

The Revision of Brazilian Guidelines for Post-Approval Changes (PAC) and Stability, and Its Impact on International Convergence in the Regulation of Biotechnological Products

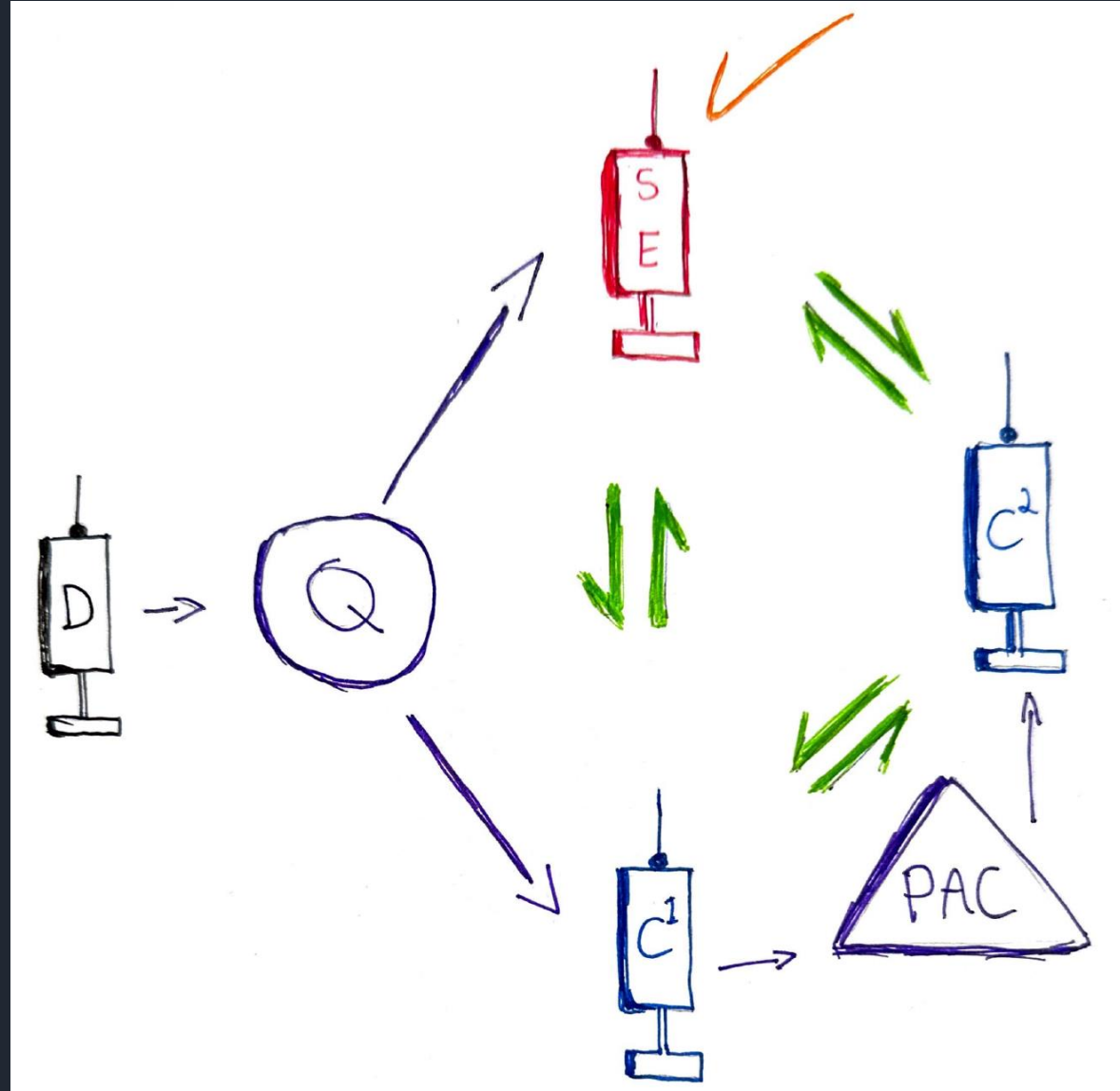
Brasília - November 7, 2023

João Tavares Neto, M.Sc.

