrão internacional) para padrão farmacopeico ou internacional - Moderada
- 11952 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 62. Qualificação de um novo lote de padrão de

referência em relação ao padrão de referência aprovado (incluindo a qualificação de um novo lote de um padrão de referência secundário em relação ao padrão primário aprovado) - Moderada

11953 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 63. Alteração no protocolo de qualificação do padrão de referência (exceto para vacina bacteriana ou viral, toxina bacteriana ou hemoderivado) - Moderada

11954 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 64. Alteração no protocolo de qualificação do padrão de referência interno para vacina bacteriana ou viral, toxina bacteriana ou hemoderivado - Moderada

11955 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 65. Ampliação do prazo de validade ou período de reteste do padrão de referência - Moderada

11956 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo revestimento, tampa, tipo de vidro) - Moderada

11957 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 67. Alteração de uma embalagem reutilizável para uma embalagem descartável sem alteração no material de contato com o produto (por exemplo, alteração de caneta reutilizável para caneta descartável) ou inclusão/substituição da embalagem secundária funcional (por exemplo, alteração da caneta) - Moderada

11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada

11959 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 71. Alteração do prazo de validade do diluente - Moderada

11960 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 72. Alteração no protocolo de estabilidade pós registro do produto terminado e diluente - Moderada

11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada

* Desde que não haja dados de estudos clínicos.

3. CONCLUSÃO

Conforme exposto acima, fica evidente que o peticionamento completo e adequado da documentação preconizada pela legislação vigente para o registro e pós-registro de produtos biológicos é essencial para uma análise correta, ágil e objetiva pela GPBIO, proporcionando celeridade processual e o acesso a produtos com qualidade, segurança e eficácia.

Qualquer dúvida adicional poderá ser esclarecida por meio dos canais de comunicação, disponíveis no portal da ANVISA.

Esta Nota Técnica substitui a Nota de Esclarecimento nº 004/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA.

4. REFERÊNCIAS

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 413 de 20/08/2020 - Dispõe sobre alterações pos-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4247824/RDC_413_2020_.pdf/8f16d69f-a8ba-43d0-9a99-732da1583bac

Instrução Normativa - IN nº 65 de 20/08/2020 - Regulamenta a classificação das alterações pos-registro e condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições de alteração pos-registro e de cancelamento de registro dos produtos biológicos, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4247824/IN_65_2020_.pdf/c4cc37c4-cdd4-49de-

[804a-9aaa7aae1416](#)

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55 de 16/12/2010 - Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_55_2010_COMP.pdf/41ebae78-5742-4060-9bec-6ccece9ce262

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 25 de 16/06/2011 - Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2954291/RDC_25_2011_COMP.pdf/8b78ae50-775c-4aa6-a337-669050c3abf6

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204 de 06/07/2005 - Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a RDC nº 349, de 3 de dezembro de 2003, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_204_2005_COMP.pdf/30c22052-48ee-452d-9fef-728a633b4610

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 470 de 23/02/2021 - Dispõe sobre os procedimentos para o recebimento de documentos em suporte eletrônico, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6232328/RDC_470_2021_.pdf/dba5ad23-314e-45e2-8132-cbabe27397b9

Guia nº 24 de 14/08/2019 - Guia para organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos, disponível em:

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5594942/%282%29Minuta+Guia+CTD+retificação.pdf/0d2524e1-dc87-4744-9bbe-9325c27900dc>

Orientação de Serviço nº 90 de 15/09/2020 - Dispõe sobre os procedimentos administrativos para protocolo dos expedientes referentes às solicitações de registro de medicamentos, produtos biológicos e à Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo.

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/orientacoes-de-servico/os-90_2020.pdf/view

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204 de 27/12/2017 - Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205 de 28/12/2017 - Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3113140/RDC_205_2017_COMP.pdf/0b34ff0b-e238-4925-bfc3-aba28f741329

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 219 de 28/12/2018 - Dispõe sobre as diretrizes para aprovação condicional das petições de alteração pós-registro de medicamentos e dá outras providências, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4106210/%281%29RDC_219_2018_.pdf/e2a0ae4f-8998-4ebf-b37c-03dabb3ad87e

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73 de 07/04/16 - Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências, disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/%284%29RDC_73_2016_COMP.pdf/82902093-ad55-4d4e-95ea-14ab856f8aed

Lei nº 6.360 de 23/09/1976 - Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências, disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Damas Rocha Zarate Blades, Gerente de Produtos Biológicos**, em 04/11/2022, às 16:01, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio Carneiro de Oliveira, Gerente-Geral de Prod. Biológicos, Rad., Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod. de Ter. Avançadas**, em 04/11/2022, às 19:05, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2125532** e o código CRC **1AF0D941**.

Referência: Processo nº 25351.903965/2022-11

SEI nº 2125532