



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara



Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

**Assuntos regulatórios para biofármacos e produtos nanobiotecnológicos:
uma análise documental comparativa da legislação brasileira e europeia**

Priscila Leone Nassur

Orientador: Prof. Dr. Fernando Lucas Primo

**Araraquara - SP
2023**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



**Assuntos regulatórios para biofármacos e produtos
nanobiotecnológicos: uma análise documental comparativa
da legislação brasileira e europeia**

Priscila Leone Nassur

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Farmácia.

Orientador(a): Prof. Dr. Fernando Lucas Primo

Araraquara - SP

2023

N268a

Nassur, Priscila Leone.

Assuntos regulatórios para biofármacos e produtos nanobiotecnológicos: uma análise documental comparativa da legislação brasileira e europeia / Priscila Leone Nassur. – Araraquara: [S.n.], 2023.
103 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Fernando Lucas Primo.

1. Assuntos regulatórios. 2. Produtos biológicos. 3. Nanomedicamentos. 4. Nanobiotecnologia. 5. Produtos biotecnológicos. I. Primo, Fernando Lucas, orient. II. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPES: 33004030170P0

Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Assuntos regulatórios para biofármacos e produtos nanobiotecnológicos: uma análise documental comparativa da legislação brasileira e europeia

AUTORA: PRISCILA LEONE NASSUR

ORIENTADOR: FERNANDO LUCAS PRIMO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FERNANDO LUCAS PRIMO (Participação Virtual)

Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da Unesp

Profa. Dra. ARIELA VELOSO DE PAULA (Participação Virtual)

Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da Unesp

Prof. Dr. MARIGILSON PONTES DE SIQUEIRA MOURA (Participação Virtual)

Colegiado Acadêmico de Ciências Farmacêuticas / Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)

Araraquara, 26 de abril de 2023

RESUMO

Introdução: O cenário regulatório brasileiro foi marcado nos últimos anos por constantes atualizações e adequações para atender padronizações e harmonizações internacionais de referência. Como precursor do *International Council of Harmonizations* (ICH), o *European Medicines Agency* (EMA) é uma agência regulatória que abrange os países da União Europeia (UE) e é referência em termos de regulamentação para medicamentos de uso humano, com um amplo respaldo regulatório. Tendo em vista a importância de regulamentações que assegurem a segurança, qualidade e efetividade de todos os produtos a serem registrados e a harmonização da regulamentação que permite um comércio internacional simplificado de produtos para a saúde, a regulação para produtos biológicos e nanobiotecnológicos é importantíssima para inserir o Brasil no mercado internacional de produção e comercialização destes produtos, os quais têm uma demanda crescendo exponencialmente nas últimas décadas.

Objetivo: Executar uma análise documental comparativa da regulamentação dos medicamentos biológicos e nanobiotecnológicos no Brasil e na União Europeia.

Métodos: Este estudo é uma análise documental das bases de dados da Anvisa e EMA. Foram incluídas legislações, resoluções, guias, orientações e documentos que regulavam o pré-registro, registro e pós-registro de produtos biológicos e nanobiotecnológicos. As variáveis extraídas foram: local de abrangência e/ou atuação, ano de publicação, vigência, tipo de documento, tipo de produto, etapa do procedimento regulatório a que se aplica e escopo do documento.

Resultados: Foram localizados 4.019 resultados na busca inicial nas bases de dados incluídas. Após a avaliação de triagem e elegibilidade com base nos critérios de inclusão, foram incluídos 301 documentos para a extração de resultados e após a atualização da busca mais 17 documentos foram incluídos. Dentre os documentos analisados, a maior diferença encontrada foi na especificidade dos guias para produtos individualizados. A Anvisa apresenta Resoluções completas para os produtos biológicos em si, enquanto o EMA, além das Diretivas, também recomenda uso de guias específicos para cada tipo de medicamento. Para os produtos nanobiotecnológicos o conteúdo localizado consistiu em pareceres e artigos de opinião de moléculas específicas, ainda observando o EMA com maior especificidade, mas ambas agências com lacunas regulatórias.

Conclusão: Com a harmonização regulatória da ANVISA iniciada em 2015, suas diretrizes regulatórias passaram a ter um escopo completo para guias gerais e a legislação principal dos produtos biológicos. Comparada com a Diretiva 2001/83/EC que se refere a todos os medicamentos de uso humano, a RDC 55/2010 é mais completa e específica, entretanto, considerando-se os guias adicionais e específicos publicados pelo EMA, ressalta-se a falta de orientações para produtos de alta especificidade no Brasil. Para os produtos nanobiotecnológicos, o embasamento regulatório ainda é escasso e necessita de instruções específicas para o registro, boas práticas clínicas, farmacovigilância e avaliação de qualidade e segurança.

Palavras-chave: “assuntos regulatórios”, “produtos biológicos”, “nanomedicamentos”, “nanobiotecnologia”, “produtos biotecnológicos”.

ABSTRACT

Introduction: The last five years marked the Brazilian regulatory scenario due to numerous updates in the regulations to meet the international standardizations and harmonization. As a founding member of the International Council of Harmonizations (ICH), European Medicines Agency (EMA) is a reference worldwide when it comes to Regulatory Affairs due to its broad regulatory grounds. Considering the importance of safety, quality and efficacy assurance in new health products and the harmonization of the regulations to keep these standards worldwide, the study of regulation on biologics and nanobiotechnological products is essential to insert Brazil in the international innovations market – which has grown exponentially over the last decade.

Objectives: To conduct a comparative documental analysis of the regulatory grounds for biological and nanobiotechnological products in Brazil and the EU.

Methods: This documental analysis of ANVISA and EMA databases included legislations, resolutions, guidelines, orientations and guidances for the steps of pre-authorization, registration, and post-authorization of biological and nanobiotechnological products. The variables extracted were place of validity, year of publication, validity, type of document, type of product, step of the regulatory lifecycle, and document scope.

Results: The research in databases resulted in 4.019 entries. After the triage and eligibility evaluations according to the inclusion criteria, 301 documents were considered for data extraction, after the search update 17 more documents were included. Within the evaluated documents, the biggest difference was the specificity of the guidance. ANVISA presented complete regulations for all the three regulatory steps, all of them are general for all biological products while EMA had additional to the base regulations, a huge scope with product specificity (e.g., monoclonal antibodies, vaccines, recombinant insulin). For nanobiotechnological products, the document types were reflexion papers, opinion articles and yearly programming, mainly for specific molecules of known activity. Both agencies with gaps in the regulations.

Conclusions: With the harmonization of ANVISA's regulations according to ICH guidelines, the new regulations present a complete scope for all the biologic products. Compared to Directive EC/83/2001 – for all medicines for human use – RDC 55/2010 is complete and more specific. However, considering the additional guidelines published by EMA, it is evident that the Brazilian grounds are lacking in product-specific guidelines. For nanobiotechnological products there are still regulatory gaps, so the publication of guidances on safety, quality and efficacy are necessary both in Brazil and the EU.

Key-words: “regulatory affairs”, “biologics”, “nanomedicines”, “nanobiotechnology”, “biotechnological products”.

SUMÁRIO

<i>DEDICATÓRIA</i>	<i>11</i>
<i>AGRADECIMENTOS</i>	<i>12</i>
<i>1. INTRODUÇÃO</i>	<i>13</i>
<i>2. REVISÃO DE LITERATURA</i>	<i>16</i>
2.1. Comercialização de medicamentos: uma visão global do processo de desenvolvimento, aprovação, registro e fiscalização pós-comercialização.	16
2.2. Biofármacos no Brasil: contexto histórico e atualidade.	19
2.3. Panorama regulatório na União Europeia e Conselhos de Harmonização	23
2.4. Panorama regulatório atual para produtos biológicos	26
2.5. Produtos Nanobiotecnológicos	29
<i>3. OBJETIVOS</i>	<i>31</i>
3.1. Objetivos Gerais	31
3.2. Objetivos Específicos	31
<i>4. MATERIAL E MÉTODOS</i>	<i>32</i>
4.1. Critérios de Inclusão	32
4.2. Critérios de Exclusão	32
4.3. Análise de Resultados	33
4.4. Atualização da Busca	34
<i>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</i>	<i>34</i>
5.1. Produtos biológicos na União Europeia	41
5.1.1. Pré-Registro	42
5.1.2. Registro	44
5.1.3. Pós-Registro	46
5.2. Produtos Biológicos no Brasil	48
5.2.1. Pré-Registro	48
5.2.2. Registro	50
5.2.3. Pós-registro	53
5.2.4. Votos, Consultas Públicas e Análises de Impacto Regulatório	54

5.3. Comparação entre regulamentações para produtos biológicos no Brasil e na União Europeia	54
5.4. Produtos Nanobiotecnológicos	59
5.5. Diretrizes para COVID-19	61
6. CONCLUSÕES	63
7. REFERÊNCIAS	64
8. APÊNDICES	80
8.1. Apêndice 1 – Tabela de Extração de Resultados EMA	80
8.2. Apêndice 2 – Tabela de Extração de Resultados ANVISA	91
9. ASSINATURAS	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: A criação de um medicamento: do desenvolvimento à comercialização. Fonte: os autores.	17
Figura 2: Exemplos de proteínas em produtos biológicos. Fonte: European Medicines Agency, 2019.....	22
Figura 3: Número de resultados encontrados na busca inicial por agência regulatória. Fonte: os autores.....	35
Figura 4: Fluxograma de obtenção de resultados incluídos. Fonte: os autores.	37
Figura 5: Número de publicações por agência regulatória por ano. Fonte: os autores.	39
Figura 6: Distribuição de tipo de documento por agência. Fonte: os autores.	40
Figura 7: Fluxo do desenvolvimento de um produto e classificação de etapa regulatória. Fonte: os autores.....	41
Figura 8: Matriz de dispersão por especificidade e internacionalidade das regulamentações de base. Fonte: os autores.	57

LISTA DE ABREVIATURAS

AIR	Análise de Impacto Regulatório
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BWP	Biologics Working Party
CE	Comissão Europeia
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use ou Comitê de Medicamentos de Uso Humano
CP	Consulta Pública
CTD	<i>Common Technical Document</i> ou Documento Técnico Comum
EC	Conselho Europeu
eCTD	Electronic Common Technical Document ou Documento Técnico Comum Eletrônico
EMA	<i>European Medicines Agency</i> ou Agência Europeia de Medicamentos
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FV	Farmacovigilância
GGMED	Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
ICH	<i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IN	Instrução Normativa
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NE	Nota de Esclarecimento
NT	Nota Técnica
OMS/WHO	Organização Mundial da Saúde
OS	Orientação de Serviço
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i> ou Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica
PMF	Plasma Master File
PV	<i>Pharmacovigilance</i> ou Farmacovigilância
P&R	Perguntas e Respostas

RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RMP	<i>Risk Minimization Plan</i> ou Plano de Minimização de Risco
UE	União Europeia
WHOART	WHO Adverse Reactions Terminology

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às duas pessoas que mais me apoiaram durante a jornada do mestrado, minha mãe, Patrícia Leone Nassur, e meu pai, José Calil Nassur. Das muitas brigas que tivemos para que eu não desistisse, todas as broncas e lições de moral valeram a pena.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a todos que fizeram parte da minha trajetória na Unesp, não somente nos anos de mestrado, mas também na graduação, que me trouxeram até aqui. Sou grata à professora Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni, a Dra. Marcela Forgerini e a Dra. Rosa Camila Lucchetta que desde a minha iniciação científica me estimularam a estudar e pesquisar, e que me colocaram no mestrado. Em especial gostaria de agradecer ao meu orientador, o Professor Dr. Fernando Lucas Primo que me acolheu com os braços abertos, abraçou a minha visão e a minha pesquisa, confiou no meu potencial e teve paciências em todos os momentos, o senhor fez que o mestrado se tornasse algo leve.

Obrigada também a todos os meus colegas do Grupo Ciência Além do Muro e a todo corpo técnico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, funcionários e professores.

Acho muito importante também destacar minha gratidão aos meus empregadores, todos os que me incentivaram a correr atrás desta qualificação. Obrigada à Planitox por abraçar o início dessa jornada comigo e muito obrigada à Roche Services and Solutions de Budapeste por me ensinarem tanto sobre assuntos regulatórios, sobre submissões, e principalmente sobre responsabilidade.

À minha família, especialmente minha irmã e minha vovó, que são meus pontos de luz e paz nesse mundo. Meus pais que não me deixaram desistir em nenhum dos meus momentos de fraqueza. Obrigada a Deus pela força e por todas as oportunidades.

Aos meus amigos de Budapeste: Lisa Simões, Laura Fiorini, Neuda Mendes, Alisson Vilela, Lucas Guinancio, Lucas Rabello, Ricardo Oliveira, Leticia Soares, todos os meus amigos da House of HUF que se tornaram a minha família em meu tempo aqui, cuidaram de mim e me abraçaram nos momentos difíceis. Obrigada por nunca me deixarem estar sozinha. Por último, mas não menos importante, gostaria de citar meu maior companheiro nos desafios do ano de 2022, a pessoa que me acompanhou na minha qualificação, que me acalmou durante a redação da dissertação e que me distraiu muito em todo este processo... Caique Rodrigues Alves. Obrigada por me acompanhar em tantos momentos, por me ajudar em todas as minhas dificuldades e por me fazer sorrir todos os dias. Obrigada por trazer paz, equilíbrio e autocuidado no ano de 2022 e por garantir que no ano de 2023 eu finalize o mestrado como onhado há meses.

1. INTRODUÇÃO

Assuntos regulatórios relacionam-se ao estudo da proteção da saúde pública através do controle de segurança e eficácia de produtos pelo governo. Dentre os produtos incluídos nesse contexto, pode-se citar produtos farmacêuticos, cosméticos, medicamentos veterinários, dispositivos médicos, agroquímicos e outros (TOPRA, 2023).

No que se refere a produtos farmacêuticos, há diversas classes regulamentadas (i.e. medicamentos sintéticos, medicamentos fitoterápicos, terapias avançadas, medicamentos biológicos) com diversas complexidades. Dentre as classes de alta complexidade e variabilidade, estão os produtos biológicos.

Produtos biológicos, como conhecidos no âmbito regulatório, são aqueles medicamentos produzidos por processos biológicos provenientes de organismos vivos, muitas vezes envolvendo técnicas de biologia molecular e rotas biotecnológicas (i.e. microrganismos, células geneticamente modificadas). São exemplos destes produtos antibióticos obtidos por rotas biológicas, vacinas, anticorpos monoclonais, proteínas recombinantes, hemoderivados e outros produtos provenientes da biotecnologia (PETERS; HENNESSEY, 2020).

O termo “produtos biológicos”, adotado pela legislação nacional, abrange o escopo de produtos para tratamento, cura e prevenção de doenças, ou seja, é aplicável tanto para medicamentos, vacinas, produtos para diagnóstico e profilaxia de doenças. Os produtos incluídos no escopo das regulamentações nacionais e internacionais pode ser definidos por:

Vacinas: produto para uso preventivo, que funciona pela ativação do sistema imune de um paciente por um antígeno (microrganismo vivo, morto, atenuado ou fracionado) para que esse possa reconhecê-lo e desenvolver uma resposta imunológica mais rápida e eficaz (WHO, 2021).

Anticorpos monoclonais: são imunoglobulinas (ou anticorpos) com alto grau de especificidade para ligação a um antígeno ou receptor, o que as torna altamente específicas para cada tipo de tratamento. Como uma imunoglobulina, são moléculas grandes e altamente complexas. Estas moléculas são nomeadas de acordo com a sua forma de desenvolvimento: derivadas de camundongo (-omab), quiméricas - fusão de regiões das imunoglobulinas de camundongos e humanos (-ximab), humanizada (-zumab) e totalmente humanas (-umab) (NIDDK, 2012).

Proteínas recombinantes: são proteínas obtidas pelo método de DNA recombinante - fita de DNA geneticamente modificada com a finalidade de promover a expressão de um gene adicional específico - neste caso um gene que codifica a produção de uma proteína usada para

diversos tratamentos e profilaxias (SIGMA-ALDRICH, [s.d.]). As insulinas, fatores de crescimento humano e até antígenos presentes em algumas vacinas são obtidos por este método biotecnológico. As biomoléculas produzidas por este método podem ter grande variações de tamanho, mecanismo de ação e complexidade (EMA, 2019).

Hemoderivados: segundo RDC 55/2010 da ANVISA:

“São produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade;”

Internacionalmente, são chamados de *blood products* e nesta categoria são incluídos todos os produtos obtidos dos componentes do sangue humano (WHO, 2020). Nessa definição também são considerados os produtos para terapia celular, incluída na categoria regulatória de terapias avançadas, não incluída no escopo deste trabalho.

Produtos provenientes da biotecnologia: qualquer produto obtido por biotecnologia possuindo ou não alterações estruturais em relação a molécula obtida pela rota biológica (ANVISA, 2010).

Soros hiperimunes: são medicamentos com altas concentrações de anticorpos contra venenos, vírus ou toxinas, prontos para serem administrados. São produzidos a partir da purificação do plasma de animais hiperimunizados e são utilizados para combater os agentes invasores em menor tempo que a resposta imunológica do corpo (CDC, 2018).

Produtos alergênicos: proteínas que podem induzir uma resposta alérgica em humanos a partir de reação alérgica do tipo I e/ou resposta imunológica com imunoglobulinas (ANVISA, 2017).

Os primeiros medicamentos biotecnológicos foram desenvolvidos a partir dos avanços nos estudos de engenharia genética e manipulação de DNA, desde então, produtos obtidos por processos biotecnológicos ganharam espaço na pesquisa e no mercado farmacêutico por representarem alternativas de tratamento e prevenção inovadoras, de alta especificidade e individualidade (MELO, 2010; SALERMO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

Por consistir em princípios ativos produzidos por organismos vivos ou pelos organismos em si, são muitas vezes constituídos de moléculas grandes e que requerem formas específicas de avaliação de qualidade, eficácia e segurança. Em contraste estão os produtos nanobiotecnológicos, que resultam da aplicação da nanotecnologia para propósitos biológicos, seja na veiculação de uma biomolécula por uma nanopartícula, ou pelo uso destas como sensores para moléculas biológicas.

As nanopartículas são moléculas extremamente pequenas, de 1 a 100 nanômetros (correspondente a 1×10^{-7} a 1×10^{-5} cm), e de alta complexidade (BHATTACHARYA, 2018). Em diversos mercados estes produtos já foram introduzidos há mais de uma década, como em cosméticos, embalagens de alimentos, tecidos, tintas e revestimentos de superfície, equipamentos médicos e odontológicos (NANOTECHNOLOGY PRODUCTS DATABASE, 2022; ANPEI, 2020).

Ainda que muito diferentes, os produtos biológicos e nanobiotecnológicos compartilham a sua origem na área da biotecnologia e, portanto, muitas vezes apresentam alto valor agregado e alto interesse de mercado. O fator inovação também é importante para destacar estes medicamentos de outros e por consequência a cada ano aumentam as pesquisas de desenvolvimento e os pedidos de registro nestas categorias de produto (FERREIRA; SANT'ANNA, 2015; KAMIAS; VARGAS; BRITTO, 2017).

Com este destaque na área de pesquisa e desenvolvimento mais o crescimento do número de produtos registrados, o estudo da regulamentação sanitária entra em evidência para garantia de qualidade, segurança e eficácia, ainda levando em consideração a particularidade e individualidade destes produtos quanto aos diversos mecanismos de ação, tamanho de molécula e atividade biológica. Ademais, para os nanomedicamentos, princípios de bioacumulação e segurança ambiental devem ser considerados na regulamentação a fim de proteger a saúde do paciente e o ecossistema (FERREIRA; SANT'ANNA, 2015; KAMIAS; VARGAS; BRITTO, 2017).

Ainda, as regulamentações sanitárias brasileiras tendem a seguir as regulamentações europeias em alguns aspectos por vários motivos:

1. Referências internacionais: Os regulamentos europeus, especialmente os regulamentos da União Europeia (UE), são considerados referências internacionais em termos de boas práticas regulatórias e padrões de segurança e qualidade. Muitos países, incluindo o Brasil, podem, portanto, buscar harmonizar suas regulamentações com a UE para promover a interoperabilidade e facilitar o comércio internacional de produtos (AMARAL; PEREIRA; PIERONI, 2019; CARNEIRO, 2016).
2. Cooperação e troca de informações: Existe uma estreita cooperação entre autoridades reguladoras em diferentes países para compartilhar informações, melhores práticas e evidências científicas. Isso pode resultar em influência mútua no desenvolvimento de regulamentos. A ANVISA e a EMA têm trabalhado juntas e compartilhando conhecimentos ao longo dos anos (CARNEIRO, 2016)..

3. Experiência e histórias de sucesso: A UE tem uma longa história de regulamentação de saúde robusta e eficaz, particularmente na área de medicamentos, dispositivos médicos e alimentos. O Brasil pode se beneficiar da revisão e adoção das melhores práticas da UE com base em sua experiência bem-sucedida na proteção da saúde pública (MAIA; BAGGIO, 2016).
4. Troca de produtos: O comércio de produtos entre a UE e o Brasil é significativo. A fim de facilitar a troca de produtos e garantir a segurança dos consumidores, a convergência regulamentar pode ser benéfica para as empresas e para a proteção da saúde dos cidadãos (AMARAL; PEREIRA; PIERONI, 2019; MAIA; BAGGIO, 2016).

É importante observar que, embora haja uma tendência de seguir a regulamentação europeia em alguns aspectos, a regulamentação sanitária no Brasil é desenvolvida com base nas necessidades e características específicas do país. A ANVISA também considera os aspectos culturais, sociais, econômicos e de saúde da população brasileira ao formular suas regulamentações.

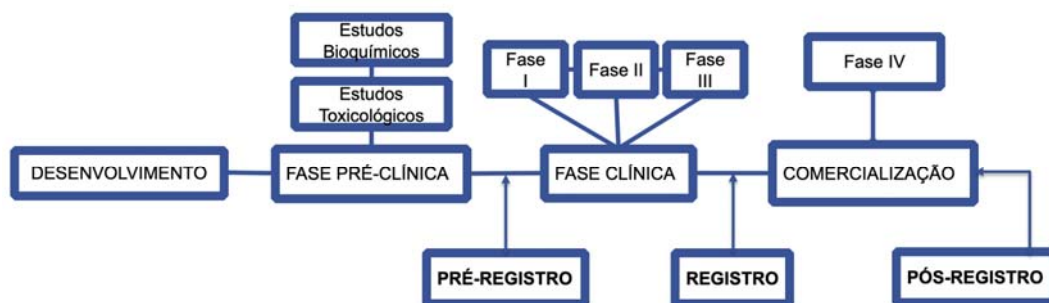
Portanto, a garantia da completude da lei e da harmonização internacional quanto aos fatores citados acima tem um papel essencial e impacto direto na pesquisa acadêmica e industrial, bem como no âmbito estratégico e comercial para detentores de registro.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Comercialização de medicamentos: uma visão global do processo de desenvolvimento, aprovação, registro e fiscalização pós-comercialização.

Para chegar ao mercado, os medicamentos passam por um longo processo de desenvolvimento com diversas etapas de estudo (DIMASI; GRABOWSKI; HANSEN, 2016), na maioria das regulamentações todas essas etapas são muito similares. Para cada uma destas parcelas do processo de desenvolvimento até a comercialização são atribuídas etapas regulatórias, com requisições específicas em cada uma delas. A [Figura 1](#) ilustra o caminho de um novo medicamento desde sua descoberta até após sua chegada no mercado. Em média, este processo leva 10 anos por diversos fatores, incluindo o tempo mínimo de condução de estudos de toxicidade, tempo de observação de ensaios clínicos, estudos de estabilidade para determinação de validade e ainda tempo de espera de pareceres das agências regulatórias (INCA, 2021).

Figura 1: A criação de um medicamento: do desenvolvimento à comercialização. Fonte: os autores.



1. Fase de desenvolvimento: nesta primeira fase, diversas moléculas sintéticas e biológicas são pesquisadas e avaliadas quanto a sua possível atividade biológica e impacto na saúde por meio de avaliação estrutural molecular (ANVISA, 2018; EMA, 2019). Muitos softwares já foram desenvolvidos com a finalidade de simular a resposta fisiológica humana conforme diferentes grupamentos moleculares, estes também podem auxiliar na modificação molecular para melhoria de desempenho do medicamento.
2. Fase pré-clínica: em média, esta etapa pode durar de um a três anos, porém como todas as demais etapas o tempo de duração pode ser variável. As moléculas e compostos são avaliados em estudos bioquímicos e de caracterização. Também são conduzidos os estudos de toxicidade *in vitro* e *in vivo*, para que possam ser avaliados os possíveis riscos e benefícios do uso de medicamentos. Nesta fase são avaliados rigorosamente os caracteres toxicológicos de carcinogenicidade, teratogenicidade, toxicidade a curto e longo prazo, irritabilidade e outros critérios de garantia de segurança (ANVISA, 2018; EMA, 2019; FRANKE, 2020). A partir destes dados, comprovada a segurança em animais, podem ser planejados os ensaios clínicos em humanos, que devem ser devidamente registrados e aprovados pela agência sanitária – esta submissão é constituída pelo protocolo do estudo e resultados obtidos. Os resultados destes estudos devem ser coerentes com a metodologia guia definida pela agência regulatória para que os dados para extrapolação de segurança sejam aceitos.
3. Fase clínica: nela são conduzidos estudos clínicos em humanos, divididos em 3 principais fases, que avaliam a segurança e a eficácia do produto, com a investigação tanto em voluntários saudáveis, nos estudos de fase I que buscam os possíveis eventos

adversos e por voluntários doentes com a condição de tratamento indicada no pedido de registro do produto, esta fase pode durar de 6 a 12 meses. As fases II e III usualmente duram de um a três anos e de dois a cinco anos, respectivamente. Todos estes estudos devem ser aprovados por uma comissão de ética e devem ser registrados na agência regulatória do país em que será conduzido. Nestas duas últimas a principal observação é a eficácia do medicamento e a definição da dose ideal do tratamento (ANVISA, 2018; EMA, 2019). Com os resultados dos estudos clínicos e os dados de qualidade previamente obtidos, forma-se o dossiê de registro do medicamento, que é submetido para agência regulatória que irá avaliar a viabilidade da comercialização do medicamento de acordo com os dados de segurança, eficácia e qualidade apresentados – avaliação do benefício.

