

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**ANÁLISE COMPARATIVA DO PROCESSO DE PÓS-REGISTRO DE
MEDICAMENTOS SINTÉTICOS NO BRASIL E NA EUROPA**

Luana Holanda Rodrigues

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr Marco Antonio Stephano

São Paulo

2022

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	10
4. RESULTADOS	11
5. DISCUSSÃO	23
6. CONCLUSÃO	28
7. BIBLIOGRAFIA	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMC	<i>Chemistry, Manufacturing and Controls</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
EC	<i>Established Conditions</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
HMP	Histórico de Mudança do Produto
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
PACMP	<i>Post-Approval Change Management Protocol</i>
PATE	Parecer de Análise Técnica da Empresa
PGMP	Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
UE	<i>União Europeia</i>

RESUMO

RODRIGUES, L. H. **Análise comparativa do processo de pós-registro de medicamentos sintéticos no Brasil e na Europa**. 2022. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: Mudanças pós-registro; ANVISA; EMA; ICH.

INTRODUÇÃO: Mudanças pós-registro trazem benefícios aos pacientes, portanto devem ser implementadas no menor tempo possível (RAMNARINE et al., 2020). Os sistemas regulatórios em todo o mundo se desenvolvem em ritmos diferentes fazendo com que a regulamentação de mudanças pós-registro varie entre as diferentes autoridades com diferenças na classificação, requisitos de dados e prazos de implementação (DELLEPIANE et al., 2020). A falta de alinhamento internacional das normas de pós registro pode gerar problemas no fornecimento e na conformidade de medicamentos, gerando um ambiente regulatório internacional complexo o que dificulta a implementação de melhorias de produto e processo que podem beneficiar o consumidor final.

OBJETIVO: Considerando a grande influência de empresas europeias no Brasil, o presente trabalho de revisão de literatura visa a comparação do processo de pós-registro de medicamentos sintéticos no Brasil e na Europa a fim de identificar divergências e discuti-las à luz do guia ICH Q12.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foi realizada revisão na literatura científica e na legislação referente ao pós-registro de medicamentos na ANVISA, EMA/UE e ICH. Para a busca na literatura utilizou-se a base de dados PubMed e a busca na legislação foi realizada nos sites das próprias Agências reguladoras. Foram incluídos neste estudo artigos publicados nos últimos 20 anos (2002 a 2022) pertinentes a mudanças pós-registro de medicamentos que englobassem pelo menos uma das seguintes Agências Reguladoras: EMA/UE, ANVISA e/ou ICH. Da mesma forma foram incluídas normas vigentes no ano de 2022 dessas agências que faziam referência ao pós-registro de medicamentos. **RESULTADOS:** Verificou-se que tanto a Europa quanto o Brasil possuem regulamentações robustas referentes ao pós-registro de medicamentos sintéticos, entretanto existem divergências técnicas e administrativas. A falta de harmonização faz com que as empresas tenham que gerenciar várias variantes de produtos e várias versões de um processo de fabricação ao mesmo tempo. Essa complexidade gera um ambiente desfavorável à inovação e melhorias de processo, assim como problemas de escassez e fornecimento de medicamentos. **CONCLUSÃO:** A harmonização dos requisitos regulatórios tanto técnicos quanto administrativos por meio da adoção do guia ICH Q12 permitiria simplificação do processo de mudanças pós-registro de medicamentos por meio da adoção de uma abordagem baseada em risco. Com isso, a carga regulatória das empresas multinacionais seria reduzida, favorecendo a inovação e aumentando a eficiência de fabricação. Adicionalmente, no cenário do guia ICH Q12, a adoção de um sistema de gestão de qualidade robusto pela empresa é essencial, o que conseqüentemente aumenta a credibilidade da empresa junto ao profissional de saúde e ao paciente,

gerando maior confiança no fornecimento pela empresa de medicamentos eficazes, de alta qualidade, seguros e com menor risco de escassez de mercado.

1. INTRODUÇÃO

Conforme um produto farmacêutico se estabelece no mercado, novos conhecimentos sobre o produto e o processo são adquiridos e com isso surge a necessidade de mudanças para melhorar as operações diárias, os processos de fabricação e a estratégia de controle (RAMNARINE et al., 2020). Essas mudanças realizadas pelo fabricante de um produto farmacêutico após a aprovação do registro são conhecidas como mudanças pós-registro e são regulamentadas pelas Autoridades Regulatórias de todo o mundo como um dos mecanismos de monitoramento contínuo da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos (DELLEPIANE et al., 2020).

Um exemplo recente que ilustra como a aquisição de novos conhecimentos pode influenciar o pós-registro de medicamentos é o caso das N-nitrosaminas. Essa classe de compostos possui a ligação de um grupo nitroso ($-N=O$) a um grupo funcional amina ($>N-$). Alguns agentes dessa classe possuem propriedades mutagênicas, genotóxicas e potencialmente carcinogênicas, e, portanto, devem ser controlados a níveis considerados aceitáveis e seguros (ANVISA, 2021a).

Em 2018, fabricantes de insumos farmacêuticos ativos do grupo de medicamentos antagonistas dos receptores de angiotensina II, comumente denominados de “sartanas” emitiram alertas da possível presença de nitrosaminas nessa classe de medicamentos. Diante disso, agências regulatórias em todo o mundo têm promovido ações para proteger a saúde dos pacientes da exposição às nitrosaminas em medicamentos acima dos níveis considerados aceitáveis. No Brasil, por exemplo, a ANVISA emitiu uma série de normas para que os detentores de registro no país analisassem a potencial presença de nitrosaminas, e caso constatassem a presença acima dos limites permitidos deveriam protocolar na Agência petições de mudanças pós-registro aplicáveis a fim de mitigar o risco da presença de nitrosaminas (ANVISA, 2021a).

Mudanças pós-registro trazem benefícios aos pacientes, portanto devem ser implementadas no menor tempo possível (RAMNARINE et al., 2020). No entanto, considerando que os sistemas regulatórios em todo o mundo se desenvolvem e evoluem em ritmos diferentes, a regulamentação de mudanças pós-registro varia

entre as diferentes autoridades com diferenças na classificação, requisitos de dados e prazos de implementação (DELLEPIANE et al., 2020).

Dessa forma, dada a complexidade regulatória global, dependendo da alteração pós-registro, uma autorização regulatória pode ser necessária, o que pode levar anos para a implementação completa em todo o mundo, mesmo quando reduzem o risco do paciente, melhoram a conformidade ou aprimoram o processo de fabricação ou os métodos de teste (VINTHER; RAMNARINE, 2019). É possível constatar essa complexidade regulatória global pelo estudo de DELLEPIANE et al de 2020 que comparou os regulamentos e diretrizes de 33 países, em diferentes regiões, sobre os requisitos e procedimentos para o gerenciamento de mudanças pós-registro de vacinas, o que revelou uma variabilidade significativa e falta de previsibilidade de prazos para revisão e aprovação regulatória (DELLEPIANE et al., 2020).