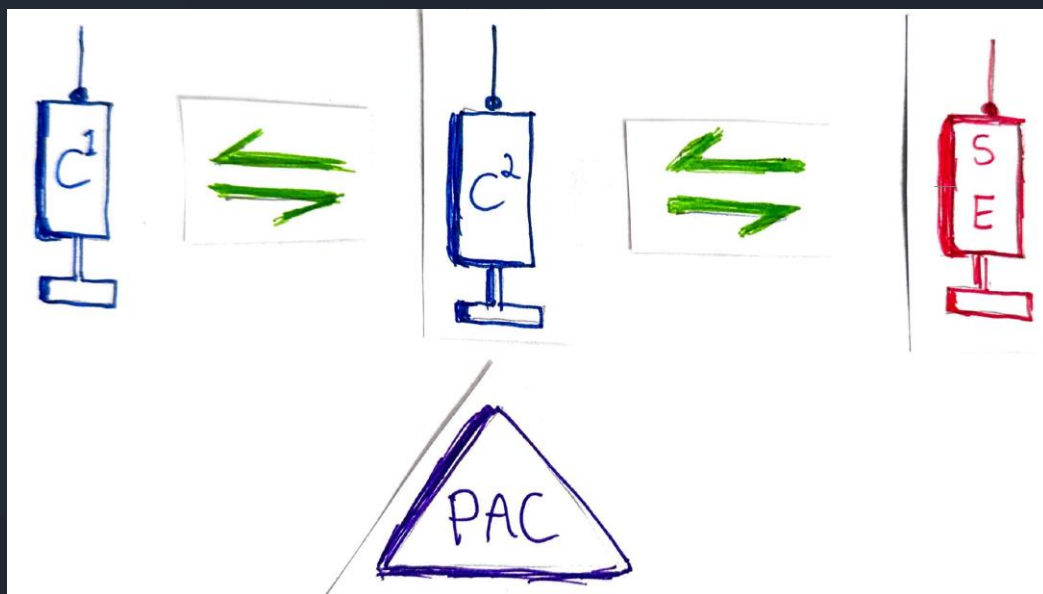
Biological Products Evaluation Office - GPBIO

General Management of Biological Products, Radiopharmaceuticals, Blood, Tissues, Cells, Organs, and Advanced Therapy Products - GGBIO