4. Comercialização do medicamento e experiência de mercado: se aprovado pela agência o medicamento pode ser comercializado, a observação dos eventos adversos deve ser contínua pela farmacovigilância. Mesmo depois de autorizado, todos os medicamentos ainda devem periodicamente apresentar seus dados de segurança com os resultados dos relatos de farmacovigilância, assim podem ser capturados eventos adversos raros e novos sinais de segurança (ANVISA, 2018; EMA, 2019).

A avaliação da relação benefício-risco do medicamento é contínua, de forma que o plano de farmacovigilância também é acompanhado de um plano de minimização de riscos. Ademais, todas as mudanças que possam ocorrer com o medicamento, seu processo produtivo e de distribuição, devem ser rastreáveis e submetidas para agência regulatória competente (FRANKE, 2020).

Além destas etapas, ainda existem diversas comunicações entre a agência regulatória e a empresa solicitante como: reuniões de apresentação de produto, documentos de pedido de esclarecimento, respostas à agência, pedidos de cancelamento e renovação de registro que podem ser determinantes na etapa de concessão de um protocolo de estudo ou de registro de comercialização. Para registro de produtos novos, as reuniões de apresentação de produto, documentos de esclarecimento e respostas à agência são indispensáveis tanto para a agência regulatória, quanto para o detentor do produto, por promoverem um esclarecimento dos pontos-chaves de segurança, eficácia e qualidade em documentos menos engessados que dossiês e relatórios.

Por isso é importante a garantia do *compliance* regulatório das empresas para evitar possíveis prejuízos de anos de investimentos e investigações (AHN; KIM, 2019).

2.2. Biofármacos no Brasil: contexto histórico e atualidade.

Os primeiros produtos biológicos a serem desenvolvidos e estudados foram as vacinas. Seu primeiro registro na literatura data do fim do século XVIII, mais especificamente com a vacina contra a varíola (IMMUNISATION ADVISORY CENTRE, 2020).

No Brasil, a primeira vacina chegou em 1804 e em 1837 a vacinação contra varíola foi estabelecida como compulsória. Em 1846, foi criado o Instituto Vacínico do Império, e posteriormente, em 1900, foi criado o Instituto Soroterápico Federal com a finalidade de desenvolver soros e vacinas (SANOFI, 2021).

Em 1902, nos EUA foi aprovado o primeiro ato regulatório para vacinas, que regulamentava a comercialização de vacinas, soros, toxinas e produtos análogos. Em 1944, as vacinas passaram a ser oficialmente registradas nos Estados Unidos como produtos biológicos a partir de uma lei que tornou mandatório o pedido de registros para estes produtos (LILIENFELD, 2008; HISTORY OF VACCINES, 2022).

Em contrapartida com as vacinas que já estão bem estabelecidas há mais de dois séculos, os produtos derivados de biotecnologia são muito mais recentes, sendo que o primeiro medicamento, desta classe, registrado nos Estados Unidos foi o Humulin em 1982. No Brasil o mesmo produto só foi aprovado para comercialização em 1997 e foi o primeiro medicamento obtido por biotecnologia a ser comercializado no País (TANAKA e AMORIN, 2014; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021). Essa diferença entre as datas de aprovação para uso em cada país pode estar associada a diversos fatores, mas principalmente a um atraso no Brasil para o acesso a estes medicamentos ou mesmo atraso relacionado à avaliação dos requisitos de segurança e qualidade, não possibilitando um registro mais ágil deste medicamento.

Antecessor à insulina recombinante, a insulina obtida por secreção pancreática de animais foi um dos primeiros medicamentos biológicos a serem comercializados, sua descoberta ocorreu em 1923 e rendeu um Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia à Banting e Macleod (ALBERTI, 2001). Os problemas encontrados com tal medicamento foram:

- Sua curta ação, e conseqüentemente a necessidade de diversas aplicações diárias;
- A frequente ocorrência de respostas imunológicas desencadeadas pelos agentes imunogênicos porcinos. (WANG, 2016).

Manipulações à molécula de insulina permitiram a diminuição dos problemas de rápida absorção e de imunogenicidade. Entretanto, apenas com o advento da biologia molecular foi possível contornar estas adversidades de forma definitiva com a produção de moléculas

biossintéticas humanas (PIRES; CHACRA, 2008). Conseqüentemente, estas são as insulinas mais usadas atualmente.

Até 1999 com publicação da Lei nº 9.782 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada e com isso evidenciou-se a necessidade de adequar a legislação sanitária brasileira aos padrões internacionais de garantia de segurança, qualidade e eficácia, com critérios de avaliação rigorosos e cientificamente relevantes. Ainda, ao seguir padrões internacionais, a ANVISA previa facilitar a condução de estudos, o registro, a compra e venda de medicamentos, além de colocar o País em evidência frente às agências de harmonização internacionais já introduzidas pelos EUA, UE e Japão com a criação do ICH em 1990 (ICH, [s.d.]).

Assim, em 2002, foi publicada pela ANVISA a primeira resolução exclusivamente referente a produtos biológicos no Brasil. A Resolução da Diretoria Colegiada nº 80 de 18 de março de 2002 (BRASIL, 2002). Nesta, foram definidos os produtos biológicos e sua forma de registro, alteração de registro e inclusões pós-registro, mesmo que com medidas pouco restritivas e muitas lacunas regulatórias e metodológicas. Alterando-a, RDC nº 344 de 27 de novembro de 2003, adicionou à lista de documentos necessários para formação de processos para produtos biológicos, esta resolução aumentou minimamente o rigor técnico-científico da legislação já presente (BRASIL, 2003).

Em 2005, foi revogada a RDC 80/02 com a publicação da RDC nº 315 de 26 de outubro de 2005, que aprova o regulamento técnico de registro, alterações pós-registro e revalidação de registro para produtos biológicos terminados. Diretrizes mais rigorosas foram impostas abrangendo as etapas regulatórias do registro e pós-registro dos produtos. Nesta nova resolução eram considerados produtos biológicos: vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos, anticorpos monoclonais, alérgenos, probióticos e medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos. Ainda que mais rigorosa, esta resolução fornecia apenas orientações gerais para todos os tipos de produtos a que ela se referia, mesmo que muito diferentes entre si (BRASIL, 2005).

As patentes dos biofármacos inovadores, como das insulinas recombinantes (Humulin® e Novolin®, detidas por Eli Lilly and Company e Novo Nordisk) expiraram no início dos anos 2000, e posteriormente, outros produtos, (como Alfaepoietinas Epogen® e Eprex®, obtidas pela AMGEN e Janssen), também tiveram suas patentes expiradas em meados entre 2010-2015, o que abriu novas portas para a indústria farmacêutica: o desenvolvimento de

medicamentos biossimilares (BIOSIMILAR DEVELOPMENT, 2016; GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE, 2019).

Medicamentos biossimilares são medicamentos que contêm uma versão semelhante, mas não idêntica, de um produto biológico aprovado e comercializado, conhecido como medicamento de referência. Eles são projetados para serem altamente semelhantes em qualidade, eficácia e segurança ao medicamento de referência. Os medicamentos biossimilares são produzidos com tecnologias complexas que envolvem organismos vivos, como células e tecidos, e são diferentes dos medicamentos convencionais produzidos por processos químicos. Eles oferecem uma alternativa terapêutica mais acessível em comparação com os produtos biológicos de referência e fornecem uma opção de tratamento adicional para várias condições médicas (AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS, 2017).

Desta forma, os biossimilares passaram a ter grande importância econômica, com o aumento da oferta de produtos. O aumento no número de pedidos de registros, produtos em desenvolvimento e medicamentos disponibilizados gerou uma maior competitividade neste ramo, tornando os produtos biológicos mais acessíveis para os sistemas de saúde e para população (GOMES et al., 2016).

Atendendo à necessidade de considerar a diversidade entre os produtos, observado na [Figura 2](#), e à nova demanda de medicamentos biossimilares, foi publicada a RDC nº 55 de 16 de dezembro de 2010, que até hoje é vigente com pequenas alterações. Baseada em guias e legislações internacionais, nela são descritos exclusivamente os requisitos para registro dos produtos biológicos, abrangendo vacinas, hemoderivados, biomedicamentos, anticorpos monoclonais e medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos, soros hiperimunes que foram inicialmente incluídos nesta resolução em 2017 posteriormente passaram a ter regulamentação própria (BRASIL, 2010).

Figura 2: Exemplos de proteínas em produtos biológicos. Fonte: European Medicines Agency, 2019.



A RDC 55/2010 foi responsável pelo preenchimento da lacuna dos biossimilares, pois nesta resolução foi definido pela primeira vez nessa categoria uma via de desenvolvimento por comparabilidade, que consiste em comparar o medicamento biológico alvo de registro com outro já registrado, demonstrando equivalência biológica.

Os alérgenos e probióticos já não entraram no escopo da RDC 55/2010 pois passaram a ser regulamentados por RDCs próprias e os produtos incluídos na resolução passaram a ter algumas recomendações específicas para a documentação necessária de produção e controle de qualidade (vacinas, hemoderivados e produtos biotecnológicos) (STÁVALE; LEAL; FREIRE, 2020). Alinhada com os padrões internacionais, a RDC 55/2010 fornece diretrizes claras e rigorosas na garantia de qualidade e segurança.

Mesmo vigente, esta resolução sofreu duas principais modificações: (i) com a publicação da RDC nº 187 de 2017 que define as diretrizes para registro de soros hiperimunes (citada anteriormente); (ii) e a publicação da RDC 406 de 2020 em que são alterados os requerimentos de farmacovigilância e do plano de minimização de risco que devem ser apresentados juntamente do pedido de registro (BRASIL, 2010; BRASIL, 2017; BRASIL, 2020a).

Juntamente da RDC 55/2010, foi publicada a RDC 49/2011 que concedeu às alterações pós-registro de biofármacos uma regulamentação própria, permitindo maior aprofundamento nos requisitos técnicos e científicos (BRASIL, 2010; BRASIL, 2011).

Ainda que completa, esta resolução já foi atualizada e em 2020, com a publicação da RDC 413/2020 e IN 65/2020, foi revogada. Esta última atualização se destacou pela adoção de

diversos guias do Conselho Internacional para Harmonização dos Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) (BRASIL, 2011; BRASIL, 2020c; BRASIL, 2020f).

Em 2018 a ANVISA passou a ser um membro regular do ICH e desta forma iniciou-se a adoção dos guias de harmonização na legislação sanitária brasileira, inicialmente apenas algumas das diretrizes foram mandatórias de ser implementadas, mas isso impulsionou a atualização regulatória da agência. Esta inserção foi importante para o desenvolvimento do mercado farmacêutico no Brasil por permitir que negociações ocorram entre a indústria farmacêutica nacional e internacional de forma menos burocrática (BRASIL, 2018).

Atualmente são registrados pela ANVISA na categoria regulatória de “biológicos” mais de 720 produtos – novos e biossimilares – e esta lista tende a crescer ainda mais em razão do vencimento de patentes e da descoberta de produtos novos com atuação em doenças que ainda não se conhecia tratamentos e/ou prevenções.

Alguns exemplos incluem o Aldurazyme® (laronidase) para o tratamento de mucopolissacaridose I (Síndrome de Hurler e Síndrome de Scheie) e o uso de alfa-cerliponase, registrado sob o nome comercial Brineura® como o primeiro tratamento para doença de Batten (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021; SANOFI, 2018; BIOMARIN, 2019).

Observa-se que muitas vezes no Brasil, pesquisas de produtos biológicos inovadores são muito restritos à academia, em contrapartida com as grandes multinacionais com sede na Europa e Estados Unidos que já conduzem estudos com terapias inéditas e que chegam ao Brasil apenas após serem aprovadas para comercialização em outros países.

Isso ficou mais evidente com a pandemia do COVID-19, que também impulsionou o mercado de biológicos, com desenvolvimento de novos medicamentos, métodos diagnósticos e vacinas relacionados diretamente à doença.

2.3. Panorama regulatório na União Europeia e Conselhos de Harmonização

Dos 50 países do continente Europeu, 27 são pertencentes à União Europeia, uma união econômica e política em que os Estados-Membro são totalmente independentes, mas que dividem o Parlamento Europeu, diretamente eleito, o Conselho Europeu, a Comissão Europeia e o Conselho da União Europeia (EUROPEAN UNION, [s.d.]).

Estes órgãos têm autoridade para redigir Regulamentos, Diretivas, Recomendações e Pareceres, importantes para manter a ordem do mercado-comum e do sistema harmonizado da União (EUROPEAN UNION, [s.d.]). Dentre estas Diretivas, estão incluídas as que

regulamentam medicamentos e produtos de uso humano, a fim de garantir a saúde e segurança de produtos.

Em 26 de janeiro de 1965, a primeira regulamentação para medicamentos foi aprovada pelo Conselho, marcando o início da regulamentação de produtos farmacêuticos na União Europeia (EMA, [s.d.]).

Para garantir o cumprimento da regulamentação e prover orientações técnicas relevantes, ainda existem diversas agências descentralizadas dentre os órgãos reguladores da União Europeia. Nesse contexto, o *European Medicines Agency* (EMA), é a agência responsável pela avaliação científica, supervisão e monitoração de segurança de medicamentos na União Europeia (EMA, [s.d.]). Ainda que todos os países pertencentes à União Europeia tenham suas próprias agências regulatórias autônomas, as Diretivas publicadas pela União são soberanas, de forma que, mesmo que um medicamento seja registrado em somente um dos países, ele deverá cumprir com as mesmas exigências requeridas pela União. Por conta disso, o registro de medicamentos na UE pode ser executado por 3 vias principais:

1. Procedimento Centralizado: um pedido único de registro é submetido ao EMA, a avaliação do dossiê é realizada pela Comissão Europeia, com pareceres técnicos e supervisão do EMA e se aprovado o medicamento pode ser comercializado em todos os Estados Membro da UE. Algumas classes de medicamentos devem ser obrigatoriamente submetidas diretamente para registro pelo procedimento centralizado (EUROPEAN UNION, 2004).

Os medicamentos para uso humano que devem obrigatoriamente ser submetidos para registro pelo procedimento centralizados são:

- a. Novas substâncias para tratamento de:
 - HIV ou AIDS;
 - câncer;
 - diabetes;
 - doenças neurodegenerativas;
 - doenças autoimunes ou outras disfunções imunológicas;
 - doenças virais.
- b. Medicamentos derivados de processos biotecnológicos;
- c. Medicamentos para doenças raras (medicamentos órfãos).

2. Procedimento Descentralizado: as empresas podem pedir autorização de um produto em um ou mais Estados-Membro específicos, sem a necessidade de aprovar para os demais. Isso é importante para medicamentos proibidos de registro pela regulamentação sanitária de alguns países, mas não na de outros (EMA, [s.d.]; EUROPEAN UNION, 2004).
3. Procedimento de Reconhecimento Mútuo: um procedimento utilizado para pedir registro de um medicamento em um novo Estado-Membro a partir da experiência de comercialização em outro cujo registro já tenha sido aprovado. Ou seja, a partir de um registro em um dos Estados-Membro, se pede o reconhecimento deste nos demais países alvo do registro (EMA, [s.d.]).

Dividida em sete comitês científicos e diversos outros grupos de trabalho, o EMA possibilita, a avaliação de todo o ciclo de vida dos medicamentos, desde seu desenvolvimento, até seu pós-registro com alto rigor metodológico, técnico e científico (EMA, [s.d.]).

Já há anos se discute a regulamentação de produtos para saúde, porém a avaliação individualizada de cada medicamento, precedente de sua autorização para comercialização, foi adotada em momentos específicos em cada país. Episódios de prejuízo na saúde pública, por falha da fiscalização de segurança de medicamentos, evidenciaram a necessidade de instauração de critérios rigorosos que garantam a segurança e qualidade dos medicamentos comercializados.

O principal exemplo foi o da talidomida nos anos 1960, considerado um divisor de águas na regulamentação de medicamentos. A talidomida foi um medicamento lançado no final da década de 1950 que possuía como indicação principal o tratamento das náuseas matinais em gestantes, no início dos anos 1960, os bebês cujas mães foram expostas a este medicamento nasceram com diversas malformações congênitas, por conta de um efeito teratogênico não identificado na fase de estudos pré-clínica.

Este episódio gerou uma crise global de saúde pública e a partir da publicação do artigo que expos a teratogênese da talidomida, se evidenciou realmente a necessidade da comprovação de segurança e eficácia de medicamentos, mobilizando diversos países a atualizar sua regulamentação sanitária (SILVESTRE, 2018; ICH, [s.d.]; EICHLER et al., 2012).

Ademais, decorrente das maiores exigências de comprovação de qualidade e segurança, as indústrias farmacêuticas observaram a importância da internacionalização, pois considerando a individualidade legislativa de cada país, muitas vezes a execução de testes de segurança

longos e caros eram repetidos, gastando tempo e recursos. Assim, iniciaram discussões de harmonização com o objetivo de redução de custos, recursos, aumento na agilidade nos processos e garantia de integralidade nas informações de segurança e qualidade para os pacientes (INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION, [s.d.]).

A harmonização de regulamentações já é um tema de discussão há mais de quatro décadas. Em 1980 a Comissão Europeia promoveu a unificação do mercado farmacêutico e provou que era possível promover harmonização na área. Com o apoio da OMS desde 1989 e de federações que envolvem as indústrias farmacêuticas e agências regulatórias, em 1990, pela união da União Europeia, Estados Unidos e Japão com a IFPMA foi fundado o ICH, uma comissão internacional de harmonização de regulamentações para produtos de uso humano. O propósito principal do Conselho é de publicar termos de referência harmonizados nos tópicos de qualidade, segurança e eficácia para aprovação de comercialização de novos produtos farmacêuticos (INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION, [s.d.]).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) também é responsável pela publicação de guias e orientações globais para medicamentos, nestas publicações a Organização dá recomendações sobre práticas clínicas e políticas públicas de saúde e tem a finalidade de auxiliar na tomada de decisões de pacientes, profissionais de saúde e sistemas de saúde. Estes guias são redigidos com alta qualidade metodológica, baseado em evidências científicas pelo “Guidelines Review Committee” (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, [s.d.]).

2.4. Panorama regulatório atual para produtos biológicos

No Brasil a legislação vigente para medicamentos biológicos consiste em duas resoluções principais, a RDC nº 55 de 2010, que define a documentação e requisitos para registro e a RDC nº 413 de 2020 que dispõe sobre as alterações pós-registro dos produtos biológicos. Ademais, a RDC nº 406 de 2020 que dispõe sobre medidas de farmacovigilância para medicamentos de uso humano e a RDC nº 658 de 2022 sobre as Boas Práticas de Fabricação para medicamentos de uso humano também se aplicam aos medicamentos e produtos biológicos (BRASIL, 2010; BRASIL, 2020c, BRASIL; 2022a).

Atualmente estas resoluções abrangem as vacinas, anticorpos monoclonais, medicamentos contendo microrganismos, hemoderivados e biomedicamentos. Os soros hiperimunes passaram a ser regulamentados por uma resolução diferente dos demais produtos em 2017, a RDC 187/2017, os probióticos e alérgenos deixaram de pertencer ao escopo da legislação dos produtos biológicos em 2005 e atualmente são regulados pela legislação pertinente à

comprovação de segurança e de benefícios para probióticos conforme a RDC nº 718/2022 e ao registro e pós registro de alergênicos industrializados pela RDC no 194/2017 (BRASIL, 2022c; BRASIL, 2018; BRASIL, 2017b).

A RDC nº 413/2020 é complementada pela IN nº 65/2020 que classifica as possíveis alterações pós-registro em alterações maiores, moderadas e menores e indica as medidas e documentos necessários para cada tipo de mudança (BRASIL, 2020c). Pela primeira vez, no escopo dos produtos e medicamentos biológicos, as diretrizes do ICH são indicadas como os guias de referência. São adotados pela RDC os guias de código Q, E e S, que instituem diretrizes de controle da (Q)ualidade, (E)ficácia e (S)egurança, muitos deles com especificidade para os biológicos e biotecnológicos (ICH, [s.d]).

O cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) é obrigatório para qualquer registro, conseqüentemente, a RDC nº 658/2022 é importante, pois faz a regulamentação das diretrizes gerais de BPF. Ainda mais relevante é a sua complementação pela IN nº 127/2022 com diretrizes específicas para insumos e medicamentos biológicos, por necessitarem de considerações especiais decorrente dos materiais e processos envolvidos (BRASIL, 2022a; BRASIL, 2022b).

Anteriormente à RDC 658/2022, as Boas Práticas de Fabricação eram descritas pela RDC 301/2019, já era recente e atualizada conforme guias e diretrizes do ICH, e complementada para produtos biológicos pela IN 36/2019, no entanto estas foram atualizadas no início de 2022 a fim de adotar as novas requisições do ICH após a renovação da filiação (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b). Antes mesmo da RDC 301/2019, a RDC 17/2010 era a referência sobre esse tema, para o qual as categorias de produtos foram descritas e discutidas no documento, resultando em uma extensa disposição de 117 páginas que pode dar uma falsa impressão de completude, porém, quando todas as notas normativas são consideradas, percebe-se que não apenas mais orientações são fornecidas por tipo de produto na nova regulamentação, mas também que todas as orientações relevantes e harmonizadas são adotadas (BRASIL, 2010b).

O perfil da regulamentação brasileira segue bem o delineamento das diretrizes europeias, o que aumenta a tendência de importação de estudos e fórmulas com menos burocracias. Durante a pandemia de Covid-19 isso foi observado ao incluírem o Brasil em ensaios clínicos para vacinas de marcas multinacionais europeias como a Vacina Oxford, AstraZeneca (ANVISA, 2021).

Na União Europeia, os produtos biológicos são em sua maioria registrados a partir do procedimento centralizado e por um dossiê completo, que é regulamentado pela Diretiva

2001/83/EC (EUROPEAN COUNCIL, 2001). Esta diretiva consiste de instruções e regras gerais para registro de medicamentos de uso humano e para informações mais específicas e complexas, existem guias e diretrizes específicas. As regulamentações para os produtos biológicos indicadas pelo EMA seguem, as diretrizes e guias do ICH e são separados entre as orientações para substâncias ativas e para produtos finalizados (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021). Os guias de regulamentação para substâncias ativas são divididos em sete principais categorias:

- a. Guias para manufatura, caracterização e controle do produto ativo: categoria em que são incluídos guias de qualidade do ICH e instruções para desenvolvimento. Instruções generalizadas do processo de produção e desenvolvimento.
- b. Especificação: testes de qualidade e critérios de aceitação para produtos biológicos definidos pelo ICH.
- c. Comparabilidade e biossimilaridade: guias para garantia de equivalência entre os produtos de referência e aqueles desenvolvidos por via de comparabilidade.
- d. Produtos derivados de plasma: requisitos de segurança e qualidade para produtos hemoderivados.
- e. *Plasma master file*: requisitos e dados epidemiológicos para arquivos de comprovação de segurança e qualidade de produtos derivados de plasma.
- f. Vacina: diretrizes específicas e dados adicionais para vacinas, desenvolvimento e comercialização de vacinas.
- g. Estabilidade: testes de estabilidade definidos pelo ICH especialmente para produtos biológicos.

Os guias de regulamentação de produto finalizado são categorizados em oito com menor número de diretrizes e de especificidade de produtos:

- a. Informações do produto: informações de composição e descrição dos produtos.
- b. Desenvolvimento farmacêutico: documentos de garantia de qualidade e dados de comprovação.
- c. Avaliação de segurança: requisitos de qualidade e segurança para medicamentos de origem biotecnológica ou de organismos vivos.
- d. Encefalopatias espongiiformes transmissíveis: investigações de segurança e de minimização do risco de transmissão de encefalopatias espongiiformes transmissíveis.

- e. Produtos medicinais investigacionais: requerimentos de qualidade e de segurança para ensaios clínicos e sua documentação.
- f. Organismos geneticamente modificados: avaliação de risco do uso dos organismos geneticamente modificados.
- g. Especificações: critérios de aceitação para produtos biológicos definidos pelo ICH.
- h. Gerenciamento de ciclo de vida: considerações técnicas e regulatórias para o ciclo de vida dos produtos biológicos definidos pelo ICH.

Além das legislações de registro, também são importantes os guias de farmacovigilância e boas práticas de fabricação, vigentes para todos os medicamentos para uso humano de forma generalizada.