Outro estudo interessante foi realizado pelo programa PDA's PAC iAM (em português, Mudança Pós-Aprovação: Inovação para Disponibilidade de Medicamentos) que levantou dados sobre a experiência do setor com mudanças pós registro no atual ambiente regulatório global. Nesse estudo foi confirmado que muitas organizações lidam com longos prazos de aprovação de mudanças, várias variantes de produtos para gerenciar, além de diversas submissões regulatórias globais. Essa complexidade conseqüentemente gera problemas de escassez e fornecimento de medicamentos, problemas de conformidade e, mais importante, resulta em organizações que renunciam à inovação e melhorias de processo (RAMNARINE et al., 2017a).

Em 2018, o estudo conduzido por ROTH et al. que avaliou documentos normativos globais que faziam referência às prioridades de fortalecimento do sistema regulatório global, identificou três desafios críticos que países de baixa e média renda geralmente enfrentam. Esses desafios incluíram a implementação de práticas regulatórias de valor agregado que melhor utilizem os recursos disponíveis, a falta de acesso oportuno a novos produtos médicos de qualidade, e dados limitados baseados em evidências para apoiar as ações regulatórias pós-

registro. Diante disso, foram propostas estratégias e recomendações das quais destacam-se:

- Avanço na adoção de modelos regulatórios de *reliance*¹ e de convergência regulatória².
- Desenvolvimento e implementação de sistemas de vigilância de qualidade pós-registro baseados em risco (ROTH et al., 2018).

Com o intuito de harmonizar os requisitos regulatórios, o International Council for Harmonisation (ICH) foi criado em 1990 por representantes das agências reguladoras e associações industriais da Europa, Japão e Estados Unidos. Desde então, o ICH atua no desenvolvimento de Diretrizes Internacionais sobre tópicos de Segurança, Qualidade e Eficácia e conta atualmente com 19 membros que englobam agências regulatórias e representantes da indústria (ICH, 2022a, 2022b).

Dentre os membros fundadores do ICH, pode-se citar a “European Medicines Agency” (EMA) que consiste em uma agência descentralizada da União Europeia (UE) responsável pela avaliação científica, supervisão e monitorização da segurança dos medicamentos na UE (EMA, 2018). Essa agência foi criada em 1995 para harmonizar o trabalho dos órgãos reguladores europeus de medicamentos existentes, portanto, desde sua criação o EMA visa a harmonização dos requisitos regulatórios para medicamentos (EMA, 2020).

Em 2016, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tornou-se membro observador do ICH, tornando-se oficialmente membro em 2018 e conquistando vaga no Comitê Gestor do ICH em 2019 (ANVISA, 2016a, 2018b, 2019). Desde então, a ANVISA vem se destacando no meio internacional e buscando a harmonização dos requisitos técnicos brasileiros aos padrões internacionais.

Em novembro de 2019, com o intuito de harmonizar o gerenciamento das mudanças pós-registro, o ICH adotou o guia ICH Q12 “*Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*” o qual segue

¹ *Reliance*: Ato pelo qual uma autoridade reguladora leva em consideração as decisões de instituições de outros países para apoiar suas próprias resoluções (ANVISA, 2021d) [9].

² Convergência regulatória: Implica no alinhamento dos processos regulatórios e requisitos técnicos entre os países (ROTH et al., 2018).

uma abordagem baseada na análise e no gerenciamento de risco (ICH, 2019). Entretanto, esse foi implementado apenas pelas Autoridades Regulatórias dos Estados Unidos e do Japão, estando atualmente em processo e implementação para os demais membros, dentre eles o EMA e a ANVISA (ICH, 2021).

Considerando que laboratórios de origem estrangeira representaram cerca de 44,78% das vendas em reais do mercado total farmacêutico no Brasil em 2020 (SINDUSFARMA, 2021) e que dentre as vinte maiores empresas farmacêuticas do varejo brasileiro em 2019, cinco eram empresas europeias (INTERFARMA, 2020), o alinhamento internacional dos requisitos regulatórios, e, conseqüentemente, do gerenciamento das mudanças pós-registro, é essencial para facilitar a manutenção e melhoria dos produtos farmacêuticos no mercado Brasileiro.

De acordo com as informações analíticas referentes ao ciclo de vida de análise de petições disponibilizadas no site da ANVISA verificadas em 01/02/2022, 1.744 petições de mudanças pós-registro aguardavam o início da análise da documentação pela ANVISA em dezembro de 2021 (Figura 1). Neste mesmo mês, o tempo médio total entre a realização do protocolo da mudança pós-registro e a finalização oficial do resultado da análise foi de 192 dias, tempo que ultrapassa 12 dias do prazo máximo de 180 dias para decisão final nos processos de alteração pós-registro de medicamento da categoria ordinária conforme definido pelo inciso II do § 2º do artigo 17-A da Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976 (Figura 2) (BRASIL, 1976; ANVISA, 2021b).

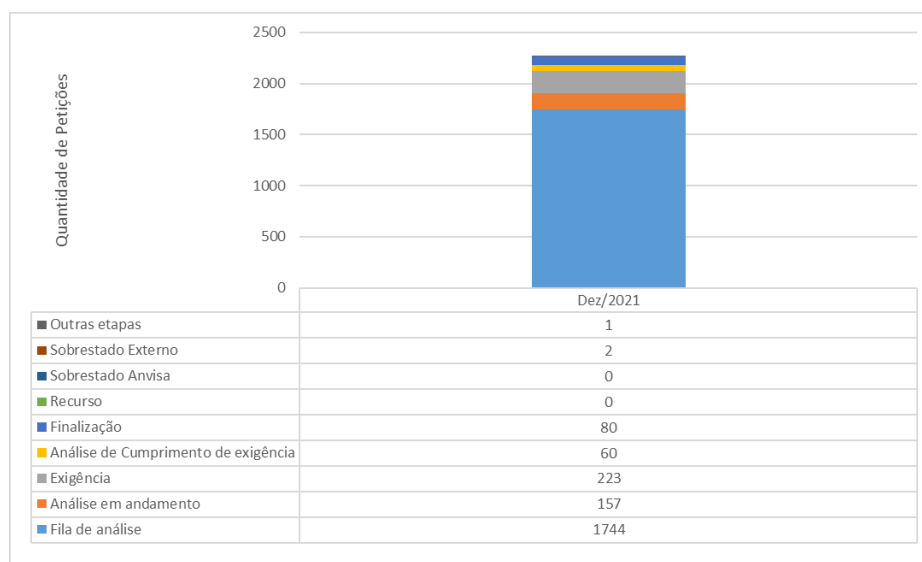


Figura 1 – Quantidade de petições de pós registro de medicamentos em Dezembro de 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/ciclo-de-vida-de-analise-de-peticoes>>. Acesso em 01/02/2022.

