

## Biofármacos em regulação: os desafios no caminho para a aprovação

Isabella Villas Boas de Vargas, Centro Universitário Integrado, Brasil,  
[isa-bella062009@hotmail.com](mailto:isa-bella062009@hotmail.com)

Marinete Valério da Cunha, Centro Universitário Integrado, Brasil,  
[marinetvaleria@gmail.com](mailto:marinetvaleria@gmail.com)

Lucas de Alcântara Sica de Toledo, Universidade Católica Dom Bosco, Brasil,  
[lucastld@gmail.com](mailto:lucastld@gmail.com)

Amanda Gubert Alves dos Santos, Centro Universitário Integrado, Brasil,  
[amanda.gubert@grupointegrado.br](mailto:amanda.gubert@grupointegrado.br)

**Resumo:** Com o avanço das novas tecnologias, o setor biofarmacêutico tem se destacado no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, seguros e de qualidade, voltados especialmente para doenças sem terapias adequadas. Este artigo tem como objetivo discutir o processo de aprovação dos biofármacos, os desafios enfrentados em sua fabricação e a incorporação de inovações tecnológicas nesse cenário. Ao longo do tempo, o progresso nas pesquisas desses medicamentos e a adoção de novas tecnologias podem facilitar a superação desses desafios, ampliando o acesso a tratamentos adequados. A revisão da literatura foi realizada na base de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) utilizando a busca avançada com operadores booleanos AND e OR. Os descritores aplicados foram: ("Biofármaco"), ("Indústria farmacêutica"); ("Controle de qualidade"); ("Legislação"); ("Normas de garantia de qualidade"). A pesquisa foi refinada por meio de filtros como: texto completo, assunto principal (produtos biológicos), tipo de estudo (guias de prática clínica e avaliação de tecnologias de saúde), idioma (inglês e português), e artigos publicados entre 2014 e 2024. O estudo aborda a evolução regulatória e os avanços na produção de biofármacos, destacando a importância de inovações tecnológicas e da adoção de diretrizes rigorosas para garantir a segurança e eficácia desses medicamentos. A incorporação de novas abordagens, como a farmacovigilância, tem ajudado a melhorar o monitoramento de biofármacos e aumentar a eficácia no tratamento de pacientes.

**Palavras Chaves:** Biofármacos. Legislação. Indústria farmacêutica.

**Abstract:** With the advancement of new technologies, the biopharmaceutical sector has stood out in the development of more effective, safe, and high-quality treatments, particularly aimed at diseases lacking adequate therapies. This article aims to discuss the approval process for biopharmaceuticals, the challenges faced in their manufacturing, and the incorporation of technological innovations in this context. Over time, progress in research on these drugs and the adoption of new technologies may help overcome these challenges, expanding access to appropriate treatments. A narrative literature review was conducted using the BVS (Virtual Health Library) database with advanced search and Boolean operators AND and OR. The

descriptors used were: ("Biopharmaceutical") AND ("Pharmaceutical industry"); OR ("Quality control"); OR ("Legislation"); OR ("Quality assurance standards"). The research was refined using filters such as: full text, main subject (biological products), study type (clinical practice guidelines and health technology assessments), language (English and Portuguese), and articles published between 2014 and 2024. The study addresses the regulatory evolution and advancements in the production of biopharmaceuticals, highlighting the importance of technological innovations and the adoption of strict guidelines to ensure the safety and efficacy of these drugs. The incorporation of new approaches, such as pharmacovigilance, has helped improve the monitoring of biopharmaceuticals and increase treatment efficacy for patients.

**Keywords:** Biopharmaceutics. Legislation. Pharmaceutical industry.

## INTRODUÇÃO

Medicamentos biológicos são fármacos cujos princípios ativos que provêm de seres vivos, como bactérias, leveduras ou tecidos de animais (Tubić & Jungić, 2022). Eles oferecem alternativas terapêuticas inovadoras, muitas vezes diferentes das abordagens tradicionais de tratamento (Filho, 2019). Os biofármacos são grandes moléculas produzidas por sistemas celulares que empregam a tecnologia do DNA recombinante (Mysler et al., 2016) que podem atingir de 200 a 1.000 vezes o tamanho dos medicamentos de pequenas moléculas e possuem uma complexidade estrutural muito superior, com extrema sensibilidade em relação às condições de produção (Blandizzi et al., 2017).