Nesta análise prévia pode-se observar uma diferenciação na abordagem, e na especificidade dos guias europeus e da regulamentação brasileira. A partir de um aprofundamento maior e busca mais abrangente, será possível confirmar se esta diferenciação indica maior completude dos guias europeus e consequentemente lacunas na legislação brasileira.

2.5. Produtos Nanobiotecnológicos

A nanobiotecnologia se origina da união dos princípios da nanotecnologia e da biologia tratando-se de processos de manipulação da matéria em nível molecular com alvo na criação de novos materiais, substâncias e produtos aplicados a processos biológicos (QI et al, 2019).

Incluídos no escopo da nanobiotecnologia estão os produtos que se enquadram na nanoescala (<100 nm) com aplicações inovadoras para a medicina (KRUMMENACKER; LEWIS, 1995; PINA et al., 2006).

A nanomedicina é definida como a aplicação da nanotecnologia na prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças, explorando as propriedades físicas, químicas e biológicas de materiais na escala nanométrica (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006). Muitas vezes está associada ao desenvolvimento de biomateriais que têm capacidade de interagir com os sistemas biológicos ocasionando em reações fisiológicas idênticas às endógenas na busca por propriedades miméticas e fiéis aos modelos *in vivo* (PARADISE, 2008).

Algumas aplicações mais conhecidas da nanobiotecnologia no campo da medicina envolvem sistemas de liberação controlada de fármacos, métodos diagnósticos inovadores, engenharia de tecidos e produção de substitutos de componentes do sangue humano (QI et al., 2019). Consequentemente, estes produtos têm sido pesquisados e desenvolvidos visando

aplicações inovadoras complementares às terapias de doenças crônicas ou raras ou que ainda não possuem um tratamento ou forma de prevenção conhecida.

A partir destas definições, pode-se chegar à conclusão de que diversos biofármacos e/ou produtos biológicos já registrados e conhecidos podem ser enquadrados nesta categoria de nanobiotecnológicos.

O mercado da nanotecnologia é altamente promissor, em 2018 movimentou aproximadamente US\$ 4,0 trilhões com o desenvolvimento de 8.523 produtos, e destes, 11,4% eram de aplicação no setor da saúde. No Brasil, a nanotecnologia é um fator de competitividade industrial, especialmente no setor de pesquisa e desenvolvimento, pois é responsável por atrair investimentos de agências de fomento à pesquisa (PINA et al., 2006; LAZZARETTI; HUPFFER, 2019).

Em consequência disso, a ênfase dada aos benefícios tecnológicos destes produtos supera a avaliação dos riscos para a saúde e para o meio ambiente, o que inibe a publicação de políticas públicas e regulamentações específicas quanto à segurança e toxicidade.

As lacunas legislativas para estes produtos ainda seguem um padrão mundial de regulamentações vagas e pouco exploradas. Apesar do número crescente de estudos científicos publicados na área de nanotoxicidade, a ausência de legislações completas pode ser associada também ao baixo conhecimento dos impactos das nanopartículas em sistemas biológicos e no meio ambiente devido a grande variedade de sub-classificações destes tipos de materiais (FERREIRA; SANT'ANNA, 2015). As poucas recomendações são majoritariamente de responsabilidade da iniciativa privada, com enfoque na avaliação de toxicidade e de segurança para exposição ocupacional.

No cenário mundial as instruções para nanotecnologia são originárias principalmente da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD), da Agência Europeia das Substâncias Químicas (ECHA; em especial a regulamentação REACH), da European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA), do Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH) e Occupational Safety and Health Act (OSHA) nos EUA e da Organização Internacional de Normalização (ISO) (HANKIN; CABALLERO, 2014; LAZZARETTI; HUPFFER, 2019).

No Brasil, a única regulamentação específica para a nanotecnologia foi primariamente publicada pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) pela portaria 245 no ano de 2012 e até hoje é vigente. A partir desta portaria foi criado o Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologia (SisNANO) com a finalidade principal de organizar e

estimular a pesquisa e o desenvolvimento da nanotecnologia no Brasil, com foco na transferência de tecnologia e apoio à indústria nacional (BRASIL, 2012).

As portarias e instruções normativas que a seguiram consistem em emendas e especificações das atividades e diretrizes laboratoriais, mas todas elas com caráter de regulamentação dos laboratórios e pesquisas e não dos produtos em si (LAZZARETTI; HUPFFER, 2019). A maior aproximação da nanotecnologia com a regulamentação sanitária no Brasil aconteceu com a criação do Comitê Interno de Nanotecnologia da ANVISA no ano de 2015, porém não foram encontradas publicações deste Comitê desde sua criação (BRASIL, 2014).

O debate entre as agências regulatórias e a indústria sobre a regulamentação da nanotecnologia ocorre por conta das particularidades físico-químicas individuais dos produtos e nanomateriais, sua alta reatividade, seus potenciais riscos para a saúde, para o meio ambiente além do interesse comercial gerado pelo crescimento acelerado do mercado (LAZZARETTI; HUPFFER, 2019; ENGELMANN, 2016).

Em consequência das lacunas de conhecimento e regulatórias no âmbito da nanotecnologia, a categoria regulatória para os produtos nanobiotecnológicos é baseada na composição da nanopartícula, na sua classificação quanto ao tipo de nanomaterial, e como as suas características se enquadram na legislação sanitária mais generalista vigente.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Gerais

Avaliar comparativamente a legislação sanitária para medicamentos biológicos e nanobiotecnológicos do Brasil e da União Europeia. Identificar as possíveis lacunas na documentação nacional que possam ser complementadas ou melhoradas pela experiência de regulamentações, harmonizações e guias internacionais.

3.2. Objetivos Específicos

- Comparar a frequência de publicação e atualização da regulamentação sanitária para produtos biológicos e nanobiotecnológicos das agências;
- Comparar a especificidade e o rigor técnico das regulamentações quanto ao tipo de produto;
- Observar a que categoria regulatória em que se incluem as regulamentações vigentes para produtos nanobiotecnológicos e a sua completude regulatória;
- Discutir o tempo de experiência de harmonização internacional com a completude da regulamentação.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é de natureza exploratória, qualitativa e está baseado em uma análise documental das bases de dados das agências regulatórias ANVISA, EMA e informações disponibilizadas no repositório gov.br.

4.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no escopo deste estudo os seguintes tipos de documentos: artigos, guias, diretrizes, legislações, resoluções, orientações e instruções que sigam a temática ou incluam em seu escopo a regulamentação dos medicamentos biológicos em todas as etapas regulatórias do ciclo de vida de um medicamento. Não houve restrição de tempo de publicação ou de idioma. Apenas documentos publicados pelas autoridades sanitárias e regulatórias do Brasil e da União Europeia foram incluídos neste trabalho.

Apenas a UE foi incluída na comparação com a regulamentação nacional pelos seguintes motivos:

- Tendência da regulamentação brasileira de seguir padrões europeus;
- Alto número de sedes de indústrias farmacêuticas localizadas na Europa Central;
- Alto número de resultados em simulação de busca e tempo disponível para realização do trabalho tendo em vista conciliação de horários de estágio com o mestrado;
- Sede de trabalho da aluna na UE atuando na indústria farmacêutica com assuntos regulatórios – alto contato com a regulamentação sanitária na UE.

Na busca de dados da ANVISA foram utilizadas as palavras-chave: “Biológicos” e “Nanotecnologia” e para a busca no EMA, “Biologics” e “Nanotechnology”. Ainda, a partir dos resultados encontrados, foi conduzida uma busca manual dentre as regulamentações relacionadas.

4.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos quaisquer documentos que possuíssem informações sensíveis, documentos de licenciamento de laboratórios e indústria, documentos produto-específicos, documentos que não incluíssem em sua regulamentação os produtos biológicos ou nanobiotecnológicos.

Notícias que não incluíssem informações relevantes ou links sobre a regulamentação também foram excluídas.

4.3. Análise de Resultados

As buscas foram conduzidas no mês de julho de 2021 e foram finalizadas com a criação da planilha de resultados no dia 30 de julho de 2021. As bases de dados usadas foram o site da ANVISA no novo domínio Gov.br e o site do EMA acessadas pelos seus respectivos endereços da internet: (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/search>; <https://www.ema.europa.eu/en/search/search>).

Inicialmente os resultados foram triados quanto aos títulos dos resultados das pesquisas e os resumos apresentados adjunto a ele (quando presentes). Na falta de títulos coerentes com o conteúdo, os documentos foram abertos e avaliados conforme o conteúdo presente na Introdução e Escopo. Nesta etapa foram identificadas e removidas as duplicatas.

Os documentos incluídos na triagem passaram pela etapa de elegibilidade pela leitura na íntegra de seu conteúdo e análise mais profunda dos documentos quanto aos critérios de inclusão. A planilha de avaliação de triagem e elegibilidade está disponível em repositório público.

Após a avaliação da elegibilidade, os resultados foram avaliados na íntegra para extração de dados. Os resultados encontrados foram avaliados quanto ao seu conteúdo, de forma que, os dados foram extraídos, relatados e processados.

Foram extraídas as variáveis: ano de publicação inicial, ano de atualização (se houver), vigência, tipo de documento ou ato legislativo, tipo de produto, etapa regulatória e requisito regulatório a que se aplica o escopo do documento.

Os tipos de documento não foram pré-estabelecidos decorrente das denominações distintas adotadas entre a ANVISA e o EMA, porém, para cada uma das agências estas denominações foram revistas e estarão listadas nos resultados.

As etapas regulatórias foram classificadas em: pré-registro, registro e pós-registro.

- Pré-Registro: Quaisquer regulamentações a respeito de submissões precedentes ou referentes à fase clínica.

- Registro: Todas as regulamentações diretamente relacionadas ao pedido de aprovação de comercialização de um medicamento, após a finalização dos ensaios clínicos e com os resultados concretos de qualidade, eficácia e segurança. Etapa majoritariamente associada aos dossiês completos.

- Pós-Registro: todas as submissões mandatórias ou eletivas efetuadas após a concessão do registro do medicamento, envolvendo a Fase IV, farmacovigilância, manutenção de registro ou alterações pós-comercialização.

Os requisitos regulatórios foram classificados com a nomenclatura adotada pelo ICH e foram pré-definidos e quanto ao escopo da etapa regulatória: (i) Pré-Registro (Desenvolvimento, Caracterização, Boas Práticas Clínicas); (ii) Registro (Qualidade, Eficácia, Segurança); e Pós-Registro (Alterações, Farmacovigilância).

A organização dos resultados foi feita por de imagens, tabelas, planilhas e gráficos, além das discussões textuais comparativas.

4.4. Atualização da Busca

A atualização da busca seguiu os mesmos passos que a busca original e as mesmas palavras-chave. No caso da base de dados do EMA, os mesmos filtros foram aplicados. Os resultados foram restritos para publicações posteriores a junho de 2021.

Durante a atualização foram executadas buscas manuais para as duas agências. Para o EMA a busca teve como alvo o diretório específico para produtos para o coronavírus. Para agência nacional, essa busca foi conduzida no diretório antigo da ANVISA a fim de filtrar resultados de maior qualidade. A busca inicial não pode ser conduzida neste mesmo diretório pois durante a migração para o “Gov.br” e devido a minha localização fora do Brasil, o diretório de legislações não era acessível.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram localizados 4.019 resultados. Oitenta e quatro por cento provenientes da agência brasileira, uma vez que não havia disponibilidade de filtros para a pesquisa. Os resultados do EMA foram filtrados para produtos de uso humano, com exclusão de comentários corporativos e pareceres técnicos.

A remoção de duplicatas foi o motivo de exclusão mais frequente da etapa de triagem para a ANVISA. Ademais, dentre os documentos encontrados na base de dados da agência, 81 foram excluídos por conterem currículos, dados empresariais, informações pessoais e sensíveis. Atas de reuniões, editais e notícias também foram excluídos nesta avaliação preliminar.

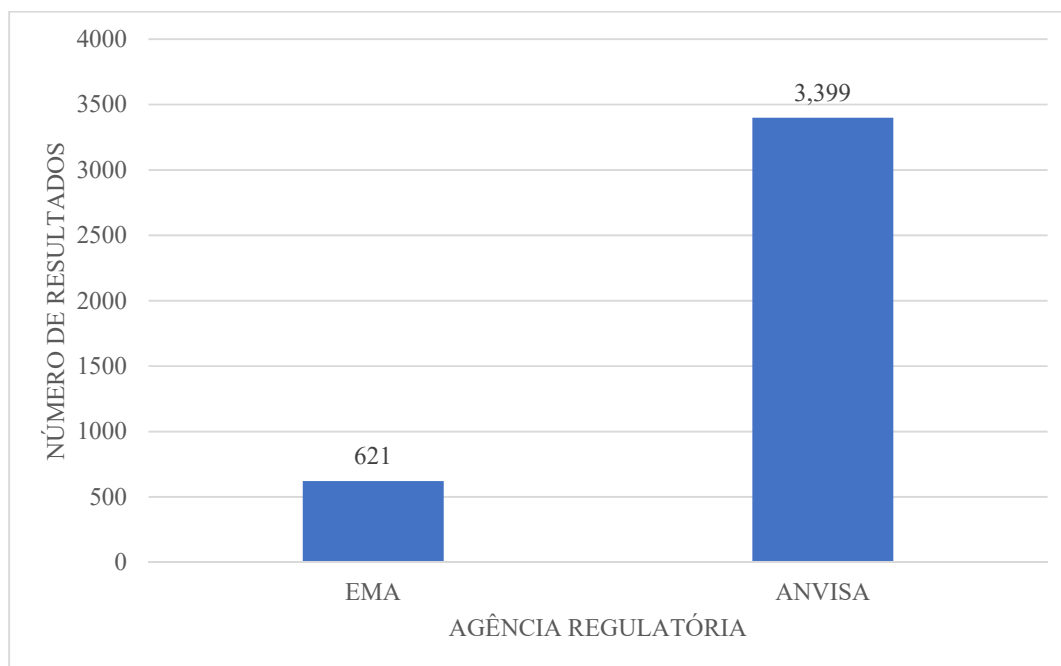
Na triagem para a agência europeia, 160 resultados foram excluídos por estarem fora do escopo de produtos incluídos, em sua maioria se referindo a produtos fitoterápicos (116) e medicamentos sintéticos (22), as demais exclusões foram decorrentes da não aplicabilidade dos documentos para a pesquisa, como a regulamentação de produtos para uso pediátrico

(11), arquivos de reunião (8), relatos de colaborações internacionais (8) e diretrizes para uso de excipientes (8).

Os documentos avaliados e incluídos na triagem foram leis, resoluções, relatórios de gestão, notas técnicas, orientações de serviço, guias de serviço, diretrizes técnicas e científicas, compilados de regulamentação e notas de esclarecimento.

Após a atualização da busca, seis novos resultados foram incluídos no escopo da ANVISA e outros 11 no escopo do EMA. Todos os documentos incluídos nesta etapa eram referentes a produtos biológicos, não foram encontrados resultados para os nanobiotecnológicos em nenhuma das bases de dados. A diferença exorbitante entre a quantidade de resultados das bases de dados pode ser justificada pela falta de padronização e organização no anexo de documentos por parte da Agência Brasileira. Foram identificados diversos documentos duplicados e até triplicados, tendo este como o maior motivo de exclusão dos resultados da agência – na triagem. Além da aplicação dos filtros, a busca na agência Europeia foi facilitada pela nomeação objetiva das páginas e documentos. Pode-se observar a diferença de quantidade de resultados por agência na [Figura 3](#).

Figura 3: Número de resultados encontrados na busca inicial por agência regulatória. Fonte: os autores



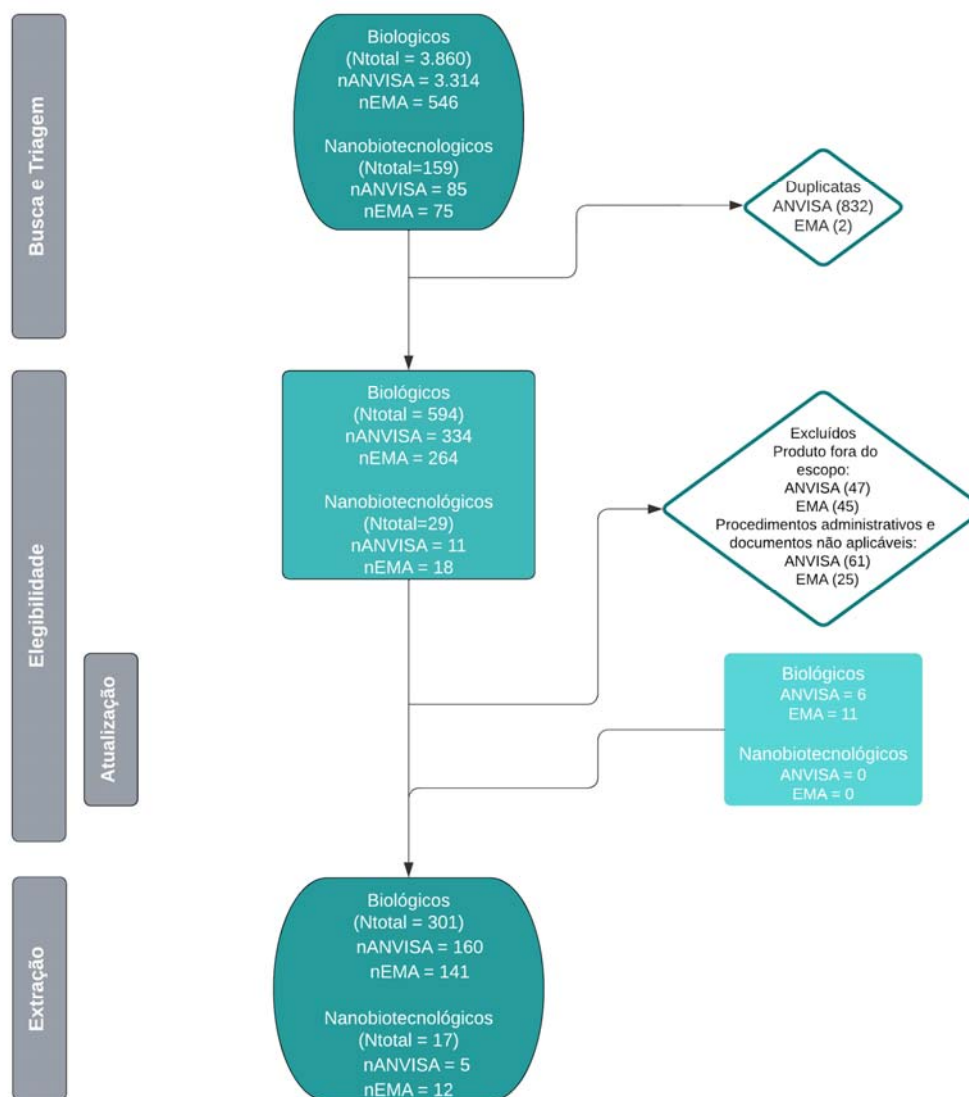
A partir de 2019, por iniciativa da Secretaria-Geral da República, com a publicação do Decreto nº 9.756, os sites e bases de dados dos órgãos brasileiros iniciaram uma migração

para um único portal, o “Gov.br”. Isso inclui também a migração do site da ANVISA, que foi completo em 30 de setembro de 2020 e conseqüentemente, todos os documentos tiveram que ser resubmetidos e reenviados para o sistema (BRASIL, 2019c). Por estes motivos e pelo fato de ser uma mudança recente a quantidade de documentos duplicados e a qualidade da organização dos documentos podem ser justificadas, especialmente quando comparados ao sistema do EMA que há mais de 10 anos encontra-se no mesmo endereço.

Na elegibilidade, 92 documentos foram excluídos por tratarem de outras classes de medicamentos que não os biológicos ou nanobiotecnológicos. Documentos relacionados a procedimentos administrativos, relatórios de gestão e temas de agenda regulatória também foram excluídos.

Os resultados das buscas, triagem, elegibilidade e resultados incluídos estão detalhados no Fluxograma da Figura 4.

Figura 4: Fluxograma de obtenção de resultados incluídos. Fonte: os autores.



Os documentos incluídos para avaliação e extração de resultados consistem em Diretivas, Resoluções, orientações de serviço, instruções normativas, notas de esclarecimentos, votos, papéis de opinião e documentos auxiliares às resoluções (e.g. Perguntas e Respostas, Instruções Normativas).

Os resultados da extração de dados estão disponíveis nos Apêndices.

Dentre as etapas regulatórias, para o EMA, 89 de 142 registros se referem aos requisitos para registro do medicamento, 22 para o pré-registro e 21 para o pós-registro – os demais resultados se referem a todo ciclo da vida do medicamento ou não são aplicáveis.

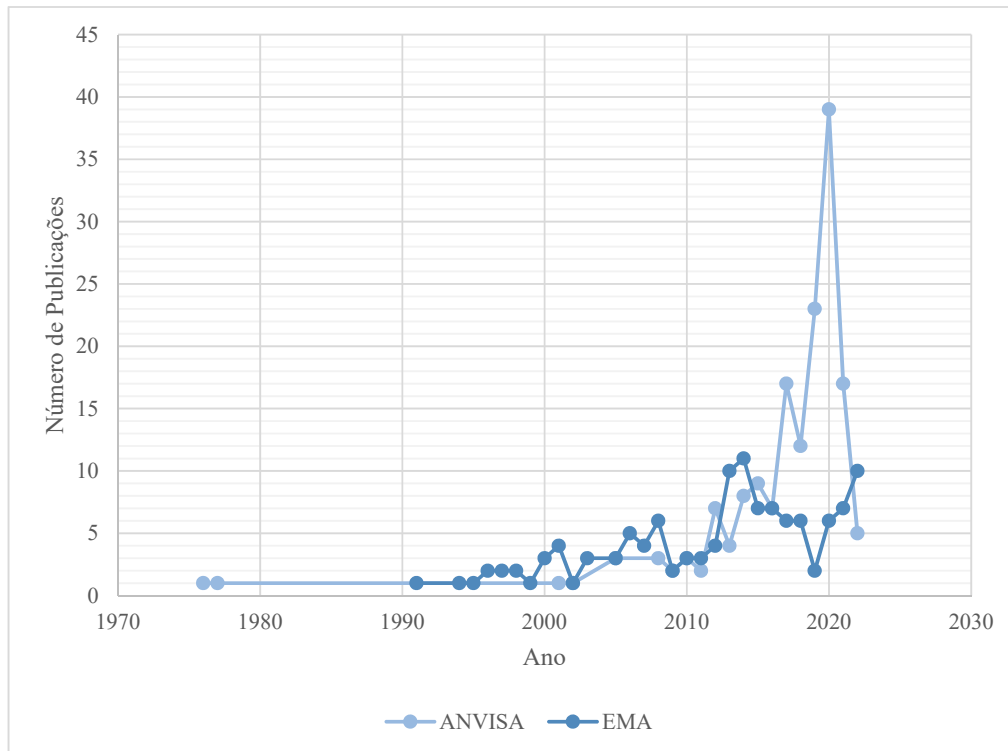
A primeira publicação do EMA incluída no escopo da pesquisa é do ano de 1991 e a última do ano de 2022, tendo 2014 como o ano de maior número de publicações da agência (11).

O destaque de publicações em 2014 foi avaliado quanto ao conteúdo das publicações e não foram encontrados possíveis motivos pelo maior número de resultados deste ano, os guias publicados muitas vezes eram desconexos entre si e não consideravam circunstâncias específicas. De acordo, foi observado que o ano anterior, 2013, também teve um grande número de publicações (10), quase equiparado ao ano de maior destaque. O que se destaca em 2013 é a publicação de quatro dos 12 resultados para nanomedicamentos e em 2014 mais um resultado envolvendo o tema foi encontrado.

No Brasil, o primeiro resultado localizado foi do ano de 1976, antes mesmo da criação da ANVISA. A regulamentação de medicamentos no ano mencionado era de responsabilidade do Ministério da Saúde, ainda assim, no site da ANVISA esse resultado foi possível de ser localizado. A base unificada do gov.br permite que esses tipos de registros sejam encontrados.

Em comparação com os resultados da agência europeia, o número de documentos posteriores ao ano de 2010, foi mais de sete vezes menor. O número de publicações por ano por agência regulatória está representado na Figura 5.

Figura 5: Número de publicações por agência regulatória por ano. Fonte: os autores.



A UE possui um número maior de publicações menos recentes, como pode ser também observado na [Figura 5](#), mesmo tendo a biotecnologia e os medicamentos biológicos como produtos novos, as regulamentações estão bem estabelecidas no cenário internacional. É observada uma atualização constante de atos obsoletos, porém por estar a mais tempo utilizando de padrões, há uma constância maior no número de publicações por ano. Pode-se observar essa diferença com a legislação brasileira, que sofreu muitas mudanças nos últimos 12 anos, e ainda mais desde 2019.

O grande aumento de publicações no Brasil desde 2018 ([Figura 5](#)) pode estar diretamente relacionado à filiação da ANVISA como Membro Regular do ICH, e ainda à necessidade de atender a uma demanda regulatória previamente reprimida.

E adicionalmente para os anos de 2020 e 2021 é evidente a quantidade de informações publicadas em resposta à pandemia de COVID-19. Na pesquisa inicial, o mesmo não pode ser observado entre os resultados europeus pois as buscas mais abrangentes na base de dados apontaram a presença de um diretório específico para regulamentações de produtos relacionados com o COVID-19, e, portanto, não foram incluídos. Durante a etapa e atualização da busca estes resultados foram reavaliados e incluídos.