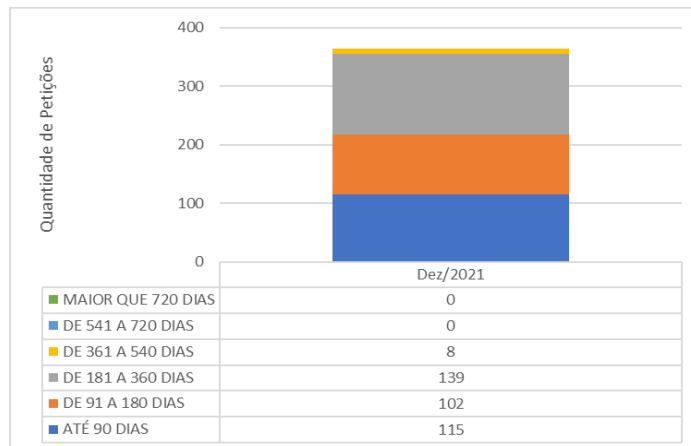


Figura 2 – Tempo de fila de petições de pós registro de medicamentos que entraram em análise em dezembro de 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/ciclo-de-vida-de-analise-de-peticoes>>. Acesso em 01/02/2022.

Diante do exposto, a falta de alinhamento internacional das normas de pós registro pode gerar problemas no fornecimento e na conformidade de medicamentos, gerando um ambiente regulatório internacional complexo o que dificulta a implementação de melhorias de produto e de processo que podem beneficiar o consumidor final. Com isso, o presente trabalho visa a comparação do processo de pós-registro de medicamentos sintéticos no Brasil e na Europa a fim de identificar divergências e discuti-las à luz do guia ICH Q12.

2. OBJETIVO(S)

O presente trabalho tem como objetivo a comparação entre as normas atuais de pós-registro de medicamentos sintéticos definidas pela ANVISA e pelo EMA. Para tanto, visa-se avaliar o processo administrativo, a classificação das mudanças pós-registro, prazos para aprovação e implementação, assim como o alinhamento destas agências aos guias internacionais. A partir desta avaliação, objetiva-se a realização de uma análise crítica do impacto do processo de pós-registro de

ambas as agências para o paciente, o profissional de saúde e para a indústria farmacêutica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Para a condução do presente trabalho, a metodologia utilizada foi a análise de artigos que relacionam os desafios regulatórios das mudanças pós-registro de medicamentos considerando as agências regulatórias ANVISA, EMA/UE e/ou ICH, assim como a legislação referente ao pós-registro de medicamentos sintéticos dessas agências. Para a busca dos artigos científicos utilizou-se a base de dados PubMed. As palavras-chave para pesquisa incluíram: “*post-approval changes*”, “*post-approval variations*”, “*post-register changes*”, “*post-register variations*”, “*post-marketing changes*”, “*post-marketing variations*”, “*mudanças pós registro*”.

Para a busca da legislação, foi realizada pesquisa nos sítios eletrônicos das próprias agências regulatórias (ANVISA, EMA/UE e ICH) com o intuito de avaliar as publicações e a legislação vigente. A legislação europeia foi verificada na base de normas relacionadas a medicamentos da Comissão Europeia chamada de EudraLex (COMISSÃO EUROPEIA, 2022a). Também foi verificado o sítio eletrônico do EMA na subseção “Post-authorisation” que pode ser encontrada pela seção “Human Regulatory”(EMA, 2022).

Para a ANVISA foi verificada a Biblioteca temática de medicamentos presente no sítio eletrônico da agência na subseção “Bibliotecas temáticas” presente na área de “Legislação” que pode ser acessada pelo menu a partir da seleção de “Assuntos” e da subseção “Regulamentação” (ANVISA, 2022a). No site do ICH foram verificados os guias de qualidade na seção ICH Guidelines (ICH, 2022c).

3.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo artigos publicados nos últimos 20 anos (2002 a 2022) pertinentes a mudanças pós-registro de medicamentos que englobem pelo menos uma das seguintes Agências Reguladoras: EMA/UE, ANVISA e/ou ICH. Da mesma forma foram incluídas normas vigentes no ano de 2022 dessas agências

que faziam referência ao pós-registro de medicamentos. O estudo se restringiu aos artigos e normas escritos em inglês e em português.

3.3. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão incluíram: artigos publicados anteriormente a 2002, normas obsoletadas até 2021, ensaios clínicos, artigos e normas que não incluíam medicamentos sintéticos e artigos que faziam referência a agências reguladoras não incluídas nesse estudo. Também foram excluídos artigos e normas não relacionados à finalidade deste trabalho.

3.4. Coleta e análise dos dados

Realizou-se pesquisa na base de dados PubMed a qual retornou 636 resultados. Dos 636 artigos, 38 foram selecionados por tratarem dos aspectos regulatórios das mudanças pós-registro de medicamentos sintéticos e 598 foram excluídos conforme os critérios de exclusão.

4. RESULTADOS

4.1 Cenário de Mudanças pós-registro na Europa

4.1.1 Cenário Regulatório Europeu

O sistema regulador europeu é complexo, contando com uma rede de cerca de 50 autoridades reguladoras dos 31 países do Espaço Econômico Europeu (28 Estados-Membros da União Europeia, Islândia, Listenstaine e Noruega), a Comissão Europeia e a EMA. Dessa forma, os estados membros ao trabalhar em cooperação na EMA e com a Comissão Europeia, compartilham o trabalho e garantem uma regulação eficiente e eficaz dos medicamentos em toda UE (UNIÃO EUROPEIA, 2016).

A Comissão Europeia é o órgão executivo da UE o qual toma as decisões sobre o rumo político e estratégico do bloco (COMISSÃO EUROPEIA, 2022b). Esse órgão é responsável por propor e aplicar legislação que esteja em conformidade com os objetivos dos Tratados da UE. Dessa forma, ela também atua diretamente na legislação de medicamentos da Europa (COMISSÃO EUROPEIA, 2022c).

A “European Medicines Agency” (EMA), que consiste em uma agência descentralizada da UE, é responsável pela avaliação científica, supervisão e monitorização da segurança dos medicamentos dentro do bloco, e foi fundada com o intuito de harmonizar o trabalho dos órgãos reguladores europeus de medicamentos existentes (EMA, 2018; ICH, 2022b).

Considerando esse cenário complexo no qual existe mais de uma figura reguladora, existem 3 vias para a regularização de medicamentos na UE:

- Procedimento centralizado: É o procedimento no qual o requerente apresenta apenas um pedido de autorização à EMA que conduz uma avaliação única e emite uma avaliação científica acompanhada de uma recomendação à Comissão Europeia para concessão ou não da autorização de introdução no mercado. A partir dessa recomendação, a Comissão Europeia pode conceder a autorização centralizada de introdução no mercado que é válida em todos os Estados-Membros da UE (PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA, 2004; UNIÃO EUROPEIA, 2016).
- Procedimento Descentralizado: É aplicado nos casos em que o medicamento não se enquadra nos requisitos para solicitação de autorização via procedimento centralizado e quando ainda não houve aprovação da autorização em nenhum Estado-Membro da UE. Nesse caso, a solicitação de autorização é realizada diretamente para Estado-Membro, sendo possível a solicitação de autorizações simultâneas em mais de um país da UE (PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA, 2001; UNIÃO EUROPEIA, 2016).
- Procedimento de Reconhecimento Mútuo: É aplicado nos casos em que o medicamento possui aprovação por algum Estado-Membro e o requerente solicita que essa seja reconhecida por outro Estado-Membro (PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA, 2001; UNIÃO EUROPEIA, 2016).