Devido à complexidade dos medicamentos biológicos e de sua capacidade em interagir com a defesa imunológica e provocar reações que impactam a segurança e eficácia das substâncias, as exigências regulatórias são mais rigorosas, para garantir sua segurança e eficácia (Filho, 2019). Por exemplo, em setembro de 2021, a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou o documento 'Análise de risco e benefício para novos medicamentos e produtos biológicos: diretrizes para a indústria', que estabelece regulamentações específicas para garantir a qualidade, segurança e eficácia desses produtos (Mutanga et al., 2023). Além disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem se esforçado continuamente para atualizar suas diretrizes e aderir a essas regulamentações, levando em consideração as contribuições de cientistas brasileiros ao desenvolver recomendações regulatórias. Esse empenho visa garantir que a população tenha acesso a terapias seguras, eficazes e de alta qualidade (Fachel et al., 2024).

O sucesso dos medicamentos biológicos tem revolucionado o mercado farmacêutico (Blandizzi et al., 2017). As diretrizes formuladas pela FDA e pela ANVISA garantem o cumprimento dos requisitos farmacêuticos estabelecidos, fornecendo dados necessários que justificam a relação benefício-risco positivo desses fármacos. Para os órgãos reguladores, essa comparação é a base fundamental para a estruturação de um dossiê de avaliação de medicamentos (Cordailat-Simmons et al., 2020).

Assim, o presente artigo tem como objetivo descrever a evolução do processo regulatório, discutir os desafios enfrentados na produção dos biofármacos e revelar os avanços que contribuíram para a melhoria na produção e no processo regulatório.

## MÉTODO

Esta revisão da literatura foi realizada na base de dados online BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Para a estratégia de busca, utilizou-se a opção de busca avançada, com a combinação dos operadores booleanos AND e OR. Os descritores utilizados foram: (“Biofármaco”) AND (“Indústria farmacêutica”); OR (“Controle de qualidade”); OR (“Legislação”); OR (“Normas de garantia de qualidade”). A pesquisa foi refinada por meio de filtros como: texto completo, assunto principal (produtos biológicos), tipo de estudo (guias de prática clínica e avaliação de tecnologias de saúde), idioma (inglês e português), e artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024).

A análise foi conduzida por duas pesquisadoras entre os dias 24 e 27 de maio de 2024. Com a busca pelos descritores, foram recuperados 36.913 artigos, a partir da utilização dos filtros citados acima e da leitura de títulos, resumo e artigos na íntegra, foram selecionados 11 artigos considerados adequados, como pode ser observado na Figura 1.

