

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

SARA RICO BOCATO MARIN

REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NO BRASIL E NOS PRINCIPAIS ÓRGÃOS REGULATÓRIOS INTERNACIONAIS: DESAFIOS E OPORTUNIDADES DE MELHORIAS PARA A REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA

TOLEDO

2022

SARA RICO BOCATO MARIN

REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NO BRASIL E NOS PRINCIPAIS ÓRGÃOS REGULATÓRIOS INTERNACIONAIS: DESAFIOS E OPORTUNIDADES DE MELHORIAS PARA A REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA

Marketing authorisation of biological products in Brazil and by main international regulatory agencies: challenges and opportunities of improvements on the Brazilian regulation

Trabalho de Dissertação apresentado como requisito para obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Biociências, do Programa de Pós-Graduação em Tecnologias em Biociências – PPGBIO da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).
Orientador: Jefferson Gustavo Martins

TOLEDO

2022



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Esta licença permite compartilhamento, remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es). Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



SARA RICO BOCATO MARIN

REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NO BRASIL E NOS PRINCIPAIS ÓRGÃOS REGULATÓRIOS INTERNACIONAIS: DESAFIOS E OPORTUNIDADES DE MELHORIAS PARA A REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA.

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado como requisito para obtenção do título de Mestra Em Biociências da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).
Área de concentração: Tecnologias Em Biociências.

Data de aprovação: 23 de Dezembro de 2021

Prof Jefferson Gustavo Martins, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof Jones Erni Schmitz, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof Pedro Santos Mello De Oliveira, Doutorado - Prati-Donaduzzi

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 23/03/2022.

Dedico este trabalho a todos os meus amigos e familiares, em especial aos meus filhos João, Maria e Pedro, e ao meu esposo Guilherme, por sempre me apoiarem e incentivarem a ser cada vez melhor.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela minha vida e por ter sempre me guiado pelos caminhos que me trouxeram até aqui.

Aos meus pais e familiares amados por todo apoio e incentivo, por serem minha base e sempre torcerem por mim.

Aos meus filhos João Guilherme, Maria Fernanda e Pedro Henrique, razão da minha vida, por serem minha alegria diária e me inspirarem a querer ser cada vez melhor.

Ao meu esposo Guilherme por ter me apoiado e me incentivado e por toda a parceria ao longo de todos esses dezenove anos.

Aos queridos amigos por toda força que transmitem, que me ajudam e me apoiam diariamente.

Ao meu orientador Prof. Dr. Jefferson Martins pelo tempo a mim dedicado para orientação.

Aos coordenadores Prof. Dr. Renato Eising e Prof. Dr. Eduardo Vinicius Kühn por todo empenho na organização do programa de mestrado e auxílio prestado aos alunos.

Aos professores do mestrado por todos os conhecimentos que foram transmitidos.

Aos professores da banca examinadora: Prof. Dr. Pedro Santos Mello De Oliveira, Prof. Dr. Thiago Cintra Maniglia, Prof. Dra. Letycia Lopes Ricardo e Prof. Dr. Jones Erni Schmitz pela disponibilidade, por todo empenho e auxílio.

A todos os meus colegas de trabalho por trazerem leveza ao meu dia a dia para enfrentamento das dificuldades, especialmente à minha diretora Laura Castanheira por toda compreensão e orientação prestada.

Só se pode alcançar um grande êxito quando nos
mantemos fiéis a nós mesmos.
Friedrich Nietzsche

RESUMO

Os produtos biológicos, originados pela nova rota de síntese biotecnológica, oferecem opções voltadas à medicina personalizada e à terapêutica direcionada. A complexidade inerente aos medicamentos biológicos impõe barreiras regulatórias mais elevadas do que as encontradas para as demais categorias de medicamentos. As inovações empregadas em seus processos são associadas a altos valores em decorrência da dificuldade de produção e dos recursos tecnológicos a serem empregados, o que torna os produtos biológicos caros. É imprescindível que haja a padronização de requisitos de qualidade e segurança, determinados pelas autoridades sanitárias para concessão do registro, para determinar um equilíbrio entre a promoção da saúde e o maior acesso da população. Uma alternativa para baratear os custos e tornar os medicamentos biológicos acessíveis seria o desenvolvimento de biossimilares. O objetivo geral do presente estudo compreende a análise comparativa das regulamentações existentes para o registro de medicamentos biológicos na Organização Mundial da Saúde e Conselho Internacional de Harmonização, além dos Estados Unidos, da União Europeia e do Brasil. Especificamente, o objetivo compreende o levantamento da regulamentação, a realização de uma análise comparativa entre a regulamentação identificada no passo anterior, destacando semelhanças e diferenças, vantagens e fragilidades, além de possíveis oportunidades de melhorias e a verificação dos impactos de uma possível substituição de medicamentos biológicos inovadores por seus equivalentes biossimilares. Foi realizado um estudo descritivo comparativo fundamentado em pesquisa documental e bibliográfica sobre os procedimentos e requisitos para o registro de produtos biológicos aplicados pelas principais autoridades sanitárias a nível mundial. Como resultado, constatou-se que no Brasil é necessário atualizar a norma que define os requisitos para o registro, definir norma específica para registro de produtos biossimilares e suas implicações relacionadas à identidade, exercício da comparabilidade com a extensão e natureza dos dados pré-clínicos e clínicos. Também é preciso definir critérios para a extrapolação de indicações baseadas nos estudos clínicos e ainda estabelecer uma abordagem adequada para avaliação de imunogenicidade, incluindo a validação dos ensaios de comparabilidade e das questões de nomenclatura, rotulagem, substituição automática, farmacovigilância e intercambialidade. O reforço do marco regulatório para registro de produtos biológicos, especialmente para biossimilares, com os critérios bem estabelecidos, favorecerá o desenvolvimento tecnológico das empresas e a criação de concorrência, o que proporcionará a diminuição de preços para garantia da acessibilidade à população e sustentabilidade do sistema de saúde público.

Palavras-chave: registro sanitário; registro de produtos biológicos; biossimilares; vigilância sanitária; regulamentação de medicamentos.

ABSTRACT

Biological products, originated through the new biotechnological route of synthesis, offer options towards personalized medicine and targeted therapy. The inherent complexity of biological medicines poses regulatory barriers stricter than those found for other categories of medicines. The innovations employed in their processes are associated with high cost, due to the challenging production and technological resources used, which in turn make the biological product expensive. It is essential a standardization of requirements in quality and safety, established by the sanitary authorities to grant the marketing authorisation, to determine a balance between campaigning for health and a greater access to it. An alternative to cheapen the costs, making biological products more accessible, would be the development of biosimilars. The aim of this study is to perform a comparative analysis between the existing regulations necessary for the marketing authorisation of biological medicines in World Health Organization, the International Council on Harmonisation, the United States, the European Union and Brazil. More specifically, the objective is to explore the regulations implemented in the various regions aforementioned, and highlight the similarities and differences, advantages, weaknesses, and necessary improvements. Besides that, evaluate the impacts of substituting new biological products with their biosimilars. A comparative descriptive study, based on documentary and bibliographic research, was conducted on the proceedings and requirements of marketing authorisation of biological products adopted by the main sanitary authorities worldwide. As a result, it was found that it is necessary to update the regulation in Brazil concerned with the requirements of marketing authorisation of biological products. It is also necessary to set forth a specific regulation for registry of biosimilars and their implication related to the identity, comparability to the extension and nature of pre-clinical and clinical trials data to extrapolate the indications based on clinical trials. Moreover, it is important to adopt a systematic approach to evaluate the immunogenicity, including the validation of comparability assays as well as the nomenclature, labelling, automatic substitution, pharmacovigilance and interchangeability. The reinforcement of the regulatory framework of biological products, especially of biosimilars, with well-established criteria will favor the technological development of companies and increase competitiveness between them. In turn, it is expected to reduce the prices of biological products, hence allowing wider access of the population to the healthcare and sustainability of the health system.

Keywords: sanitary registry; marketing authorisation of biological products; biosimilars; health surveillance; medicine regulation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil
ATS	Avaliação de tecnologias em Saúde
BLA	<i>Biologics License Applications</i>
BPCIA	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
BPF	Boas práticas de fabricação
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOU	Diário Oficial da União
ECBS	<i>Expert Committee on Biological Standardization</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FCAA	<i>Further Consolidated Appropriations Act</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFDCA	<i>Federal Food, Drug, and Cosmetic Act</i>
GT	Grupo de Trabalho
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IN	Instrução Normativa
NCTR	<i>National Center for Toxicological Research</i>
NDA	<i>New Drug Application</i>
NE	Nota de Esclarecimento
OC	<i>Office of the Commissioner</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORA	<i>Office of Regulatory Affairs</i>
PDP	Parceria para o Desenvolvimento Produtivo
PHSA	<i>Public Health Service Act</i>
PMN	Política Nacional de Medicamentos
RBP	<i>Reference Biotherapeutic Product</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SBP	<i>Similar Biotherapeutic Product</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TRS	<i>Technical Report Series</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Motivação	10
1.2 Objetivos	13
1.2.1 Objetivo Geral	13
1.2.2 Objetivos Específicos	14
1.3 Justificativa do estudo	14
1.4 Metodologia	17
1.5 Estrutura do trabalho	18
2 REQUISITOS REGULATÓRIOS CONFORME OMS E ICH	20
2.1 Diretrizes da OMS	20
2.2 Padronização da documentação para registro de medicamentos biológicos determinada pelo ICH	24
3 REQUISITOS REGULATÓRIOS PELA FDA E EMA	28
3.1 Requisitos para registro de medicamentos biológicos na EMA	29
3.2 Requisitos para registro de medicamentos biológicos na FDA	33
4. CENÁRIO REGULATÓRIO BRASILEIRO	41
5 DISCUSSÃO	50
5.1 Desenvolvimento de biossimilares	50
5.2 Posicionamento da OMS quanto aos produtos biológicos	51
5.3 Cenário brasileiro quanto aos produtos biológicos	52
5.3.1 Política de acesso aos medicamentos	52
5.3.2 ANVISA como membro do ICH	54
5.3.3 Parceria para o Desenvolvimento Produtivo	55
5.3.4 Regulamentação de biossimilares	57
5.4 Desafios regulatórios relacionadas ao exercício da biossimilaridade no Brasil	60
5.4.1 Intercambialidade	60
5.4.2 Substituição Automática, Nomenclatura e Rotulagem dos Biossimilares	64
5.4.3 Farmacovigilância	66
5.4.4 Imunogenicidade	68
5.4.5 Extrapolação de Indicações e Dados Clínicos	69
5.5 Perspectivas para o cenário brasileiro	71
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	73

6.1 Trabalhos futuros.....	74
REFERÊNCIAS.....	75

1 INTRODUÇÃO

As terapias mais modernas atualmente existentes são representadas pelos biofármacos. Estes proporcionam um efeito terapêutico mais direcionado ao alvo com menos eventos indesejáveis e eleva as chances de sobrevivência da população. Diante disto, para disponibilizar estes medicamentos ao público, é necessário estabelecer normas para padronizar os critérios para aceitação de sua qualidade, eficácia e segurança. Devido à relevância deste tema à saúde coletiva, o presente trabalho foca a regulamentação existente a nível nacional e internacional para registro de produtos biológicos junto às respectivas autoridades sanitárias competentes. O presente capítulo apresenta a motivação do trabalho, sendo direcionado diversos aspectos e perspectivas quanto ao tema. Destacam-se também os desafios a serem transpostos, os objetivos que delimitam o escopo do trabalho, seus resultados e contribuições, além da estrutura geral do trabalho.