Em todos os casos, o detentor do registro possui obrigação de atualizar a autorização de comercialização com as mudanças realizadas após sua concessão

(PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA, 2001, 2004).

4.1.2 Mudanças pós-registro na Europa

Conforme o artigo 23 da Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, após a concessão da autorização de introdução no mercado, o titular da autorização deve ter em conta os progressos científicos e técnicos e introduzir todas as alterações necessárias para que o medicamento seja fabricado e controlado segundo métodos científicos aceitos. Esse mesmo artigo informa que essas alterações devem ser sujeitas à aprovação da autoridade competente do Estado-Membro interessado (PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA, 2001).

O artigo 23-B da mesma Diretiva também informa que as alterações são classificadas em diferentes categorias, conforme o nível de risco para a saúde pública e as repercussões potenciais na qualidade, segurança e eficácia do medicamento em questão. Essas categorias vão desde alterações que possuem repercussões potencialmente maiores sobre a qualidade, segurança ou eficácia do medicamento, até alterações que têm pouca ou nenhuma influência nesses parâmetros (PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA, 2001).

4.1.2.1 Classificação das mudanças pós-registro na Europa

A norma central da Europa que rege as alterações pós registro é o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 o qual descreve 5 classificações possíveis para mudanças pós-registro descritas a seguir (COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS, 2008).

4.1.2.1.1 Alterações menores de tipo IA

A alteração menor de tipo IA corresponde a alterações cuja influência na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão sejam pouco significativas ou inexistentes (COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS, 2008).

No caso de procedimento descentralizado ou de Reconhecimento Mútuo, o processo administrativo para esse tipo de mudança em geral consiste em uma notificação à todas as autoridades competentes no prazo de 12 meses após a implementação da mudança, porém algumas alterações dessa categoria exigem notificação imediata após implementação da mudança (mudanças chamadas de IA_{IN}). No prazo de 30 dias após o recebimento da notificação, a Autoridade do Estado-Membro de referência informa o titular do registro quanto a aceitação ou não da alteração. No caso de não aceitação da mudança, a alteração já implementada deverá ser cessada imediatamente. O processo administrativo no caso de procedimento centralizado é muito similar, de maneira que a única diferença é que a notificação é enviada apenas ao EMA (COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS, 2008).

4.1.2.1.2 Alterações maiores de tipo II

A alteração maior de tipo II corresponde a qualquer alteração que não constitua uma extensão e que possa ter influências significativas na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão (COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS, 2008).

O processo administrativo desse tipo de mudança é mais complexo, requerendo aprovação. As etapas para aprovação de mudanças maiores de tipo II são descritas abaixo para o procedimento descentralizado ou de reconhecimento mútuo (COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS, 2008):

1. Titular envia o pedido de mudança para todas as autoridades competentes;
2. A autoridade do Estado-Membro de referência acusa o recebimento de pedido válido enviando comunicação ao titular e as demais autoridades competentes.
3. A partir da data de recebimento do pedido válido, a autoridade possui o prazo de 60 dias³ para elaborar um relatório de avaliação e formular uma decisão.

³ O prazo de 60 dias pode ser reduzido a depender da urgência do pedido ou aumentado para 90 dias no caso de alterações relativas a uma modificação ou à introdução de novas indicações terapêuticas e de agrupamento de alterações.

4. Se necessário, a autoridade pode solicitar ao titular o envio de informações suplementares, ficando o procedimento suspenso até o recebimento das informações suplementares solicitadas;
5. O relatório de avaliação é enviado às demais autoridades competentes que possuem um prazo de 30 dias para aceitarem ou não a decisão
6. A partir da decisão das autoridades, o titular de registro é informado quanto ao aceite ou não da mudança, podendo implementar a mudança 30 dias após o recebimento da aprovação.

No caso do processo centralizado, as etapas para aprovação de mudanças maiores de tipo II são (COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS, 2008):

1. Titular envia o pedido de mudança ao EMA;
2. O EMA acusa o recebimento de pedido válido.
3. A partir da data de recebimento do pedido válido, o EMA possui o prazo de 60 dias³ para emitir um parecer.
4. Se necessário, a Agência pode solicitar ao titular o envio de informações suplementares, ficando o procedimento suspenso até o recebimento das informações suplementares solicitadas;
5. Em 15 dias após adoção do parecer final relativo ao pedido válido, o EMA comunica ao titular e à Comissão Europeia se o parecer é favorável ou desfavorável.
6. A mudança poderá ser implementada a partir do momento que o EMA informa que o parecer é favorável, exceto em casos que precisam aguardar a modificação da decisão que concede o registro pela Comissão Europeia⁴.

4.1.2.1.3 Alteração menor de tipo IB

A alteração menor de tipo IB corresponde a qualquer alteração que não constitua uma extensão, uma alteração menor de tipo IA, nem uma alteração maior de tipo II. Nesse caso, é enviada uma notificação ao EMA, no caso de procedimento

⁴ Os casos que requerem a modificação da decisão que concede o registro pela Comissão Europeia incluem: a) introdução de uma nova indicação terapêutica ou modificação de uma indicação terapêutica existente; b) introdução de uma nova contra-indicação; c) modificação da posologia; d) alterações relativas à modificação da substância ativa de uma vacina contra a gripe humana; e) outras alterações de tipo II que envolvem modificações na decisão que concede registro devido a uma preocupação significativa de saúde pública; f) alterações relativas à modificação da substância ativa de uma vacina contra o coronavírus humano.

centralizado, ou às autoridades competentes, no caso dos demais procedimentos, que acusa o recebimento de uma notificação válida. Se em 30 dias após a data de recebimento de uma notificação válida não for recebido nenhum parecer desfavorável do EMA ou da Autoridade do Estado-Membro de referência, a notificação pode ser considerada aceita e a mudança pode ser implementada (COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS, 2008).

4.1.2.1.4 Extensão da autorização de introdução no mercado

Extensões da autorização de introdução no mercado incluem:

- Alterações da(s) substância(s) activa(s)
- Alteração da dosagem, da forma farmacêutica e da via de administração

O pedido de extensão pode receber uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o procedimento utilizado para a concessão da autorização de introdução no mercado inicial ou, em alternativa, pode ser incluído nessa autorização de introdução no mercado inicial (COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS, 2008).

4.1.2.2 Agrupamento de mudanças pós registro

No caso de mais de uma alteração realizada por um mesmo titular do registro, é possível realizar submissões distintas ou proceder com o agrupamento das mudanças. De acordo com o Artigo 7º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008, o agrupamento de mudanças pós-registro na Europa pode ser realizado no caso de várias mudanças menores idênticas de tipo IA dos termos de um ou de vários registros de produtos de um mesmo titular e em certos casos quando há várias mudanças em um mesmo registro de produto (COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS, 2008).