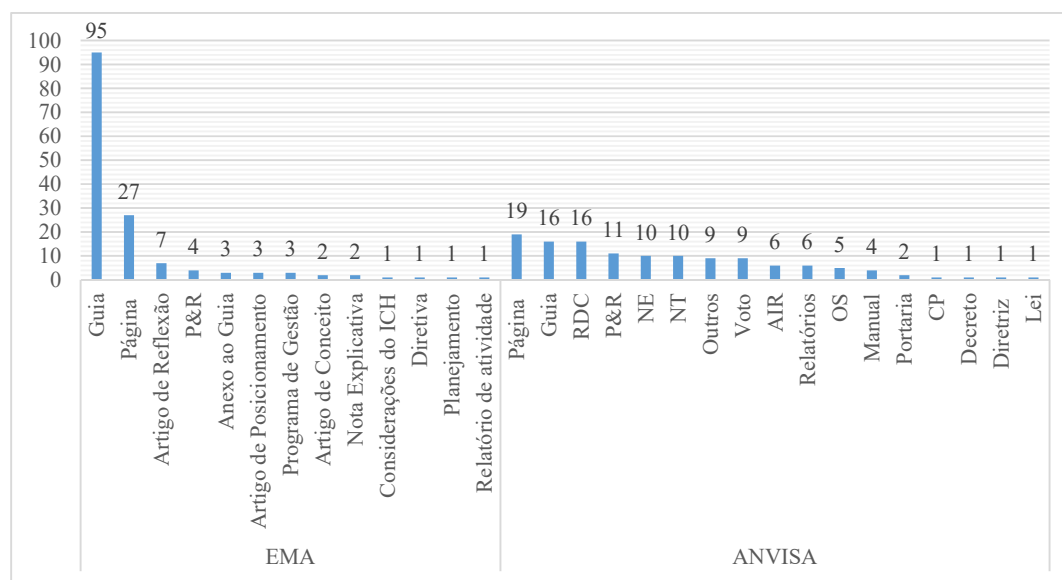
Em 1976, ano do primeiro resultado brasileiro, a regulamentação de produtos para saúde era realizada pelo Ministério da Saúde, que está presente no sistema unificado de bases de dados.

Em contrapartida, mesmo que o setor de medicamentos já fosse regulado pelo Conselho Europeu desde 1965, apenas na década de 90 o ICH e o EMA foram criados, o que pode ser associado aos resultados mais tardios conforme apresentado na [Figura 5](#).

Diante dos resultados obtidos pode-se afirmar que desde a primeira publicação até 1999 (ano de criação da ANVISA) a agência europeia publicou cinco vezes mais que o Brasil, evidenciando que a tendência de aumento no número de publicações ocorreu muito mais cedo na Europa que no Brasil.

Quanto aos tipos de documentos, como pode ser observado na [Figura 6](#), grande parte dos resultados localizados dentro da base de dados do EMA eram Guias com a presença de poucos artigos de opinião, enquanto para o Brasil a variabilidade foi muito maior, incluindo principalmente votos, notas técnicas, orientações de serviço, notas de esclarecimento e RDCs.

Figura 6: Distribuição de tipo de documento por agência. Fonte: os autores.

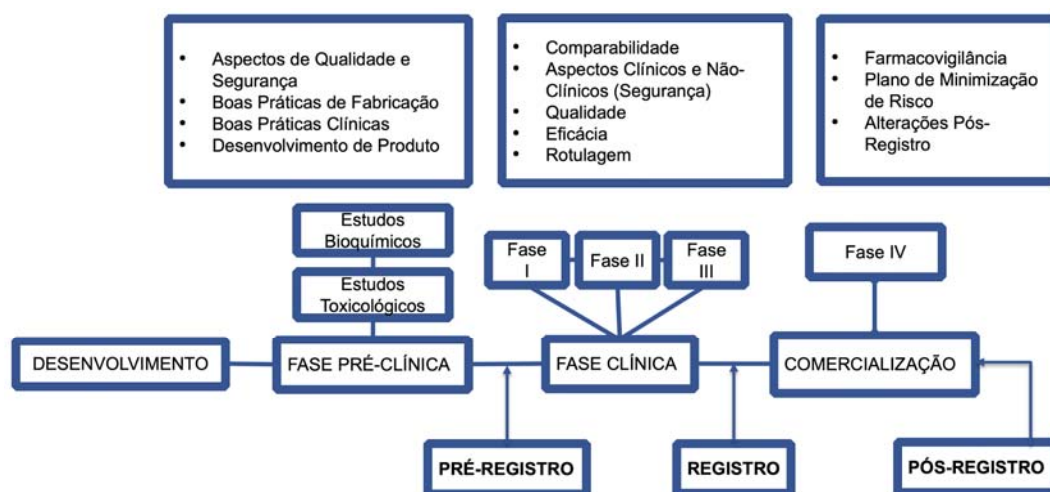


Sobre o tipo de documento usado no Brasil, é importante observar a adoção de Resoluções no lugar de Leis e Decretos. Isso pode ser justificado pela maior flexibilidade que esse tipo de documento fornece para que a regulamentação possa acompanhar a ciência conforme novas evidências e padrões surjam. Ainda que na UE as regulamentações de base sejam diretivas, ou seja, documentos engessados, os guias e diretrizes que são publicados pelo EMA são mais

fáceis de serem revisados e atualizados, contornando assim o possível viés político de ter a regulamentação executada diretamente pelo governo.

A [Figura 7](#) apresenta o fluxo de desenvolvimento de um medicamento do início de sua pesquisa até os seus requisitos pós-registro. Dentre as classificações de escopo regulatório e de etapa regulatória, diferentes requisitos são exigidos da agência para com os detentores do registro, portanto, os próximos resultados serão divididos por agência, etapa regulatória e escopo regulatório para posteriormente serem comparados.

Figura 7: Fluxo do desenvolvimento de um produto e classificação de etapa regulatória. Fonte: os autores



5.1. Produtos biológicos na União Europeia

O escopo regulatório vigente em todos os Estados-Membro da União Europeia para medicamentos de uso humano - incluindo os medicamentos biológicos - é constituído da Diretiva 2001/83/EC, de forma que as exigências para pré-registro, registro e pós-registro estão presentes nesta diretiva e suas ementas. Adicionalmente a etapa de pós-registro, as Diretivas 2010/84/EC e 2012/26/EU proporcionam um maior direcionamento regulatório para a farmacovigilância dos produtos de uso humano (EUROPEAN COUNCIL, 2001; EUROPEAN COUNCIL, 2010; EUROPEAN UNION, 2012).

Ainda que completa, a Diretiva de 2001 e suas ementas apresentam pouca especificidade e individualidade quanto aos medicamentos que regulamentam, consequentemente, sozinhas apresentam lacunas quanto às orientações de qualidade, segurança e eficácia para produtos biológicos e biotecnológicos.

É importante destacar que estas Diretivas e Regulamentações principais foram publicadas pela Comissão Europeia, Conselho Europeu e Parlamento Europeu, que possuem a autonomia legislativa e a responsabilidade regulatória. O EMA, por sua vez, tem a finalidade de garantir o cumprimento destas leis e especializá-las, se constituindo de comitês e comissões técnicas que podem publicar diretrizes e guias. Ainda, para harmonização, são seguidos os guias do ICH.

O EMA e o ICH, como responsáveis pela garantia da padronização, da segurança, qualidade e eficácia, complementaram a legislação vigente para produtos biológicos com a publicação de guias e diretrizes de alto rigor científico e técnico que promovem a completude do panorama regulatório para estes produtos.

Para a etapa de pré-registro estes guias consistem na instrução para desenvolvimento, caracterização e condução de ensaios clínicos. Para o registro, as orientações seguem a organização de avaliação de qualidade, segurança, eficácia, comparabilidade e rotulagem. E por fim, no pós-registro os guias se resumem ao ciclo de farmacovigilância - com avaliação de risco-benefício e planos de minimização de risco - e às alterações e variações.

Para cada uma das etapas e parâmetros mencionados há guias gerais para os produtos biológicos, e aditivos específicos para as categorias de medicamentos que possam apresentar particularidades. Nestes, é levado em consideração a variabilidade e especificidade de cada medicamento quanto ao mecanismo de ação, atividade biológica e outros parâmetros que possam afetar a avaliação geral de qualidade, segurança e eficácia. Como um exemplo, os anticorpos monoclonais, que são altamente bioespecíficos e complexos, possuem guias adicionais próprios para avaliação de comparabilidade (no desenvolvimento de biossimilares), para desenvolvimento, produção, caracterização, especificações e testes de imunogenicidade.

5.1.1. Pré-Registro

5.1.1.1. Boas Práticas Clínicas

Dentre os destaques regulatórios de harmonização, está a certificação de Boas Práticas Clínicas como descrita pelo ICH E6 (R2), publicado inicialmente em 2002 e atualizado em 2016. O guia internacional é aplicável para todos os produtos de uso humano e ressalta a importância dos princípios éticos da Declaração de Helsinki, da garantia da segurança e bem-estar do paciente, do embasamento científico clínico e não-clínico que demonstre segurança e qualidade, e exige que os benefícios superem os riscos para os pacientes. Também descreve os princípios essenciais dos protocolos de estudo, da participação apenas de profissionais

qualificados, da participação de pacientes e voluntários apenas sob consentimento redigido, e a confidencialidade, rastreabilidade e veracidade dos documentos e dados. Ainda para produção do medicamento teste é exigido certificado de Boas Práticas de Fabricação.

O documento EMA/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2 que teve sua última atualização em 2022, tem como finalidade seguir as diretrizes citadas acima, porém aprofundar os direcionamentos para produtos biológicos. Direcionado aos documentos de qualidade, descreve os módulos e documentos que devem ser incluídos no pedido de aprovação dos Ensaio Clínicos.

Adicionalmente, para ensaios clínicos em que um princípio ativo é usado em humanos pela primeira vez, o documento EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 descreve estratégias clínicas e não-clínicas para identificar e mitigar riscos.

5.1.1.2. Desenvolvimento

O guia do ICH para desenvolvimento e produção de princípios ativos químicos, biológicos e biotecnológicos está dentre os guias de qualidade, ICH Q11, nele, a seleção de fontes e materiais de início são diferenciados entre medicamentos sintéticos e medicamentos biológicos e biotecnológicos. Neste, faz-se referência aos guias ICH Q5A, Q5B e Q5D ainda considerando os bancos celulares como materiais de fonte.

Seguindo o exemplo das diretrizes de Boas Práticas Clínicas, além do guia geral para desenvolvimento de medicamentos, o anexo presente para produtos biológicos e biotecnológicos dá direcionamentos específicos considerando suas particularidades. As considerações específicas ressaltadas no documento são principalmente ligadas a diferenças físico-químicas, para promover a garantia da estabilidade e integralidade do produto.

Diferente de medicamentos sintetizados quimicamente, mínimas alterações no processo de produção dos produtos biológicos e biotecnológicos pode alterar os resultados de qualidade e segurança, por isso é requisição dos guias que o processo produtivo, as condições ambientais e o laboratório sejam detalhadamente descritos e destacados os parâmetros que podem causar alterações na qualidade e estabilidade. Ainda, a esterilização por autoclave muitas vezes é inviável, de forma que a produção do produto em ambiente estéril é suficiente.

A caracterização do produto finalizado faz parte dos requisitos para o desenvolvimento, porém pode ser muito variável, de forma que possui também orientações específicas externas aos guias gerais. Para muitos produtos, como vacinas bacterianas ou virais, a caracterização química não é adequada, sendo assim a caracterização biológica pode ser aceita se acompanhada da determinação de imunogenicidade.

5.1.2. Registro

5.1.2.1. Qualidade

Dentre os requisitos de qualidade que possuem guias próprios, destaca-se a avaliação de estabilidade, a qualidade de linhagens celulares e controle de expressão gênica e o *Plasma Master File*.

Dentre os produtos de maior preocupação com critérios de qualidade estavam as vacinas e produtos produzidos a partir de linhagens celulares transgênicas.

Os princípios de estabilidade gerais são fundamentados pelo ICH Q5C, específico para produtos biológicos e biotecnológicos.

Para medicamentos hemoderivados, o *Plasma Master File* é um documento de qualidade obrigatório de ser submetido.

5.1.2.2. Segurança

Como observado para aspectos de qualidade, as vacinas também foram os produtos com maior quantidade de regulamentação específica, citadas em cinco guias: EMEA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1, CPMP/BWP/972/98, EMA/92858/2015, EMEA/CPMP/BWP/3734/03, EMA/CHMP/BWP/192228/2017 e EMA/CHMP/VWP/457259/2014 (EMA, 2001; EMA, 2003; EMA, 2008; EMA, 2015; EMA, 2018a; EMA, 2018b).

As proteínas obtidas por biotecnologia foram citadas em três resultados, as proteínas especificadas nos guias foram: proteínas derivadas de biotecnologia (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1), proteínas derivadas de rDNA (ICH Q5B) e proteínas terapêuticas (CHMP/EWP/89249/2004) (EMA, 2012; EMA, 1999; Ema, 2007).

A segurança viral é enfatizada em diversos documentos e é harmonizada pelo ICH Q5A, especialmente para produtos biotecnológicos derivados de linhagens celulares animais ou humanas. Ainda que o vírus causador da Encefalopatia Espongiforme Bovina deve necessariamente ser avaliado em todos os produtos derivados de ruminantes, o requerimento de condução deste teste está presente nos documentos de segurança de todos os produtos biotecnológicos que possam ser meios de transmissão desta doença. Ademais, o uso de soro bovino possui diretriz própria justamente por considerar seriamente os critérios de segurança relacionados à transmissão viral.

A avaliação de imunogenicidade é de altíssima importância pois em diversas classes de biológicos, é esta característica que delinea o perfil de segurança.

5.1.2.3. Eficácia

A avaliação de eficácia de medicamentos está diretamente relacionada à performance desses em ensaios clínicos, desta forma, os requerimentos de eficácia podem estar relacionados ao pré-registro quando respectivos às boas práticas clínicas e requisições para condução dos estudos e relacionado ao registro quando dá orientações sobre parâmetros de aceitação dos seus resultados.

Muitos dos documentos incluídos no escopo deste trabalho fornecem de forma adjunta os requisitos necessários para condução dos estudos e os critérios de aceitação e os parâmetros avaliados. Desta forma, os documentos com guias de Boas Práticas Clínicas serão considerados na etapa de pré-registro e os que considerarem os testes e parâmetros serão incluídos no escopo da eficácia.

Para registro de novas vacinas, o documento EMEA/CHMP/VWP/164653/2005, que está atualmente em atualização, fornece direcionamentos para aceitação dos resultados, bem como os testes necessários a serem conduzidos para garantia de uma avaliação integral do perfil de eficácia e segurança da nova vacina.

Há um guia específico para investigações clínicas em imunoglobulinas humanas Anti-D para administração intramuscular ou intravenosa. Neste, são dados direcionamentos específicos para a população e a indicação de uso destas IgGs.

Similar ao guia para imunoglobulinas, o guia CHMP/EWP/18504/2006 dá direcionamentos específicos para desenvolvimento de ensaios clínicos para produtos imunoterápicos para tratamento de alergias. Os direcionamentos específicos neste caso, estão relacionados à classificação da resposta ao medicamento, determinação de *EndPoints*, seleção de pacientes em estudos para determinação de dose, farmacocinética e farmacodinâmica, e estudos confirmatórios.

A avaliação da eficácia e efetividade em medicamentos biossimilares é avaliada principalmente pela resposta farmacocinética. A resposta do medicamento teste é avaliada comparativamente com o medicamento de referência, e por isso os estudos mais importantes para registro de biossimilares são os estudos de comparabilidade.

5.1.2.4. Comparabilidade

Foram localizadas 15 guias para comparabilidade. As diretrizes de comparabilidade são diferenciadas para questões clínicas e não-clínicas e questões de qualidade, ainda diferenciadas para: eritropoietinas recombinantes, interferon-alfa, interferon-beta, hormônio folículo-estimulante, anticorpos monoclonais, proteínas derivadas de biotecnologia, heparinas de baixo peso molecular, insulina humana recombinante e seus análogos, somatropina e fator estimulante de colônia de granulócito. Cada tipo de produto com particularidades que devem ser levadas em consideração, oferecendo assim um amplo escopo orientativo.

Estes guias não se sobrepõem às diretrizes gerais de avaliação de comparabilidade definidas pelo EMA no documento CHMP/437/04 Rev 1 e pelo guia ICH Q5E (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014; INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONISATION, 2004).

A consideração da variabilidade entre produtos é o que se destaca para as regulamentações de comparabilidade. A avaliação por comparabilidade não se faz a partir de resultados do desempenho do produto no organismo, mas pela forma como seu efeito se compara ao medicamento de referência. A variabilidade entre os produtos da classe regulatória "biológicos" é uma característica notável e guias gerais para uma grande classe como esta evidencia a existência de lacunas. Aspectos que podem ser essenciais na avaliação da eficácia e da segurança de um medicamento mais complexo podem não ser um requisito obrigatório em moléculas menores ou com outro mecanismo de ação, desta forma, o EMA apresenta um grande diferencial por ter um escopo altamente embasado para a forma de pesquisar e comprovar as características de um biossimilar.

5.1.2.5. Rotulagem

Foram localizadas diretrizes de rotulagem apenas para proteínas e produtos para tratamento de COVID-19. As instruções de rotulagem para proteínas modificadas e análogos de insulina definem a forma de especificar a potência e quantidade do produto em medidas representativas.

5.1.3. Pós-Registro

A etapa de pós-registro é constituída pela Farmacovigilância, muitas vezes associada ao título de “Ensaio Clínico de Fase IV” e pelas variações pós-registro, que podem estar relacionadas ao processo produtivo, excipientes, mudanças administrativas e outras alterações de impacto variável no produto.

5.1.3.1. Farmacovigilância

Dos sete resultados encontrados para farmacovigilância, cinco são diretrizes para todos os medicamentos de uso humano, e dois são específicos para boas práticas de farmacovigilância, um para produtos biológicos e outro para vacinas profiláticas.

O critério de acompanhamento mais importante dos medicamentos biológicos, como já foi citado em outros documentos (especialmente os que definem critérios clínicos e não-clínicos de produtos específicos), é a imunogenicidade, pois é neste que o perfil de segurança principal do medicamento é baseado.

Além dos relatórios periódicos necessários de serem enviados ao EMA para contínua avaliação de segurança, também se define um plano anual de amostragem e testagem a qual todos os detentores de registro podem ser submetidos. A testagem é aleatória, mas baseada em avaliação de risco dos medicamentos, é conduzida em 50-60 produtos por ano. As vacinas e produtos derivados de plasma estão isentos desta avaliação.

Para biossimilares os ensaios clínicos e dados de segurança pré-registro são insuficientes para apresentação inicial de dados de eventos adversos graves, por isso ressalta-se a importância do monitoramento clínico e das constantes avaliações de benefício-risco.

O Plano de Minimização de Risco previsto também possui direcionamentos específicos, incluindo o detalhamento da origem da substância ativa e a composição do produto finalizado. O potencial de ocorrência de infecções por resíduos de materiais biológicos e possíveis contaminações devem ser discutidos no documento.

O impacto de alterações no processo produtivo é uma avaliação ressaltada em diversos documentos pois mesmos diferenças mínimas em fatores externos podem alterar o perfil do produto obtido quando consideramos todas as variabilidades nas etapas *upstream* e *downstream*, porém, não são delineados estudos específicos para estas avaliações.

5.1.3.2. Alterações pós-registro

Mesmo após o registro, os produtos ainda podem sofrer diversos tipos de alteração que devem ser registrados nas agências regulatórias e em alguns casos podem até exigir aprovação.

Estas alterações são chamadas de “Variações” pelo EMA e estão embasadas nos documentos Commission Regulation (EC) 1234/2008 e EMEA-H-19984/03 Rev. 99 (EUROPEAN COMMISSION, 2013; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2022).

Alterações consideradas como menores e sem impacto na qualidade são classificadas como Variações Tipo IA e IB; e alterações que podem alterar o perfil de qualidade ou de segurança do produto são classificadas como Variações Tipo II. Ademais, foram localizados oito documentos que instruem sobre essas alterações, deles, dois relacionados à avaliação de comparabilidade, dois para avaliações relacionadas à qualidade, um relacionado à eficácia e os demais são guias gerais para todo escopo regulatório.

As vacinas se destacam também neste critério pois as atualizações anuais de cepa para vacinas contra Influenza são bem embasadas e regulamentadas.

5.2. Produtos Biológicos no Brasil

A regulamentação da ANVISA se constitui em sua maioria por Resoluções já específicas para os produtos biológicos, ou por resoluções gerais complementadas por instruções normativas específicas.

5.2.1. Pré-Registro

A regulamentação do pré-registro é constituída pela RDC 658/2022 sobre as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de forma geral, e pela RDC 9/2015 sobre a condução de ensaios clínicos. Adicionalmente à RDC 658/2022, a IN 127/2022 regulamenta as BPFs especificamente para produtos biológicos (BRASIL, 2022a; BRASIL,2022b).

As diretrizes para condução de Ensaios Clínicos no Brasil são definidas pela RDC 09/2015. Esta diretriz é aplicável para todos os medicamentos supervisionados pela ANVISA. A certificação de Boas Práticas Clínicas é cedida de acordo com o manual do ICH, assim, as diretrizes adotadas para ensaios clínicos no Brasil são as descritas no guia ICH E6 (R2).

O documento exigido para registrar um Ensaio Clínico no Brasil é o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM), que deve trazer uma descrição completa do estudo, incluindo seu protocolo, os dados de qualidade e de segurança coletados na fase não-clínica.

Se necessária alteração do DDCM, o Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos de 2021 fornece as devidas orientações. Este manual se sobrepõe a Nota Técnica 02/2014 sobre anuência e notificação de pesquisa clínica de produtos para saúde em que ambos se referem aos medicamentos para uso humano.

Ademais, em 2016 foi publicado o Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos, em que exige a notificação dos eventos

adversos no sistema da ANVISA, instruções para submissão de informações no site. Neste, define-se o uso do WHOART e a gradação de intensidade de eventos adversos como definido pela OMS.

Com a OS 88/2020, considerando a adesão ao ICH, é isenta a condução de ensaios clínicos no Brasil se outros Membros Fundadores ou Membros Regulares já aprovaram estudos com o produto alvo do registro. Também se define o uso dos guias do ICH para o processo de fabricação de acordo com a fase de desenvolvimento clínico.

Em 2022, entraram em vigência as segundas versões de dois guias sobre a inspeção em Boas Práticas Clínicas para estudos conduzidos com medicamentos e produtos biológicos. Os guias no 35 e no 36 de 2022, orientam tanto as inspeções em Centros de Ensaios Clínicos quanto em Patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica, respectivamente. Nestes novos guias, as instruções para inspeções não são produto-específicas e as atualizações em relação a sua versão anterior estão mais ligadas a correções de nomenclatura, esclarecimentos e inclusão de regulamentações éticas. Ressalta-se a referência ao Guia ICH E6 na promoção de BPC, e de princípios éticos.

Para as Boas Práticas de Fabricação, tudo que é descrito na RDC 658/2022 é aplicável para produtos biológicos uma vez que essa regulamentação é geral para todos os medicamentos para uso humano. No entanto, ao analisar sua IN correspondente (IN 127/2022), as diretrizes específicas para biológicos são fornecidas, em especial para o controle de bancos de células e a segurança envolvendo todos os processos que podem envolver produtos de origem animal, produtos alergênicos, soros hiperimunes, vacinas, produtos recombinantes, anticorpos monoclonais, produtos derivados de animais transgênicos e produtos derivados de plantas transgênicas (BRASIL, 2022a; BRASIL, 2022b).

Ainda no quesito de BPF destaca-se a RDC 301/2019, que foi revogada em 2019 pela RDC citada no parágrafo acima. Mesmo que revogada, esta resolução foi muito importante no panorama regulatório nacional, pois além de adotar as diretrizes do ICH, foi com ela que o Brasil garantiu a harmonização das BPF com as diretrizes internacionais da cooperação PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) e com isso, em dezembro de 2020 foi aprovada como membro e em janeiro de 2021 se tornou um membro filiado (VALENCIA, 2021).

A cooperação PIC/s (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) é uma organização internacional de agências regulatórias com a finalidade estabelecer e manter altos padrões de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos por meio da harmonização das práticas de

inspeção e troca de informações entre os membros para Boas Práticas de Fabricação (PIC/S, 2022).

5.2.2. Registro

O registro dos medicamentos biológicos é regulamentado pela RDC 55/2010, com exceção de alguns produtos específicos como alérgenos, soros hiperimunes e medicamentos probióticos que possuem regulamentações individuais (BRASIL, 2010).

A RDC 55/2010 é dividida em seções e nela, os requisitos de qualidade, eficácia e segurança para o registro dos medicamentos biológicos são descritos. Além de descrever a documentação necessária para submissão administrativa e construção do dossiê, os dados para construção do relatório técnico são listados de forma clara e concisa.