1.1 Motivação

A Constituição Federal do Brasil, em seu Art. 196, determina que a saúde é direito de todos e dever do Estado. Este mesmo Estado deve garantir, por meio de políticas sociais e econômicas, a redução do risco de doenças e de outros agravos, bem como o acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1988). Porém, na ausência de um empreendimento governamental que desenvolva fármacos, o modelo atual depende predominantemente de empresas farmacêuticas do setor privado.

A indústria farmacêutica é claramente uma das mais arriscadas devido aos seguintes fatores: o processo de desenvolvimento de fármacos é longo; os custos de produção são elevados; a taxa de êxito é baixa; a regulamentação é rígida; a responsabilidade pelo produto é grande; e a competição é acirrada (BRUNTON, 2019).

A exploração das tecnologias mais modernas como a biotecnologia também proporciona uma nova frente para a criação de possíveis medicamentos. Assim, recentemente os medicamentos biológicos ou biofármacos se tornaram a maior fonte de inovação da indústria de pesquisa e estão determinando uma dinâmica no mercado farmacêutico global (INTERFARMA, 2012).

Os produtos biológicos têm ocupado lugar central no âmbito de pesquisa e desenvolvimento. Tal ascensão iniciou na década de 1980, quando a farmacologia se reinventou com o surgimento de medicamentos originados pela nova rota de síntese biotecnológica, além do objetivo de oferecer opções voltadas à medicina personalizada e à terapêutica direcionada (VIDAL, 2018).

Porém, quando se trata de produtos envolvidos diretamente com a saúde, é necessário avaliar os riscos relacionados à sua utilização. Por isso, é imprescindível que haja a padronização de requisitos de qualidade e segurança, bem como controle prévio das entidades sanitárias competentes para a verificação do atendimento destes critérios. Considerando o longo tempo gasto no desenvolvimento, e que a patente de proteção para comercializar o novo medicamento é de 20 anos desde o seu depósito, as empresas precisam se reinventar periodicamente para se manterem competitivas. Ademais, o número de empresas no mercado farmacêutico tem diminuído devido a fusões e aquisições umas das outras (BRUNTON, 2019; VIDAL, 2018).

Com relação aos efeitos econômicos, maiores investimentos serão necessários em decorrência da complexidade de produção e dos recursos tecnológicos a serem empregados (INTERFARMA, 2012). Em consequência, os medicamentos precisam ter preços que recuperem os custos substanciais empregados em seu desenvolvimento, produção e disponibilização ao mercado (BRUNTON, 2019).

A essas inovações têm sido associados altos valores (VIDAL, 2018). É questionável se a margem de lucro nas principais indústrias farmacêuticas é excessiva, cuja resposta vêm do mercado e das estatísticas de sobrevivência destas empresas. É ideal acreditar que os preços dos medicamentos devem ser motivados mais pelo impacto terapêutico e pela necessidade médica, antes que por considerações mercadológicas. Porém, as dificuldades em estabelecer preços envolvem a estimativa ou mensuração do valor do produto e há muitos elementos nessa equação, não havendo uma abordagem bem aceita para responder à questão do valor (BRUNTON, 2019).

Sendo propriedade de investidores, estas empresas têm como motivação o lucro e a obrigação com seus acionistas. Por esta razão, verifica-se que medicamentos são disponibilizados ao mercado com preços que excedem muito os custos de desenvolvimento, fabricação e divulgação do produto (BRUNTON, 2019).

Segundo Cuerda, 2016, são investidos cerca de oitocentos milhões de dólares

americanos desde a descoberta da molécula, em pesquisa e desenvolvimento e em estudos necessários para comprovar a sua segurança e eficácia para obtenção do registro sanitário. Em contrapartida com o genérico, por se tratar de uma cópia de uma molécula de origem sintética já conhecida e estudada, são necessários de dois a três milhões de dólares americanos (CUERDA, 2016).

Como os biossimilares são cópias desenvolvidos a partir de dados científicos dos medicamentos de referência já aprovados pelas autoridades sanitárias, estes não são tão custosos quanto os biológicos inovadores, levando de cem a trezentos milhões de dólares americanos em pesquisa e desenvolvimento até a sua comercialização (CUERDA, 2016).

Ao final, os custos dos fármacos recaem sobre os consumidores, os planos de saúde e os programas de saúde públicos. Especialmente os medicamentos biológicos introduzidos nos últimos anos foram desenvolvidos com tecnologias recentes. Tais tecnologias estão disponíveis a poucas fábricas devido a seu valor elevado, além do fato de que alguns deles ainda desfrutam do período de proteção patentária (BRUNTON, 2019).

Os custos dos medicamentos biológicos impactam fortemente os sistemas de saúde. Tal efeito é ainda maior nos países em desenvolvimento, haja vista a mudança do perfil epidemiológico, constituído principalmente de doenças crônico-degenerativas, devido ao envelhecimento da população. Além disso, sob o contexto econômico de um país ainda pode-se identificar *déficit* da balança comercial relativo a pagamentos decorrentes da importação de medicamentos prontos, fármacos e adjuvantes (GOMES et al., 2015).

Os gastos com tratamentos estão crescendo exponencialmente. Um quadro insustentável tem sido projetado para os próximos anos, o que pode inviabilizar acesso ao tratamento oncológico, por exemplo. Os medicamentos de alto custo desafiam a manutenção de seu acesso, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Chega-se a tal ponto em que há questionamentos de como países cujos sistemas de saúde se propõem a serem universais serão capazes de prover o acesso a essas novas tecnologias diante de seus vultuosos valores (VIDAL, 2018).

O controle de doenças crônicas é um grande desafio para os sistemas de saúde pública em todo o globo terrestre. Os produtos bioterapêuticos têm sido bem-sucedidos no tratamento de muitas doenças crônicas que representam risco à vida.

No entanto, o custo de bioterapêuticos inovadores muitas vezes os têm tornado proibitivos e limitado seu uso, principalmente em países em desenvolvimento (OMS, 2019).

Frente às descobertas recentes, os medicamentos biológicos são considerados importantes avanços da ciência, por terem alvos terapêuticos mais específicos e provocarem menos efeitos adversos durante as terapias. Estes têm permitido a expansão de tratamentos para mais doenças e levado esperança e novas perspectivas para a cura para milhares de pessoas (INTERFARMA, 2012). O tratamento com medicamentos biológicos é recente, quando comparado aos tratamentos com os medicamentos produzidos por síntese química. Mesmo assim, tal terapia alcançou sucesso considerável nos últimos anos (VIDAL, 2018; MAKKOUK, 2014).

Apesar de representarem um avanço, a complexidade inerente aos medicamentos biológicos impõe barreiras regulatórias mais elevadas do que as encontradas para as demais categorias de medicamentos. (NETO, 2019). Os órgãos reguladores exercem um difícil papel na determinação de normas para registro. Sua principal competência é avaliar os riscos e benefícios inerentes a seu uso e, ao mesmo tempo, não introduzir barreiras excessivas a seu desenvolvimento e aprovação. Assim, as normas devem ser elaboradas para determinar um equilíbrio entre a promoção da saúde e o maior acesso da população, enquanto garantem a segurança e a eficácia dos produtos (PERES, 2012).

Com a rápida evolução da tecnologia, a determinação de critérios cada vez mais específicos para regulamentar as boas práticas de produção e comercialização de medicamentos biológicos garante a eficácia das terapias. Como na maioria das vezes as técnicas modernas são caras, é necessário que as empresas fabricantes acompanhem esta evolução em seu parque fabril, com vistas a atender os requisitos de qualidade e não elevar demasiadamente os custos ou valores de comercialização de seus produtos. Por outro lado, os órgãos reguladores devem assegurar que as normas sejam atendidas e monitorar constantemente as fabricantes, sem comprometer o fornecimento de medicamentos para a população.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral do presente estudo compreende a análise comparativa das regulamentações impostas para o registro de medicamentos biológicos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Conselho Internacional de Harmonização (em inglês "*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*" - ICH) visto a importância global destes órgãos, além daquelas exigidas pelos órgãos reguladores dos Estados Unidos da América (EUA), da União Europeia (EU) e do Brasil.

1.2.2 Objetivos Específicos

Para alcançar o objetivo geral deste trabalho identificou-se os seguintes objetivos específicos:

- Realizar levantamento da regulamentação existente para o registro de medicamentos biológicos, nos principais órgãos reguladores internacionais e no Brasil, o que compreende leis, resoluções, além de guias e recomendações específicas;
- Realizar uma análise comparativa entre a regulamentação identificada no passo anterior, destacando semelhanças e diferenças, vantagens e fragilidades, além de possíveis oportunidades de melhorias; e
- Verificar os impactos de uma possível substituição de medicamentos biológicos inovadores por seus equivalentes biossimilares, tal como ocorre com os medicamentos sintéticos e seus genéricos.

1.3 Justificativa do estudo

Medicamentos biológicos são aqueles que contêm um ou mais insumos ativos produzidos ou derivados de uma fonte biológica. Podem ser constituídos de proteínas, açúcares, ácidos nucleicos ou combinações destas substâncias, ou mesmo por seres vivos completos, como células ou tecidos. Primordialmente os medicamentos biológicos foram extraídos de fontes não modificadas de humanos, de outros animais ou de microorganismos. Esta prática ainda se mantém para os derivados sanguíneos (BIOSIM, 2017).

Todavia, a evolução da biotecnologia possibilitou a modificação de linhagens celulares por meio de técnicas de engenharia genética. Assim a tecnologia do DNA recombinante modifica geneticamente uma célula para produzir uma proteína

escolhida, como a insulina, hormônio do crescimento ou eritropoietinas (BIOSIM, 2017).

Ademais, a técnica designada por hibridização celular somática, hibridoma ou fusão celular, consiste na fusão de duas células diferentes. Uma delas é o linfócito B produtor de anticorpos, inoculado com antígeno. A outra é a célula de mieloma, tumor com a capacidade de se multiplicar indefinidamente. Estas células híbridas são estáveis, secretam moléculas quimicamente idênticas com alta especificidade para um determinado antígeno. Desta maneira são produzidos os anticorpos monoclonais, a partir de linhagens celulares de replicação contínua. (SANTOS et al., 2006).

Apesar das normas serem de domínio público, o maior impasse para identificar os pontos que necessitam de melhorias no mercado farmacêutico se deve ao fato de que as próprias empresas tentam manter o sigilo quanto aos processos por elas desenvolvidos, sejam eles bem ou mal sucedidos. Como parte deste sigilo, também se mantêm imprecisos fatores como custos e, conseqüentemente, a definição de valores de comercialização dos produtos.

Os altos custos dos tratamentos também apontam para uma falta de competitividade de mercado. Uma alternativa aos valores elevados seria o desenvolvimento de cópias dos medicamentos biológicos (biossimilares), tal como os medicamentos genéricos. Neste ponto, a possibilidade de produção de biossimilares a partir da expiração das patentes dos medicamentos inovadores poderia despertar interesse comercial de outras empresas do ramo farmacêutico. Assim, a busca por incentivo à concorrência aparece como estratégia de redução de preços, ao passo que se extrapolam as barreiras patentárias e os aspectos regulatórios (VIDAL, 2018).

O primeiro biossimilar surgiu na Europa em 2013 e abriu os caminhos para a aprovação de outros. Tal situação decorre do fim das garantias de exclusividade das empresas fabricantes de medicamentos elencados como referências diante da expiração de seus registros de patentes (BECK, 2013). A expiração dos prazos para usufruir de patentes (ou da proteção de dados) do primeiro grande grupo de produtos biológicos inovadores deu início a uma era de medicamentos projetados para serem similares aos produtos originais licenciados. Espera-se que isso contribua para aumentar o acesso a esses produtos e que estes passem a ter preços menores (OMS, 2020).