4.2 Cenário de Mudanças pós-registro no Brasil

No Brasil, a ANVISA é responsável por regulamentar as mudanças pós-registro de medicamentos sintéticos. A RDC 76/2016 fornece os requerimentos para a

classificação e submissão dessas alterações. De acordo com essa norma, existem dois tipos de procedimento para mudança pós-registro:

- Procedimento ordinário: Esse procedimento requer que a mudança seja protocolada na ANVISA e que se aguarde pela manifestação favorável da Agência para implementação a qual deverá ocorrer em até 180 dias após aprovação (ANVISA, 2016b).
- Procedimento simplificado: Constitui uma simplificação do procedimento ordinário de peticionamento, sendo as mudanças classificadas como de implementação imediata que não requerem aprovação da ANVISA (ANVISA, 2016b).

Existem duas variações para o procedimento simplificado:

- Implementação imediata após protocolo da mudança: Neste caso o detentor do registro deve realizar o peticionamento da mudança na Agência, porém não requer manifestação favorável da ANVISA, podendo assim ser implementada após protocolo (ANVISA, 2016b).
- Implementação imediata após inclusão no Histórico de Mudança do Produto (HMP): Neste caso a implementação deve ocorrer depois que todas as provas requeridas estejam anexadas ao HMP que deve permanecer arquivado na empresa e submetido a ANVISA no mês de aniversário do registro do produto (ANVISA, 2016b).

Apesar das mudanças submetidas por procedimento simplificado poderem ser implementadas sem a aprovação da ANVISA, a qualquer momento a Agência pode analisar a documentação recebida, podendo ratificar ou indeferir a mudança. Em caso de indeferimento após implementação, a empresa deverá reestabelecer as condições anteriores à mudança.

O anexo I da RDC 73/16 possui uma tabela contendo as classificações e subclassificações das mudanças a partir das quais são determinados os documentos necessários para submissão assim como qual o procedimento deve ser adotado. Essa classificação tem como base o potencial impacto da mudança na qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Demais informações que não são caracterizadas como mudanças pós-registro, mas que são atualizações de

informações apresentadas no registro são reportadas no HMP como informação suplementar(ANVISA, 2016b).

4.2.1 Documentação

No Brasil a adoção do CTD ainda não é obrigatória, dessa forma, a documentação a ser enviada como suporte para as mudanças pós-registro é definida com base no Anexo I na RDC 73/16. Uma peculiaridade do país é a necessidade de apresentação de um documento chamado Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) (ANVISA, 2016b).

O PATE consiste em um parecer elaborado pelo próprio detentor de registro que envolve uma avaliação crítica de todos os aspectos relevantes da mudança para a avaliação da ANVISA (ANVISA, 2016b). De acordo com a versão III do Manual de Submissão do PATE, esse documento tem como objetivos: a verificação do nível de gerenciamento da qualidade da empresa detentora do registro; a apresentação da avaliação realizada pela empresa, permitindo o acesso a um breve resumo da mudança, sem a necessidade da consulta ao processo; o aumento do conhecimento técnico sobre o processo, tanto pela ANVISA quanto pela empresa; a harmonização das informações; e serve como auxílio durante as inspeções de pós-registro de medicamento, de equivalência farmacêutica e de bioequivalência (ANVISA, 2016c)

Dessa forma, o PATE atua como uma ferramenta da qualidade para consolidar a avaliação crítica realizada pela empresa. Essa avaliação deve abordar elementos técnicos, a legislação sanitária, guias vigentes da ANVISA e/ou guias internacionais para suportar a decisão para a realização e a implementação da mudança pós-registro no medicamento (ANVISA, 2016c).

4.2.2 Agrupamento de mudanças pós registro

No Brasil existem dois tipos de agrupamento de mudanças pós-registro quando houver mais de uma mudança simultânea para a mesma apresentação, concentração e forma farmacêutica do medicamento:

- Mudanças concomitantes: São mudanças decorrentes de uma mudança principal para as quais existe explicitamente uma previsão na RDC 73/16 de que essas mudanças podem ser consideradas concomitantes. Um exemplo seria uma substituição de local de embalagem primária que possui equipamentos da linha de embalagem primária diferentes. Nesse caso a mudança se enquadra como “5.c. inclusão ou substituição de local de embalagem primária”, com alteração concomitante de equipamento de embalagem primária, pois a mudança nos equipamentos é consequência da mudança do fornecedor e está prevista na norma (ANVISA, 2016b, 2021c).
- Mudanças paralelas: Consiste em duas ou mais mudanças simultâneas e diretamente relacionadas protocoladas conjuntamente para as quais não existe previsão na RDC 73/16. Como exemplo pode-se citar o caso em que uma empresa deseja protocolar uma mudança maior de excipiente para um comprimido revestido, e em consequência desta mudança precisa adicionar um equipamento de capacidade diferente, porém com baixo impacto potencial na qualidade. Nesse caso, a mudança no equipamento, mesmo que enquadrada como menor, não é concomitante à mudança maior de excipiente, porque a mudança “4.j. mudança menor de excipiente para formas farmacêuticas sólidas” não prevê mudança concomitante de equipamentos. Assim, a mudança menor de equipamento deve ser considerada paralela, descrita na justificativa da mudança maior de excipientes e informada em HMP somente após aprovação da mudança maior de excipientes (ANVISA, 2016b, 2021c).

O peticionamento no caso de mudanças concomitantes deve ser realizado para a mudança principal e a mudança concomitante deve ser descrita na justificativa, devendo ser apresentadas provas relativas a todas as mudanças. No caso de mudanças paralelas, o peticionamento é realizado separadamente para cada mudança individual devendo ser apresentada documentação única que contemple todas as provas relativas a cada um dos assuntos de petição (ANVISA, 2016b).

4.2.3 Histórico de Mudança do Produto (HMP)

Anualmente no mês do aniversário de registro de cada produto, os detentores de registro devem protocolar o Histórico de Mudança de Produto (HMP), o qual inclui:

- Todas as mudanças implementadas durante o ano anterior;
- Lista de lotes fabricados ou importados no ano;
- Documento contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade do medicamento;
- Relatórios de estudos de estabilidade de acompanhamento concluídos e dados do estudo de estabilidade gerados posteriormente à apresentação do protocolo de estabilidade ou do estudo de estabilidade incompleto, relativos às petições de implementação imediata e às petições deferidas;
- Relatório sumário de validação gerado posteriormente à apresentação do protocolo de validação de processo, relativos às petições de implementação imediata e às petições deferidas;
- Informações suplementares

O HMP atua como um documento vivo que deve sempre estar atualizado e disponível na empresa para apresentação à autoridade sanitária caso solicitado (ANVISA, 2016b).

4.3 Guia ICH Q12

Em novembro de 2019, com o intuito de harmonizar e facilitar o gerenciamento das mudanças pós-registro relacionadas a Química, Fabricação e Controles, conhecidas como CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls), de maneira mais previsível e eficiente em todo o ciclo de vida do produto, o ICH publicou o guia ICH Q12 “*Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*”. Esse guia possui como base o Sistema de Qualidade Farmacêutico e como é possível a partir do aumento do conhecimento do produto e do processo obter um entendimento mais preciso e acurado das mudanças pós-registro permitindo assim que a própria indústria gerencie grande parte das

mudanças de CMC de forma eficaz sob o seu Sistema de Qualidade, com menor necessidade de supervisão regulatória antes da implementação (ICH, 2019).