Dentre os requisitos de qualidade, podem ser listados os procedimentos de validação de testes e ensaios, caracterização de pureza e quantificação de impurezas, validação da cadeia de transporte e outros. Também para qualidade, requerimentos específicos são descritos para os produtos:

- Produtos hemoderivados (principalmente relacionados a segurança do plasma);
- Controle de vacinas (descrição de características das células e agentes da composição, processo de fabricação exato e controle de qualidade);
- Produtos biotecnológicos (especialmente relacionados à caracterização do gene e de sua expressão, descrição do vetor e atividades do controle de qualidade).

O Relatório de Experimentação Terapêutica exigido é responsável por compilar as informações de segurança e eficácia obtidas nos ensaios clínicos e ainda as informações dos testes não-clínicos.

Por fim, ainda na RDC 55/2010, são descritos os procedimentos e documentos necessários para registrar um produto pela via de comparabilidade. A grande maioria das informações solicitadas é de comprovação da equivalência de resposta terapêutica entre o medicamento comparador e o medicamento alvo.

A caracterização biológica, clínica e não clínica são os parâmetros mais importantes de serem descritos pois na maioria destes produtos, pequenas mudanças em cadeias moleculares, organismos presentes e meio de veiculação podem significar grandes alterações na atividade biológica.

O registro de Soros Hiperimunes é regulamentado pela RDC 187/2017, dentro da categoria de produto biológico. Tem as mesmas requisições de validação de cadeia de

transporte, relatório de estudos clínicos, farmacovigilância e plano de minimização de risco, mas se difere nos requisitos de qualidade e de segurança, envolvendo a segurança viral e de Encefalopatia Espongiforme Bovina. Não especifica estudos clínicos ou não-clínicos a serem conduzidos, mas se refere aos desfechos clínicos relevantes e à resposta terapêutica esperada para definição da eficácia.

Os produtos alergênicos são regulamentados para registro e alterações pós-registro pela RDC 194/2017. Estes também são categorizados como produtos biológicos e sua composição deve ser avaliada detalhadamente levando-se em consideração parâmetros de segurança como o controle da Encefalopatia Espongiforme Bovina e a resposta imunogênica. Caso o produto alergênico possua um componente hemoderivado, este deve estar registrado no Brasil. Estudos de estabilidade também são instruídos pela resolução com inclusão de avaliação de potência (BRASIL, 2017).

Por fim, para medicamentos probióticos, foi publicada a RDC no 718, de 1o de julho de 2022, esta resolução diferencia os medicamentos probióticos dos alimentos probióticos, pois o produto deve possuir microrganismos definidos e viáveis e comprovação que a sua quantidade na fórmula seja capaz de tratar ou prevenir doenças, seja o mecanismo de ação a interação com a microbiota intestinal, a interação com o epitélio intestinal ou com células imunes (BRASIL, 2022).

Dentre as particularidades desta resolução, se diferencia o fato de todo registro de produtos nesta categoria ser feito por submissão de um “Produto Probiótico Novo”, ou seja, não há via de desenvolvimento por comparabilidade. Isso é justificado pela alta diversidade de processos biológicos em sua obtenção.

Todo uso de material ruminante deve ser registrado e o produtor deve fornecer a comprovação de cumprimento com a regulamentação de segurança vigente. Todos os dados relacionados a viabilidade e identificação dos microrganismos, além da comprovação de uso seguro e eficácia terapêutica estão descritos na regulamentação, porém não são identificados os meios em que estes dados devem ser obtidos e apresentados.

Além das instruções tangentes à estudo de eficácia para produtos biológicos descritos pela RDC 55/2010, em 2015 foi publicado também um guia para avaliação de eficácia de estudos clínicos em produtos oncológicos (químicos ou biológicos), excepcionalmente dirigido a esta classe de medicamentos. Neste, são definidos os possíveis desfechos clínicos a serem avaliados para quantificar a eficácia do produto (BRASIL, 2010).

Assim como nos estudos de eficácia, as principais diretrizes para análise de segurança de produtos biológicos estão descritas na RDC 55/2010.

Em 2013, o “Guia para a Condução de Estudos Não-Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos” descreveu os testes toxicológicos para comprovar a segurança do produto anteriormente à condução do ensaio clínico. Este é direcionado a todos os medicamentos, e não apresenta especificidade para produtos biológicos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

Os requisitos de segurança viral na legislação nacional são rigorosos, portanto, o uso de materiais derivados de ruminantes é proibido no Brasil pela RDC 305/2002, por configurarem riscos à saúde e o Gerenciamento de Resíduos é regulamentado pela RDC 222/2018, nos âmbitos de proteção à saúde e ao meio ambiente (BRASIL, 2002; BRASIL, 2018).

O “Guia de Realização do Registro de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos” de 2011 foi o primeiro complemento à legislação relacionado a avaliação de biossimilaridade. O guia dispõe de considerações sobre qualidade (caracterização, propriedades físico-químicas, atividade biológica, propriedades imunoquímicas, pureza e especificações), estabilidade, processo de fabricação, determinação de similaridade e organização de dados. Todos esses fatores tornam o guia completo nos parâmetros de avaliação, porém muito inespecífico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011).

Posteriormente, a Nota de Esclarecimento 002/2015, que define os estudos farmacocinéticos comparativos de produtos biológicos, a sua atualização, a Nota Técnica (NT) 118/2016 – que também trata dos estudos farmacocinéticos de comparabilidade e adota o termo “biossimilar” – e os documentos de esclarecimento de dúvidas publicados em 2017 e 2019 em resposta a esta NT - sobre os estudos farmacocinéticos de comparabilidade e de avaliação de bioequivalência complementaram o escopo regulatório dos biossimilares (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

Por fim, no ano de 2021, foi adotado o guia ICH Q5E harmonizando a regulamentação nacional com a internacional (ANVISA, 2016; ANVISA, 2017; ANVISA, 2019; ANVISA, 2011).

O registro de produtos importados já é previsto dentre os produtos biológicos, porém diversos requisitos são estabelecidos nas regulamentações sobre as comprovações a serem feitas em relação ao fabricante, garantia de boas práticas clínicas e de fabricação, e, portanto, a RDC nº 669, de 30 de março de 2022 vem como complemento, fornecendo os requisitos mínimos para garantia de qualidade dos produtos biológicos importados.

Esta resolução é aplicável a empresas com autorização de funcionamento para conduzir a atividade de importação, e a mesma é responsável pela qualidade, eficácia e segurança do lote importado. Os ensaios de controle de qualidade devem ser conduzidos em território nacional e em todos os lotes importados, excetuando-se poucos casos. A publicação desta resolução é de fato muito importante pois garante que produtos importados sejam registrados e comercializados no Brasil em menor tempo e com menor burocracia, o que aumenta a oferta de produtos no mercado e conseqüentemente pode ocasionar, após certo tempo, redução de preços. Ademais, são estabelecidos os quesitos em que os produtos estão isentos dos testes de controle de qualidade, o que otimiza o tempo de resposta da agência e facilita a forma de avaliação caso a caso.

5.2.3. Pós-registro

A RDC 49/2011 e a RDC 50/2011, que anteriormente eram responsáveis por regulamentar as alterações pós-registro e cancelamento de registro, foram revisadas a partir de 2016 em resposta à participação da ANVISA no ICH. Essas resoluções foram adequadas conforme os guias internacionais:

- O “*Guia de alteração pós-registro de produtos biológicos e vacinas*” da OMS para a RDC 49/2011 (baseado no Guia Canadense, alinhado com as diretrizes do ICH) foi utilizado.
- O Guia ICH Q5C para a RDC 50/2011.

Estas alterações foram aprovadas pelo Voto 65/2019 a fim de facilitar a submissão regulatória mundial por parte das empresas e em linha com os requisitos técnicos adotados no exterior devido a quantidade de produtos nessa categoria. Após atualizada, a regulamentação para alterações pós-registro (RDC 49/2011) passou a ser descrita pela RDC 413/2020 e IN 65/2020.

Dentro dos requerimentos técnicos, a regulamentação para os estudos de estabilidade é descrita pela RDC 412/2020, dentro do escopo de qualidade que pode ser aplicada tanto nas etapas de registro quanto pós-registro (BRASIL, 2020b).

Assim como as RDCs 412/2020 e 413/2020, a criação da RDC 406/2020 também se originou da necessidade de adequação aos parâmetros internacionais. Essa dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano e é complementada pela IN 64/2020, ambas com instruções gerais para medicamentos de uso humano (BRASIL, 2020c; BRASIL, 2020f; BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020e).

Na nova resolução para medicamentos probióticos, as alterações pós registro são listadas e a cada tipo de alteração são descritos os novos dados a serem fornecidos. Por exemplo: para novo acondicionamento, alteração em cuidados de conservação e alteração do prazo de validade, deve ser submetido um relatório descritivo do estudo de estabilidade respectivo. Ainda cita-se que os estudos de estabilidade devem seguir as diretrizes da RDC 412/2020 (BRASIL, 2022). Das poucas orientações técnicas direcionadas a apenas uma classe de produtos, a NT 04-009/2014 é importante pois trata do processo de produção das heparinas e seus materiais de partida, neste caso especificamente no cumprimento das Boas Práticas de Fabricação deste insumo ativo.

5.2.4. Votos, Consultas Públicas e Análises de Impacto Regulatório

A transparência da agência brasileira também é um tópico importante a ser levantado. Não somente os atos normativos puderam ser consultados, mas também votos, consultas públicas e análises de impacto regulatório.

A partir destes resultados, pode-se avaliar quais são os próximos passos das regulamentações nacionais e quais são os temas discutidos na agência. A análise de votos e consultas públicas foi importante na observação do ponto de vista da agência e das discussões internas que envolvem os produtos.

Ademais, pode ser estudada a criação das regulamentações e a sua evolução de sua ideia inicial até a vigência, demonstrando altíssima transparência dos objetivos regulatórios de sua criação e aplicação no mercado.

5.3. Comparação entre regulamentações para produtos biológicos no Brasil e na União Europeia

As regulamentações base para o Brasil e UE apresentam diversas diferenças, ainda que menos específicas na base, o escopo de guias e diretrizes que complementam o caráter técnico-científico é maior na UE. Considerando as similaridades entre as regulamentações, como já citado, foi possível observar a separação dos regimentos para cada uma das etapas regulatórias: pré-registro, registro e pós-registro.

A Resolução da Diretoria Colegiada que regulamenta o registro de produtos biológicos (a RDC nº 55 de 2010) apresenta diversas similaridades com a Diretiva 2001/83/EC (EUROPEAN COUNCIL, 2001; BRASIL, 2010). Ainda que não direcionada aos produtos biológicos, bem como na RDC 55/2010, na Diretiva são fornecidos direcionamentos para

produtos hemoderivados, a descrição das fontes de obtenção do sangue e plasma, características de garantia de segurança e qualidade destes produtos.

Ademais, ambas garantem o registro de produtos por rotas de avaliação de comparabilidade entre um medicamento considerado como referência e o medicamento similar, o Artigo 8(3) da Diretiva Europeia garante a comparabilidade com produtos que tenham sido registrados pela via de submissão de um dossiê completo e que tenham ao menos 6 anos de mercado (EUROPEAN COUNCIL, 2001). De forma similar, o Artigo 26 da RDC permite o registro de um medicamento por demonstração de bioequivalência isentando o detentor do registro de apresentar diversas informações já demonstradas pelo medicamento tomado como referência (BRASIL, 2010).

No entanto, para a regulamentação brasileira, não é determinado um tempo de comercialização mínimo do produto referência, apenas que ele tenha sido registrado por submissão de dossiê completo.

Também se diferencia na legislação brasileira a ausência de guias de comparabilidade específicos para diferentes categorias de medicamentos biológicos. As questões de qualidade, clínicas e não-clínicas e avaliações de imunogenicidade relevantes para cada categoria de medicamentos podem variar quanto a métodos analíticos, parâmetros de aceitação, testes necessários e sinais de risco e por isso são consideradas em guias técnicos específicos.

A exigência da apresentação de planos de farmacovigilância e de minimização de risco também é um ponto em comum. Todos os produtos a serem registrados, seja por via individual ou por comparabilidade possuem a obrigatoriedade da submissão destes documentos. Esta obrigatoriedade está definida em ambas as regulamentações principais, mas as diretrizes específicas para estes planos estão descritas em documentos auxiliares. Para a União Europeia com ementas e para ANVISA com outra Resolução. Nenhum dos documentos auxiliares citados são específicos para medicamentos biológicos, ou seja, as diretrizes de farmacovigilância são gerais para medicamentos de uso humano tanto no EMA quanto na ANVISA.

A adoção das diretrizes do ICH foi um ponto em comum entre as agências. No entanto, dentro do sistema Europeu todas as diretrizes são mandatórias, enquanto para a ANVISA nem todas encontram-se vigentes devido à associação tardia do Brasil ao Conselho (em 2018).

Os primeiros guias a serem implantados no Brasil foram os de eficácia, especificamente ICH E2A, E2B e E2D que dão direcionamentos sobre definições e padrões de dados de segurança clínica, sobre dados de transmissão para relatórios de casos individuais de segurança e sobre definição e padrões de dados de segurança pós-autorização

(INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONISATION, 1994; INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION, 2012; INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION, 2003).

Em 2021, após sucesso na implementação das primeiras diretrizes de padronização internacional, a ANVISA foi reeleita como membro do ICH e expandiu ainda mais o escopo dos guias adotados, publicando e atualizando mais regulamentações antigas (ANVISA, 2021).

A publicação das RDCs 406/2020, 412/2020 e 413/2020 evidenciou a movimentação interna e a adoção de tais diretrizes. Com a publicação destas Resoluções e de suas instruções normativas complementares que o Brasil passou a ser complacente com todas as diretrizes de qualidade para produtos biológicos e biotecnológicos, além de 15 das 20 diretrizes de eficácia do ICH (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b; BRASIL, 2020c). Dentre a categoria multidisciplinar, foram adotados ICH M1 e M4 que padronizaram os termos técnicos de farmacovigilância conforme o Dicionário MedDRA – anteriormente usado o WHOART como descrito no Guia de Notificação de Eventos Adversos de 2016 – e o Documento Técnico Comum (CTD) para o registro de medicamentos (INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION, 1999; INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION, 2000).

A importância da adoção destes guias multidisciplinares, especialmente o guia ICH M4, é a aceitabilidade e intercambialidade que os dossiês e documentos regulatórios passam a ter no cenário internacional, pois todas as submissões regulatórias dos membros do ICH seguem a mesma organização, o CTD. Dentro do CTD, os documentos são organizados em cinco módulos e destes, apenas um (Modulo I) é regional e particular conforme o local de submissão, estrategicamente importante especialmente para indústrias multinacionais que desejam registrar o mesmo medicamento em diversas localidades (INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION, 2000).

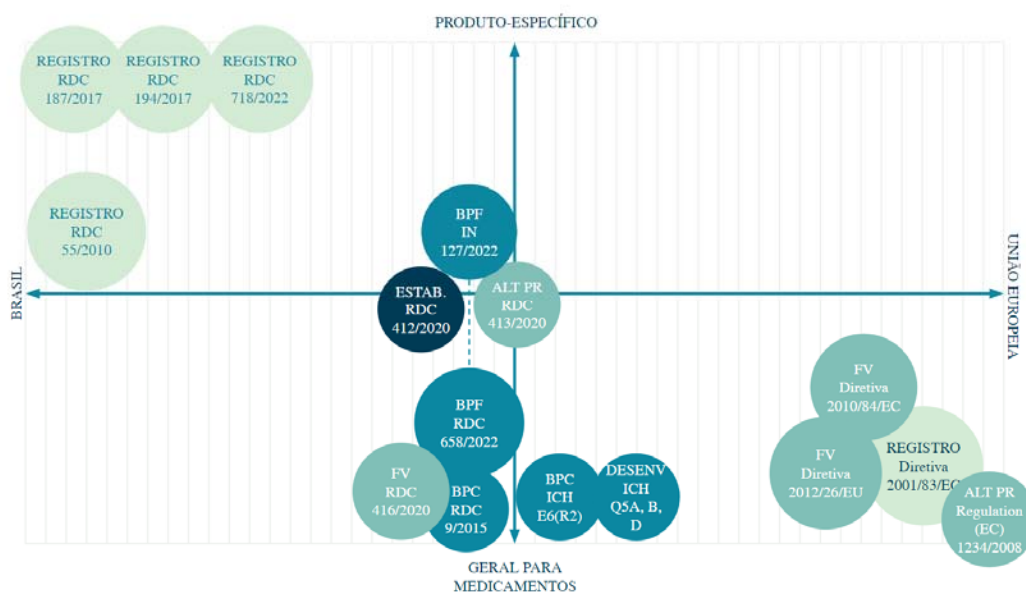
Muitas das similaridades encontradas entre as regulamentações estão diretamente relacionadas ao uso das diretrizes europeias como base para desenvolvimento de guias e regulamentações nacionais. Documentos como a NT 04-009/2014 sobre BPF em materiais de partida para produção de heparinas, são respostas claras a documentos lançados previamente pela agência europeia, neste caso o EMA/CHMP/BWP/429241/2013, publicado em 2013. Outra evidência disso é que em 2014, ano de publicação da NT, poucos dos guias do ICH eram citados em políticas brasileiras e neste, havia instruções para uso do ICH Q7 e Q11 como referência para definição dos materiais de partida.

Ressalta-se na fase de pré-registro a nova instrução normativa para BPF que inclui diversas categorias específicas de produtos biológicos (produtos de origem animal, produtos alergênicos, soros hiperimunes, vacinas, produtos recombinantes, anticorpos monoclonais, produtos derivados de animais transgênicos e produtos derivados de plantas transgênicas). Com isso se ressalta a tendência da Anvisa nas últimas regulamentações de fornecer diretrizes mais específicas para diferentes tipos de produto, o que torna a regulamentação nacional mais próxima da europeia e também nos permite visualizar como possivelmente seria executado o preenchimento das lacunas regulatórias produto-específicas.

A adoção de guias e diretrizes de avaliação de imunogenicidade foi uma diferença importante observada entre as agências. O EMA possui dois guias direcionados a avaliação de imunogenicidade, um para produtos biotecnológicos e outro para anticorpos monoclonais, além da diretriz principal de instrução, o ICH S6(R1). Já para a ANVISA, esta importante avaliação de segurança, que é altamente relevante para produtos biológicos, é citada apenas na RDC 55/2010 de forma geral para todos os produtos. A ICH S6(R1) foi posteriormente adotada pela RDC 413/2020 para as avaliações pós-registro (BRASIL, 2010; INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION, 2011; BRASIL, 2020c).

As regulamentações de base de cada agência foram avaliadas quanto a sua especificidade para produtos biológicos e sua internacionalidade e isso pode ser observado na [Figura 8](#).

Figura 8: Matriz de dispersão por especificidade e internacionalidade das regulamentações de base. Fonte: os autores.



Em 2006, o primeiro medicamento considerado como um biossimilar foi registrado pelo EMA. Isso só foi possível pelo pioneirismo da agência para com o desenvolvimento de um respaldo regulatório para estes produtos, com a publicação de sua própria diretriz sobre o assunto em 2003. Esta, foi revogada em 2005 para adequação à diretriz Q5E do ICH. No Brasil, o registro por uma via de comparabilidade só foi regulamentado em 2010 (BRASIL, 2010; NETO; NUNES; VARGAS, 2019).

O atraso da adequação da legislação brasileira com as diretrizes internacionais foi observado em diversos momentos, e pode ser evidenciado por esta comparação: enquanto em 2002 o Brasil desenvolvia o seu primeiro marco regulatório de registro para produtos biológicos, com a publicação da RDC 80/2002, em 2003, apenas um ano depois a UE já adotava um guia de instrução para produtos biossimilares (BRASIL, 2002; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2003).

Em adição, pela resolução brasileira dos produtos biológicos registrados pela via de comparabilidade, não havia uma denominação específica como a de biossimilares adotada pela UE, até o ano de 2016. O termo “biossimilar” foi inicialmente reconhecido em Nota de Esclarecimento e após anos se iniciou a adoção do termo em Notas Técnicas para testes de comparabilidade (NETO; NUNES; VARGAS, 2019).

A discussão de produtos biossimilares é muito atual e altamente relevante economicamente, é esperado que o mercado da UE de biossimilares passe de US\$ 9 bilhões até 2023 com taxa de crescimento anual de 29% entre 2017 e 2023 (RATHORE; BHARGAVA, 2020). Este crescimento de mercado é uma reflexão direta da área de pesquisa e desenvolvimento, e indica aumento de intenção de registro. Espera-se que a indústria e o mercado farmacêutico acompanhem essas tendências e com um escopo regulatório mais completo, processos são facilitados, tempos de espera e filas agilizados, evitam-se desperdícios e vieses de estudos.

Além das definições de comparabilidade específicos, a descrição de critérios individuais para avaliação de qualidade, segurança e eficácia de diferentes categorias de medicamentos permite que as decisões técnicas e administrativas sejam tomadas de forma sistemática dentro do sistema de registro, garante que a detentora do registro entregue todos os documentos necessários para uma avaliação completa da relação benefício-risco do produto, otimiza o tempo de avaliação dos dossiês e evita a condução de ensaios não relevantes cientificamente para a avaliação de tais parâmetros.

5.4. Produtos Nanobiotecnológicos

Ainda que voltada para produtos nanobiotecnológicos, as pesquisas nas bases de dados foram conduzidas com os termos “nanotecnologia” e “*nanotechnology*” pois não foram localizados resultados relevantes usando os termos “nanobiotecnologia” no site da ANVISA e “*nanobiotechnology*” no site do EMA.

Estes termos foram selecionados após diversas simulações de busca, e avaliação parcial dos resultados. Foi observado que com o termo mais generalista “nanotecnologia” e sua tradução, mais resultados foram encontrados, diminuindo, então, a perda de documentos por diferenças em denominações.

A ausência de resultados nas buscas com termos mais específicos pode ser justificada pela falta de uma categoria regulatória própria para estes produtos, também pelo uso de denominações divergentes, como “*nanomedicines*” no inglês e sua tradução, “nanomedicamento”; ou ainda “medicamentos nanotecnológicos” e também pelo mínimo embasamento regulatório desta área.

Como o primeiro marco destes produtos, em 2006, foi publicado um artigo de reflexão, EMEA/CHMP/79769/2006, com direcionamentos e considerações específicos para produtos medicinais nanotecnológicos de uso humano. Neste, evidencia-se que já existem produtos medicinais nanotecnológicos no mercado e que a avaliação do desenvolvimento de um escopo regulatório próprio depende de maior acúmulo da experiência de autorização e de mercado. Ademais, os complexos mecanismos de ação, propriedades mecânicas, químicas, farmacológicas e imunológicas que combinam as funções de diagnóstico e tratamento são destacados como os quesitos que podem gerar a necessidade de uma avaliação especializada e exclusiva para estes produtos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006).

O EMA/CHMP/13099/2013, é um artigo de reflexão que envolve uma micela “block-copolymer” que já está registrado em fases de desenvolvimento clínicas e pré-clínicas para indicações anti-tumor. No documento, é ressaltada a importância da avaliação de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos pois estes indicam a segurança e eficácia, enquanto os parâmetros físico-químicos afetam diretamente os atributos de qualidade. Há também uma discussão de todos os quesitos clínicos e não-clínicos de qualidade, caracterização, produção, especificações, estabilidade, segurança, e igualmente as considerações para condução de estudo toxicológicos e considerações para os primeiros estudos em humanos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014).

O artigo de reflexão EMA/CHMP/SWP/620008/2012 se refere a produtos desenvolvidos a partir da comparabilidade com nanocolóides baseados em ferro para administração

intravenosa considerado como inovador. Este documento apresenta uma avaliação completa dos requisitos de qualidade, caracterização, estabelecimentos de padrões de comparabilidade, ensaios clínicos e não clínicos, farmacovigilância e plano de minimização de risco.

O artigo de reflexão EMA/325027/2013 é específico para nanomedicamentos revestidos de uso parenteral; nele é reiterado os possíveis impactos do revestimento em um produto quanto às propriedades farmacocinéticas e físico-químicas do nanomedicamento. Os pontos de consideração destacados pelo documento são do efeito do revestimento sobre a estabilidade, biodistribuição e farmacocinética, sobre a interação com outras biomoléculas e células, sobre o potencial de interagir com mediadores celulares ou receptores alterando funções fisiológicas indesejadas e o potencial de afetar o ciclo metabólico do princípio ativo veiculado. Para isso, exige informações adicionais e muito mais detalhadas relacionadas a caracterização do produto

Quando comparado às diretrizes de comparabilidade de produtos biológicos, este guia possui, adicionalmente, uma seção específica para avaliação da biodistribuição do nanomedicamento, avaliação importante para medicamentos na escala nano para garantir a segurança e eficácia esperada do produto (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2015).

Ainda que pouco abordado em regulamentações, produtos medicinais baseados em nanotecnologia já são temas de discussão em programas de gestão do EMA desde 2008. Foi citada a intenção de aprofundamento regulatório dos produtos biotecnológicos nos programas de gestão de 2008, 2010 e 2021-2023 e em 2014 o EMA participou de um Webinar de Reguladores e citou a criação de um grupo de trabalho para discussão deste tópico. O programa de gestão deste triênio (2021-2023) põe como meta o aumento do conhecimento e da resposta regulatória às inovações e medicamentos nanotecnológicos, ou seja, em breve estes produtos podem ter seu escopo regulatório aprofundado.