Os biossimilares podem ser desenvolvidos usando tecnologias mais recentes e de baixo custo do que a usada para desenvolver os produtos de referência. Assim,

o custo de fabricação de um biossimilar pode ser menor em comparação com o biofármaco de referência. Entretanto, a impossibilidade de se desenvolver duas moléculas biológicas idênticas eleva ainda mais a complexidade na determinação de normas para avaliação e comparação das cópias (FERNANDES et al., 2018). É importante que se demonstre a similaridade ao seu medicamento inovador, considerando as características físico-químicas, a eficácia, segurança e qualidade, devido ao impacto gerado por desvios de qualidade ou ineficácia (BECK, 2013).

O Quadro 1 demonstra um comparativo entre as principais características entre os medicamentos genéricos obtidos por síntese química e os biológicos. O processo produtivo empregado na produção dos biológicos depende da síntese em organismos vivos e os produtos gerados são macromoléculas. O tamanho da molécula e sua estrutura complexa impõem dificuldades com relação a sua caracterização e estabelecimento de critérios de pureza relacionados aos ingredientes empregados no processo produtivo.

Diferentemente dos sintéticos, o processo de pesquisa e desenvolvimento dos medicamentos biológicos depende de uma série de variáveis. Com isso, eleva-se ainda mais o insucesso nas fases iniciais dos estudos e aumenta-se os riscos dos investimentos (INTERFARMA, 2012). Assim, uma abordagem análoga à aplicada a produtos farmacêuticos genéricos de pequenas moléculas não é apropriada para substâncias biológicas de moléculas maiores e complexas (OMS, 2020).

Tem-se claro que é imprescindível que os critérios regulatórios para o desenvolvimento, o registro e a disponibilização dos medicamentos biológicos estejam bem definidos. São necessárias regras bem estabelecidas, sobretudo normas relacionadas a pesquisa clínica, registro de medicamentos biológicos e farmacovigilância pós comercialização destes produtos (BECK, 2013). Somente mediante tal circunstância, os medicamentos biológicos inovadores e seus biossimilares poderão ser ofertados à população de forma célere, sem deixar de lado critérios como a qualidade e a segurança necessárias, além da viabilidade financeira.

Quadro 1. Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos:

Características	Medicamentos de síntese química	Biológicos/Biossimilares
Tamanho da molécula	Pequenas (10 a 1.000 daltons)	Grandes (5.000 a 200.000 daltons)
Estrutura da molécula	Mais simples e pode ser facilmente determinada por meios analíticos	Estrutura espacial complexa e difícil de determinar
Grau de pureza	Componentes relativamente puros	Ingredientes complexos (impurezas, excipientes, subprodutos, vírus etc)
Caracterização	Simple e completa	Difícil e incompleta
Comportamento clínico	Modo de ação bem compreendido	Muito complicado envolvendo rotas bioquímicas complexas.
Imunogenicidade	Ocasional	Frequente
Processo de fabricação	Síntese química Previsível pelo processo químico Cópias idênticas podem ser feitas	Processos específicos e complexos Variável, produzido por sistemas vivos Impossível de realizar cópias idênticas
Variação lote a lote	Variações pequenas e desprezíveis	Dois lotes não são inteiramente iguais
Custo de produção	Relativamente baixo	Alto

Fonte: Adaptada de Gomes et al. (2016) e INTERFARMA (2012)

A partir do potencial dos medicamentos biológicos e dos fatores financeiros e regulatórios, o presente estudo fará um panorama do cenário atual dos requisitos legais para autorização à comercialização dos produtos biológicos no âmbito nacional e internacional, e os principais desafios para o registro de biossimilares em substituição aos medicamentos de referência.

1.4 Metodologia

Para alcançar os objetivos propostos, foi adotado um estudo descritivo comparativo fundamentado em pesquisa documental e bibliográfica sobre os procedimentos e requisitos para o registro de produtos biológicos aplicados pelas principais autoridades sanitárias a nível mundial. Assim, para execução deste estudo foram selecionadas cinco autoridades sanitárias: ICH, OMS, Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA), Agência de Medicamentos e Alimentos (em inglês “*Food and Drug Administration*” – FDA) e Agência Europeia de Medicamentos (em inglês “*European Medicines Agency*” - EMA).

A seleção das instituições mencionadas pode ser justificada pelos critérios relevantes:

- OMS e ICH: São órgãos que promovem a harmonização internacional para os requisitos necessários para registro sanitário de medicamento, visando sempre a segurança do seu uso bem como a eficácia das terapias.

- FDA e EMA: são consideradas como modelos de órgão regulador, atuam nos EUA e UE respectivamente, e, promovem a excelência regulatória em todo o mundo.

- ANVISA: é a Agência reguladora responsável pela concessão de registro de medicamentos no Brasil e tem buscado adotar regulamentos técnicos harmonizados internacionalmente.

No que tange ao levantamento de dados oficiais sobre o cenário atual relacionado ao registro de produtos biológicos, as consultas foram realizadas nas páginas eletrônicas dos órgãos citados além do Diário Oficial da União (DOU). O levantamento foi realizado utilizando bases de dados *on-line*, livros, relatórios, revistas especializadas e em outros tipos de publicação que possuam dados importantes para a discussão do assunto, utilizando as seguintes palavras-chave: “registro sanitário”, “registro de produtos biológicos”, “biossimilares”, “vigilância sanitária” e “regulamentação de medicamentos”.

Adicionalmente, foi realizada consulta às páginas eletrônicas das entidades farmacêuticas, tais como, Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA) e Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo (SINDUSFARMA). Cabe destacar que também foram analisados informes oficiais, como por exemplo, informes técnicos, guias, leis, decretos, portarias, resoluções, acerca do objeto estudado, relevantes para a discussão do tema.

1.5 Estrutura do trabalho

O presente trabalho está organizado em seis capítulos. O primeiro introduz a problemática abordada, seus objetivos, motivação e justificativa. O segundo capítulo aborda os requisitos padronizados pelos principais órgãos internacionais: ICH e OMS, que também exercem papel regulador. O terceiro capítulo demonstra o que é exigido, atualmente, pelas principais agências reguladoras no mundo para o registro de produtos biológicos inovadores e biossimilares, isto é, para a FDA e para a EMA.

O quarto capítulo descreve os requisitos atuais para registro de produtos biológicos no Brasil através da ANVISA e o que há vigente atualmente para biossimilares, visto que estes são recentes. No quinto capítulo são elencadas as principais barreiras regulatórias para a disponibilização destes à população. O quinto capítulo realiza também uma análise dos cenários nacional e internacional, considerando as principais agências e órgãos reguladores internacionais, além de

elucidar as vantagens e fragilidades brasileiras. Por fim, o sexto capítulo apresenta as considerações finais e elenca possíveis trabalhos futuros.

2 REQUISITOS REGULATÓRIOS CONFORME OMS E ICH

A OMS possui o papel de unificação, tanto para a harmonização quanto para a convergência de normas. Ela atua como catalisadora do processo de articulação entre as agências de referência, facilitando as trocas de conhecimentos recíprocos e possibilitando não só a compartilhamento de conhecimentos (*knowledge sharing*) e informação, mas também a troca de formas de fazer (*work sharing*) (AITH, 2014).

Papel semelhante é exercido pelo ICH, que reúne as autoridades regulatórias e a indústria farmacêutica para discutir os aspectos científicos e técnicos dos produtos farmacêuticos e desenvolver suas diretrizes. O ICH tem evoluído gradualmente para responder aos crescentes desenvolvimentos globais no setor farmacêutico e essas diretrizes do ICH são aplicadas por um número cada vez maior de autoridades regulatórias. A missão da ICH é alcançar uma maior harmonização em todo o mundo para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos, registrados e mantidos da maneira mais eficiente em termos de recursos, ao mesmo tempo em que atendem a padrões elevados (ICH, 2021).

A seguir serão elencados os critérios para registro de medicamentos biológicos conforme diretrizes da OMS e do ICH.

2.1 Diretrizes da OMS

A OMS é uma agência especializada em saúde, subordinada à Organização das Nações Unidas. O Comitê Técnico de Padronização para produtos biológicos (em inglês “*Expert Committee on Biological Standardization*” - ECBS) é composto por especialistas internacionais que organizam seu programa de padronização biológica para desenvolver e revisar guias para produtos bioterapêuticos (OMS, 2021b)

Os guias e recomendações autorizadas e harmonizadas, para uso por fabricantes e autoridades regulatórias, são publicadas nos relatórios das reuniões do ECBS na Série de Relatórios Técnicos (em inglês “*Technical Report Series*” - TRS) da OMS. Quanto às vacinas, a OMS também estabelece e distribui os materiais de referência biológica necessários para a padronização de ensaios para laboratórios em todo o mundo, para fabricantes e Laboratórios de Controle Nacionais que estão envolvidos em seu controle de qualidade. Essa atividade é fundamental para garantir a qualidade das vacinas essenciais em um mercado global (OMS, 2021a).

Segundo a OMS, os produtos biológicos são um grupo diversificado de

medicamentos. O que distingue os produtos biológicos de outros medicamentos é que geralmente são proteínas purificadas provenientes de sistemas de cultivo de células vivas ou do sangue, enquanto outros medicamentos são considerados "pequenas moléculas" e são produzidos sinteticamente ou purificados a partir de plantas (OMS, 2021a).

Os requisitos mínimos para o registro de medicamentos biológicos estão estabelecidos no guia Regulamentação e licenciamento de produtos biológicos em países com novas Autoridades Reguladoras em desenvolvimento, o TRS N. 858, Anexo 1, de 1994. Este guia se destina principalmente aos países que apresentam recursos limitados para licenciar e regulamentar produtos biológicos inclusive vacinas. Ele descreve responsabilidades das autoridades e fabricantes e fornece as publicações específicas da OMS relacionadas a estes produtos (OMS, 1994).

Como considerações gerais, a OMS determina que a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos biológicos são primeiramente uma responsabilidade do fabricante. Todavia, a autoridade sanitária de cada país é responsável por estabelecer procedimentos que assegurem que os produtos que se pretendem comercializar cumpram com essa tríade com base em uma sólida legislação. Sua comercialização deve ser garantida pelo controle da autoridade nacional que também é responsável pelo monitoramento contínuo após o licenciamento. (OMS, 1994).

Em 2014 foi disponibilizado pelo ECBS o relatório TRS N. 987. O Anexo 4 deste relatório é de extrema relevância pois contempla o guia sobre a qualidade, segurança e eficácia de produtos de proteínas preparados por tecnologia do DNA recombinante destinado a fornecer às autoridades reguladoras nacionais e fabricantes informações detalhadas sobre estes produtos destinados ao uso em humanos. Faz-se necessário esta determinação específica porque a tecnologia do DNA recombinante é utilizada no desenvolvimento da maioria dos produtos biológicos. Este guia solicita a descrição minuciosa do processo de produção e controle de qualidade do produto. Solicita também que sejam descritos todos os aspectos dos estudos não clínicos e clínicos conforme roteiro deste guia (OMS, 2014a).

Além disso, há guias específicos para vacinas, anticorpos monoclonais e hemoderivados. O último relatório técnico disponibilizado pelo ECBS, o TRS N. 1024 elenca em seu Anexo 1 um compilado de guias existentes com as recomendações para produção e controle de qualidade para todos os tipos de produtos biológicos (OMS, 2019).