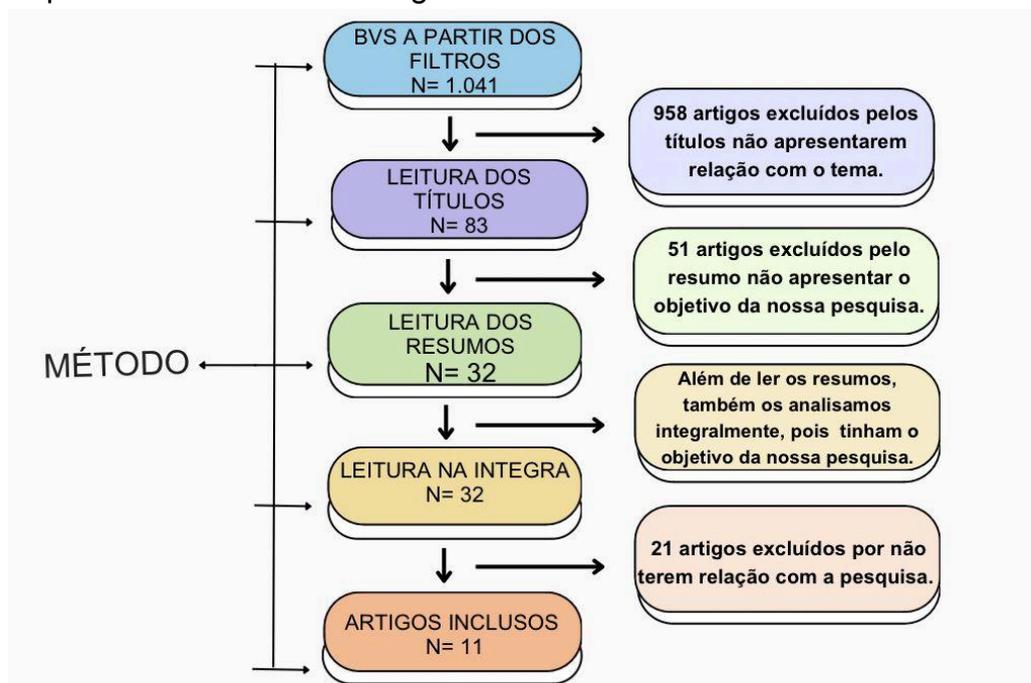


Figura 1. Fluxograma das etapas e processo de seleção de artigos para a revisão. BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

## REVISÃO DE LITERATURA

### A regulamentação dos medicamentos

Os medicamentos biológicos são grandes moléculas químicas, produzidas por células vivas e tecidos por meio da combinação de aminoácidos. Essas moléculas podem sofrer glicosilação, um processo em que açúcares se ligam a proteínas. Como a produção de biofármacos é altamente sensível e depende de condições específicas para garantir sua estabilidade, segurança e eficácia, o processo de fabricação torna-se tão importante quanto o produto final. Portanto, a qualidade do processo de produção é fundamental para assegurar que o medicamento atenda às características desejadas (Tubić & Jungić, 2022)

Para garantir um melhor controle da fabricação de biofármacos, foram criadas as primeiras portarias regulatórias: a Portaria nº 109, de 4 de novembro de 1993, e a Portaria nº 107, de 20 de setembro de 1994. Contudo, em 18 de março de 2002 foi criada a primeira Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) pela ANVISA, a RDC nº 80 de 18 de março de 2002, que estabeleceu diretrizes sobre a aprovação dos biofármacos no Brasil para sua comercialização. Entre os requisitos, estavam conter moléculas com atividade biológica conhecida e eficaz, cumprir com as exigências para ser classificado como biossimilar, realizar testes clínicos e apresentar comprovante de registro no país de fabricação, entre outros requisitos para ser considerado um produto biológico no Brasil (Brasil, 2002).

Em 2005, a RDC nº 80/2002, foi revogada e substituída pela RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. Entre as principais diferenças, a nova resolução adotou uma abordagem mais assertiva, exigindo estudos clínicos comparativos, em vez de testes de não inferioridade, para biossimilares. Além disso, para aprovação na ANVISA, tornou-se obrigatória a apresentação dos protocolos dos estudos clínicos de fases I, II e III. A RDC nº 315/2005, apesar de mais rigorosa, ainda não atendeu plenamente às expectativas quanto às especificações detalhadas para cada tipo de produto biológico, como os produzidos a partir de anticorpos monoclonais e alérgenos (Filho, 2019).

Posteriormente, foi publicada a RDC nº 55/2010 que apresentou as especificações para cada produto biológico, além de proibir a aceitação de qualquer fornecedor de matéria-prima e biofármacos, garantindo um controle de qualidade rigoroso para assegurar a excelência do produto final. Esta RDC também estabeleceu duas vias regulatórias para biossimilares. A primeira via, de desenvolvimento por comparabilidade, exige que o produto seja comparado

ao seu produto de referência desde o início da produção. Já a segunda via exige a comparabilidade apenas na fase III do ensaio clínico (Brasil, 2010).

Após o registro de um biofármaco na ANVISA, é necessária a implementação de um sistema de farmacovigilância para monitorar possíveis novos efeitos adversos, avaliar a necessidade de estudos adicionais e garantir que o benefício-risco continue favorável para que o medicamento permaneça em produção. Nesse contexto, foi estabelecida a RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011, que define os requisitos para a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação, além do cancelamento de registro de produtos biológicos (Brasil, 2011).

Para oferecer suporte técnico, foi formado em 2016 o Comitê Técnico Assessor de Terapias Avançadas, em conjunto com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que contribuem para as decisões da ANVISA, assegurando a qualidade, segurança e eficácia dos biofármacos. Além disso, nenhum biofármaco pode ser comercializado sem a licença da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), conforme estabelecido pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, e suas atualizações (Fachel et al., 2024).