Scheme of a product's life cycle



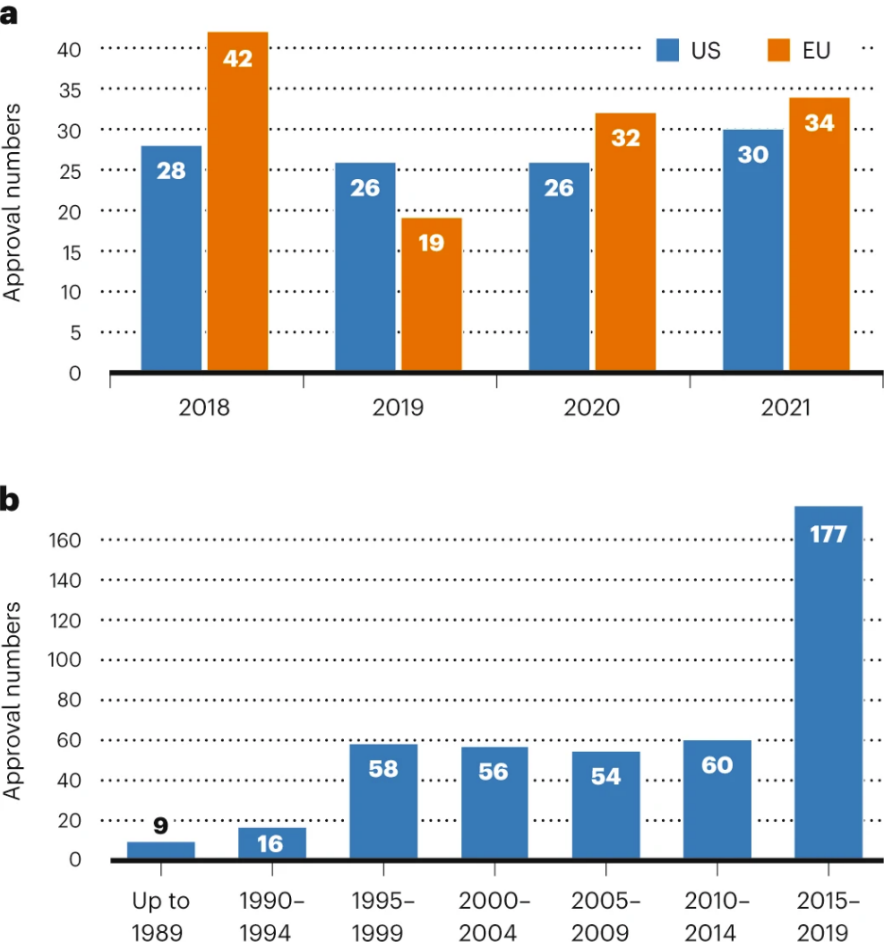
PAC dossiers



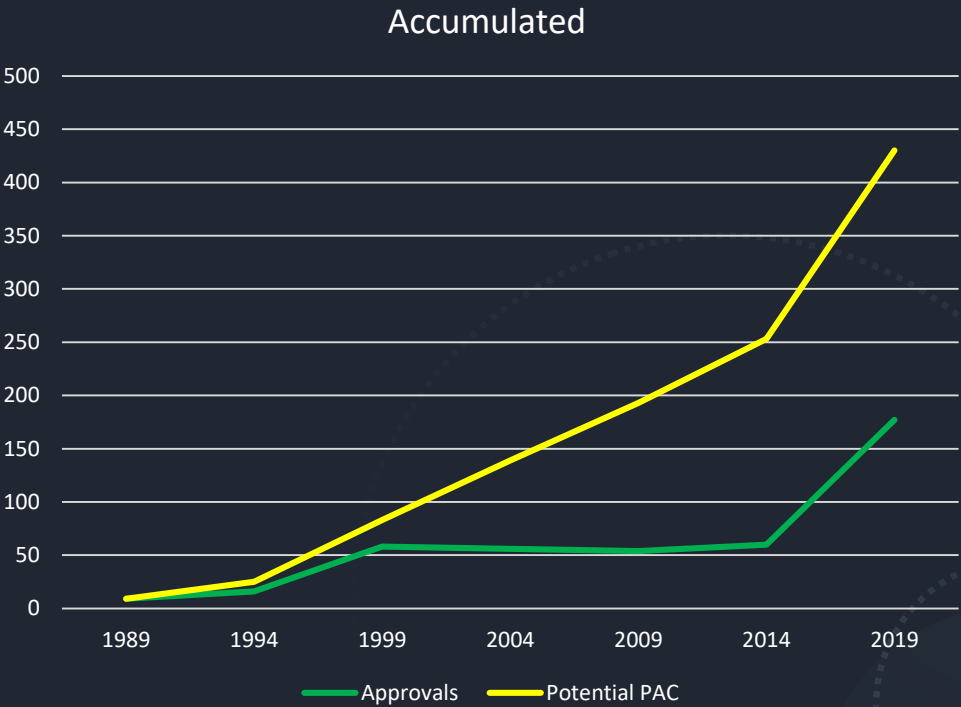
- Description and justification
- Risk assessment
- Validations
- Comparability
- Stability
- Nonclinical data
- Clinical data
- Specific information
- Labelling

Fig. 1: Product approvals profile.

From: [Biopharmaceutical benchmarks 2022](#)



a. Annual product approval numbers (by product trade name) by individual region. **b.** Number of product approvals in one or both regions over the indicated periods.



Walsh, G., Walsh, E. Biopharmaceutical benchmarks 2022. Nat Biotechnol 40, 1722–1760 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01582-x>

Solution?