A OMS também dispõe do Guia para avaliação regulatória para medicamentos de derivados de DNA recombinante já aprovados conforme TRS N. 999, Anexo 3, de 2015. A avaliação regulatória dos produtos já registrados é necessária para abordar situações em que produtos preparados por tecnologia DNA recombinante foram licenciados com dados que não seguem padrões regulatórios internacionais atuais. Isso inclui, produtos licenciados por meio de uma via genérica ou com dados analíticos, não clínicos ou clínicos limitados. Embora ele aborde principalmente proteínas com uso terapêutico derivadas de DNA recombinante, alguns aspectos deste guia também podem ser relevantes para outros produtos biológicos (OMS, 2015).

Devido à necessidade de orientação da OMS sobre como regularizar as mudanças pós-aprovação em produtos biológicos, a fim de ajudar a lidar com a complexidade e outros desafios associados à gestão do ciclo de vida global destes produtos, foram publicadas os requisitos para mudanças em produtos bioterapêuticos aprovados conforme TRS N. 1011, Anexo 3 de 2017. Este guia categoriza as mudanças em dois critérios. O primeiro critério compreende as alterações relacionadas à qualidade, sendo que o guia diferencia as mudanças em maior, moderada e menor, além de mudanças sem impacto na qualidade. O outro critério contempla mudanças de segurança e eficácia, mudanças nas informações de rotulagem, mudanças urgentes nas informações de rotulagem e mudanças nas informações administrativas de rotulagem do produto. Para cada tipo de mudança há uma condição a ser atendida e a documentação e testes necessários para garantir a manutenção dos atributos de qualidade (OMS, 2017).

Quanto ao registro de biossimilares, OMS dispõe de guia sobre avaliação de produtos biológicos similares (em inglês, “*Similar Biotherapeutic Products*” - SBPs) conforme o TRS N. 977, Anexo 2 de 2013. Há também um compilado de perguntas frequentes com as respostas oficiais como complementação a este anexo de TRS. Este documento destina-se a fornecer orientação para o desenvolvimento e avaliação de SBPs e deve ser visto como um documento "vivo" que será complementado em decorrência dos avanços no conhecimento científico e na experiência prática (OMS, 2013).

Segundo o mesmo guia, é essencial que o padrão de evidências que apoiam as decisões de licenciar SBPs seja suficiente para garantir que os produtos atendam a níveis padronizados de qualidade, segurança e eficácia para fins de saúde pública.

Na maioria dos casos, sua autorização será avaliada caso a caso e a quantidade dos dados exigidos por cada autoridade reguladora nacional podem variar. No entanto, é esperada a harmonização dos requisitos, em todo o mundo, para que facilitar e agilizar o processo e facilitar o desenvolvimento e o acesso mundial aos biossimilares (OMS, 2013).

Os bioterapêuticos que não atenderem aos critérios para o processo de avaliação com relação aos produtos bioterapêuticos de referência (em inglês "*Reference Biotherapeutic Product*" - RBP) não devem ser descritos como biossimilares, nem chamado de SBPs. Esses produtos podem ser licenciados por meio dos processos usuais, utilizando dados não clínicos e clínicos mais extensos ou licenciamento completo de um registro de um produto biológico. Estas determinações podem ser adotadas como um todo, ou parcialmente, pelas autoridades regulatórias nacionais em todo o mundo ou usado como base para o estabelecimento de estruturas regulatórias nacionais para licenciamento desses produtos (OMS, 2013).

A OMS admite que a abordagem genérica não é adequada para o licenciamento de SBPs, uma vez que produtos biológicos geralmente consistem em entidades relativamente grandes, complexas e difíceis para caracterizar. SBPs são fabricados e controlados por processos estabelecidos por seus fabricantes e, normalmente, não têm acesso a todas as informações de fabricação necessárias no RBP. Devido ao fato de que pequenas diferenças no processo de fabricação podem afetar a farmacocinética, a farmacodinâmica, a eficácia e a segurança, foi determinado que o método de licenciamento utilizado para medicamentos genéricos apenas por meio de estudos de bioequivalência não é cientificamente apropriado para SBPs. (OMS, 2021a)

Os critérios para qualidade, os dados não clínicos e clínicos que são requisitos para biossimilaridade são especificados no TRS N. 977, Anexo 2. A quantidade de dados considerada necessária dependerá do produto ou da classe em que este esteja enquadrado. Dependerá também da extensão de caracterização possível com a utilização de métodos analíticos de última geração, ou em diferenças potenciais entre o SBP e o RBP, e na experiência clínica com a classe de produto. Sobretudo os fabricantes devem demonstrar um entendimento completo de seu produto e um processo de fabricação consistente e robusto, além de um dossiê de qualidade que inclui uma caracterização completa do produto. A forma de dosagem e a via de administração do SBP devem ser as mesmas do RBP (OMS, 2013).

Outro ponto crítico para a comparabilidade, segundo a OMS, é a escolha do produto biológico de referência (RBP). Neste ponto, o guia detalha os critérios a serem obedecidos para a escolha do RBP, sendo que tal escolha deve ser fornecida pelo fabricante à autoridade no momento da submissão (OMS, 2013).

As diretrizes da OMS representam um importante passo no cenário global para a harmonização da regulamentação de produtos biossimilares, visto que fornecem orientações claras para os órgãos reguladores e a indústria. Elas confirmam os princípios-chave da biossimilaridade, ou seja, processo de fabricação por desenvolvimento autônomo e comparabilidade demonstrada. Com base na premissa de que as empresas que desenvolveram capacidades para a produção de biofármacos recombinantes seguros e eficazes também têm a base e as ferramentas disponíveis para tornar biossimilares seguros e eficazes, os guias fornecem à indústria uma orientação clara sobre como realmente devem realizar a prática. Por fim, ao aplicar as diretrizes da OMS, deve-se considerar que a experiência adquirida pela indústria e agências ao avaliar as mudanças no processo de fabricação dos produtos inovadores pode ser aproveitada e aplicada diretamente ao desenvolvimento e aprovação de produtos biossimilares. Isso se deve ao fato que quando há necessidade de alterações, deve haver a comparabilidade entre a condição inicialmente registrada e a condição alterada (SCHIELSTL, 2011).

2.2 Padronização da documentação para registro de medicamentos biológicos determinada pelo ICH

ICH dispõe de diretrizes publicadas para desenvolvimento e boas práticas de fabricação e qualidade de biomedicamentos, bem como avaliação de eficácia e segurança. Os tópicos ICH são divididos nas quatro categorias e a codificação de cada tópico é atribuída a essas categorias, sendo elas: Qualidade, Segurança, Eficácia e Multidisciplinar. O acordo para reunir todas as destes tópicos num formato comum denominado Documento Técnico Comum (em inglês *“Common Technical Document”* - CTD) revolucionou os processos de revisão regulatória. Tal fato conduziu a uma submissão eletrônica harmonizada que permitiu a implementação de boas práticas de revisão. Para as indústrias, eliminou a necessidade de reformatar as informações para envio às diferentes autoridades regulatórias membros da ICH. Em julho de 2003, o CTD tornou-se o formato obrigatório para pedidos de novos medicamentos na UE e no Japão, e o formato fortemente recomendado de escolha

para medicamentos submetidos ao FDA nos EUA. Em 2018 a ANVISA passou a ser membro do ICH com o compromisso de 5 anos de prazo para adoção do formato CTD (ICH, 2021; ICH, 2016).

O CTD é organizado em cinco módulos, sendo o primeiro deles específico para cada região membro do ICH. Em cada um dos módulos são tratados os seguintes assuntos: a) Organização do CTD – M4, b) qualidade – M4Q, c) segurança – M4S e d) eficácia-M4E:

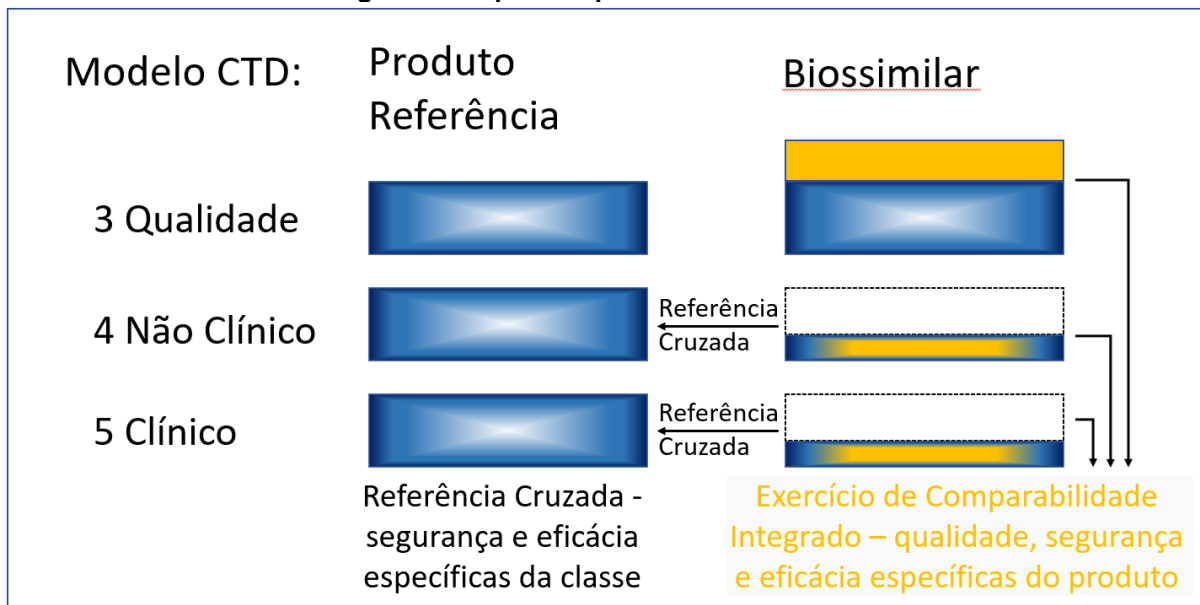
- Módulo 1: Informação administrativa;
- Módulo 2: Resumo das informações de Qualidade, de Dados não clínicos e de dados clínicos;
- Módulo 3: Qualidade;
- Módulo 4: Relatórios de estudos não-clínicos;
- Módulo 5: Relatórios de estudos clínicos.

Especificamente para produtos biológicos o ICH contém os Guias Q5 de A a E relacionados à qualidade de produtos biotecnológicos; Q6B relacionado aos testes e critérios de aceitação para produtos biotecnológicos. Porém, a aplicabilidade dos demais guias para medicamentos de forma geral também deve ser avaliada e adotada quando necessário (ICH, 2019c; ICH, 2019d; ICH, 2019e).

Apesar de consolidada toda a padronização da documentação, também chamada de dossiê, o ICH não padroniza os critérios a serem considerados para o desenvolvimento de biossimilares, visto que estes também devem atender aos requisitos gerais para medicamentos biológicos. As autoridades de cada país que adotam o CTD devem estabelecer a documentação necessária para o exercício da comparabilidade e padronizar a apresentação das informações conforme orientações dos guias disponíveis para a via comum de registro de produtos biológicos com a complementação necessária.

A Figura 1 demonstra esquematicamente como os documentos devem ser organizados entre os módulos do CTD para o registro dos medicamentos biossimilares em comparação com seus respectivos referências. Demonstra também o comparativo da extensão de dados gerados para cada um por etapa.