Atualmente, no Brasil, existem três RDCs criadas pela ANVISA que regulamentam os medicamentos biológicos. A RDC nº 505, de 27 de maio de 2021 que estabelece os requisitos necessários para o registro de medicamentos biológicos. A RDC nº 506, também de 27 de maio de 2021, a qual descreve o processo regulatório para realizar ensaios clínicos com terapia avançada no Brasil. Por fim, a RDC nº 508, de 27 de maio de 2021, que ressalta as boas práticas de fabricação, complementadas pela Instrução Normativa nº 270, de 13 de dezembro de 2023. Para facilitar a aprovação das terapias avançadas e garantir o acesso dos pacientes, a ANVISA está em conformidade com as agências de regulamentação *European Medicines Agency* (EMA) e o FDA (Fachel et al., 2024).

A EMA foi a primeira agência reguladora a implementar uma via regulatória para os medicamentos biossimilares, que não se tratam de cópias idênticas ao biofármaco de referência, mas garantem a mesma qualidade, eficácia e segurança do medicamento já existente. Em 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aderiu à ideia e forneceu padrões globalmente seguidos, juntamente com a informação da intercambialidade entre medicamentos de terapia avançada que devem ser definidos pelas agências reguladoras (Filho, 2019).

Infelizmente, em alguns países, a aprovação de biossimilares é tratada de forma semelhante à dos medicamentos genéricos, sem a devida comprovação de qualidade, eficácia e segurança em relação aos biofármacos de referência. Isso ocorre devido à ausência de ensaios clínicos de comparabilidade, estudos limitados e falta de rigor no processo de aprovação. Por outro lado, em outros países, os biossimilares são aprovados com base em estudos completos e rigorosos, incluindo testes clínicos de comparabilidade, que asseguram que sua eficácia, segurança e qualidade sejam equivalentes aos medicamentos de referência, como é o caso do infliximabe (Mysler et al., 2016).

No Brasil, foi estabelecida a RDC nº 875, de 28 de maio de 2024, com o objetivo de complementar a RDC nº 55, de 2010, e a Instrução Normativa (IN) nº 289, de 20 de março de 2024. Essa nova regulamentação estabelece que a aprovação de um biossimilar deve ser baseada em testes clínicos de comparabilidade e no estudo ponte, que consiste em uma análise funcional e analítica que compara a estrutura e função do medicamento biológico já registrado pela ANVISA (produto biológico comparador ou de referência) com o produto biológico comparador adquirido em mercados internacionais, que possui locais de fabricação distintos do comparador aprovado pela ANVISA (Brasil, 2024).

## **Os desafios da regulamentação do medicamento**

Diferentemente dos produtos químicos, os biológicos são desenvolvidos dentro de células geneticamente modificadas, o que torna mais complicado produzir cópias exatas da substância ativa. Assim, o seu processo de desenvolvimento e fabricação é bastante complexo, sendo influenciado por vários fatores e variando de acordo com cada produto. Pequenas alterações no processo de produção podem resultar em variações consideráveis nos sistemas celulares utilizados, impactando a estrutura, a estabilidade e as características biológicas do produto final. Assim, a proteína que se busca obter será afetada pelas propriedades das células, pelas condições do ambiente e pelos nutrientes utilizados (Blandizzi et al., 2017).

Sendo assim, o processo regulatório exige atenção detalhada às características que influenciam a reprodutibilidade do lote, a eficácia do produto e a qualidade do medicamento. Durante a execução do processo, é necessário eliminar flutuações ou perturbações aleatórias por meio de sistemas de controle retroativo. O FDA orienta os desenvolvedores a criarem princípios e ferramentas baseadas em evidências científicas, promover a inovação na

# SIMPAR

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Núcleo de  
Empreendedorismo,  
Pesquisa e Extensão  
Integrado

Apoio



FUNDAÇÃO  
ARAUCÁRIA  
Apoio ao Desenvolvimento Científico  
e Tecnológico do Paraná

produção e apresentar uma abordagem para a implementação de regulamentações que integrem essa inovação, incluindo recursos para o monitoramento e controle automatizados de processos em tempo real. Um aspecto relacionado à qualidade é a avaliação da consistência, que se refere tanto ao princípio ativo quanto ao medicamento em si, sendo essencial para prever a diminuição da eficácia do produto durante o seu transporte ou armazenamento, englobando também as fases entre as diversas etapas de fabricação (Cordailat-Simmons et al., 2020).