Cooperation

Collaborative assessments
by different agencies

Reliance

Utilization of analyses
conducted by other
agencies

Risk management optimization

Improvements on regulatory
approach throughout product's
life-cycle

Alignment of requirements is paramount in establishing trust
strategies

RDC 49/2011 – PAC from 2011 to 2020

- Law-like structure
- Not CTD friendly
- Not the best format for expressing technical content
- Need for technical updating



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

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 49, DE 20 DE SETEMBRO DE 2011(*)

(Publicada no DOU nº 183, de 22 de setembro de 2011)

(Republicada no DOU nº 95, de 20 de maio de 2013)

Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 20 de setembro de 2011, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Esta Resolução estabelece os requisitos para a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamento de registro de produtos biológicos.

Art. 2º Esta Resolução se aplica a produtos biológicos novos e aos produtos biológicos registrados na Anvisa.

Art. 3º Para efeito desta Resolução, adotam-se as seguintes definições:

I - adjuvante: agente que auxilia ou aumenta a ação do princípio ativo (sinergismo) ou que afeta a sua absorção, seu mecanismo de ação, seu metabolismo ou sua excreção (farmacocinética), visando melhorar o efeito do medicamento;

II - alteração de nível 1 (alteração menor): alterações pós-registro, de baixa complexidade, que dispensam autorização prévia da Anvisa para implementação;

III - alteração de nível 2 (alteração moderada): alterações pós-registro, de média complexidade, que necessitam de autorização prévia da Anvisa para implementação;

IV - alteração de nível 3 (alteração maior): alterações pós-registro, de alta complexidade, que necessitam de autorização prévia da Anvisa para implementação;



Presidência da República
Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos

LEI Nº 6.360, DE 23 DE SETEMBRO DE 1976.

[Vigência](#)

[Regulamento](#)
[Regulamento](#)

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.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA: Faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

TÍTULO I

Disposições Preliminares

Art. 1º - Ficam sujeitos às normas de vigilância sanitária instituídas por esta Lei os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, definidos na [Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973](#), bem como os produtos de higiene, os cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários, produtos destinados à correção estética e outros adiante definidos.

Art. 2º - Somente poderão extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar ou expedir os produtos de que trata o Art. 1º as empresas para tal fim autorizadas pelo Ministério da Saúde e cujos estabelecimentos hajam sido licenciados pelo órgão sanitário das Unidades Federativas em que se localizem.

Art. 3º - Para os efeitos desta Lei, além das definições estabelecidas nos [incisos I, II, III, IV, V e VII do Art. 4º da Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973](#), são adotadas as seguintes:

I - Produtos Dietéticos: produtos tecnicamente elaborados para atender às necessidades dietéticas de pessoas em condições fisiológicas especiais;

II - Nutrientes: substâncias constituintes dos alimentos de valor nutricional, incluindo proteínas, gorduras, hidratos de carbono, água, elementos minerais e vitaminas;

III - Produtos de Higiene: produtos para uso externo, antissépticos ou não, destinados ao asseio ou à desinfecção corporal, compreendendo os sabonetes, xampus, dentífricos, enxaguatorios bucais, antiperspirantes, desodorantes, produtos para barbear e após o barbear, estípticos e outros;

IV - Perfumes: produtos de composição aromática obtida à base de substâncias naturais ou sintéticas, que, em concentrações e veículos apropriados, tenham como principal finalidade a odorização de pessoas ou ambientes, incluídos os extratos, as águas perfumadas, os perfumes cremosos, preparados para banho e os odorizantes de ambientes, apresentados em forma líquida, gelificada, pastosa ou sólida;

V - Cosméticos: produtos para uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo, tais como pós faciais, talcos, cremes de beleza, creme para as mãos e similares, máscaras faciais, loções de beleza, soluções leitosas, cremosas e adstringentes, loções para as mãos, bases de maquiagem e óleos cosméticos, rugos, "blushes", batons, lápis labiais, preparados anti- solares, bronzeadores e simulatórios, rímel, sombras, delineadores, tinturas capilares, agentes clareadores de cabelos, preparados para ondular e para alisar cabelos, fixadores de cabelos, laques, brilhantinas e similares, loções capilares, depilatórios e epilatórios, preparados para unhas e outros;