No Brasil, muito tem se investido na pesquisa de nanotecnologia, de 2000 a 2007, R\$ 160 milhões foram destinados para Universidades e Centros de Pesquisa para estes produtos, em 2013, 69 grupos de pesquisa trabalhavam na aplicação da nanotecnologia para área da saúde (DIMER et al., 2013).

Ainda que não esteja presente uma regulamentação específica para nanomedicamentos no Brasil, no ano de 2014 já havia dez medicamentos e sete produtos para saúde registrados com alegação de uso da nanotecnologia (KUMOTO; PIETRO; FRANCA, 2015).

O Comitê Interno de Nanotecnologia (CIN), estabelecido pela ANVISA em 2013 pela portaria 1.318, teria a missão de estudar o cenário regulatório internacional para estes

produtos, e o mercado nacional para sugerir para ANVISA diretrizes e políticas relevantes sobre o tópico, esta portaria é extremamente importante ao levar em consideração que além dos medicamentos com alegações de nanotecnologia, mais de 590 cosméticos também possuem esta alegação (LIMA; ROCHA, 2017; KUMOTO; PIETRO; FRANCA, 2015). No entanto, nada foi publicado ou proposto pelo Comitê que pudesse ser encontrado nas buscas no sistema e buscas manuais.

5.5. Diretrizes para COVID-19

O impacto da pandemia no cenário regulatório mundial pode ser observado em diversas instâncias, tanto pelo aumento do número de regulamentações publicadas pela ANVISA nos anos de 2020 e 2021, mas também pelo número de medidas emergenciais tomadas para permitir que tratamentos chegassem mais rápida e eficientemente nos pacientes. Diversas regulamentações também publicadas para promover aceleração dos processos de registro mantendo a garantia de segurança e qualidade e a delegação de muitos procedimentos não urgentes que poderiam atrasar avaliações de produtos importantes para a emergência de saúde.

Além das regulamentações, pode-se observar o aumento na emissão de artigos de opinião e o aumento da importância dada à pesquisa clínica.

As vacinas tiveram papel de destaque nestes últimos anos. Grande parte das vacinas registradas no Brasil e UE para a prevenção do COVID-19 foram protocoladas de forma emergencial, isentando a apresentação dos dados completos dos estudos de Fase III, contando que a Fase II finalizada tenha ressaltado os benefícios em relação aos riscos.

Como já ressaltado anteriormente, o EMA apresenta uma base de dados mais organizada, de forma que todo repositório de regulamentações sobre o COVID-19 fica alojado em página própria. Nessa mesma página podem ser acessadas informações sobre a doença e são categorizados os guias em:

- 1) Guias para Pesquisa e Desenvolvimento
- 2) Guias de Avaliação e Registro (Autorização de Comercialização)
- 3) Guias Pós-Registro (Autorização de Comercialização)

Outrossim, os históricos de atualização dos guias estão listados na página de acordo com a seção a que se referem.

Além de apresentar a via de registro emergencial, possibilitando apenas a apresentação de dados parciais de Ensaio Clínico de Fase 3, iniciativas também foram tomadas a fim de

acelerar o auxílio ao desenvolvimento e procedimentos de avaliação para vacinas e tratamentos para o COVID-19.

Portanto, (i) o tempo para resposta de aconselhamento científico foi reduzido de 40-70 dias para menos de 20 dias; (ii) para o uso pediátrico destes produtos, o acordo do plano de investigação em pacientes pediátricos reduziu de 120 para 20 dias; (iii) a avaliação dos pedidos de registro foi significativamente acelerada e passou a ser conduzida em menos de 150 dias, enquanto normalmente este parecer poderia levar até 210 dias. Adicionalmente, em resposta ao estado de emergência em saúde pública, um procedimento de revisão constante foi instaurado, no qual a cada duas semanas, durante o período de pesquisa e desenvolvimento de produtos promissores, a agência já inicia a avaliação dos dados e adianta a expedição do registro (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021).

A flexibilização dos prazos e a implementação de processos mais ágeis podem ter permitido um desenvolvimento mais rápido das vacinas contra a COVID-19, que resultou na disponibilização destes produtos em menores prazos. Isso contribuiu para a imunização em massa, ajudando a controlar a propagação do vírus.

A redução dos prazos de processamento também estimulou o estudo e registro de outros tratamentos e terapias além das vacinas, como medicamentos antivirais, terapias de anticorpos monoclonais e outros tratamentos inovadores que podem melhorar os resultados clínicos e reduzir a gravidade da doença. Não obstante a aceleração da disponibilidade de produtos e terapias, os padrões de segurança e qualidade se mantiveram altamente rigorosos para garantia de que os produtos chegassem ao mercado mais rápido, mas sem brechas nas avaliações de eficácia, segurança e qualidade.

Para os produtos biológicos para tratamento ou prevenção de COVID-19, o Brasil publicou duas RDCs, RDC 348/2020 e RDC 517/2021, e diversas notas técnicas, quatro delas vigentes até o momento, NT 14/2020; 22/2020; 78/2020; 01/2021. Nestes documentos são tratados os prazos de submissão de informações, critérios para condução de ensaios clínicos e de bioequivalência durante a pandemia, procedimento de supervisão e notificação de eventos adversos, orientações para submissão de documentos de registros de vacinas – todas as etapas regulatórias tiveram esclarecimentos (BRASIL, 2020; BRASIL, 2021; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020a; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020b; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020c).

Em 2021, como medida extraordinária e temporária, a ANVISA publicou a RDC 568/2021 que permite o uso de medicamentos e produtos biológicos remanescentes dos estoques dos ensaios clínicos conduzidos no Brasil. Ainda válida, esta resolução foi prorrogada pela RDC 683/2022 mesmo após a declaração do encerramento do estado de Emergência de Saúde Pública causado pelo novo coronavírus. Este encerramento ocorreu em 22 de abril de 2022 pela publicação da Portaria GM/MS no 913, no entanto a validade da RDC 568/2021 foi estendida até 23 de maio de 2023.

Muitas das resoluções publicadas durante a pandemia, já caducaram, pois, eram vigentes apenas enquanto o Brasil se encontrava em emergência de Saúde Pública reconhecida pelo Ministério da Saúde. Resoluções que alteram prazos de avaliação de processos e arquivamento temporário de petições de medicamentos e produtos biológicos expiraram ou então foram revogadas por outras resoluções.

Ainda são aplicáveis todas as resoluções relacionadas a avaliação de qualidade, segurança e eficácia para produtos relacionados a COVID-19, diferentes das muitas regulamentações referentes a alterações processuais na agência.

6. CONCLUSÕES

Foi possível observar que o panorama regulatório nacional e internacional para produtos biológicos, no geral, está bem alinhado. Ainda que a legislação brasileira seja muito mais recente que a europeia, ambas são equiparadas em termos de requisitos gerais para os produtos biológicos, ambas também têm alto desenvolvimento regulatório para as vacinas em especial. Mesmo que mais antiga, a regulamentação europeia se mostrou tão atual quanto a brasileira, até porque a regulamentação brasileira tende a seguir muitos dos guias adotados pelo EMA.

Esta equivalência regulatória só existe pois muitas das lacunas posteriormente presentes na legislação brasileira foram preenchidas com a atualização da regulamentação nacional que se iniciou em 2015 ou que está em processo de preenchimento desde a adoção dos parâmetros internacionais e da filiação ao ICH.

Ainda que apresente maior variabilidade entre os tipos de documentos, e uma quantidade de resultados equiparada ao EMA, há diversos aspectos técnicos-científicos na regulamentação brasileira que requerem maior aprofundamento, a fim de garantir aumento do rigor de avaliação e padronização de requisitos técnicos na comprovação de eficácia, segurança e qualidade, especialmente considerando a diversidade das características dos produtos que se enquadram na categoria de biológicos.

A classe das vacinas, probióticos e alérgenos foram àquelas que mais se destacaram quanto ao avanço da legislação nacional e a ênfase na publicação de guias que garantam a qualidade e a segurança destes produtos, especialmente no aspecto das variações pós-registro. Este rigor e especificidade é o que se espera também para outros tipos de produtos.

No entanto, comparativamente com a UE, produtos derivados de biotecnologia, anticorpos monoclonais e outros produtos de alta complexidade ainda não possuem guias específicos para indicar os ensaios clínicos, não-clínicos, avaliação de imunogenicidade, qualidade, segurança e eficácia.

Mesmo com o grande avanço na legislação biotecnológica no Brasil e no mundo, para os produtos nanobiotecnológicos, a regulamentação ainda é escassa, tendo como único embasamento, no Brasil e EU, guias e fóruns de discussão, ressaltado também pelo baixo número de resultados nas bases de dados. O assunto já tem sido abordado pelos reguladores mundiais, mas pouco é publicado, o que gera uma relativa dificuldade para o desenvolvimento, registro e garantia de acesso a estas novas tecnologias.

Por fim, pode-se concluir que a regulamentação brasileira para produtos biológicos está em constante avanço, sem lacunas regulatórias e se aproxima cada vez mais dos padrões internacionais rigorosos. Todos os requisitos técnico-científicos protegem a saúde por exigir altos padrões de eficácia, qualidade e segurança, porém ainda falta aprofundamento produto-específico para que sua completude se equipare com a regulamentação da UE. Já para os produtos nanobiotecnológicos as lacunas regulatórias observadas estão presentes no panorama regulatório brasileiro e europeu. Ainda com fóruns de discussão e aumento do incentivo das pesquisas, nenhuma das etapas regulatórias para estes produtos possuem regulamentações específicas exceto por poucos guias publicados pela UE, ainda não reconhecidos pela ANVISA.

7. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS. Biossimilares na UE: Guia de Informações para Profissionais de Saúde. 2017. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf. Acesso em: 15 maio 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Diálogos Regulatórios Internacionais - Anvisa apresenta harmonização do Brasil ao ICH. Brasília, DF, 2018.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich>. Acesso em: 19 de maio de 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Nota Técnica Nº 118/2016. Brasília, DF, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/notas-tecnicas/nota-tecnica-118-2016.pdf/view>. Acesso em: 08 de fev. de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa conquista vaga no Comitê Gestor do ICH. Brasília, 2019. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5696612&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-conquista-vaga-no-comite-gestor-do-ich&inheritRedirect=true. Acesso em: 30 de jan. de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa é reeleita como membro do Comitê Gestor do ICH. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-e-reeleita-como-do-membro-do-comite-gestor-do-ich>. Acesso em: 30 de jan. de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consultas/ Medicamentos/ Medicamentos/ Categoria: Biológicos. Brasília, 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?categoriasRegulatorias=1>. Acesso em: 30 de maio de 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Estudos clínicos com vacinas/ Chadox 1 NCOV 19 * (Astrazeneca). Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/estudos-clinicos/chadox>. Acesso em: 30 de jan. de 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos. Brasília, 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-para-realizacao-do-exercicio-de-comparabilidade-para-registro-de-produtos-biologicos.pdf/view>. 25 de jan. de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Perguntas e respostas - Validação de Ensaios de Ligação para Estudos de Bioequivalência e Comparabilidade Farmacocinética. Brasília, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/bioequivalencia/perguntas-e-respostas-validacao-de-ensaios-de-ligacao-para-estudos-de-bioequivalencia-e-comparabilidade-farmacocinetica.pdf/view>. Acesso em: 25 de jan. de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Perguntas e Respostas - Documentos para análise de estudos farmacocinéticos comparativos de produtos biológicos. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/bioequivalencia/perguntas-e-respostas-documentos-para-analise-de-estudos-farmacocineticos-comparativos-de-produtos-biologicos/view>. 25 de jan. de 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Registro de novos medicamentos: saiba o que é preciso. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5062720&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=registro-de-novos-medicamentos-saiba-o-que-e-preciso&inheritRedirect=true. Acesso em: 20 de ago. 2022.

AHN, H.; KIM, G. Implicações econômicas e de saúde da regulação de aprovação de medicamentos. *Journal of Health Economics*, v. 64, p. 54-65, 2019.

ALBERTI, G. Lessons from the history of insulin. *Diabetes Voice*, v.46, pg. 33-34, 2001.

AMARAL, F. M.; PEREIRA, S. B.; PIERONI, J. P. G. Convergência regulatória entre o Mercosul e a União Europeia. *Brazilian Journal of International Law*, [S.l.], v. 16, n. 1, p. 195-219, 2019.

ANPEI. Nanotecnologia: aplicações para trazer inovação no cotidiano. 2020. Disponível em: <https://anpei.org.br/nanotecnologia-aplicacoes-para-trazer-inovacao-no-cotidiano/>. Acesso em: 21 de set. de 2022.

BHATTACHARYA, D.; GUPTA, R. K. (Eds.). Nanoparticles and Nanocomposites: Synthesis, Characterization, and Applications. CRC Press, 2018.

BIOMARIN. Bula de medicamento - BRINEURA® (alfacerliponase) – solução para infusão 30mg/ml. 2019. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=173330003>. Acesso em 28 de fev. de 2022.

BIOSIMILAR DEVELOPMENT. Major Players In Type 2 Diabetes Shifting Focus To Pricing To Maintain Market Share, Says GlobalData. GlobalData. 2016. Disponível em: <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/major-players-in-type-diabetes-shifting-says-globaldata-0001>. Acesso em: 22 de set. de 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CI n. 223 - Portaria Anvisa nº 1.358, de 20 de agosto de 2014 que institui o Comitê Interno de Nanotecnologia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 63, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2020d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 65, de 20 de agosto de 2020. Regulamenta a classificação das alterações pós-registro e condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições de alteração pós-registro e de cancelamento de registro dos produtos biológicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2020e.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 36, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 127, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 mar. 2022b. Seção 1, p. 46.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 80, de 21 de fevereiro de 2002. Aprovar o Regulamento Técnico de Registro, Alterações e Inclusão Pós-Registro e Revalidação dos produtos Biológicos, conforme documento anexo e esta Resolução. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 fev. 2022b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. Aprovar o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados, conforme documento anexo e esta Resolução. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe Sobre o Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos e dá Outras Providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2020a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020. Estabelece os requerimentos e condições para a realização de estudos de estabilidade para fins de registro e alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2020b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 413, de 21 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2020c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 348, de 17 de março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2020f.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 344, de 27 de novembro de 2003. Altera o Capítulo III - Documentos Necessários à Formação de Processos de Produtos Biológicos da Resolução nº 80, de 18/03/2002, que

aprova o Regulamento Técnico de Registro, Alterações e Inclusão Pós-Registro e Revalidação dos produtos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 187, de 8 de novembro de 2017. Dispõe sobre o registro de Soros Hiperimunes e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 241, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 194, de 12 de dezembro de 2017. Dispõe sobre registro e alterações pós-registro de Produtos Alergênicos Industrializados, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 718, de 1 de julho de 2022. Dispõe sobre o registro, alterações e revalidações de registro dos medicamentos probióticos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 718, de 1 de julho de 2022. Dispõe sobre o registro, alterações e revalidações de registro dos medicamentos probióticos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 658, de 8 de agosto de 2022. Dispõe sobre os critérios para concessão, renovação e cancelamento do Certificado de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 9 ago. 2022a. Seção 1, p. 29-30.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 19 abr. 2010. Seção 1, p. 48-59.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. Portaria MCTI nº 245, de 05.04.2012. Fica instituído o Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias -

SisNANO, como um dos eixos estratégicos da Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia - IBN. **Diário Oficial da União**, seção I, p.05, 2012.

BRASIL. Presidência da República. Decreto Nº 9.756, de 11 de abril de 2019. Institui o portal único “gov.br” e dispõe sobre as regras de unificação dos canais digitais do Governo federal. **Diário Oficial da União**, Planalto, 2019. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/decreto/D9756.htm. Acesso em: 07 de fev. de 2022.

BRASIL. Presidência da República. Lei Nº 6.360, de 23 de Setembro de 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. **Diário Oficial da União**, Planalto, 1976. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acesso em: 07 de fev. de 2022.

BRASIL. Presidência da República. Lei Nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Planalto, 1999. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: 07 de fev. de 2022.

CARNEIRO, D. D. S.; FRENKEL, D. A harmonização regulatória na área de alimentos: O Mercosul frente à União Europeia. *Revista Direito GV*, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 139-158, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Glossary of Terms: H. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/glossary/h.html>. Acesso em: 15 mai. 2023.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Inovação na indústria farmacêutica: Novas estimativas dos custos de P&D. *Journal of Health Economics*, v. 47, p. 20-33, 2016.

DIMER, F. A.; FRIEDRICH, R. B.; BECK, R. C. R.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. *Quim. Nova*, v. 36, n. 10, p. 1520-1526, 2013.

EICHLER HG, ABADIE E, BAKER M, RASI G. Fifty years after thalidomide; what role for drug regulators? *Br J Clin Pharmacol*. 2012. v.74, p.731-733. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04255.x. PMID: 22369072; PMCID: PMC3495136

EMA. Clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. London: EMA; 2007.

EMA. Evaluation of bovine spongiform encephalopathies (BSE) - risk via the use of materials of bovine origin in or during the manufacture of vaccines - Scientific guideline. London: EMA; 2001.

EMA. ICH Q5B Analysis of the expression construct in cell lines used for production of rDNA-derived protein products. London: EMA; 1999.

EMA. Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London: EMA; 2012.

EMA. Influenza vaccines - non-clinical and clinical module. London: EMA; 2018b.

EMA. Questions and answers on bovine spongiform encephalopathies (BSE) and vaccines. London: EMA; 2018a.

EMA. Scientific data requirements for a vaccine antigen master file. London: EMA; 2015.

EMA. Testing for simian virus 40 (SV40) in polio virus vaccines - Scientific guideline. London: EMA; 2008.

EMA. Viral safety of oral poliovirus vaccine (OPV) - Scientific guideline. London: EMA; 2003.

ENGELMANN, Wilson. Novos desafios para o Direito na era das Nanotecnologias. **Revista TOMO**, v.29, 2016. DOI: <https://doi.org/10.21669/tomo.v0i0.5976>.

EUROPEAN COMMISSION. COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008. **Official Journal of the European Union**. 2008.

EUROPEAN COMMISSION. Parlamento Europeu e Conselho. Diretiva 2001/83/EC do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001. **Official Journal of the European Union**, União Europeia, 2001. Atualizado em 2012. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&qid=1472567249742&from=EN>. Acesso em: 04 de jan. de 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Parlamento Europeu e Conselho. Diretiva 2010/84/EC do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de dezembro de 2010. **Official Journal of the European Union**, União Europeia, 2010. Atualizado em 2012. Disponível em: <https://eur->

lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF. Acesso em: 04 de jan. de 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Parlamento Europeu e Conselho. Regulação da Comissão 2012/26/EU da Comissão Regulatória (EU), de 25 de outubro de 2012 que emenda a Diretiva 2001/83/EC. **Official Journal of the European Union**, União Europeia, 2010. Atualizado em 2012. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:299:0001:0004:EN:PDF>. Acesso em: 04 de jan. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. About Us – History EMA. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>. Acesso em: 20 de ago. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. About Us – What we do. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>. Acesso em: 20 de ago. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. All Publications Office of the European Union Collections. União Europeia, 2021. Disponível em: https://wayback.archive-it.org/org-1495/20100101000000*/http://www.ema.europa.eu/. Acesso em: 08 de fev. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. Biological medicines: overview: Examples of types of proteins in biological medicines approved in the EU. 2019. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf. Acesso em: 20 de jan. de 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMEA-H-19984/03 Rev. 99 - European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. European Commission. CHMP/437/04 Rev 1 - Guideline on similar biological medicinal products. London, 2014. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf. Acesso em: 08 de fev. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. European Commission. EMA/CHMP/13099/2013 - Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products. London, 2014. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/joint-mhlw/ema-reflection->

[paper-development-block-copolymer-micelle-medicinal-products_en.pdf](#). Acesso em: 08 de fev. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. European Commission. EMA/CHMP/SWP/620008/2012 - Data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product. London, 2015. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-iron-based-nano-colloidal-products-developed_en.pdf. Acesso em: 08 de fev. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. European Commission. EMEA/CHMP/79769/2006 - Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for Human Use. London, 2006. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-iron-based-nano-colloidal-products-developed_en.pdf. Acesso em: 08 de fev. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Fast-track procedures for treatments and vaccines for COVID-19. 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-fast-track-procedures-treatments-vaccines-covid-19_en.pdf. Acesso em: 20 de fev. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf. Acesso em: 20 de ago. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Glossary – Decentralized Procedure. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/decentralized-procedure>. Acesso em: 20 de ago. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Glossary – Mutual Recognition. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/mutual-recognition>. Acesso em: 20 de ago. de 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Human Regulatory – Biological guidelines. The Netherlands, 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/biological-guidelines>. Acesso em: 30 de maio de 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. O sistema regulador europeu de medicamentos: Uma abordagem coerente à regulação de medicamentos na União Europeia. Londres, 2016. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_pt.pdf. Acesso em: 16 de maio de 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY; European Commission. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf. Amsterdam, 2019. Acesso em: 01 de fev de 2022.

EUROPEAN UNION. DIRECTIVE 2004/27/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004. amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. **Official Journal of the European Union**. 2004.

FAKRUDDIN, Md; HOSSAIN, Zakir; AFROZ, Hafsa. Prospects and applications of nanobiotechnology: a medical perspective. **Journal of Nanobiotechnology**, v.31, n. 10, 2012.

FERREIRA, Paula Teixeira Pinto Neto; NUNES, Patrícia Helena Castro; VARGAS, Marco Antonio. Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios. **Cad. Saúde Pública**, v. 35 n. 10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00053519>

FRANKE, FELIPE S. Como são desenvolvidos os medicamentos? *farmacológica*, 2020. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/farmacologica/2020/06/30/como-sao-desenvolvidos-os-medicamentos/>. Acesso em: 20 de ago. de 2022.

GAMLEN, M. AND CUMMINGS, P. Pharmaceutical Development. In *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*, 2013 (eds J.P. Griffin, J. Posner and G.R. Barker). <https://doi.org/10.1002/9781118532331.ch2>

GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE. Biosimilars of epoetin alfa. 2019. Disponível em: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-epoetin-alfa>. Acesso em: 22 de set. de 2022.

GOMES, Eduardo Braz Pereira; ROSSETO, Renato; ROSSETO, Lucimar Pinheiro; HASENCLEVER, Lia. Desenvolvimento de Biossimilares no Brasil. **Fronteiras Journal of Social Technological and Environmental Science**, v. 5, n.1, p.31-42, 2016.

HANKIN, Steve M.; CABALLERO, Nelson Eduardo D. Regulação da Nanotecnologia no Brasil e na União Europeia. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações, nov. de 2014.

HISTORY OF VACCINES. Vaccine Development, Testing, and Regulation. 2022. Disponível em: <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/how-are-vaccines-made/vaccine-development-testing-and-regulation>. Acesso em: 15 de ago. de 2022.

IMMUNIZATION ADVISORY CENTRE. A brief history of vaccination. Jan 2020. Disponível em: <https://www.immune.org.nz/vaccines/vaccine-development/brief-history-vaccination>. Acesso em: 25 de ago. de 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Fases de desenvolvimento de um novo medicamento**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento>. Acesso em: 15 ago. 2022.

INTERFARMA. Entendendo os Medicamentos Biológicos. **Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa**, 2012.

INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION. E2A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting 1994. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf. Acesso em: 20 de jan. de 2022.

INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION. E2B(R3). Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs). 2012.

INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION. E2D. Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 2003. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf. Acesso em: 20 de jan. de 2022.

INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION. ICH Guidelines. [s.d.] Disponível em: <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>. Acesso em: 20 de ago. de 2022.

INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION. M1. MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities. 2001.

INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION. M4. CTD: The Common Technical Document. 2000.

INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION. S6(R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 2011. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf. Acesso em: 20 de jan. de 2022.

KAMIAS, Felipe; VARGAS, Marcos; BRITTO, Jorge. Transformações da Indústria Farmacêutica Global e o Crescimento das Operações Patrimoniais. Blucher Engineering Proceedings, v.4, n.2., 2017.

KRUMMENACKER, M. & LEWIS, J. Prospects in nanotechnology: toward molecular manufacturing. 1995. Hardcover, John Wiley & Sons.

LAZZARETTI, Luísa L.; HUPFFER, Haide M. Nanotecnologia e sua regulamentação no Brasil. Gestão e Desenvolvimento, v.16, n.3, p.153-177, 2019.

LILIENFELD, D.E. The first pharmacoepidemiologic investigations: national drug safety policy in the United States, 1901-1902. Perspectives in Biology and Medicine, 2008. V. 51.2, p. 192-96.

MAIA, L. C.; BAGGIO, I. Processo de harmonização e integração entre os sistemas regulatórios da União Europeia e do Mercosul. Saúde e Sociedade, [S.l.], v. 25, n. 1, p. 184-194, 2016.

MELO, Carlos A. Biofármacos no Brasil. **Revista Facto**, 26ª edição, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). gov.br, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/orgaos/agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria>. Acesso em: 30 de maio de 2021.

NANOTECHNOLOGY PRODUCTS DATABASE. Introduction. Stanano. 2022. Disponível em: <https://product.statnano.com>. Acesso em: 20 de set de 2022.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES (NIDDK). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury - Monoclonal Antibodies. 2012. Last Update: February 21, 2023.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548844/>. Acesso em: 24 de fev. de 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Guidelines Review Committee – About Us. [s.d.] Disponível em: <https://www.who.int/groups/guidelines-review-committee/about>. Acesso em: 20 de ago. de 2022.