Quanto ao transporte, a maioria dos produtos biológicos, líquidos ou liofilizados, requer temperatura controlada, entre 2°C e 8°C. Nos rótulos desses produtos, é comum encontrar a recomendação de que mudanças de temperatura fora da faixa especificada não são permitidas. Sendo que a maioria das soluções líquidas que foram acidentalmente congeladas não deve ser utilizada após o descongelamento. Um aspecto rigoroso da cadeia de frio envolve preparações líquidas que precisam ser mantidas em estado de ultracongelamento, frequentemente denominado de "cadeia ultracolada". Esse fenômeno ocorre quando o produto é suscetível a danos durante o processo de liofilização ou quando a cadeia de frio convencional, que varia entre 2°C e 8°C, não oferece a proteção necessária. Um exemplo de produto biológico que requer armazenamento em temperaturas entre -80°C e -60°C é a vacina contra o Ebola, chamada Ervebo, aprovada em 2019 (Yu et al., 2021).

Em relação a durabilidade, quando diversos materiais de crescimento ou acabamento são utilizados para as cepas individuais de uma mistura, a composição final da matriz pode ser alterada, o que pode afetar a viabilidade das cepas constituintes e, conseqüentemente, a durabilidade do produto. Sendo assim, a data de expiração é estabelecida com base nas informações sobre conservação, garantindo que a dosagem reconhecida como eficaz permaneça disponível durante todo o período de validade especificado (Cordailat-Simmons et al., 2020).

Um exemplo de produto biológico são os medicamentos elaborados através da tecnologia de DNA recombinante (rDNA) que faz uso de uma diversificada variedade de sistemas de expressão, que abrange desde organismos microscópicos e leveduras até linhagens celulares de mamíferos modificadas, células de insetos, plantas e, ainda, organismos geneticamente alterados e plantas integrais. A técnica de rDNA é utilizada na produção de proteínas biologicamente ativas que não existem na natureza, como os anticorpos monoclonais quiméricos, humanizados ou totalmente humanos (mAbs), bem

# SIMPAR

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Núcleo de  
Empreendedorismo,  
Pesquisa e Extensão  
Integrado

Apoio



FUNDAÇÃO  
ARAUCÁRIA  
Apoio ao Desenvolvimento Científico  
e Tecnológico do Paraná

como proteínas ligadas a anticorpos e outros fármacos biológicos criados, incluindo as proteínas de fusão. Devido a isso, a OMS elaborou vários documentos que servem como diretrizes sobre a qualidade, segurança e eficácia de produtos provenientes de rDNA (Knezevic & Griffiths, 2017).

Uma vez que todos os produtos biológicos possuem um potencial de causar reações imunogênicas, diversas diretrizes e regulamentos foram elaborados para ajudar os médicos a avaliar o risco de imunogenicidade indesejada (Blandizzi; Meroni; Lapadula, 2017). Dessa forma, a incerteza nas evidências é algo que não pode ser evitado ao tomar decisões regulatórias, no caso da FDA, há a aplicação de avaliação científica e discernimento para decidir se os benefícios de um medicamento compensam os riscos, avaliando também se são exigidas ações adicionais para reduzir essa incerteza (Mutanga et al., 2023). Assim, para obter a autorização para venda, todos os novos medicamentos devem provar que os benefícios superam os riscos. Para tanto, as informações referentes à qualidade, segurança e eficácia precisam ser apresentadas em um formato padronizado, conhecido como Documento Técnico Comum (CTD). As orientações do ICH orientam os desenvolvedores a compreenderem as exigências das agências regulatórias, fornecendo os dados exigidos junto com a justificativa que demonstre a relação favorável entre os benefícios e os riscos (Cordailat-Simmons et al., 2020).

Sob a perspectiva regulatória, a eficácia clínica é considerada comprovada apenas se (I) for validada por estudos independentes que atendam a padrões aceitáveis de qualidade (estudos com poder estatístico adequado, randomizados, cegos e controlados por placebo), (II) realizados com um produto específico que contenha uma ou mais substâncias ativas, fabricadas de forma reprodutível seguindo as Boas Práticas de Fabricação (GMP), (III) aplicados a uma população de pacientes bem definida, utilizando (IV) condições específicas de tratamento e dosagem e (V) com objetivos preliminares claramente estabelecidos e validados (Cordailat-Simmons et al., 2020).