Figura 1. Requisitos para o dossiê de biossimilares:



Fonte: Adaptada de ICH (2019a)

Os blocos azuis referentes à coluna do referênciã com as quantidades de dados gerados para cada um dos macro requisitos relacionados a seu registro. O bloco amarelo da coluna da esquerda demonstra a quantidade de dados de qualidade gerados exclusivamente para o medicamento similar. Na mesma coluna há um bloco azul que repete a dimensão dos dados de qualidade na mesma extensão que o seu referênciã, demonstrando que não há supressão de documentação nesta etapa. Muito pelo contrário, a etapa de qualidade deve ser bem elucidada com maior de caracterização da molécula para que se consiga suprimir os dados das etapas subsequentes. Os blocos mesclados em azul e amarelo demonstram que a partir a utilização de dados já existentes do produto referênciã, é possível suprimir documentação não clínica e clínica. A quantidade de dados suprimidos é expressa pelos blocos tracejados (ICH, 2019a).

A princípio o conceito de biossimilar é aplicável a qualquer medicamento biológico considerando que a biossimilaridade deve ser estabelecida em todos os níveis (Q / S / E) usando um medicamento biológico como referênciã aprovado que apresentou dossiê completo. Porém, na prática se aplica somente para produtos que podem ser minuciosamente caracterizados (ICH, 2019a).

Assim, apesar da padronização mundialmente utilizada para a composição do dossiê a ser submetido para o registro de medicamentos biológicos, o ICH não dispõe de guia com requisitos específicos para padronização do dossiê de biossimilares, visto

que toda a documentação exigida está contida no padrão CTD, mesmo que possa ser abreviada em alguns aspectos (ICH, 2021).

3 REQUISITOS REGULATÓRIOS PELA FDA E EMA

Os medicamentos são produtos essenciais para a garantia da saúde das pessoas em qualquer lugar do planeta, o que faz com que o mercado de medicamentos seja extremamente globalizado. Embora o consumo e a necessidade de medicamentos sejam globais, a produção de medicamentos no mundo é uma atividade concentrada em alguns países que possuem recursos e tecnologia para atender tanto seu mercado interno quanto as necessidades internacionais. Com isso, a preocupação com a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos biológicos também é globalizada.

A percepção da importância de uma avaliação independente dos medicamentos antes de entrar no mercado foi alcançada em diferentes momentos e regiões do mundo. Em muitos casos, a avaliação foi motivada por tragédias. Com base nestas experiências, as agências tidas como pioneiras na padronização de critérios e determinação de normas como por exemplo a americana e a europeia, inspiram as outras agências incipientes pelo mundo no que diz respeito à maturidade dos conceitos e diretrizes.

Em 1938 nos Estados Unidos, foi desenvolvida uma formulação líquida com sabor de framboesa para tornar um antibiótico mais palatável para crianças. Esta formulação foi nomeada “elixir de sulfanilamida”, uma solução de sulfanilamida em dietilenoglicol, um excelente, porém altamente tóxico solvente. Após a morte de mais de 100 crianças devido à sua toxicidade, o evento dramatizou a necessidade de estabelecer a segurança dos medicamentos (BRUNTON, 2019).

A talidomida também ofereceu um trágico exemplo da necessidade de maior regulação para evitar a utilização de drogas prejudiciais à saúde e comunicar adequadamente os riscos dos medicamentos. O desastre forneceu um impulso crucial para a expansão da autoridade do Estado sobre a indústria farmacêutica nos EUA e na Alemanha, e em outros países posteriormente. Apresentada nos anos 1950 como droga mágica, a talidomida foi posteriormente proibida por seus efeitos deletérios, que causaram mortes e malformações em bebês. Na Alemanha, local de origem da droga, a tragédia estimulou discussões sobre agendas de pesquisa, regulação de produtos farmacêuticos. Dada a tragédia que a circundou, foi um dos medicamentos mais importantes do século XX em termos de mobilização da legislação de saúde, constituindo o ponto de partida para a aplicação dos conceitos de segurança e

farmacovigilância dos medicamentos (MORO, 2017).

Outro elemento propulsor da disseminação internacional dos padrões regulatórios foi o fato de que os países que apresentaram rápida evolução na indústria farmacêutica também sofreram as consequências da necessidade de se ter um rápido aumento nas leis, regulamentos e diretrizes para relatar e avaliar os dados sobre segurança, qualidade e eficácia de novos medicamentos. Com o crescimento acelerado deste ramo, as indústrias se internacionalizaram buscando novos mercados globais. No entanto, a divergência nos requisitos técnicos de país para país era tal que a indústria se deparou com a necessidade duplicar muitos procedimentos de testes demorados e caros, a fim de comercializar novos produtos internacionalmente.

Por terem vivenciado as catástrofes e a rápida evolução industrial, dentre as agências sanitárias internacionais que exercem influência nas demais destacam-se a FDA e a EMA. A seguir serão elencados os critérios para registro de medicamentos biológicos conforme determinações da FDA e EMA.

3.1 Requisitos para registro de medicamentos biológicos na EMA

A Agência Europeia de Medicamentos protege e promove a saúde pela avaliação e monitoramento dos medicamentos na União Europeia e no Espaço Econômico Europeu. A EMA garante a avaliação científica, supervisão e monitoramento da segurança de medicamentos humanos na UE (EMA, 2022).

Possui como responsabilidades a promoção do desenvolvimento de medicamentos e o acesso aos mesmos, a avaliação dos pedidos de autorização de introdução no mercado, o controle da segurança dos medicamentos ao longo de todo o seu ciclo de vida e a disponibilização de informações aos profissionais de saúde e aos pacientes (EMA, 2022).

Como normas gerais para medicamentos de uso humano, a EMA adota a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário, com modificações em alguns pontos realizadas pela Diretiva 2004/27/CE. Entende-se por substância biológica aquela que é produzida ou extraída de uma fonte biológica e que necessita de uma combinação dos ensaios físico-químicos-biológicos com o processo de produção e o seu controle para a sua caracterização e determinação da sua qualidade. Esta categoria é composta por proteínas recombinantes, anticorpos monoclonais, medicamentos derivados de sangue e plasma humanos, medicamentos imunológicos e medicamentos de terapia avançada (EMA,

2001; EMA, 2004).

Esta diretiva elenca os requisitos normalizados para os dossiês de autorização de introdução de medicamentos no mercado, incluindo os produtos biológicos, com o detalhamento necessário de informações sobre a qualidade, eficácia e segurança. Ela determina a apresentação de princípios gerais dos medicamentos, resumindo os requisitos gerais de desenvolvimento, as diretrizes adicionais de qualidade, não clínicas e clínicas, bem como diretrizes específicas do produto para classes individuais de moléculas. Estabelece também que deve ser adotado o formato de documentação comum do ICH para a submissão de registro de medicamentos.

A EMA possui quatro maneiras diferentes de concessão de registro de medicamentos: centralizado, descentralizado, reconhecimento mútuo e procedimentos nacionais. Os pedidos de autorização para comercialização de medicamentos derivados de biotecnologia são avaliados por procedimento centralizado pela EMA. A Comissão Europeia emite as decisões relativas às autorizações destes medicamentos com base nos pareceres científicos da EMA. A autorização de introdução no mercado resultante é válida em todos os Estados-Membros da UE (EMA, 2021).

Quanto aos biossimilares, a EMA foi a primeira agência a nível mundial que estabeleceu um arcabouço legal para via de registro para medicamentos biológicos semelhantes. Este arcabouço inspirou muitos países em todo o mundo, tais como EUA e Canadá, também a OMS. O conceito de "medicamento biológico semelhante" era adotado na legislação farmacêutica desde 2004 e entrou em vigor em 2005. A legislação não só introduziu uma definição de medicamento biossimilar por si como estabeleceu a base jurídica para a via do biossimilar (EMA, 2014a).

Por serem produtos biológicos, os biossimilares devem seguir as diretrizes científicas gerais relacionadas aos medicamentos biológicos e se submetem à mesma avaliação regulatória rigorosa de todos os outros biofármacos. Mesmo que haja algumas diferenças entre o biossimilar e o produto de referência, devido aos processos completos de fabricação independentes, sempre devem ser realizados estudos clínicos como requisitos de comprovação de segurança e eficácia para avaliação do impacto potencial dessas diferenças. Estes impactos não podem ser previstos apenas com base na avaliação analítica (EMA, 2014a).

Para a EMA o exercício de comparabilidade é realizado em três etapas. Inicialmente, realiza-se a comparabilidade de qualidade (comparabilidade físico-

química e biológica), a qual é seguida da comparabilidade não clínica (estudos não clínicos comparativos) e, por fim, tem-se a comparabilidade clínica (estudos clínicos comparativos) (EMA, 2019).

Os guias elaborados pela EMA detalham os requisitos do processo de fabricação e a faixa de estrutura da proteína, isoforma, agregado, ligação ao receptor e ensaios de atividade biológica necessários para demonstrar equivalência biológica. Estes também descrevem as farmacocinéticas clínica e não clínica (PK), farmacodinâmica (PD) e avaliações farmaco-toxicológicas necessárias para avaliar a segurança e eficácia antes da aprovação (GONÇALVES et al., 2016).

O guia da EMA sobre medicamentos biológicos semelhantes determina que a bioequivalência é aplicável a qualquer medicamento biológico. No entanto, em prática, o sucesso do desenvolvimento de um bioequivalente dependerá da capacidade de produzir um medicamento semelhante ao medicamento de referência. Para demonstrar a natureza semelhante dos produtos deve haver uma caracterização abrangente físico-química e biológica, o que requer conhecimento sobre como interpretar quaisquer diferenças entre um bioequivalente e seu medicamento de referência. Os critérios para a escolha do medicamento de referência estão detalhados neste mesmo guia. Os princípios científicos do exercício de comparabilidade são baseados nos mesmos que são aplicados para avaliação do impacto das mudanças no processo de fabricação de um medicamento biológico conforme descrito no guia ICH Q5E (EMA, 2014a; EMA, 2014b).

Sobre esta base legal de registro de bioequivalentes, estabeleceu-se uma estrutura regulatória que inclui orientações gerais e diretrizes complementares para cada classe de produtos. As diretivas da EMA fornecem a base legal e determinam que se as informações requeridas para produtos bioequivalentes não permitirem a demonstração da natureza similar de dois produtos biológicos, devem ser fornecidos dados suplementares. Estes dados compreendem o perfil toxicológico e clínico, que são determinados caso a caso pela autoridade competente, atendendo às características específicas de cada produto. Caso o produto de referência tenha mais do que uma indicação terapêutica, a eficácia e a segurança do bioequivalente devem ser demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas (EMA, 2014a; EMA, 2014c).

Considerando esta base legal, a EMA criou uma estrutura regulatória composta de um guia geral, que define o conceito de medicamento biológico similar e

os princípios adotados. Esta também estabelece os procedimentos para a solicitação de registro, requisitos de qualidade e estudos clínicos e pré-clínicos. Destaca-se que tal guia possui requisitos (e anexos) específicos para diferentes classes de produtos biológicos, os quais descrevem a extensão dos ensaios necessários e a melhor indicação para demonstrar equivalência para cada uma das classes, em comparação com um produto de referência (EMA, 2006; EMA, 2014a; EMA, 2014c).

Há ainda um guia para avaliação da imunogenicidade para produtos biológicos terapêuticos derivados de proteínas. A EMA solicita a avaliação da imunogenicidade com a abordagem dos fatores que podem provocá-la, desde o desenvolvimento, planejamento e interpretação de ensaios clínicos e não clínicos. Em decorrência desta avaliação, deve ser apresentado um plano de gerenciamento de riscos (EMA, 2017).