PARADISE, J. Developing Oversight Frameworks For Nanobiotechnology. **Minn. J.L. Sci. & Tech.**, v.9, n.1, p.366-416, 2008.

PETERS, Golden L.; HENNESSEY, Erin K. Naming of Biological Products. *US Pharm.*, v. 45, n. 6, p. 33-36, jun. 2020.

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). PIC/S Brochure 2022. [Brochure]. Geneva: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2022.

PINA, K. V. et al. Nanotecnologia e nanobiotecnologia: estado da arte, perspectivas de inovação e investimentos. *Revista de Gestão Industrial*, 2006. v. 02, n. 02: p. 115-125, 2006 D.O.I.:10.3895/S1808-04482006000200007.

PINHEIRO, Mylene; RIBEIRO, Adalton Guimarães. Registro De Medicamentos Novos: Principais Agências Reguladoras Mundiais. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, n.18, 2018. Disponível em: http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_18_MYLENE_PINHEIRO.pdf. Acesso em: 16 de maio de 2021.

PIRES, Antonio Carlos; CHACRA, Antonio Roberto. A evolução da insulino terapia no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.52, 2008.

QI, Baowen; WANG, Chao; DING, Jianxun; TAO, Wei. Editorial: Applications of Nanobiotechnology in Pharmacology. *Front. Pharmacol.*, v.10, 2019.

RATHORE, Anurag S.; BHARGAVA, Ankita. Biosimilars in Developed Economies: Overview, Status, and Regulatory Considerations. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 110, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104525>.

SALERMO, Mauro S.; MATSUMOTO, Cristiane; FERRAZ, Isabela. Biofármacos No Brasil: Características, Importância E Delineamento De Políticas Públicas Para Seu Desenvolvimento. Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Brasília: Rio de Janeiro: Ipea. 2018.

SANOFI. Vacinação no Brasil: história da vacina. Jul 2021. Disponível em: <https://www.sanoficonecta.com.br/campanha/vacinacao-sem-duvida/quem-ama-vacina/blog/conheca-historia-da-vacinacao-brasil>. Acesso em: 20 de ago. de 2022.

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA. Bula de medicamento - ALDURAZYME® (laronidase) – solução injetável 2,9mg/5ml. 2019. Disponível em: <https://www.sanoficonecta.com.br/-/media/Sanofi/Conecta/Products/aldurazyme/Bula-Profissional-de-Sade---Aldurazyme.ashx>. Acesso em: 28 de fev. de 2022.

SIGMA-ALDRICH. Protein Expression/ Recombinant Protein Expression Applications. Millipore Sigma, [s.d.]. <https://www.sigmaaldrich.com/HU/en/applications/protein-biology/protein-expression>

STÁVALE, Monique C. M.; LEAL, Maria L. F.; FREIRE, Marcos S. A evolução regulatória e os desafios na perspectiva dos laboratórios públicos produtores de vacinas no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v.36, n.2, 2020.

TANAKA, Renata Leite & AMORIN, Maria Cristina Sanches. O mercado e as possibilidades da indústria de biofármacos no Brasil. Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 16, n. 2, p. 86 - 92, 2014.

THE ORGANIZATION FOR PROFESSIONALS IN REGULATORY AFFAIRS (TOPRA). What is regulatory affairs? 2023. Disponível em: https://www.topra.org/TOPRA/TOPRA_Member/What_is_regulatory_affairs.aspx#:~:text=Regulatory%20affairs%20is%20a%20profession,medicines%2C%20and%20by%20the%20companies. Acesso em: 20 de jan. de 2023.

VALÉCIO, Marcelo de. Anvisa entra para órgão de cooperação internacional PIC/S. Blog ICTQ. Publicado em 2021. Disponível em: <https://ictq.com.br/assuntos-regulatorios/2345-anvisa-entra-para-orgao-de-cooperacao-internacional-pic-s>. Acesso em: 15 de maio de 2022.

WANG, J. et al. Comparing the clinical efficacy and safety of human insulin with porcine insulin in diabetic ketoacidosis: A meta-analysis. Medicine, v. 95, n. 31, p. e4234, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Blood products: Overview. 2020. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/blood-products#tab=tab_1. Acesso em: 20 de jan. de 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Vaccines and immunization: What is vaccination? 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>. Acesso em: 20 de jan. de 2023.

YOUNG, Paul R. et al. 14 - Arbovirus Infections. **Manson's Tropical Infectious Diseases**. 3rd Edition, pg 129-161, 2014.

8. APÊNDICES

8.1. Apêndice 1 – Tabela de Extração de Resultados EMA

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapa Regulatório	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
3315	Biologicals: active substance	NA	NA	S	Todas	Todos	Biológicos	NA
3316	Biologicals: finished product	NA	NA	S	Todas	Todos	Biológicos	NA
3317	ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products	2005	2003	S	Pós-registro	Variações Comparabilidade e	Biológicos e biotecnológicos	ICH Q5E CHMP/437/04 Rev 1
3321	Similar biological medicinal products	2014	2005	S	Registro	Comparabilidade e	Biossimilares	EMA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1
3322	Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	2018	2006	S	Registro	Comparabilidade e	Eritropoietina Biossimilar	EMA/CHMP/BMWP/652000/2010
3323	Similar biological medicinal products containing interferon beta	2013	2010	S	Registro	Comparabilidade e	Interferon-beta Biossimilar	EMA/CHMP/BMWP/671292/2010
3324	Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone	2013	2010	S	Registro	Comparabilidade e	HFE Biossimilar	EMA/CHMP/BMWP/671292/2010
3325	ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products	1996	1996	S	Registro	Qualidade	Biológicos e biotecnológicos	ICH Q5C EMA/CHMP/BMWP/534898/2008 Rev. 2
3326	Requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (updated)	2008	2018	S	Pré-Registro	Qualidade	Biológicos investigacionais	EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1
3327	ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)	2013	2013	S	Pré-Registro	Desenvolvimento	Biológicos e biotecnológicos	ICH Q11
3328	Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	2015	2011	S	Registro	Comparabilidade e	Proteínas Biossimilares	EMA/CHMP/BMWP/247713/2012
3329	Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues	2014	2006	S	Registro	Comparabilidade e	Proteínas Biossimilares	EMA/CHMP/BMWP/814397/2011
3330	Use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products	2014	2014	S	Registro	Segurança	Biológicos	EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
3331	Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues	2012	2009	S	Registro	Comparabilidade	Anticorpos monoclonais biossimilares	EMA/CHMP/BMWP/403543/2010

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatórias	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
3332	Use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products.	2013	2003	S	Registro	Segurança	Biológicos	EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev 1
3333	Quality of biological active substances produced by transgene expression in animals.	2013	2013	S	Registro	Qualidade	Substância ativa biológica produzida por animais transgênicos	CHMP/BWP/151897/2013
3334	Declaration of the quantitative composition/potency labelling of biological medicinal products that contain modified proteins as active substance.	2014	2014	S	Registro	Rotulagem	Proteínas Modificadas	EMA/CHMP/BWP/85290/2012
3335	Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins.	2016	2007	S	Registro	Comparabilidade	Heparinas de baixo peso molecular biossimilares	EMA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1
3336	Quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants.	2009	2009	S	Registro	Qualidade	Substância ativa biológica produzida por plantas transgênicas	EMA/CHMP/BWP/48316/2006
3337	Influenza vaccines - quality module.	2000	2000	S	Pré-registro	Desenvolvimento	Biológicos e biotecnológicos	CPMP/BWP/328/99
3338	ICH Q6B Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products.	1999	1994	S	Registro	Especificações	Biológicos e biotecnológicos	ICH Q6B
3339	ICH Q5D Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products.	1998	1994	S	Registro	Qualidade	Biológicos e biotecnológicos	ICH Q5D
3340	Use of tumorigenic cells of human origin for the production of biological and biotechnological medicinal products.	2001	2001	NA	Registro	Desenvolvimento	Biológicos e biotecnológicos	CPMP/BWP/1143/00
3341	Potency declaration/labelling for biological medicinal products which contain modified proteins as active substance.	2011	2011	NA	Registro	Rotulagem	Proteínas Modificadas	EMA/CHMP/BWP/776563/2010
3342	Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues.	2015	2006	S	Registro	Comparabilidade	Insulina recombinante e análogos de insulina biossimilares	EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1
3343	Use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products.	2013	2013	S	Registro	Qualidade	Produtos biológicos não-recombinantes	EMA/CHMP/BWP/429241/2013

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatórias	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
3344	Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha or pegylated recombinant interferon alpha	2006	2009 (Draft 2016)	S	Registro	Comparabilidade	Interferon-alfa Biossimilar	EMA/CHMP/BMWP/102046/2006
3345	Similar medicinal products containing somatropin (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)	2019	2006	S	Registro	Comparabilidade	Somatropina Biossimilar	EMA/CHMP/BMWP/94528/2005 Rev. 1
3346	Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues)	2006	2006	S	Registro	Comparabilidade	Fator estimulante de colônia de granulócito biossimilar	EMA/CHMP/BMWP/31329/2005
3347	Multidisciplinary: biosimilar	NA	NA	S	Registro	Comparabilidade	Biológicos	NA
3348	Biosimilar medicines: marketing authorisation	NA	NA	S	Registro	Comparabilidade	Biológicos	NA
3351	Development of block-copolymer-micelle medicinal products	2014	2013	NA	Pré-registro	Desenvolvimento	Nanomedicamento	EMA/CHMP/13099/2013
3352	Toolbox guidance on scientific elements and regulatory tools to support quality data packages for PRIME marketing authorisation applications	2021	2021	NA	Pré-registro	Qualidade e Desenvolvimento	Todos	EMA/CHMP/BWP/QWP/IWG/694114/2019
3354	Allergen products: production and quality issues	2009	2009	S	Registro	Qualidade e Desenvolvimento	Alérgenos	CHMP/BWP/304831/07
3355	Production and quality control of animal immunoglobins and immunosera for human use	2016	2016	S	Registro	Qualidade e Desenvolvimento	Imunoglobulinas e soros imunes	EMA/CHMP/BWP/3354/1999
3356	Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission	2016	2016	S	Registro	Produção	Substância ativa derivada de biotecnologia	EMA/CHMP/BWP/187338/2014
3358	ICH: quality	NA	NA	S	Registro	Qualidade	Biológicos	NA
3360	Data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product	2013	2011	S	Pré-registro	Desenvolvimento	Nanomedicamento	EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02
3363	DNA and host cell protein impurities, routine testing versus validation studies	1997	1997	S	Registro	Qualidade	Biológicos	CPMP/BWP/382/97
3366	Clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg)	2016	2016	S	Pré-registro	Eficácia	Imunoglobulinas para administração subcutânea e intramuscular	CHMP/BPWP/410415/2011 Rev. 1

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatórias	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
3368	Development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies and related products	2016	2008	S	Registro	Qualidade	Anticorpos monoclonais e produtos relacionados	EMA/CHMP/BWP/532517/2008
3369	Plasma-derived medicinal products	2012	2004	S	Registro	Segurança	Produtos derivados de plasma	CPMP/BWP/706271/2010
3371	Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use	2012	2012	S	Registro	Segurança	Anticorpos monoclonais	EMA/CHMP/BWP/86289/2010
3372	Influenza vaccines - quality module	2017	2011	S	Pós-Registro	Variações	Vacinas para Influenza	EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1
3374	Potency labelling for insulin analogue containing products with particular reference to the use of "international units" or "units"	2006	2006	S	Registro	Rotulagem	Análogos de insulina	EMA/CHMP/BWP/124446/2005
3375	Description of composition of pegylated (conjugated) proteins in the summary of product characteristics	2003	2003	S	Registro	Caracterização	Proteínas peguiladas	EMA/CPMP/BWP/3068/03
3376	Stability and traceability requirements for vaccine intermediates	2001	2001	N	Registro	Qualidade	Vacinas	CPMP/BWP/4310/00
3378	Data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product	2015	2011	S	Registro	Qualidade	Nanomedicamento	EMA/CHMP/SWP/620008/2012
3381	Virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products	2008	2008	S	Registro	Segurança	Produtos biotecnológicos investigacionais	EMA/CHMP/BWP/398498/2005
3382	Clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy	2007	2007	S	Pré-registro	Pesquisa clínica	Fatores de crescimento hematopoieticos	EMA/CPMP/55/95 Rev. 1
3384	Clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases	2008	2008	S	Pré-registro	Pesquisa clínica	Imunoterápicos	CHMP/EWP/18504/06
3391	Adjuvants in vaccines for human use	2005	2005	S	Registro	Qualidade	Vacinas	EMA/CHMP/VEG/134716/2004
3394	Clinical investigation of human anti-D immunoglobulin for intravenous and/or intramuscular use	2007	2007	S	Pré-registro	Pesquisa clínica	Imunoglobulinas anti-D IV eIM	CPMP/BPWG/575/99 Rev. 1

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatórias	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
3398	Adventitious agent safety of urine-derived medicinal products	2015	2015	S	Registro	Segurança	Produtos derivados de urina	EMA/CHMP/BWP/126802/2012
3399	Scientific data requirements for a vaccine antigen master file	2003	2003	S	Pré-registro	Segurança	Vacinas	EMA/CPMP/BWP/3734/03 CPMP/ICH/420
3400	ICH Q1E Evaluation of stability data	2003	3002	S	Registro	Qualidade	Todos	/02
3402	Viral safety of oral poliovirus vaccine (OPV)	1998	1998	S	Registro	Segurança	Vacina oral contra poliomielite	CPMP/BWP/972/98
3404	Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology	1995	1995	N	Registro	Produção e Qualidade Plano de minimização de risco	Produtos biotecnológicos obtidos por DNA recombinante	Substituído pelo ICH Q5B, Q5D e Q6B.
3407	ICH Q9 Quality risk management	2022 *	2006	S	Pós-Registro		Todos	ICH Q9(R1)
3409	ICH Q10 Pharmaceutical quality system	2014	2008	S	Registro	Qualidade	Todos	ICH Q10
3417	Clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)	2022	2005	S	Registro	Segurança	Imunoglobulina humana para administração intravenosa	EMA/CHMP/BWP/94033/2007 rev. 4
3424	Non-clinical: toxicology	NA	NA	NA	Registro	Segurança	Todos	NA
3448	ICH Q3D Elemental impurities	2019	2013	S	Registro	Qualidade Farmacovigilância	Proteínas e polipeptídeos obtidos por DNA recombinantes ou proteínas sintéticas.	ICH Q3D
3470	Good pharmacovigilance practices	NA	NA	NA	Pós-Registro		Todos	NA
3476	Classification of changes: questions and answers	2022	2009	S	Pós-Registro	Variações	Todos	NA
3527	Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products	2017	2007	S	Pré-registro	Ensaio Clínicos	Produtos biológicos investigacionais	EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1
3547	Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers	2018	SI	S	Pré-Registro	Boas Práticas de Fabricação	Todos	NA

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatórias	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
3553	Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers	NA	NA	S	Registro	Eficácia	Biossimilares	NA
3556	Extensions of marketing authorisations: questions and answers	NA	NA	S	Pós-Registro	Renovação de Registro	Todos registrados por procedimento centralizado	NA
3557	Type-II variations: questions and answers	NA	NA	S	Pós-Registro	Variações	Todos registrados por procedimento centralizado	NA
3567	COVID-19 guidance: evaluation and marketing authorisation (updated)	NA	NA	S	Registro	Rotulagem e Pedido de Registro	Produtos para tratamento de Covid-19	NA
3568	COVID-19 guidance: post-authorisation (updated)	NA	NA	S	Pós-Registro	Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco	Produtos para tratamento de Covid-19	NA
3572	ICH E6 (R2) Good clinical practice (updated)	2016	2002	S	Pré-registro	Boas práticas clínicas	Todos	ICH E6(R2)
3579	ICH Q3C (R6) Residual solvents	2021	2018	S	Registro	Qualidade	Todos	ICH Q3C (R6)
3586	Monitoring of COVID-19 medicines	NA	NA	S	Pós-Registro	Renovação de Registro	Todos	NA
3587	Post-authorisation measures: questions and answers	NA	NA	S	Pós-Registro	Variações	Todos	NA
3602	ICH M4 Common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD	2021	2004	S	Registro	Registro	Todos incluindo produtos derivados de biotecnologia	ICH M4
3609	Risk management plans (RMP) in post-authorisation phase: questions and answers	2022	2009	S	Pós-Registro	Plano de minimização de risco	Todos	NA
3610	Post-authorisation efficacy studies: questions and answers	2022	2009	S	Pós-Registro	Eficácia	Todos	NA
3621	Core summary of product characteristics for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)	2021	2005	S	Registro	Caracterização	Imunoglobulina humana para administração intravenosa	EMA/CHMP/BWP/94038/2007 Rev. 6
3628	Good clinical practice	NA	NA	NA	Pré-Registro	Boas práticas clínicas	Todos	NA

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatórias	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
----	--------	---------------------	-------------------	---------	---------------------	--------------------	----------------------	---------------------------

3632	ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals - step 5	2020	1993	S	Pré-registro	Segurança	Todos	ICH S5(R3)
3633	Quality of medicines questions and answers: Part 2	NA	NA	NA	Registro	Qualidade	Todos	NA
3638	Sampling and testing	NA	NA	NA	Pós-Registro	Farmacovigilância	Todos	NA
3643	Overview of the current regulatory testing requirements for medicinal products for human use and opportunities for implementation of the 3Rs	2018	2016	S	Pré-registro	Qualidade	Todos	EMA/CHMP/CVMP/3Rs/742466/2015
3644	Quality aspects included in the product information for vaccines for human use	2018	2003	S	Registro	Qualidade	Vacinas	EMA/CHMP/BWP/133540/2017
3650	Post-authorisation	NA	NA	NA	Pós-Registro	Todos	Todos	NA
3651	ICH S9 Non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals	2013	2013	S	Registro	Qualidade	Nanomedicamentos e medicamentos biológicos para cancer	ICH S9
3665	Manufacture of the finished dosage form (human)	2017	1996	S	Registro	Produção	Todos	EMA/CHMP/QWP/245074/2015
3668	Environmental risk assessment of medicinal products for human use	2006	2006	S	Registro	Segurança	Todos	EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 21*
3670	Influenza vaccines – submission and procedural requirements	2017	2004	S	Registro	Caracterização	Vacinas para Influenza	EMA/56793/2014 Rev. 1
3673	Questions and answers on bovine spongiform encephalopathies (BSE) and vaccines	2018	2001	S	Registro	Segurança	Vacinas	EMA/CHMP/BWP/192228/2017
3690	Influenza vaccines - non-clinical and clinical module	2017	2003	S	Registro	Segurança	Vacinas para Influenza	EMA/CHMP/VWP/457259/2014
3702	Stability testing for applications for variations to marketing authorisation	2014	2004	S	Pós-registro	Variações	Todos	EMA/CHMP/CVMP/QWP/441071/2011-Rev.2
3708	Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products	2015	2001	S - Em atualização	Registro	Segurança	Produtos derivados de fator IX	EMA/CHMP/BWP/144552/2009 Rev. 1, Corr. 1

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatórias	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
3710	Pharmacovigilance: Regulatory and procedural guidance	NA	NA	S	Pós-registro	Farmacovigilância	Todos	NA
3720	Surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products	2013	2013	S	Registro	Qualidade e Eficácia	Nanomedicamento	EMA/325027/2013
3735	New variations regulation: Regulatory and procedural guidance	NA	NA	S	Pós-Registro	Variações	Todos	NA
3737	Plasma Master File (PMF) background documents	NA	NA	S	Registro	Qualidade	Medicamentos derivados de sangue	NA
3738	Quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines	2010	2007	S	Registro	Qualidade e Segurança	Vacinas com vetores virais recombinantes vivos	EMA/CHMP/WP/141697/2009
3739	Pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems (non-polymeric surfactants)	2012	2010	S	Pré-registro	Desenvolvimento	Nanomedicamento	EMA/CHMP/QWP/799402/2011
3741	Quality aspects on the isolation of candidate influenza vaccine viruses in cell culture	2011	2011	N	Registro	Qualidade	Vacinas para Influenza	EMA/CHMP/BWP/368186/2011
3743	ICH Considerations: oncolytic viruses	2009	2009	S	Registro	Segurança	Produtos com vírus oncolíticos	EMA/CHMP/ICH/607698/2008
3745	Non-clinical development	NA	NA	NA	Pré-Registro	Desenvolvimento	Todos	NA
3748	Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins	2017	2007	S	Registro	Segurança	Proteínas derivadas de biotecnologia	EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1
3749	Vaccines Working Party documents	NA	NA	NA	Todos	Todos	Vacinas	NA
3752	ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development	2014	2009	S	Registro	Qualidade e Desenvolvimento	Todos	ICH Q8 (R2)
3753	Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues	2007	2003	S	Pós-registro	Variações	Produtos derivados de biotecnologia	EMA/CHMP/BMWP/101695/2006
3762	Clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins	2007	2007	S	Pré-Registro	Segurança	Proteínas terapêuticas	CHMP/EWP/89249/2004
3764	Dossier structure and content for pandemic-influenza-vaccine marketing-authorisation application	2008	2008	N	Registro	Qualidade	Vacinas para Influenza	EMA/CPMP/VEG/4717/2003- Rev.1

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatório	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
3767	Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors	2010	2009	S	Registro	Qualidade e Eficácia	Vetores adeno-virais recombinantes	EMA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1
3787	ICH Q5B Analysis of the expression construct in cell lines used for production of rDNA-derived protein products	1996	1994	S	Registro	Segurança	Proteínas derivadas de rDNA	ICH Q5B
3789	ICH S6 (R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals	2011	1997	S	Registro	Segurança	Medicamentos derivados de biotecnologia	ICH S6 (R1)
3790	Testing for simian virus 40 (SV40) in polio virus vaccines	2002	2002	S	Registro	Segurança	Vacina de poliomelite	EMA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1
3794	Explanatory note on the withdrawal of the note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines	2014	2014	S	Registro	Qualidade	Vacinas para Influenza	EMA/CHMP/VWP/40560/2014
3796	Plasma Master File (PMF) procedural guidelines	NA	NA	NA	Registro	Qualidade	Medicamentos derivados de sangue	NA
3798	Clinical evaluation of new vaccines	2018*	2006	S - Em atualização	Registro	Ensaio Clínicos	Vacinas novas	EMA/CHMP/VWP/164653/2005
3805	Non-clinical assessment of the carcinogenic potential of human insulin analogues	2001	2001	S	Registro	Segurança	Análogos de insulina	EMA/CHMP/VWP/164653/2005
3811	ICH Q5A (R1) Quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin	1997	1997	S	Registro	Qualidade	Produtos biotecnológicos	ICH Q5A (R1)
3815	Requirements for vaccine antigen master file certification	2005	2005	S	Registro	Qualidade e Segurança	Vacinas	EMA/CPMP/4548/03/Final/Rev. 1
3819	Non-clinical local tolerance testing of medicinal products	2015	2001	S	Registro	Qualidade	Todos	EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1*
3828	ICH S3A Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies	1994	1994	S	Registro	Segurança	Todos	ICH S3A
3829	ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients	2000	2000	S	Pré-Registro	Boas práticas de produção	Todos	ICH Q7
3830	ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals	2000	2000	S	Registro	Segurança	Todos	ICH S7A
3831	Specifications and control tests on the finished product	1991	1991	S	Registro	Qualidade	Todos	Directive 75/318/EEC as amended

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatórias	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
3842	Non-clinical development of fixed combinations of medicinal products	2008	2008	S	Registro	Segurança	Combinação de medicamentos	EMA/CHMP/SWP/258498/2005
3847	Evaluation of bovine spongiform encephalopathies (BSE) - risk via the use of materials of bovine origin in or during the manufacture of vaccines	2001	2001	S	Registro	Segurança	Vacinas	EMA/92858/2015
3848	ICH S1A Need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals	1996	1996	S	Registro	Qualidade e Segurança	Todos	ICH S1A
4322	Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for human use (PDF/72.11 KB)	2006	2006	S	Registro	Todos	Nanotecnologias	EMA/CHMP/79769/2006
4325	News: Comments invited on draft reflection paper on data requirements for iron-based nanocolloidal products developed with reference to an innovator medicine	2013	NA	NA	NA	NA	Nanotecnologias	NA
4363	Annual activity report 2014 (PDF/728.39 KB)	2014	NA	NA	NA	NA	Nanomedicamento	EMA/92858/2015
4378	Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or population-specific considerations II: Biological medicinal products with tracked changes (PDF/272.98 KB)	2015	2015	S	Pós-Registro	Farmacovigilância	Produtos biológicos	EMA/168402/2014
4388	The European Medicines Agency road map to 2010: Preparing the ground for the future (PDF/487.87 KB)	2010	NA	NA	NA	NA	Nanotecnologias	EMA/H/34163/03/Final
4394	Work programme for the European Medicines Agency 2008 (PDF/521.24 KB)	2008	NA	NA	NA	NA	Nanomedicamento	EMA/MB/487174/2007
4395	Final programming document 2021-2023 (PDF/2.09 MB)	2021	NA	NA	NA	NA	Nanotecnologias	EMA/53919/2021
M001	Implications of coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials - Scientific guideline	2020	2020	S	Pré-Registro	Boas práticas clínicas	Todos	EMA/158330/2020 Rev. 1
M002	Guidance on remote GCP inspections during the COVID19 pandemic	2020	2020	S	Pré-Registro	Boas práticas clínicas	Todos	EMA/INS/GCP/162006/2020
M003	Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19	2020	2022	S	Pós-Registro	Farmacovigilância	Produtos para tratamento ou prevenção de Covid-19	EMA/174312/2020
M004	EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines	2020	2022	S	Todas	Todas	Produtos para tratamento ou prevenção de Covid-19	EMA/213341/2020 Rev.4
M005	EMA considerations on COVID-19 vaccine approval	2020	2020	S	Registro	Todas	Vacinas para Covid-19	EMA/592928/2020
M006	Questions and answers on labelling flexibilities for COVID19 vaccines	2022	2022	S	Registro	Rotulagem	Vacinas para Covid-19	EMA/726359/2022 rev.4
M007	Reflection paper on the regulatory requirements for vaccines intended to provide protection against variant strain(s) of SARS-CoV-2	2021	2021	S	Pós-Registro	Variações	Vacinas para Covid-19	EMA/117973/2021