VI - Corantes: substâncias adicionais aos medicamentos, produtos dietéticos, cosméticos, perfumes, produtos de higiene e similares, saneantes domissanitários e similares, com o efeito de lhes conferir cor e, em determinados tipos de cosméticos, transferi-la para a superfície cutânea e anexos da pele;

VII - Saneantes Domissanitários: substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento da água compreendendo:

a) inseticidas - destinados ao combate, à prevenção e ao controle dos insetos em habitações, recintos e lugares de uso público e suas cercanias;

WHO guidelines^{1,2} as a reference for PAC dossiers

❖ CTD based

❖ Globally convergent

❖ Optimizes for the submission and evaluation of concurrent changes

- 1- Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products – WHO 2017;
- 2- Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines - Annex 4 WHO Technical Report Series No. 993, 2015

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
1. Change to a drug substance manufacturing facility:			
<i>Note: For the purpose of this change, manufacturing refers to unit operations in the manufacturing process of the drug substance and is not intended to refer to quality control testing, storage or transportation.</i>			
a. Replacement or addition of a manufacturing facility for the bulk drug substance or any intermediate	None	1–4, 6–8	Major
	1–3	1–8	Moderate
b. Conversion of a drug substance manufacturing facility from single-product to multi-product	4	9, 10	Moderate
c. Deletion of a manufacturing facility or manufacturer of an intermediate drug substance, or bulk	5, 6	None	Minor
Conditions			
1. The proposed facility is an approved drug substance facility for biotherapeutics (for the same company/marketing authorization holder).			
2. Any changes to the manufacturing process and/or controls are considered either moderate or minor (for example, duplication of product line).			
3. The new facility/suite is under the same quality assurance/quality control oversight.			
4. The proposed change does not involve additional containment requirements.			
5. There should remain at least one site/manufacturer, as previously authorized, performing the same function as the one(s) to be deleted.			
6. The deletion should not be due to critical deficiencies in manufacturing (for example, recurrent out-of-specification events, environmental monitoring failures, etc.).			
Supporting data			
1. Evidence of GMP compliance of the facility.			
2. Name, address and responsibilities (for example, fermentation, purification) of the proposed facility.			
3. Summary of the process validation studies and results.			

WHO guidelines as a reference for PAC dossiers

- ❖ CTD based
- ❖ Globally convergent
- ❖ Optimizes for the submission and evaluation of concurrent changes

- Description and justification[✓]
- Risk assessment[✓]
- Validations[✓]
- Comparability[✓]
- **Stability**[✓]
- Nonclinical data[✓]
- Clinical data[✓]
- Specific information[✓]
- Labelling[✓]

RDC 50/2011 – Stability from 2011 to 2020

- Anvisa became an ICH member in 2016
- Need for ICH Q5C internalization
 - ✓ Stability testing of new drug substances and products - Q1A(R2);
 - ✓ Photostability testing of new drug substances and products – Q1B;
 - ✓ Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products - Q1D;
 - ✓ Evaluation for Stability Data - Q1E
 - ✓ Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products - Q6B;
 - ✓ Validation of analytical procedures: text and methodology - Q2(R1);
 - ✓ CPMP - Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products.

❖ Globally convergent

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS Q5C

Current *Step 4* version
dated 30 November 1995

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

2020 Guidelines

Post-Approval Changes (PAC)

- ✓ RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 413, DE 20 DE AGOSTO DE 2020 **(RDC 413/2020)**
- ✓ INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 65, DE 20 DE AGOSTO DE 2020 **(IN 65/2020)**

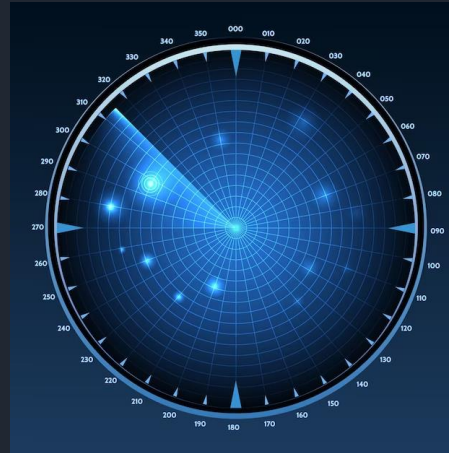
Stability

- ✓ RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 412, DE 20 DE AGOSTO DE 2020 **(RDC 412/2020)**