Os principais ganhos dessa abordagem baseada no risco incluem o incentivo a melhoria contínua por permitir maior flexibilidade na realização de alterações pós-aprovação o que também diminui a carga regulatória tanto para a empresa quanto para a Agência Reguladora (ICH, 2019).

A adoção desse guia está relacionada a adoção de ferramentas e facilitadores regulatórios descritos a seguir:

4.3.1 Categorização de Mudanças de CMC Pós-Registro

O guia ICH Q12 prevê a adoção de uma categorização das mudanças pós-registro com base no risco em relação à qualidade, segurança e eficácia do produto pelas Agências regulatórias, conforme as seguintes categorias para comunicação regulatória:

- Aprovação prévia – Engloba alterações que possuem alto risco sendo necessário a solicitação de aprovação prévia à Autoridade Sanitária
- Notificação – Engloba as mudanças de risco moderado a baixo que não requerem aprovação prévia, porém se considera necessário que a Agência reguladora possua conhecimento. Dessa forma seria necessário realizar a comunicação à autoridade reguladora como uma notificação formal dentro de um período de tempo definido antes ou após a implementação.
- Alterações que não requerem a comunicação ao órgão regulador, devendo a empresa gerencia-las e documenta-las dentro de seu sistema de qualidade (ICH, 2019).

4.3.2 Condições Estabelecidas (EC)

As EC (do inglês, *Established Conditions*) consistem em elementos considerados necessárias para garantir a qualidade do produto. Como consequência, qualquer alteração nessas condições exigiria a comunicação à autoridade reguladora. As demais informações não consideradas como EC em um dossiê de produto são chamadas de informações suporte e fornecem informações de desenvolvimento e fabricação em um nível apropriado de detalhes (ICH, 2019).

As EC devem ser identificadas pela empresa para os processos de fabricação e procedimentos analíticos com base em uma avaliação de risco que determina o nível de impacto que um parâmetro de processo e/ou um método analítico pode ter na qualidade do produto. A classificação de mudanças nas condições estabelecidas também deverá ser realizada com base em uma avaliação de risco à qualidade do produto por meio da aplicação dos conceitos do Guia ICH Q9 (ICH, 2019).

4.3.3 Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-Registro (PACMP)

Um PACMP (do inglês, *Post-Approval Change Management Protocol*) consiste em uma ferramenta regulatória que permite previsibilidade e transparência entre o detentor de registro e a Agência Reguladora para implementação de uma mudança. Um PACMP é composto por um protocolo que descreve a mudança de CMC pretendida, como essa mudança seria realizada e verificada, assim como a avaliação do impacto da mudança proposta e a categoria de submissão sugerida, podendo ser uma categoria de menor risco e/ou com período de revisão reduzido em comparação com procedimento de mudança semelhante sem um PACMP aprovado. O PACMP pode abordar uma ou mais alterações para um único produto ou a serem aplicadas a vários produtos sendo necessária a aprovação da autoridade regulatória (ICH, 2019).

De maneira geral, o PACMP envolve as seguintes etapas:

1. Envio do protocolo à agência reguladora;
2. Revisão e aprovação do protocolo pela autoridade antes da execução do protocolo;
3. Os testes e estudos descritos no protocolo são realizados, e se os resultados gerados atenderem aos critérios de aceitação no protocolo, as informações são enviadas à autoridade reguladora de acordo com a categoria aprovada no protocolo, podendo ou não ser necessária aprovação antes da implementação da mudança. Caso os resultados gerados não atendam aos critérios de aceitação, a mudança não poderá

ser implementada usando essa abordagem e deverá seguir a regulamentação existente e a categoria convencional (ICH, 2019).

4.3.3.1 Projeto Piloto de Implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-Aprovação no Brasil

Com o intuito de implementação do guia ICH Q12 no Brasil, em maio de 2022 foi publicada a RDC N° 690/2022 que instituiu o projeto piloto de implementação do Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-registro (PGMP) de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos. Esse piloto permite que as empresas apresentem o PGMP para a ANVISA para solicitar a redução de grau de risco previsto na RDC 73/2016 para uma ou mais mudanças pós-registro relacionadas a ser(em) aplicada(s) a um ou mais produtos de uma mesma empresa (ANVISA, 2022b).

Um ponto interessante desse projeto piloto é a possibilidade de realização de reunião de pré-submissão do PGMP, para alinhamento prévio entre a empresa e a ANVISA, o que aumenta a previsibilidade do processo (ANVISA, 2022b).

4.3.4 Documento de Gestão do Ciclo de Vida do Produto

O documento de gestão do ciclo de vida do produto descrito no guia ICH Q12 é constituído de um repositório de todo o plano do ciclo de vida de um produto, incluindo os ECs e as categorias para suas mudanças, PCAMPs e os compromissos estabelecidos para mudanças do tipo CMC. Com isso, o documento tem o objetivo de facilitar a avaliação e inspeção regulatória, devendo ser incluído na submissão de mudanças pós-registro (ICH, 2019).

5. DISCUSSÃO

Diante das informações apresentadas na seção anterior, tanto a Europa quanto o Brasil possuem regulamentações robustas referentes ao pós-registro de medicamentos sintéticos que já preveem a classificação dessas alterações com base no risco potencial à qualidade, segurança e eficácia conforme preconizado pelo ICH Q12. Entretanto boa parte das alterações pós-registro ainda requerem

um rígido controle regulatório que é dependente de prazos de aprovação o que dificulta a inovação e melhoria contínua de produtos farmacêuticos estabelecidos no mercado.

Além disso, a classificação de risco das mudanças difere em alguns casos entre a norma brasileira e a europeia. Por exemplo, de acordo com a legislação brasileira, a exclusão de um teste de controle em processo só configura uma mudança pós-registro quando o resultado deste teste é descrito no laudo de controle de qualidade do produto acabado, caso o contrário, a exclusão é considerada como inclusão de informação suplementar. Já na legislação Europeia, a exclusão de um teste de controle em processo que possui um efeito significativo na qualidade geral do medicamento é considerada uma alteração maior de tipo II que requer aprovação.

Outro exemplo que se pode citar é a mudança de um equipamento usado no processo de produção do medicamento que de acordo com a norma brasileira pode ser enquadrada tanto como uma mudança menor de equipamento que é de implementação imediata após inclusão no HMP, quanto como uma mudança maior de equipamento que requer aprovação da ANVISA. Entretanto, a mudança de um equipamento não possui previsão na legislação europeia, sendo enquadrada como uma alteração menor de tipo IB.

Outro ponto que traz grandes diferenças entre a legislação Brasileira e a Europeia é o agrupamento de mudanças. Enquanto a RDC 73/16 define especificamente quais tipos de mudança podem ser agrupados, a norma Europeia trás maior flexibilidade às empresas, permitindo até mesmo um agrupamento de uma mesma mudança para produtos diferentes.