Os dados clínicos e não clínicos necessários para a aprovação de um biossimilar são diferentes dos dados necessários para a aprovação de um medicamento biológico com uma substância ativa nova. Isto se deve ao fato de que na demonstração da biossimilaridade, o biossimilar conta com a experiência adquirida para o medicamento de referência em termos de eficácia e segurança. A comparabilidade é um princípio científico perfeitamente consolidado na ciência regulamentar, pois os estudos exaustivos comparativos da qualidade comprovam que as propriedades físico-químicas e a atividade biológica são altamente similares. Os estudos clínicos e não clínicos comparativos que fundamentam a aprovação de um biossimilar asseguram que eventuais diferenças não afetam a segurança e a eficácia do medicamento (EMA, 2019).

A aprovação dos biossimilares se apoia nos conhecimentos científicos existentes sobre a segurança e a eficácia do medicamento de referência obtidos durante sua utilização clínica. Por isso, há a necessidade de menos dados clínicos quando se testa um biossimilar. Do ponto de vista científico e regulamentar, a totalidade do programa de desenvolvimento clínico do medicamento de referência não carece de ser repetida, o que significa que os doentes e os voluntários saudáveis não serão sujeitos a ensaios clínicos desnecessários (EMA, 2019).

Para todo produto biológico avaliado cientificamente pela EMA e autorizado pela Comissão Europeia, a EMA publica um conjunto definido de documentos oficiais no seu sítio eletrônico. A página dedicada aos medicamentos biossimilares pode ser encontrada na seção Tópicos Especiais e contém as informações da bula e o resumo

das características do medicamento aos profissionais da saúde, tais como farmacocinética, propriedades farmacodinâmicas, dados pré-clínicos e clínicos e particularidades farmacêuticas. Além disso, constam os relatórios de avaliação disponibilizados ao público, os quais apresentam, resumidamente e em linguagem leiga, como foram avaliados os estudos realizados para estabelecer a sua recomendação de uso (EMA, 2021).

A EMA esclarece que as decisões sobre a intercambialidade ou a substituição cabem às autoridades competentes de cada país e estão fora do âmbito de atuação do Comitê de Medicamentos para Uso Humano (em inglês *“Committee for Medicinal Products for Human Use”* - CHMP) da EMA. Os Estados-Membros têm acesso à avaliação científica realizada pelo CHMP, bem como a todos os dados submetidos para fundamentar as suas decisões (EMA, 2021).

As provas obtidas ao longo de 10 anos de experiência clínica revelam que os biossimilares aprovados pela EMA podem ser utilizados com a mesma segurança e eficácia que seus medicamentos de referência, em todas as suas indicações terapêuticas aprovadas (EMA, 2019).

Ao longo dos anos, a EMA publicou orientações científicas destinadas a auxiliar os agentes de desenvolvimento dos referidos medicamentos no cumprimento de requisitos regulatórios para a aprovação de biossimilares. As orientações evoluem de forma a acompanhar os rápidos progressos da biotecnologia e das ciências analíticas, ao mesmo tempo que leva em consideração a crescente experiência adquirida pela utilização clínica (EMA, 2021).

3.2 Requisitos para registro de medicamentos biológicos na FDA

A FDA é uma agência federal, do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, responsável pela proteção e promoção da saúde pública através do controle e supervisão da segurança sanitária (FDA, 2021c).

O foco principal da Agência é garantir o cumprimento de um conjunto de leis denominadas Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (em inglês *“Federal Food, Drug, and Cosmetic Act”* – FDCA). Estas foram aprovadas pelo congresso norte americano em 1938 e conferem à FDA a autoridade necessária para supervisionar a segurança dos alimentos, medicamentos e cosméticos. Em seu Título 21, Capítulo 9, subcapítulo V, esta lei define que não é possível comercializar um novo medicamento sem a aprovação de um pedido que atenda a esta lei (U.S.C., 1938;

FDA, 2021c).

Todos os produtos biológicos aprovados pela FDA, incluindo produtos de referência e produtos biossimilares, passam por uma avaliação rigorosa para que os pacientes possam ter certeza da eficácia, segurança e qualidade desses produtos. Desta forma, a agência norte-americana apresenta de forma detalhada os critérios para categorização e registro de produtos biológicos e biossimilares, com clareza e rigor necessários para o maior benefício da população (FDA, 2019b).

Os produtos biológicos representam a classe de medicamentos de crescimento mais rápido nos EUA e respondem por uma parte substancial e crescente dos custos de saúde. Geralmente, estes representam o que há de mais novo na linha da pesquisa biomédica e, com o tempo, podem oferecer os meios mais eficazes para tratar uma variedade de doenças e condições médicas que atualmente não têm outros tratamentos disponíveis (FDA, 2019b; FDA, 2022).

A Lei de Competição e Inovação de Preços de Biológicos (em inglês *“Biologics Price Competition and Innovation Act”* - BPCIA), de 2009, criou uma via abreviada para a aprovação de produtos biológicos com comprovada demonstração de biossimilaridade com relação a um produto referência aprovado pela FDA. Atualmente, a FDA passa por alteração sua definição legal de "produto biológico". Tal alteração visa incorporar as modificações decorrentes da BPCIA e da Lei de Apropriações Consolidadas Adicionais de 2020 (em inglês *“Further Consolidated Appropriations Act”* - FCAA) com relação à determinação do termo legal “proteína” (U.S.C., 2009; U.S.C., 2020; DAVIDSON, 2020).

Segundo esta regra final, o termo proteína significa qualquer polímero de alfa-aminoácido com uma sequência específica definida que é maior do que 40 aminoácidos de tamanho. Este ato regulatório esclarece as bases sob as quais proteína e peptídeo são regulamentados, isto é, medicamentos (Seção 505 da FFDCA) ou produtos biológicos (Seção 351 da Lei de Serviços de Saúde Pública, em inglês *“Public Health Service Act”* - PHSA). Um polímero ou peptídeo de aminoácidos composto de 40 ou menos aminoácidos não se qualifica como uma proteína e continuará a ser regulado como um medicamento sob o FFDCA, a menos que o peptídeo de outra forma atenda à definição legal de um produto biológico (U.S.C., 1938; U.S.C., 1944; DAVIDSON, 2020).

Esta regra final foi uma das últimas etapas para implementar o período de transição de 10 anos da BPCIA, a qual terminou em 23 de março de 2020. A partir

dessa data, todos os pedidos de comercialização para produtos biológicos, mesmo que inicialmente aprovados nos termos da seção 505 do FDCA, devem ser considerados licenciados sob a seção 351 da PHSA. Embora a maioria dos produtos biológicos tenham sido licenciados sob a PHSA, alguns produtos foram historicamente aprovados como medicamentos sob o FDCA. Portanto, estes estarão sujeitos à transição como resultado da alteração na definição de produto biológico, a qual (transição) ocorrerá pela própria norma. Assim, um Novo Registro de Medicamento (em inglês *“New Drug Application”* - NDA) já aprovado será incluído em uma lista preliminar da FDA e será considerado um Pedido de Licença de um Produto Biológico (em inglês *“Biologics License Applications”* -BLA). As alterações na regulamentação dos produtos biológicos devem ser atendidas para que seus produtos estejam adequados, como exemplo à seção 351 do PHSA no que diz respeito à rotulagem, fabricação e controle de qualidade (DAVIDSON, 2020).

O Centro de Avaliação e Pesquisa Biológica (em inglês *“Center for Biologics Evaluation and Research”* - CBER) é a divisão da FDA que regulamenta os produtos biológicos para uso humano sob as leis federais aplicáveis, incluindo PHSA e a FFDCa. O CBER protege e avança a saúde pública, garantindo que os produtos biológicos sejam seguros e eficazes e estejam disponíveis para aqueles que carecem deles. Também fornece ao público informações para promover o uso seguro e apropriado de produtos biológicos (FDA, 2021b).

Outro importante componente da FDA é um centro de investigação, denominado Centro Nacional de Pesquisa Toxicológica (em inglês *“National Center for Toxicological Research”* - NCTR), cuja função é apoiar os fabricantes e fornecer tecnologia científica inovadora, treinamento e conhecimento técnico. Além dos anteriores, a FDA também é composta de dois escritórios denominados Departamento de Assuntos Regulatórios (em inglês *“Office of Regulatory Affairs”* - ORA) e Departamento do Diretor (em inglês *“Office of the Commissioner”* - OC). O primeiro é responsável por realizar as inspeções e assegurar o cumprimento dos regulamentos da FDA, enquanto o segundo fornece liderança e orientação aos centros de produtos da FDA, centro de pesquisa e departamento de assuntos regulatórios (FDA, 2021d).

Para a concessão de registro de produtos biológicos no FDA é necessário o BLA previamente a sua comercialização. É regulamentada sob o mesmo Título 21 do Código de Regulamentações Federais que é referente à FFDCa, Subcapítulo F – Biológicos, parte 600: produtos biológicos: geral, para o qual é necessário o

preenchimento de um formulário padrão que especifica os requisitos para um BLA denominado 356h. Para o pedido de BLA, são necessárias informações detalhadas sobre o produto e sua fabricação, estudos pré-clínicos e clínicos e informações de rotulagem (FDA, 2021c).

Quanto aos biossimilares, o Congresso, por meio da BPCIA de 2009, criou um caminho de aprovação abreviado para fornecer ao público maior acesso a produtos biológicos seguros e eficazes. Essa via oferece mais opções de tratamento, potencialmente reduzindo os custos de saúde por meio da competição e aumentando o acesso a medicamentos que salvam vidas (FDA, 2021a).

A BPCIA apresenta as definições e padrões para aprovação de produtos biossimilares. Um produto biossimilar, quando comparado ao originador aprovado é: a) utilizado da mesma maneira e tratamento; b) produzido numa planta produtiva, por meio de um processo com padrões de segurança, pureza e eficácia; e c) os dados clínicos comprovem sua alta similaridade. Um produto intercambiável é um produto biossimilar que atende padrões adicionais e que possa substituir o produto de referência sem a intervenção do prescritor original de referência. Desta forma, o modelo americano será o do “biossimilar”, com testes clínicos limitados para demonstrar similaridade com os biológicos de referência. O impacto dessa abordagem é que os biossimilares diferirão muito pouco dos originadores e entre si, potencialmente oferecendo melhorias terapêuticas, oportunidades para medicina personalizada e complicadas decisões de prescrição (GOMES et al., 2016).

O caminho de licenciamento abreviado não significa que um padrão de aprovação inferior seja aplicado a produtos biossimilares ou intercambiáveis. Na realidade, o pacote de dados necessário para a aprovação de um produto biossimilar ou intercambiável é extenso. Se um fabricante de biossimilares pode demonstrar que seu produto é biossimilar ao referencial, então é cientificamente justificado confiar nos conhecimentos existentes sobre a segurança e eficácia do produto de referência para apoiar a aprovação do biossimilar. Isso permite um programa de desenvolvimento de medicamentos potencialmente mais curto e menos caro para um biossimilar (FDA, 2019b).

Nos conceitos da FDA, um produto de referência é o único produto biológico já aprovado pela agência, contra o qual um produto biossimilar é comparado sendo que o primeiro é aprovado com base em um completo compilado de dados de segurança e eficácia. Há previsão de que um produto biossimilar seja comparado e

avaliado contra um referência para garantir que os produtos sejam altamente semelhantes e sem diferenças clinicamente significativas (FDA, 2019a).