RDC 49/2011



RDC 413/2020 & IN
65/2020



Increased number of changes classified as reportable

Public consultation 1207/2023

One single submission for:

- ✓ A main change and other changes that are inherent to it;
- ✓ Documentation of other changes coincides with the documentation submitted for the main change;
- ✓ Changes falling under the same subject of Instruction IN 65/2020 and related to the same technical rationale

<https://antigo.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/visualizar/510980>

Reliance for pilot expedited procedure - Orientation of Service number 45/2018 (OS 45/2018)

- ✓ Optimized review for market authorization and PAC
- ✓ Adopted upon the applicant's expression of interest and verification by Anvisa of compliance with pre-established conditions.
- ✓ Focus on critical documents and specific regional requirements
- ✓ Considers assessment reports from US FDA and/or EMA

Optimization

Online Optimized Assessment Project (first phase)

Strategy

- Scope: CMC PAC applications
- Top 5 applicants in number of PAC applications
 - Initial Perspective: reduction of 50% of the number of PAC applications
- 1 coordinator, ~2 senior reviewers, 2 weeks of online meetings (for each applicant)
- Stimulation of choosing reliance pathway (OS nº 45/18)
- Grouping of common documents of different applications (for the same product)
- Online discussions -> avoiding deficiency letter
- Grouped Assessment Reports of different applications (for the same product)

Saving time!!!!

Optimization

Online Optimized Assessment Project (first phase)

Results (October of 2022)

- Approval of 261 post approval changes applications, of 36 different biological products, within 11,5 weeks of online meetings (< 3 months), ~ 2 senior reviewers

Applicant #1	Applicant #2	Applicant #3	Applicant #4	Applicant #5
- 100 approved applications	- 59 approved applications	- 32 approved applications	- 29 approved applications	- 41 approved applications
- Deficiency letter for 4 applications	- No deficiency letter	- No deficiency letter	- No deficiency letter	- No deficiency letter
- 15 products	- 5 applications (partners – tech transfer)	- 3 products	- 2 products	- 1 product
- 11 days	- 10 days	- 12 days	- 13 days	
	- 15 products			
	- 11 days			

Reduction of at least 50% of the time for assessments
Reduction/stabilization of the backlog for CMC applications (benefit for all applicants - not only for those ones who participated in the project)

Optimization

Online Optimized Assessment Project (second phase)

Results (January - May of 2023)

- Approval of 13/20 PAC applications (10 products from 8 applicants)
- Reduction of at least 75% of the time for assessments.

Carolina Blades
CASSS
June, 2023

Reliance: RDC 750/2022

- ✓ Utilization of analyses conducted by a Foreign Equivalent Regulatory Authority (*Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente* – AREE)
- ✓ AREE: foreign regulatory authority or international entity that has regulatory practices aligned with those of Anvisa (EMA, Health Canada, OMS, EDQM, Swissmedic, MHRA, US-FDA)
- ✓ Documents and studies that are specific to the national context are submitted for regular analysis
- ✓ Conditional approval is given to the PAC that qualifies for optimized analysis and does not receive a response from Anvisa within 90 days
- ✓ Valid until March 31, 2024

Reliance: Public Consultation 1108/2022

- ✓ Public consultation period is now closed
- ✓ Continuation and evolution of OS 45/2018 and RDC 750/2022
- ✓ Establishes criteria for designating a Foreign Equivalent Regulatory Authority (AREE)
- ✓ Guides optimized assessment based on documents issued by AREEs

ICH Q12

- ✓ In the process of implementation programmed for November 2029
- ✓ Parts of the guide have already been internalized for synthetic medicines:
 - Chapter 8 - RDC 433/2020 (classification of analytical method changes)
 - Chapter 4 - RDC 690/2022 (PAC Management Protocol)
- ✓ Need for strategic interaction between the areas of synthetic medicines, biological products and GMP.
- ✓ Definition of issues related to fee collection



Obrigado!
¡Gracias!
Thank you!

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF

www.anvisa.gov.br