ID	Título	Primeira publicação	Última publicação	Vigente	Etapas Regulatórias	Escopo Regulatório	Categoria de Produto	Identificação Regulatória
----	--------	---------------------	-------------------	---------	---------------------	--------------------	----------------------	---------------------------

M008	Procedural guidance for variant strain(s) update to vaccines intended for protection against Human coronavirus	2021	2022	S	Pós-Registro	Variações	Vacinas para Covid-19	EMA/175959/2021 Rev.2
M009	Consideration on core requirements for PSURs of COVID19 vaccines	2021	2021	S	Pós-Registro	Farmacovigilância	Vacinas para Covid-19	EMA/362988/2021
M010	Consideration on core requirements for RMPs of COVID19 vaccines	2022	2022	S	Pós-Registro	Plano de minimização de risco	Vacinas para Covid-19	EMA/PRAC/709308/2022
M011	Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines	2020	2020	S	Pós-Registro	Farmacovigilância	Vacinas para Covid-19	EMA/333964/2020

8.2. Apêndice 2 – Tabela de Extração de Resultados ANVISA

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
1	Biológicos	NA	2020	NA	Biológicos	Todos	Todos	
2	Registro de biológicos	NA	2020	NA	Biológicos	Registro	Todos	
5	Renovação de registro de biológicos	NA	2020	NA	Biológicos	Pós-Registro	Renovação de registro	
7	E a troca entre medicamentos biológicos?	NA	2017	NA	Biológicos	Registro	Comparabilidade de	
8	Nota de Esclarecimento nº 02_2018-GPBIO-GGMED-ANVISA	NE 02/2018	2020	2018	Biológicos	Registro e Pós-Registro	Todos	
13	Publicado guia para transporte de produtos biológicos administrativos exigidos pela legislação.	Guia 02/2017 (V2)	2021	2017	Biológicos	Registro	Transporte	
14	Orientações sobre procedimentos de análise de produtos biológicos produtos biológicos.	OS 45/2018	2018	2018	Biológicos	Registro e Pós-Registro	Todos	
15	Anvisa publica perguntas e respostas sobre produtos biológicos	P&R - RDC 412/2020/P&R - RDC 413/2020	2021	2021	Biológicos	Pós-Registro	NA	
16	Voto nº 27_2019_SEI_DIRE2_SEI_25351.250363_2017_96	Voto 27/2019	2019	2019	Biológicos de Menor Complexidade	Registro	NA	
20	Perguntas e Respostas - Documentos para análise de estudos farmacocinéticos comparativos de produtos biológicos	P&R - Documentos para análise de estudos farmacocinéticos comparativos de produtos biológicos 2019	2020	2019	Biológicos	Registro	Comparabilidade de	
22	25351.250363_2017-96 Registro de produtos biológicos de menor complexidade.	AIR - Biológicos de Menor Complexidade	2021	2017	Biológicos de Menor Complexidade	Registro	NA	
24	Item 2.3.5 a 2.3.7_Voto 65.2019_DIRE2_SEI_25351.903905_2018_11	Voto 65/2019	2019	2019	Biológicos	Pós-Registro	Todos	
26	Produtos biológicos: publicados atos normativos	NA	2020	2019	Biológicos	NA	NA	
39	Perguntas e respostas	P&R - RDC 09/2015	2020	2020	Todos	Pré-Registro	Estudos Clínicos	
44	Alteração pós-registro de biológicos	NA	2020	2015	Biológicos	Pós-Registro	Todos	

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
47	Item 2.4.2 2.4.3.Voto144.2020.DIRE2.pdf19/01/2021	Voto 144/2020	2020	2020	Biológicos	Pós-Registro	Alterações Pós-Registro	
52	Nota de esclarecimento 003 de 2014 - Medicamentos Biológicos	NE 003/2014	2021	2014	Biológicos	Registro	Comparabilidade	
53	Perguntas e Respostas – RDC nº 412/2020 sobre a estabilidade de produtos biológicos.	NE 003/2014	2020	2020	Biológicos	Registro e Pós-Registro	Qualidade	
55	Nota de esclarecimento 004 de 2017 - Medicamentos Biológicos	NE 004/2017	2020	2017	Biológicos	Registro e Pós-Registro	CTD	
62	Voto nº 21.2020 - SEI 25351.909156 2020 51.pdf	Voto 21/2020	2021	2020	Produtos para COVID-19	NA	NA	COVID-19
66	Publicados critérios de validação de métodos analíticos	NA	2017	2017	Todos	Registro	Qualidade	
72	Nota de esclarecimento 001 de 2015 - Medicamentos Biológicos	NE 001/2015	2015	2015	Biológicos	Pós-Registro	Alterações Pós-Registro	
78	Nota de esclarecimento 001 de 2016 - Medicamentos Biológicos	NE 001/2016	2016	2016	Biológicos	Pós-Registro	Alterações Pós-Registro	
79	Nota de esclarecimento 002 de 2012 - Medicamentos Biológicos.	NE 002/2012	2012	2012	Biológicos	Pós-Registro	Alterações Pós-Registro	
80	Item 2.4.1.Voto143.2020.DIRE2	Voto 143/2020	2020	2020	Biológicos	Pós-Registro	Qualidade	
82	138json-file-1.pdf11/09/2020	RDC 348/2020	2021	2020	Produtos para COVID-19	Registro e Pós-Registro	Todos	COVID-19
91	Orientação para instrução de petições de alterações pós-registro de produtos biológicos no formato CTD	NA	2021	2021	Biológicos	Pós-Registro	Alterações Pós-Registro	
93	25351.903905 2018-11 - Processo de revisão das RDCs nº 49 2011 e nº 50 2011.pdf10/03/2021	AIR - Revisão RDC 49/2011 & 50/2011	2021	2018	Biológicos	Registro e Pós-Registro	Qualidade	
95	Nota de esclarecimento 001 de 2017 - Medicamentos Biológicos.pdf	NE 001/2017	2017	2017	Biológicos	Pós-Registro	Alterações Pós-Registro	
102	Nota de esclarecimento 001 de 2012 - medicamentos biológicos.pdf17/11/2020	NE 001/2012	2020	2012	Hemoderivados	Pós-Registro	Alterações Pós-Registro	
104	Revisada nota sobre troca de produtos biológicos	NA	2018	2017	Biológicos	NA	Comparabilidade	
110	867json-file-1.pdf11/09/2020	Relatório GGMed - 2020	2019	2020	Todos	NA	NA	

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
117	Nota de esclarecimento 02 de 2014 - Medicamentos Biológicos.pdf17/11/2020	NE 002/2014	2020	2014	Biológicos	Pós-Registro	Alterações Pós-Registro	
119	2803json-file-1.pdf08/09/2020	RDC 55/2010	2020	2010	Biológicos	Registro	Todos	
126	Perguntas e respostas - Validação de Ensaio de Ligação para Estudos de Bioequivalência e Comparabilidade Farmacocinética	P&R - Estudos de Bioequivalência e Comparabilidade	2020	2017	Biológicos	Registro	Comparabilidade	
130	Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos	NA	2020	2011	Biológicos	Registro	Comparabilidade	
135	Orientação de Serviço nº 45, de 16 de fevereiro de 2018	OS 45/2018	2020	2020	Biológicos	Registro e Pós-Registro	Todos	
145	Relatório de Atividades COPEC 2019	Relatório COPEC - 2019	2019	2019	Todos	NA	NA	
185	Manual de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaio Clínico – Produtos Biológicos - 3ª Edição	P&R - RDC 219/2018	2020	2018	Biológicos	Pré-Registro	Estudos Clínicos	
196	Orientações para submissão de documentação de vacinas para Covid-1929/09/2020	NT 78/2020	2020	2020	Vacinas para COVID-19	Registro	Todos	COVID-19
203	Nota de Esclarecimento 002/2015 - Estudos Farmacocinéticos Comparativos de Produtos Biológicos (31/08/2015)	NE 002/2015	2015	2015	Biológicos	Registro	Comparabilidade	
220	Nota de esclarecimento 001 de 2013 - Medicamentos Biológicos.pdf17/11/2020	NE 001/2013	2013	2013	Vacinas para Influenza	Pós-Registro	Alterações Pós-Registro	
280	Item 2.1.2 e 2.4.2 Voto 210.2020.DIRE2.pdf19/01/2021	Voto 210/2013	2021	2020	Vacinas para COVID-19	Pós-Registro	Submissão Contínua	COVID-19
327	Perguntas e Respostas – RDC nº 413/2020 e IN nº 65/202002/02/2021	P&R - RDC 413/2020	2020	2020	Biológicos	Pós-Registro	Qualidade	
328	688json-file-1.pdf11/09/2020	NT 19/2020	2020	2020	Produtos derivados de plasma	Registro	Segurança	

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
374	25351.447401_2016-40 - Tratamento de Doenças Raras	AIR - Regulamentação para Doenças Raras	2021	2016	Medicamentos para Doenças Raras	Registro	Todos	
393	Desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos	Guia 03/2015	2021	2015	Medicamentos Oncológicos	Pré-Registro	Estudos Clínicos	
457	Pesquisa clínica: publicada Orientação de Serviço 12/08/2019 - O documento detalha os procedimentos de análise de petições de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento.	OS 69/2019	2019	2019	Todos	Pré-Registro	Estudos Clínicos	
464	Agência fixa novos critérios para estudos bioanalíticos	RDC 27/2012	2015	2012	Todos	Registro	Qualidade	
529	Notas técnicas	NTs	2020	NA	Todos	NA	NA	
554	Voto 52.2019 DIRE2 SEI 25351.644483 2014 80.pdf18/01/2021	Voto 52/2019	2021	2019	Todos	Pós-Registro	Renovação de registro	
556	Voto 15.2019 DIRE4 SEI 25351.901403 2019 37.pdf18/01/2021	Voto 15/2019	2021	2019	Biológicos	Registro	Qualidade	
569	Informe - Vigência do guia ICH E6(R2)04/12/2020	Adendo a ICH E6 (R2)	2020	2019	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas Clínicas	
613	2831json-file-1.pdf08/09/2020	RDC 151/2017	2020	2017	Vacinas para Influenza	Registro	Composição	
616	Atualizada RDC para registro de medicamentos alergênicos 07/12/2017 - Novo regulamento irá modernizar regras de registro de vacinas para o tratamento de alergias e kits para o diagnóstico de alergias.	RDC 233/2005	2017	2005	Produtos Alergênicos	Registro e Pós-Registro	Todos	
619	25351.117086_2017-31 - Revisão da Resolução - RDC nº 31_2014.pdf10/03/2021	AIR - Revisão RDC 31/2014	2021	2014	Todos sujeitos a pedido de registro simplificado	Registro	Todos	

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
694	Soro contra picada de animais ganha regra específica16/11/2017 - Nova regulamentação da Anvisa define regras específicas para soros hiperimunes, utilizados para tratar mordidas e picadas de animais e insetos.	RDC 187/2017	2017	2017	Soros Hiperimunes	Registro	Qualidade e Segurança	
778	Manual para boas práticas para medicamentos anexos		2020	2018				
832	Nota Técnica nº 118 201611/11/2020 - Esclarecimentos sobre estudos farmacocinéticos comparativos de Produtos Biológicos.	NT 118/2016	2020	2020	Biológicos	Registro	Comparabilidade	
842	1822json-file-1.pdf08/09/2020	CP 653/2019	2020	2019	Medicamentos incluindo biológicos	Pré-Registro	Boas Práticas de Fabricação	
843	Nota Técnica orienta a condução de ensaios clínicos23/04/2020 - Foi publicada nesta quarta-feira (22/4) a Nota Técnica 14/2020, que reúne orientações sobre a condução de ensaios clínicos diante da pandemia do novo coronavírus.	NT 14/2020	2020	2020	Todos	Pré-Registro	Estudos Clínicos	
849	Publicadas novas normas para pesquisa clínica	RDC 09/2015	2015	2015	Todos	Pré-Registro	Estudos Clínicos	
863	25351.348072_2013-93- Registro e alterações pós-registro de produtos alergênicos industrializados	Proposta de Revisão - RDC 233/05	2013	2012	Produtos Alergênicos	Registro e Pós-Registro	Todos	
915	Notas técnicas11/12/2020	NTs	2020	NA	Todos	NA	NA	
1029	Reunião debate revisão do marco de BPF de medicamentos15/05/2019 - Após a Diretoria Colegiada aprovar proposta de iniciativa regulatória, diálogo setorial debate a revisão do marco de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.	NA	2019	2010	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas de Fabricação	

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
1032	Saiba mais sobre o desenvolvimento de novos medicamentos 15/08/2018 - Para realizar estudos, empresas devem cumprir critérios estabelecidos pela Anvisa. Autorização para o início da pesquisa pode ser concedida em até 90 dias.	Sobre a RDC 09/2015	2018	2018	Todos	Pré-Registro	Estudos Clínicos	
1038	Nota técnica nº 01/202127/05/2021 - Estabelece procedimento específico para as notificações de eventos adversos graves e inesperados ocorridos nos ensaios clínicos no país com candidatas a vacina para Covid-19.	NT 01/2021	2021	2021	Vacinas para COVID-19	Pré-Registro	Estudos Clínicos	
1040	Atualizado guia de uso emergencial de vacinas: confira 26/03/2021 - Alterações tratam de aspectos referentes à submissão do pedido, documentação requerida e prazos de análise.	Guia 42/2020	2021	2020	Vacinas para COVID-19	Registro	Todos	COVID-19
1057	1560json-file-1.pdf28/09/2020	ICH Q11	2020	2012	Produtos Químicos e Biológicos	Pré-Registro	Boas Práticas de Fabricação	
1069	MinutaRDC_item2.4.3_ROP09_Bulas.pdf17/05/2021	Minuta RDC - Rotulagem para produtos de uso hospitalar	2021	2021	Produtos para Uso Hospitalar	Registro	Rotulagem	
1083	Perguntas e Respostas referentes à validação de métodos analíticos e à RDC 27 de 2012.pdf11/11/2020	P&R - RDC 27/2012	2020	2012	Todos	Registro	Qualidade	
1160	25351.754517_2011-56 - Registro de soros hiperimunes.pdf10/03/2021	Portaria 1.896/2011	2011	2011	Soros Hiperimunes	Registro	Todos	Caduco
1212	306json-file-1.pdf11/09/2020	NT 22/2020	2020	2020	Todos	Pré-Registro	Estudos Clínicos	COVID-19
1272	Nota Técnica GGMON e GGMED	NT 60/2020	2020	2020	Produtos derivados de tecidos humanos	Registro	Qualidade e Segurança	COVID-19
1330	Item 2.3.6 - Voto nº 43 - DIRE4 - SEI 25351.945379_2018_67.pdf18/01/2021	Voto 43/2019	2018	2019	Todos incluindo biológicos	Pré-Registro	Boas Práticas de Fabricação	

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
1365	Manual Para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos - 5ª edição	NA	2021	2021	Todos	Pós-Registro	Alteração de Registro	
1376	149json-file-1.pdf11/09/2020	NT 23/2020	2020	2020	Todos	Pré-Registro	Estudos Clínicos	COVID-19
1438	Notificação de Eventos Adversos	NA	2021	2021	Todos	Pós-Registro	Farmacovigilância	
1445	Manual para Submissão de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico - 3ª edição.pdf04/12/2020	NA	2020	2017	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas Clínicas	
1463	Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19	Guia 42/2020	2021	2020	Produtos para COVID-19	Registro	Todos	COVID-19
1479	Voto 31.2019 DIRE2	Voto 31/2019	2021	2019	Todos	Registro	Qualidade	
1485	3829json-file-1.pdf08/09/2020	RDC 194/2017	2020	2017	Produtos Alergênicos	Registro e Pós-Registro	Todos	
1548	OS 90/2020	OS 90/2020	2020	2020	Excipientes para Biológicos	Registro	Qualidade	
1565	25351.328191_2012-64 - Estudos de estabilidade de medicamentos	AIR - Revisão RE 01/2005	2021	2012	Todos	Registro	Qualidade	
1659	Manual para Notificação de Eventos Adversos e Monitoramento de Segurança em Ensaio Clínicos - 1ª Edição.pdf22/10/2020	NA	2020	2016	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas Clínicas	
1717	1558json-file-1.pdf28/09/2020	ICH Q9	2020	2005	Todos	Registro	Qualidade	
1800	8753json-file-1.pdf21/09/2020	Decreto 79.094/1977	2020	1977	Todos	Todos	NA	Caduco
1837	MinutaRDC_Item2.4.31_ROP10_21.pdf21/05/2021	Minuta RDC - Rotulagem	2021	2021	Produtos para Uso Hospitalar	Registro	Rotulagem	

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
1952	2550json-file-1.pdf08/09/2020	RDC 205/2017	2020	2017	Medicamentos para Doenças Raras	Pré-Registro	Todos	
2002	Nanotecnologia e toxicidade mobilizam pesquisadores, governo e indústria	NA	2015	2013	Produtos Nanotecnológicos para Saúde	NA	NA	
2008	RDC	RDC 517/2021	2021	2021	Medicamentos para Uso Hospitalar	Pré-Registro	Rotulagem	COVID-19
2014	Orientação de Serviço nº 88/202027/05/2021 - Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise dos documentos exigidos para submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e das alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.	OS 88/2020	2021	2020	Medicamentos Registrados por Comparabilidade	Pré-Registro	Boas Práticas Clínicas	
2100	Anexo comparação RDC 17-2010-Final	Comparação RDC 17/2010 & Guia PIC/S	2010	2010	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas Clínicas	
2102	Regulamentos	NA	2021	2020	Todos	Todos	Todos	
2103	Nota técnica nº 23/202027/05/2021 - Orientações aos patrocinadores, centros e investigadores envolvidos na condução de pesquisas clínicas autorizadas pela Anvisa e estudos de bioequivalência (BE), considerando as medidas de enfrentamento do novo coronavírus (substitui as NT 03/2020, NT 14/2020 e NT 22/2020).	NT 23/2020	2020	2021	Todos	Registro	Eficácia e Comparabilidade	
2229	Minuta RDC ROP_6_2021_2.4.2	Minuta RDC - Boas Práticas de Fabricação	2021	2021	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas de Fabricação	

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
2418	/anvisa/pt-br/acessoainformacao/acoeseprogramas/planejamento-estrategico/2020-2023/monitoramento-da-estrategia/copy2_of_RelatrioI JaneladeMonitoramento.pdf/view23/04/2021	I Janela de Monitoramento - 2020	2021	2021	Todos	NA	NA	
2501	Programa de Formação Aplicada - Regulação no Divã.pdf20/10/2020	A regulação de biotecnologias e nanotecnologias: cenários global e nacional	2020	2016	Produtos derivados de biotecnologia e nanotecnologia	NA	NA	
2513	/anvisa/pt-br/acessoainformacao/acoeseprogramas/planejamento-estrategico/2020-2023/monitoramento-da-estrategia/Relatrio3Monitoramento2020psCGE2portal.pdf/view04/01/2021	III Janela de Monitoramento - 2020	2020	2020	Todos	NA	NA	
2548	NOTA TÉCNICA nº 04-009 de 2014 – GGINP-SUINP-ANVISA.pdf22/10/2020	NT 04-009/2014	2020	2014	Heparinas	Pré-Registro	Boas Práticas de Fabricação	
2550	Perguntas e respostas Webinar RPBR - 17-06-2021.pdf17/06/2021	P&R - Webinar PRBR	2021	2021	Todos	Pós-Registro	Farmacovigilância	
2554	2304json-file-1.pdf08/09/2020	RDC 305/2002	2020	2002	Produtos derivados de tecidos ou fluidos de ruminantes	Registro	Segurança	
2617	1559json-file-1.pdf28/09/2020	ICH Q10	2020	2008	Todos	Registro	Qualidade	
2647	1725json-file-1.pdf08/09/2020	P&R - CP 653/2019	2020	2019	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas de Fabricação	
2723	Relatorio 2005-201027/10/2020	Relatório ANVISA - 2005-2010	2020	2005	Todos	NA	NA	
2728	Perguntas e Respostas RDC 406 e IN 63_2020(2).pdf18/12/2020	P&R - RDC 406/2020	2020	2020	Todos	Pós-Registro	Farmacovigilância	
2845	Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos - Versão 2	NA	2020	2013	Todos	Registro	Segurança e Eficácia	
2855	8756json-file-1.pdf21/09/2020	Lei 6.360/1976	2020	1976	Todos	Registro e Pós-Registro	Todos	

ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
2960	Relatório de Gestão da Anvisa - 2014.pdf27/10/2020	Relatório ANVISA - 2014	2020	2014	Todos	NA	NA	
2995	25351.905810_2019-13 Revisão RDC 55_2015 testes laboratoriais doadores.pdf10/03/2021	AIR - Revisão RDC 55/2010	2019	2019	Biológicos derivados de tecidos humanos	Registro	Qualidade e Segurança	
3028	Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância	NA	2020	2008	Todos	Pós-Registro	Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco	
3048	Guia para boas práticas de medicamentos	PE 009-14	2020	2018	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas de Fabricação	
3105	Relatório de Gestão 2016	Relatório ANVISA - 2016	2020	2016	Todos	NA	NA	
3198	Guia para elaboração do Plano de Farmacovigilância e do Plano de Minimização de Risco	Guia - RDC 04/2019 & IN 14/2009	2020	2020	Todos	Pós-Registro	Plano de Minimização de Risco	
3206	Documento das Américas - Boas Práticas Clínicas	NA	2020	2005	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas Clínicas	
3265	Guia de Boas Práticas Clínicas ICH E6(R2) - Traduzido para português, versão Anvisa de Novembro-2019	ICH E6(R2)	2019	2019	Todos	Pré-Registro	Boas Práticas Clínicas	
3294	Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos - documento completo	NA	2020	2020	Todos	Pós-Registro	Farmacovigilância	
4239	Agência avalia nanotecnologias para a saúde	NA	2015	2015	Produtos Nanotecnológicos para Saúde	NA	NA	
4240	Nanotecnologia e toxicidade mobilizam pesquisadores, governo e indústria	NA	2015	2015	Produtos Nanotecnológicos para Saúde	NA	NA	
4241	Instituído Comitê Interno de Nanotecnologia da Anvisa	Portaria 1.358/2014	2015	2014	Produtos Nanotecnológicos para Saúde	NA	NA	
4242	Nanotecnologia em debate na Anvisa	NA	2015	2015	Produtos Nanotecnológicos para Saúde	NA	NA	
4301	4570json-file-1.pdf08/09/2020	Relatório GGMed - 2016	2020	2016	Produtos Nanotecnológicos para Saúde	NA	NA	
A001	Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 750 de 06/09/2022	RDC 750/2022	2022	2022	Todos	Registro e Pós-Registro	Todas	
A002	Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 669 de 30/03/2022	RDC 669/2022	2022	2022	Produtos Biológicos	Registro e Pós-Registro	Todas	
A003	Guia nº 36 versão 2 de 26/01/2022	Guia 36/2022 v2.0	2022	2022	Produtos Biológicos	Pré-Registro	Boas Práticas Clínicas	

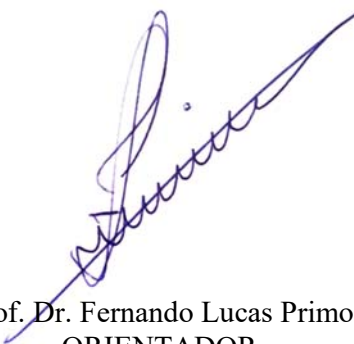
ID	Título	Identificação Regulatória	Ano Gov.br	Ano de Publicação	Categoria de Produto	Escopo Regulatório	Etapa Regulatória	Comentário
A003	Guia nº 35 versão 2 de 26/01/2022	Guia 35/2022 v2.0	2022	2022	Produtos Biológicos	Pré-Registro	Boas Práticas Clínicas	
A004	Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 568 de 29/09/2021	RDC 568/2021	2021	2021	Medicamentos e produtos biológicos para Covid-19	Pós-Registro	NA	Covid-19
A005	Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 433 de 05/11/2020	RDC 433/2020	2020	2020	Medicamentos e produtos biológicos	Pré-Registro	NA	Covid-19
A006	Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 718 de 01/07/2022	RDC 718/2022	2022	2022	Medicamentos probióticos	Registro e Pós-Registro	Todas	

9. ASSINATURAS

Araraquara, São Paulo, 18 de Maio de 2023.



Priscila Leone Nassur
MESTRANDA



Prof. Dr. Fernando Lucas Primo
ORIENTADOR