Um produto de referência é aprovado em um processo “independente” que deve conter todos os dados e informações necessários para demonstrar sua segurança e eficácia. Geralmente, estes dados do referência incluirão ensaios clínicos para as indicações da doença solicitadas pelo fabricante. Um bioequivalente não deve apresentar diferenças clinicamente significativas em segurança, pureza e potência de um produto de referência. O objetivo de um programa de desenvolvimento de bioequivalente é demonstrar a semelhança entre o produto bioequivalente proposto e o referência, sem estabelecer (de forma independente) a segurança e eficácia do bioequivalente (FDA, 2021a).

Os dados comparativos gerados pelo fabricante do produto bioequivalente iniciam com a caracterização analítica (estrutural e funcional) detalhada, passando para estudos em animais quando necessários e, em seguida, para estudos clínicos comparativos. Conseqüentemente, são gerados dados confiáveis para determinação prévia da segurança e eficácia. Desta forma os fabricantes de bioequivalentes não necessitam realizar tantos ensaios clínicos caros e demorados, o que leva a um acesso mais rápido a esses produtos, opções terapêuticas adicionais e custos reduzidos para os pacientes (FDA, 2021a).

A caracterização da estrutura e função de ambos os produtos (referência e bioequivalente) se dá pelo emprego de tecnologia altamente especializada em que se comparam características dos produtos, tais como pureza, identidade química e bioatividade. Além disso, também é necessário demonstrar que o bioequivalente não tem diferenças clinicamente significativas do produto de referência em termos de pureza, potência, segurança e eficácia. Isso é geralmente demonstrado por meio de testes de farmacocinética humana e estudos farmacodinâmicos, da avaliação de imunogenicidade clínica e, se necessário, de estudos clínicos (FDA, 2020).

Nos EUA, a base legal para licenciamento de bioequivalentes é resultado de intensos debates no Congresso americano, fórum de competição de projetos de lei que defendiam claramente os interesses dos produtores de bioequivalentes e de inovadores. Os produtores de bioequivalentes mais e os de inovadores menos flexíveis quanto às exigências para aprovação dos bioequivalentes, como a exigência em lei de ensaios clínicos, períodos de exclusividade, dentre outros. Após a aprovação da BPCIA, a FDA realizou uma audiência pública e estabeleceu um documento público

que trata das questões específicas e desafios associados à implementação da legislação em biossimilares. Em 2012, a FDA publicou as versões preliminares de três guias para discussão e comentários: sobre considerações científicas, sobre qualidade e um consolidado com perguntas frequentes com a resposta padronizada por esta agência (PEREZ, 2012).

O primeiro diz respeito às considerações científicas na demonstração da biossimilaridade com um produto de referência. Este determina os fatores considerados pelo FDA na avaliação de biossimilaridade, tais como a complexidade do produto, formulação e estabilidade, além da caracterização bioquímica. A abordagem seria baseada em risco, considerando a totalidade das evidências ou dados, e remetendo a certas características do produto, tais como o mecanismo de ação, as relações entre estrutura e função, o processo de manufatura, a experiência clínica com o produto de referência. A quantidade de dados e informações necessárias seria determinada caso a caso. Apesar dos avanços nas ciências analíticas que permitiram a caracterização extensiva de alguns produtos proteicos, eles podem não ser capazes de detectar todas as diferenças estruturais e funcionais relevantes entre duas proteínas. Assim, são necessários dados de estudos analíticos, pré-clínicos e clínicos para a demonstração de biossimilaridade, a menos que a FDA determine que um destes elementos é desnecessário (PEREZ, 2012).

O segundo se refere à qualidade na demonstração de biossimilaridade com um produto de referência e destaca a importância da extensiva caracterização analítica, físico-química e biológica. Quaisquer diferenças entre o candidato a biossimilar e o produto de referência e seus potenciais efeitos na segurança e potência devem ser descritas e discutidas. O terceiro é um compilado de perguntas e respostas sobre a Implementação BPCIA, agrupadas em três combinações principais, nos temas “Biossimilaridade ou Intercambialidade”, “Disposições relacionadas com o requisito de apresentação de um BLA um produto biológico” e “Exclusividade” (PEREZ, 2012).

Para a FDA, a intercambialidade significa que o produto biossimilar pode ser substituído pelo produto biológico referência sem a intervenção do profissional de saúde que prescreveu o produto. No entanto, a FDA publicou recentemente uma proposta de guia sobre intercambialidade descrevendo todas as recomendações técnicas, como por exemplo, o desenho de estudo, tamanho de população e considerações para o monitoramento pós-mercado, necessárias para que um biossimilar possa ser considerado como intercambiável ao produto biológico

comparador. Ainda assim, a demonstração de intercambialidade não é requisito para registro de produtos biossimilares pela FDA, ficando a critério da empresa conduzir ou não estudos com esta finalidade (BRASIL, 2017).

Apesar da intercambialidade não ser um requisito para o registro de produtos biossimilares, a empresa requerente pode decidir se conduzirá (ou não) os estudos para esta finalidade. Ao mesmo tempo, conforme a proposta de guia da FDA sobre intercambialidade, para que um medicamento possa ser considerado intercambiável ao produto comparador, a empresa deve seguir as recomendações técnicas, tais como desenho do estudo, tamanho da população e considerações para monitoramento pós-mercado. (FDA, 2019c).

O FDA determina guias específicos quanto aos dados necessários para demonstrar a biossimilaridade frente ao referênciário, à avaliação analítica necessária para a demonstração da equivalência entre os produtos, aos critérios para se estabelecer o medicamento referênciário, além das considerações científicas relevantes para demonstração da biossimilaridade. Dispõe também de um guia com as perguntas mais frequentes, com as respectivas respostas (FDA, 2022).

A seção 351 (a) da PHSa define a via tradicional, também é conhecido como submissão autônoma, para a aprovação de produtos biológicos e produtos biológicos inovadores. De acordo com a seção 351 (a), o pedido submetido deve conter todas as informações sobre a segurança e eficácia de um produto biológico. Nesta opção o registro não depende de outros produtos biológicos e este produto pode ser utilizado como referênciário para um biossimilar (U.S.C., 1944; FDA, 2022).

O pedido conforme seção 351 (k) da PHSa configura uma via abreviada de registro de produtos biológicos e deve ser utilizado pelos fabricantes para que um produto seja analisado como um biossimilar, considerado altamente semelhante a um produto de referênciário e que tenha sido licenciado pela FDA. A submissão por esta via deve incluir explicações de que a biossimilaridade é baseada em dados relacionados a estudos pré-clínicos, estudos clínicos e estudos analíticos. No entanto, o FDA decidirá ainda quais estudos são necessários para serem incluídos no pedido (U.S.C., 1944, FDA, 2022).

Embora a via 351 (k) se aplique geralmente a produtos biológicos, esta orientação se concentra em produtos compostos por proteínas terapêuticas e dá uma visão geral de importantes considerações científicas na demonstração de intercambiabilidade de um produto de proteína terapêutica proposto com um produto

de referência. Dentre os requisitos gerais da via 351 (k) destacam-se: a demonstração de que o produto em análise é bioequivalente a um produto de referência; o uso do(s) mesmo(s) mecanismo(s) de ação para as condições de uso pretendidas, limitando-se aos mecanismos do produto de referência; as condições previamente aprovadas de uso para rotulagem; a via de administração, forma de dosagem e dosagem de acordo com o produto de referência; os detalhes sobre a fabricação do produto para garantir a segurança e eficiência da planta de fabricação e processo (U.S.C., 1944; FDA, 2022).

Muitos fatores podem ajudar a adaptar os requisitos de dados para cada submissão de bioequivalente. Dentre eles, estão a força e robustez dos estudos analíticos comparativos mostrando estrutura e função semelhantes entre o bioequivalente proposto e o produto de referência. Dados de similaridade analítica mostrando poucas diferenças analíticas podem fornecer um suporte de que o produto proposto é altamente semelhante. Informações pré-existentes sobre o perfil de segurança do produto de referência também contribuem com a demonstração. Por exemplo, se for conhecido que os pacientes têm potencial para desenvolver respostas imunológicas com resultados adversos ao produto de referência, a FDA provavelmente exigirá uma avaliação mais rigorosa das respostas imunológicas com o bioequivalente (FDA, 2019b).

4. CENÁRIO REGULATÓRIO BRASILEIRO

A Lei N. 6.360/1976, conhecida como Lei da Vigilância Sanitária, se aplica a produtos nacionais e importados. Apesar de ser antiga e ter sofrido algumas modificações, a referida lei ainda está vigente. Esta estabelece normas de vigilância sanitária para medicamentos e demais produtos que estão diretamente relacionados à saúde da população e seus potenciais riscos inerentes. Para fins de controle sanitário, esta lei determina em seu artigo 12 que nenhum dos produtos contemplados em seu escopo poderão ser industrializados, expostos à venda ou entregues ao consumo antes de registrados no Ministério da Saúde (BRASIL, 1976).

Já a Lei N. 5.991/1973 define medicamento como todo produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado que apresenta finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. A natureza dos insumos ativos empregados na fabricação dos medicamentos pode ser vegetal, mineral, sintética ou biológica. Independentemente da sua via de obtenção, todo produto submetido às etapas de industrialização e produção em larga escala devem obedecer ao disposto na Lei da Vigilância Sanitária se destinados a estas finalidades (BRASIL, 1973).

Com a evolução tecnológica e o surgimento de maior variedade de medicamentos, houve a necessidade de categorização e agrupamento de medicamentos semelhantes. Ao mesmo tempo, foram criadas normas específicas para cada categoria, tal como ocorre com os medicamentos de origem biológica. Normas genéricas com os mesmos critérios regulatórios para diferentes categorias de medicamentos já não são apropriadas para avaliar se um medicamento é de fato seguro e eficaz.

No âmbito brasileiro, o Ministério da Saúde formulou em 1998 a Política Nacional de Medicamentos (PNM), visando sua garantia da segurança, eficácia e qualidade, a promoção do seu uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Duas outras diretrizes da PNM, regulamentação sanitária de medicamentos e garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos que dialogam entre si e tiveram como marco fundamental a criação da ANVISA, que incorporou as responsabilidades e funções da antiga Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária de forma centralizada (BRASIL, 1998)

No Brasil, a ANVISA é responsável pelo registro de medicamentos em todo o território nacional. A criação da ANVISA pela Lei N. 9.782/1999 deu início a um

processo de qualificação constante do mercado farmacêutico. A agência foi criada com a finalidade de promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e do consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. Houve a necessidade de estruturação de uma agência de vigilância sanitária vinculada ao Ministério da Saúde para atender às necessidades da sociedade e do mercado frente ao desenvolvimento da indústria no país. Com isso iniciou-se o processo de construção do arcabouço regulatório sanitário hoje composto de centenas de diretrizes. (BRASIL, 1999; STÁVALE, 2020).

Para que os produtos sujeitos à vigilância sanitária sejam registrados, é necessário que atendam aos critérios determinados em leis federais e à regulamentação específica estabelecida pela Agência. Para obtenção do registro sanitário e, conseqüentemente, a autorização para distribuição e comercialização de medicamentos no país, os fabricantes precisam cumprir uma etapa de legalização. Tal etapa compreende basicamente as autorizações e licenças de funcionamento, o registro sanitário em que serão avaliados os dados de produção, qualidade, segurança e eficácia, além da inspeção ao local de fabricação. Este último item compreende na visita do local e na avaliação das condições de boas práticas de fabricação (BPF) (STÁVALE, 2020).

Cabe à empresa fabricante ou importadora a responsabilidade pela qualidade e segurança dos produtos registrados junto à ANVISA. O reconhecimento legal se dá pela publicação de ato específico em Diário Oficial da União (DOU), sendo que somente após tal publicação o medicamento estará apto à comercialização (ANVISA, 2018b).