## Os avanços

Para favorecer o processo regulatório, a FDA está aceitando relatos do mundo real nos pedidos de licença de novos biofármacos. Esses relatos são incorporados à farmacovigilância, juntamente com a documentação necessária, visando entender melhor a experiência dos pacientes com o medicamento. Essa abordagem ajuda a identificar novas interações medicamentosas, efeitos

# SIMPAR

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Núcleo de  
Empreendedorismo,  
Pesquisa e Extensão  
Integrado

Apoio



FUNDAÇÃO  
ARAUCÁRIA  
Apoio ao Desenvolvimento Científico  
e Tecnológico do Paraná

adversos, além de avaliar a eficácia, segurança e qualidade do fármaco, bem como o impacto na qualidade de vida dos pacientes (Purpura et al., 2022).

Em relação a fabricação de biofármacos, devido a sua alta complexidade, ela requer atualizações contínuas para acompanhar as novas tecnologias, facilitando a produção, transporte e armazenamento. Devido à instabilidade da cadeia de aminoácidos e das ligações químicas dos biofármacos, é crucial transportá-los e armazená-los em câmaras frias, mantendo uma temperatura constante para evitar degradação. No entanto, a construção e manutenção dessas câmaras, assim como o uso de caixas térmicas, geram custos significativos, especialmente em regionais de saúde que fazem a distribuição. Em 2012, o Inspetor Geral do Departamento de Saúde e Serviços Humanos propôs o “Programa de Vacinas para Crianças: Vulnerabilidades na Gestão de Vacinas”, que constatou várias vulnerabilidades no transporte de vacinas, como exposições a temperaturas incorretas por até 5 horas durante 2 semanas. Nenhum dos 45 fornecedores registrados conseguiu cumprir adequadamente as exigências de gestão das vacinas durante esse período. Atualmente, a câmara fria é uma realidade, mas, para o futuro, há três hipóteses para melhorar essa situação: tentar estabilizar o biofármaco com excipientes de engenharia de proteínas que suportam variações de temperatura; criar mecanismos de remoção e renovação, semelhante ao que as proteínas fazem em seus ambientes naturais; e, por fim, considerar a produção magistral dos medicamentos próximo ao leito do paciente ou no local de atendimento médico e/ou farmacêutico (Yu et al., 2021).

Por fim, a perspectiva de uma ferramenta criada através da informática tem conquistado um grande destaque aos olhos das indústrias farmacêuticas por eliminar diversos desafios enfrentados na fabricação dos biofármacos. Ela poderia ser utilizada na detecção da degradação na estrutura física e química do medicamento, para facilitar a escolha do alvo, prever toxicidade e as interações adversas antes dos ensaios clínicos, avaliação de risco de imunogenicidade, estabilidade nas interações proteicas, novos repertórios genéticos para novos biofármacos, entre outros benefícios (Khetan et al., 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo do tempo, o processo regulatório de biofármacos evoluiu significativamente, refletindo a necessidade de garantir a eficácia, qualidade e segurança desses medicamentos. Superar os obstáculos regulatórios apresenta desafios consideráveis, como a complexidade da produção e a

necessidade de condições rigorosas de armazenamento. No entanto, essas exigências são essenciais para garantir que medicamentos formulados a partir de células vivas e/ou tecidos sejam seguros para os pacientes. Com o avanço do conhecimento e das tecnologias, o setor biofarmacêutico continuará a enfrentar desafios regulatórios, mantendo como prioridade a eficácia e a segurança dos tratamentos.

## AGRADECIMENTOS

Nós queremos agradecer em especial à Professora Amanda Gubert por toda a orientação e dedicação em explicar o processo para a realização do nosso TCC, por moldar junto a nós para que o trabalho ficasse de excelência, sua orientação foi fundamental. Agradecemos por desde o início ter aceitado o desafio do nosso tema, mesmo sabendo que não estava dentro da sua área de profissão nos apoiou, se dedicou e buscou o conhecimento necessário para nos orientar. Acima de tudo, nós três queremos agradecer a Deus que como sempre lembramos nos deu nossos dons e por nos abençoar nesse processo. Ao Professor Lucas Toledo que como coorientador nos auxiliou nas ideias dando um seguimento para nos auxiliar no processo do TCC, passou toda a sua experiência e conhecimento na área da indústria farmacêutica.