Além das divergências do ponto de vista técnico das classificações de mudanças pós-registro, ao comparar a legislação de pós-registro do Brasil e da Europa também é possível verificar grandes diferenças do ponto de vista administrativo (processo administrativo, prazos, etc). A Tabela 1 abaixo apresenta uma comparação do processo administrativo definido pela RDC 73/16 e pelo Regulamento (CE) N.º 1234/2008 para cada tipo de mudança que pode ser considerado equivalente entre as normas do ponto de vista de risco.

Tabela 1 – Comparação do processo administrativo brasileiro e europeu de mudanças pós-registro.

Europa		Brasil	
Tipo de Mudança	Processo administrativo	Tipo de Mudança	Processo administrativo
Alterações menores de tipo IA	<ul style="list-style-type: none"> • Não requer aprovação prévia à implementação da mudança; • Deve ser realizada notificação à Autoridade no prazo de 12 meses após a implementação da mudança; • No prazo de 30 dias após o recebimento da notificação, a Autoridade informa o titular do registro quanto a aceitação ou não da alteração. 	Procedimento Simplificado - Implementação imediata após inclusão no HMP	<ul style="list-style-type: none"> • Não requer aprovação prévia à implementação da mudança; • A mudança deve ser implementada apenas após todas as provas requeridas estarem anexadas ao HMP que deve permanecer arquivado na empresa e ser submetido a ANVISA no mês de aniversário do registro do produto; • A ANVISA pode analisar a documentação recebida a qualquer momento, podendo ratificar ou indeferir a mudança.
Alterações menores de tipo IA _{IN}	<ul style="list-style-type: none"> • Não requer aprovação prévia à implementação da mudança; • Deve ser realizada notificação à Autoridade imediatamente após a 	Procedimento Simplificado – Implementação imediata após	<ul style="list-style-type: none"> • Não requer aprovação prévia à implementação da mudança; • A mudança deve ser implementada imediatamente após a realização de

	<p>implementação;</p> <ul style="list-style-type: none"> No prazo de 30 dias após o recebimento da notificação, a Autoridade do Estado-Membro de referência informa o titular do registro quanto a aceitação ou não da alteração. 	protocolo da mudança	<p>notificação à ANVISA;</p> <ul style="list-style-type: none"> A ANVISA pode analisar a documentação recebida a qualquer momento, podendo ratificar ou indeferir a mudança.
Alterações maiores de tipo II	<ul style="list-style-type: none"> Requer aprovação prévia à implementação da mudança; Após 30 dias do recebimento da aprovação, o titular de registro pode implementar a mudança. 	Procedimento ordinário	<ul style="list-style-type: none"> Requer aprovação prévia à implementação da mudança; A implementação da mudança deverá ocorrer em até 180 dias após sua aprovação.
Alteração menor de tipo IB	<ul style="list-style-type: none"> Corresponde a qualquer alteração que não constitua uma extensão, uma alteração menor de tipo IA, nem uma alteração maior de tipo II. É enviado uma notificação às autoridades competentes que acusa o recebimento de uma notificação válida. Se em 30 dias após a data de recebimento de uma notificação válida não for recebido nenhum parecer desfavorável da 	Informação suplementar	<ul style="list-style-type: none"> Corresponde à outras informações que não são caracterizadas como mudanças pós-registro, mas que são atualizações de informações apresentadas no registro; A mudança é informada no HMP como informação suplementar.

Autoridade, a notificação pode ser considerada aceita e a mudança pode ser implementada.

Essa divergência administrativa e técnica na classificação de mudanças pós-registro faz com que as empresas tenham que gerenciar várias variantes de produtos e várias versões de um processo de fabricação ao mesmo tempo, além de diversas submissões regulatórias globais. Essa complexidade conseqüentemente gera problemas de escassez e fornecimento de medicamentos, problemas de conformidade e um ambiente desfavorável à inovação e melhorias de processo (JORNITZ, 2015; VINTHER; RAMNARINE, 2019; VINTHER; MOHAMMED; RAMNARINE, 2021).

Conforme apresentado no estudo [RAMNARINE et al 2017], publicado durante as discussões do Guia ICH Q12, a indústria é responsável pela gestão eficaz dos produtos durante todo o seu ciclo de vida, sendo essencial garantir que o sistema de qualidade cubra efetivamente muitas mudanças pós-registro que atualmente exigem aprovação regulatória antes da implementação. Com isso, a indústria conseguiria atingir o estado desejado de ser um setor de fabricação extremamente eficiente, ágil e flexível que produz de forma confiável produtos de alta qualidade sem ampla supervisão regulatória (RAMNARINE et al., 2017b).

Dessa forma, a adoção do guia ICH Q12 tanto na Europa quanto no Brasil permite a harmonização e simplificação dos requisitos regulatórios, assim como facilita a prática de reliance, o que, de acordo com (RODRIGUEZ; DE LUCIA, 2021), reduziria despesas desnecessárias e encargos de tempo para a indústria e para as agências regulatórias. Isso pode resultar na diminuição da variabilidade dos produtos e no aumento da eficiência de fabricação, o que garante aos pacientes o acesso à medicamentos de alta qualidade sendo mitigado o problema de escassez relacionado a questões de fabricação e qualidade, facilitando também a introdução de inovações na fabricação (RODRIGUEZ; DE LUCIA, 2021).

6. CONCLUSÃO(ÕES)

Ao comparar a legislação brasileira e a legislação europeia de pós-registro de medicamentos sintéticos é possível observar grandes diferenças tanto do ponto de vista técnico, como na classificação de risco e agrupamento das mudanças pós-registro, quanto do ponto de vista administrativo, como diferenças nos prazos para submissão e implementação das mudanças pós-registro. Essas diferenças geram complexidade técnica e regulatória para a implementação de mudanças pós-registro o que leva a um ambiente desfavorável à inovação e melhoria contínua pelas indústrias farmacêuticas.

Dessa forma, a harmonização dos requisitos regulatórios tanto técnicos quanto administrativos por meio da adoção do guia ICH Q12 simplificaria o processo regulatório, além de gerar um ambiente favorável para a prática de *Reliance* (confiança regulatória). Com isso, a carga regulatória das empresas multinacionais seria reduzida, favorecendo a inovação e aumentando a eficiência de fabricação.

Essa simplificação do processo de mudanças pós-registro de medicamentos está fundamentada na adoção de uma abordagem baseada em análise de risco. Entretanto, essa abordagem só será possível se a indústria possuir um sistema de gestão de qualidade robusto e eficaz que consiga assegurar gestão do risco proveniente das mudanças pós-registro e que garanta a qualidade, segurança e eficácia do produto durante todo seu ciclo de vida sem ampla supervisão regulatória. Essa necessidade de um sistema de gestão de qualidade robusto, aumenta a credibilidade da empresa junto ao profissional de saúde e ao paciente, podendo assim confiarem que a empresa irá fornecer medicamentos eficazes, de alta qualidade, seguros e com menor risco de escassez de mercado.

7. BIBLIOGRAFIA

ANVISA. Anvisa se consolida como autoridade reguladora observadora do ICH. Portal da Anvisa, 2016a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-se-consolida-como-autoridade-reguladora-observadora-do-ich/219201/pop_up?inheritRedirect=false>. Acesso em: 18 jan. 2022.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016. 2016b. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/%283%29RDC_73_2016_COMP.pdf/a08fadb9-b7f2-4142-8c95-a13fbb795912>. Acesso em 29 mai. 2022.