## REFERÊNCIAS

BLANDIZZI, C.; MERONI, P. L.; LAPADULA, G. Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 5, p. 1026–1039, maio 2017.

**Brasil. RESOLUÇÃO-RDC Nº 80, DE 18 DE MARÇO DE 2002.** Regulamento técnico dos procedimentos de registros, de alterações e inclusões pós-registro e revalidação, dos produtos Biológicos. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0080\\_18\\_03\\_2002.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0080_18_03_2002.html) Acesso em: 16 out. 2024

**BRASIL. RDC No 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010.** Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC\\_55\\_2010\\_COMP.pdf](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_55_2010_COMP.pdf) Acesso em: 16 out. 2024

**Brasil. RESOLUÇÃO - RDC Nº 49, DE 20 DE SETEMBRO DE 2011.** Dispõe sobre a realização e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras

providências. Disponível em:  
[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0049\\_20\\_09\\_2011\\_r ep.html#:~:text=RESOLU%C3%87%C3%83O%20%2D%20RDC%20N%C2%BA%2049%2C%20DE.biolo%C3%B3gicos%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%Aancias](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0049_20_09_2011_r ep.html#:~:text=RESOLU%C3%87%C3%83O%20%2D%20RDC%20N%C2%BA%2049%2C%20DE.biolo%C3%B3gicos%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%Aancias) Acesso em: 16 out. 2024.

**Brasil. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA ANVISA Nº 875, DE 28 DE MAIO DE 2024 (Publicada no DOU nº 103, de 29 de maio de 2024).** Dispõe complementarmente sobre o registro de biossimilares por meio da via de desenvolvimento por comparabilidade. Disponível em:  
[https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6511806/RDC\\_875\\_2024\\_.pdf/dc748631-5245-4a22-be6d-0df49b9a46f2](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6511806/RDC_875_2024_.pdf/dc748631-5245-4a22-be6d-0df49b9a46f2) Acesso em: 16 out. 2024.

CORDAILLAT-SIMMONS, M.; ROUANET, A.; POT, B. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 9, p. 1397–1406, set. 2020.

FACHEL, F. N. S. et al. Regulatory Framework, Challenges, and Initial Strategic Planning for Advanced Therapy Products (PTAs) Development in Brazil. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 58, n. 1, p. 21–33, jan. 2024.

FERREIRA NETO, P. T. P.; NUNES, P. H. C.; VARGAS, M. A. Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00053519, 14 out. 2019.

KHETAN, R. et al. Current advances in biopharmaceutical informatics: guidelines, impact and challenges in the computational developability assessment of antibody therapeutics. **mAbs**, v. 14, n. 1, p. 2020082, 31 dez. 2022.

KNEZEVIC, I.; GRIFFITHS, E. WHO standards for biotherapeutics, including biosimilars: an example of the evaluation of complex biological products. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1407, n. 1, p. 5–16, nov. 2017.

MYSLER, E. et al. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. **Rheumatology International**, v. 36, n. 5, p. 613–625, 1 maio 2016.

MUTANGA, J. N. et al. A Retrospective Review of Center for Biologics Evaluation and Research Advisory Committee Meetings in the Context of the

# SIMPAR

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Núcleo de  
Empreendedorismo,  
Pesquisa e Extensão  
Integrado

Apoio



FUNDAÇÃO  
ARAUCÁRIA  
Apoio ao Desenvolvimento Científico  
e Tecnológico do Paraná

FDA's Benefit-Risk Framework. **The AAPS Journal**, v. 25, n. 1, p. 24, 9 fev. 2023.

PURPURA, C. A. et al. The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 111, n. 1, p. 135–144, jan. 2022.

TUBIĆ, B.; JUNGIĆ, S. Regulatory aspects of biological medicines in Bosnia and Herzegovina. **Biomolecules and Biomedicine**, v. 22, n. 4, p. 511–522, 29 jul. 2022.

YU, Y. B. et al. Grand Challenges in Pharmaceutical Research Series: Ridding the Cold Chain for Biologics. **Pharmaceutical Research**, v. 38, n. 1, p. 3, 8 fev. 2021.