ANVISA. Anvisa é novo membro do ICH. Portal da Anvisa, 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201?inheritRedirect=false>. Acesso em: 18 jan. 2022.

ANVISA. Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa – PATE, 2016c. Versão III. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/formularios-1/manual-de-submissao-do-pate-versao-iii.docx/view>>. Acesso em 29 mai. 2022.

ANVISA. Anvisa conquista vaga no Comitê Gestor do ICH. Portal da Anvisa, 2018. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-conquista-vaga-no-comite-gestor-do-ich/219201?p_p_auth=vTRFB6jj&inheritRedirect=false#:~:text=Mandato,do Comitê Gestor do ICH.>](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-conquista-vaga-no-comite-gestor-do-ich/219201?p_p_auth=vTRFB6jj&inheritRedirect=false#:~:text=Mandato,do%20Comit%C3%A9%20Gestor%20do%20ICH.>)>. Acesso em: 18 jan. 2022.

ANVISA. Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos. Guia no 50/2021 - versão 1, de 29/06/2021a. Disponível em: <[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/\(1\)Guia_50_Nitrosaminas_rev_final_para+publica%C3%A7%C3%A3o.pdf/12af2904-e5a7-4774-9528-f4f633cac2bf](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/(1)Guia_50_Nitrosaminas_rev_final_para+publica%C3%A7%C3%A3o.pdf/12af2904-e5a7-4774-9528-f4f633cac2bf)>. Acesso em 18/01/2022.

ANVISA. Ciclo de vida de análise de petições. Portal da Anvisa, 2021b. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/ciclo-de-vida-de-analise-de-peticoes>>. Acesso em: 1 fev. 2022.

ANVISA. Perguntas e Respostas RDC 73/16. Edição 4.3, 2021c. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre->

medicamentos/perguntas-e-respostas-rdc-73-2016.pdf>. Acesso em: 29 mai. 2022.

ANVISA. OMS lança guias sobre Boas Práticas. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/oms-lanca-guias-sobre-boas-praticas-regulatorias-e-de-reliance>>. Acesso em: 14 fev. 2022d.

ANVISA. Biblioteca Temática de Medicamentos, 2022a. . Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/medicamentos>>. Acesso em 17 mar. 2022.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 690, de 13 de maio de 2022. 2022b. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6322902/RDC_690_2022_.pdf/77a283b8-4e3f-4669-93a7-c60009a08dbc>. Acesso em 05 jun. 2022.

BRASIL. 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. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm>. Acesso em: 01 fev. 2022.

COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS. Regulamento (CE) n.º 1234/2008 DA COMISSÃO de 24 de Novembro de 2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias**, nº 334 de 12/12/2008, p. 7.

COMISSÃO EUROPEIA. **EudraLex — Legislação da UE**. Disponível em: <https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex_pt?etrans=pt>. Acesso em: 22 abr. 2022a.

COMISSÃO EUROPEIA. **Estrutura organizativa**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/info/about-european-commission/organisational-structure_pt>. Acesso em: 29 mar. 2022b.

COMISSÃO EUROPEIA. **O que faz a Comissão Europeia em matéria de legislação**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/info/about-european-commission/what-european-commission-does/strategy-and-policy_pt>. Acesso em:

29 mar. 2022c.

DELLEPIANE, N. et al. Alignment in post-approval changes (PAC) guidelines in emerging countries may increase timely access to vaccines: An illustrative assessment by manufacturers. **Vaccine: X**, v. 6, p. 100075, 2020.

EMA. **Who we are - European Medicines Agency**. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>>. Acesso em: 18 jan. 2022.

EMA. **History of EMA, European Medicines Agency**. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>>. Acesso em: 18 jan. 2022.

EMA. **Post-authorisation - European Medicines Agency**. 2022. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

ICH. **Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle**, 2019. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2022.

ICH. **ICH Guideline Implementation**. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/ich-guideline-implementation>>. Acesso em: 24 jan. 2022.

ICH. **History**. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/history>>. Acesso em: 18 jan. 2022a.

ICH. **Members & Observers**. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/members-observers>>. Acesso em: 18 jan. 2022b.

ICH. **Quality Guidelines**. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>>. Acesso em: 23 mar. 2022c.

INTERFARMA. Guia 2020 INTERFARMA, 2020. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia_2020.pdf>. Acesso em: 01 fev. 2022.

JORNITZ, M. W. A Review of the Aging Process and Facilities Topic. 2015. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 69, n. 4, p. 553-556, 2015.

PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA. Diretiva

2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias**, nº 311 de 28/11/2001, p. 67-128.

PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA. Regulamento (CE) n.º 726/2004 de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. **Jornal Oficial da União Europeia**, nº 136 de 30/04/2004, p. 1-33.

RAMNARINE, E. et al. PDA PAC iAM 2017 survey on post approval change: Is the regulatory environment hindering much-needed innovation in the pharma industry? **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 71, n. 5, p.421-427, 2017.

RAMNARINE, E. et al. PDA points to consider: Technical product lifecycle management. Pharmaceutical quality system effectiveness for managing post-approval changes. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 71, n. 3, p. 252–258, 2017b.

RAMNARINE, E. et al. Industry One-Voice-of-Quality (1VQ) Solutions: Effective Management of Post-Approval Changes in the Pharmaceutical Quality System (PQS)-through Enhanced Science and Risk-Based Approaches. **PDA journal of pharmaceutical science and technology**, v. 74, n. 4, p. 456–467, 2020.

RODRIGUEZ, H.; DE LUCIA, M. L. A Proposal of a Combined Convergence Regulatory Strategy Applied to Post-approval Changes by Latin American Countries, Reducing Workload and Allowing Continuous Improvement to Guarantee the Quality, Safety, and Efficacy of Medicines. **Frontiers in Medicine**, v. 8, n. November, p. 1–13, 2021.

ROTH, L. et al. Expanding global access to essential medicines: Investment priorities for sustainably strengthening medical product regulatory systems. **Globalization and Health**, v. 14, n. 1, p. 1–12, 2018.

SINDUSFARMA. Relatório Anual de Atividades 2020, 2021. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/RAA_Sindusfarma_2020_LD_abr

21.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2022.

UNIÃO EUROPEIA. O sistema regulador europeu de medicamentos Uma abordagem coerente à regulação de medicamentos na União Europeia. 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: 29 mar. 2022.

VINTHER, A.; MOHAMMED, F.; RAMNARINE, E. Industry One-Voice-of-Quality Solutions Management Review of Post-Approval Changes Guide. **PDA journal of pharmaceutical science and technology**, v. 75, n. 5, p. 454–457, 2021.

VINTHER, A.; RAMNARINE, E. Solving the Global Continual Improvement and Innovation Challenge: How an Effective Pharmaceutical Quality System Can Transform Post-Approval Change Management. **PDA journal of pharmaceutical science and technology**, v. 73, n. 5, p. 517–521, 2019.

Data e assinatura do aluno(a)

Data e assinatura do orientador(a)