Em 2010, a ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N. 55/2010 e instituiu um novo marco regulatório que segue vigente até o presente momento. Este representa um avanço em termos de regulamentação e colocou o Brasil alinhado a práticas regulatórias internacionais. Tal RDC categoriza dois grupos de produtos (produto biológico novo e produto biológico) e estabelece os requisitos mínimos para seus registros, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos (BRASIL, 2010; STÁVALE, 2020).

O produto biológico novo é o que ainda não possui registro no Brasil e é inédito no mercado farmacêutico. O produto biológico não-novo ou já conhecido não é inédito, ou seja, é semelhante a um já registrado. Estas categorias são importantes para que

a ANVISA defina uma base de dados quanto aos estudos já existentes que sirva de padrão para a avaliação das solicitações de registro futuras (BRASIL, 2010).

Ainda, sua abrangência se delimita a vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, anticorpos monoclonais, medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos e biomedicamentos. Os biomedicamentos podem ser obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou por procedimentos biotecnológicos. As definições para cada categoria conforme a RDC N. 55/2010 são as seguintes:

- a) Vacinas: são medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa, a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater doença(s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s);
- b) Soros hiperimunes: são imunoglobulinas heterólogas inteiras ou fragmentadas, purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com substâncias tóxicas originadas de animais, microrganismos ou vírus;
- c) Hemoderivados: são produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade;
- d) Biomedicamentos: são medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos;
- e) Anticorpos monoclonais: são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas;
- f) Medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos.

Essa resolução exige também necessidade de estudos de imunogenicidade, plano de farmacovigilância e plano de minimização de riscos. Há ainda recomendações específicas aos diferentes tipos de medicamentos biológicos. Assim, vacinas, hemoderivados e produtos de origem biotecnológica possuem requisitos diferenciados (BRASIL, 2010).

Ainda, a RDC institui o conceito de comparabilidade como sendo a comparação científica, no que diz respeito a parâmetros não-clínicos e clínicos em termos de qualidade, eficácia e segurança, de um produto biológico com um produto

biológico comparador. O objetivo da comparabilidade é estabelecer que não existem diferenças detectáveis em termos de qualidade, eficácia e segurança entre os produtos. Desta forma, ficam delimitadas as diferenças para o desenvolvimento de um biológico pelas vias individual ou por comparabilidade (BRASIL, 2010).

Importante ressaltar que a elaboração de um dossiê de registro de medicamento biológico deve ser instruída com base em normas adicionais que complementam o registro do medicamento. Por exemplo, os estudos de estabilidade a serem conduzidos para determinação do prazo de validade devem observar os critérios dispostos na RDC N. 412/2020 e os métodos bioanalíticos devem ser validados conforme a RDC N. 27/2012 (BRASIL, 2020d; BRASIL, 2012a).

Há também guias disponibilizados pela ANVISA para estudos pré-clínicos e clínicos de medicamentos em geral. Devido às particularidades dos produtos biológicos, há um manual de submissão dos dados de qualidade, referentes aos produtos sob investigação, utilizados em ensaios clínicos, publicado em 2019. No entanto, a ANVISA ainda não possui guia orientador voltado especificamente para avaliação de imunogenicidade em produtos biológicos (ANVISA, 2019).

Conforme ilustrado na Figura 1, a RDC N. 55/ 2010 prevê a possibilidade da utilização de duas vias: individual e por comparabilidade. A via de desenvolvimento individual é a que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória. Nesta via é necessária a apresentação de dados totais sobre o desenvolvimento, produção, controle de qualidade e dados não-clínicos e clínicos para demonstração da qualidade, eficácia e segurança do produto. A segunda via de desenvolvimento é aquela que utiliza o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico referência (BRASIL, 2010).

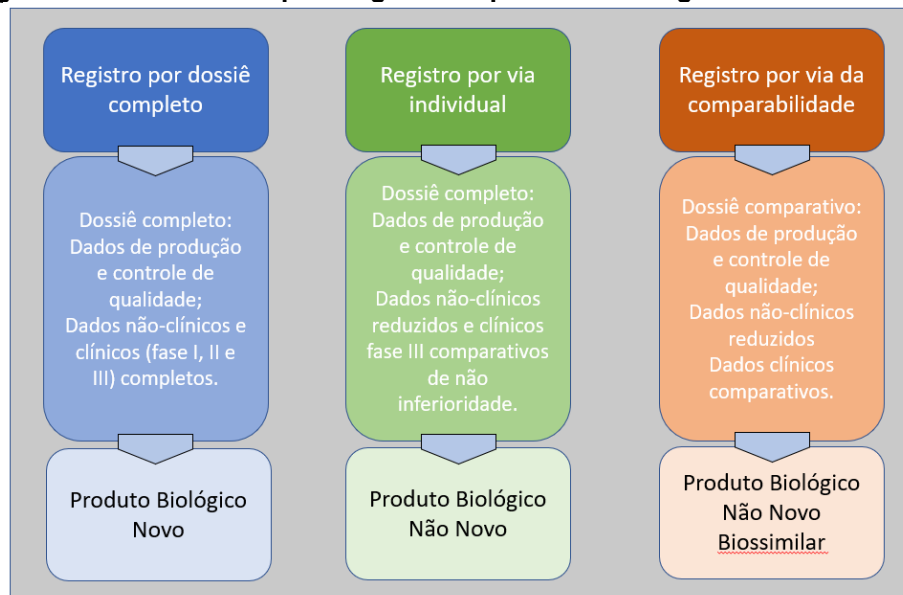
A experiência clínica e o perfil de segurança estabelecido dos produtos inovadores devem contribuir para o desenvolvimento de produtos biossimilares. A quantidade e extensão dos dados necessários para o registro sanitário destes provavelmente serão menores do que os normalmente exigidos para os produtos pioneiros. No entanto, uma abordagem análoga à aplicada a produtos farmacêuticos genéricos de pequenas moléculas não é apropriada para substâncias biológicas devido à sua complexidade e ao fato de que o desempenho clínico depende criticamente do processo de produção (OMS, 2020).

No que diz respeito à qualidade, devem ser apresentados dados sobre a

comparabilidade de um produto com um inovador comprovando que eles são "altamente semelhantes". Estes dados podem ser considerados adicionais aos normalmente exigidos para um produto inovador. Esta é a base para a redução dos requisitos para dados não clínicos e clínicos (OMS, 2020).

Assim, para o desenvolvimento de cópias após a expiração patentária, dentro das duas vias dispostas na norma, existem duas possibilidades. A primeira utiliza a via de desenvolvimento por comparabilidade e exige a realização de estudos comparativos com o respectivo produto novo (referência) desde o início do desenvolvimento. A segunda, utiliza a via de desenvolvimento individual, exige estudos comparativos somente na fase III (NETO, 2019).

Figura 2: Possíveis vias para registro de produtos biológicos na ANVISA.



Fonte: Adaptado de Neto (2019) e INTERFARMA (2012)

Para os produtos biológicos não inovadores ou não inéditos no mercado brasileiro, deve ser adotada a via de registro individual. Neste caso há diferenças entre o produto biológico candidato ao registro e os que já possuem registro concedido. Para tanto, devem ser apresentados dados de desenvolvimento, produção e controle de qualidade. Além destes, devem ser apresentados estudos não-clínicos e clínicos fase I e II não comparativos, sendo que sua extensão poderá ser reduzida conforme a complexidade da molécula. Também é necessário nesta via a apresentação dos estudos clínicos fase III comparativos que devem ser de equivalência ou não inferioridade com o produto biológico já registrado. Neste caso não deve haver

extrapolação das indicações terapêuticas (NETO, 2019).

Para a via de biossimilaridade deve ser apresentada uma extensa documentação pré-clínica sobre as características biossimilares em comparação com o produto de referência, e o biossimilar deve demonstrar semelhança ao medicamento de referência em termos de segurança e eficácia com base em dados clínicos (FERNANDES et al., 2018).

Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, para aprovação das cópias junto à ANVISA, são exigidos dados de avaliação de imunogenicidade, plano de farmacovigilância e um plano de minimização de risco. A ANVISA permite a extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas apenas para cópias de produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, não sendo uma possibilidade para cópias registradas pela via de desenvolvimento individual. Deste modo, a redação do texto de bula das indicações aprovadas para cada cópia não necessita estar harmonizada com a de seus produtos comparadores. Isso dificulta a análise das indicações aprovadas para as cópias e a identificação das indicações aprovadas apenas para os medicamentos comparadores realizadas pelos profissionais de saúde (NETO, 2019).

Pode-se dizer, então, que os produtos biológicos registrados pela via da comparabilidade correspondem aos biossimilares. Por outro lado, aqueles aprovados pela via individual são alternativas e não biossimilares, visto que não passam pelo exercício da comparabilidade. A via individual, bem como a não adoção do termo biossimilar, tem sido interpretada por alguns críticos como um afrouxamento do marco regulatório (GOMES et al., 2016).

O quadro a seguir apresenta uma síntese dos requisitos previamente apresentados para cada via de desenvolvimento para fins de registro.

Quadro 2. Requisitos regulatórios para o registro Produtos biológicos:

	Produtos Biológicos Novos	Produtos Biológicos (não novos)	
		Comparabilidade	Individual
Manufatura e Qualidade	Necessários	Comparativos	De acordo com padrões
Estudos pré-clínicos	Necessários	Comparativos	Podem ser reduzidos
Estudos clínicos I e II	Necessários	Comparativos	Quando necessários podem não ser comparativos
Estudos clínicos III	Necessários	Comparativos	Comparativos com exceções
Estudos de imunogenicidade	Necessários	Comparativos	Necessários
Mesmo comparador	Não	Sim	Não especificado
Plano de Farmacovigilância	Necessário	Necessário	Necessário
Extrapolação de indicações	Não aplicável	Possível	Não é possível

Fonte: Adaptado de INTERFARMA (2012)

A ANVISA não adota o termo biossimilar em sua regulamentação para registro. Além disso, esta agência disponibiliza apenas um guia para realização do exercício de comparabilidade para registro de produtos, o qual aborda somente os requisitos para os estudos de comparabilidade em relação aos atributos de qualidade. A única definição da agência consta na Nota de Esclarecimento (NE) N. 003/2017, na qual tipifica que os produtos biológicos conhecidos internacionalmente como biossimilares são aqueles registrados no Brasil pela via de desenvolvimento por comparabilidade (ANVISA, 2011; BRASIL, 2017).

Segundo a mesma NE, o objetivo principal da comparabilidade é demonstrar que não existem diferenças significativas em termos de qualidade, eficácia e segurança entre os produtos referência e seu biossimilar. Dessa forma, o produto biossimilar não necessita estabelecer a eficácia e segurança da molécula, uma vez que estas já foram estabelecidas pelo de referência (BRASIL, 2017).

Devido à complexidade molecular e sua via de obtenção, para os produtos biológicos são impostas barreiras regulatórias mais complexas do que as encontradas para os medicamentos genéricos. Moléculas de produtos biológicos de diferentes fabricantes não são idênticas e existe uma certa variabilidade considerada aceitável até para diferentes lotes de um mesmo produto. Deste modo, há consenso de que a equivalência terapêutica das cópias não pode ser comprovada somente pelos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência utilizados para o registro de

medicamentos genéricos. Tal fato impõe barreiras ao barateamento dos biossimilares na proporção inversa ao que ocorre com genéricos (NETO, 2019).

Como a resposta clínica pode ser muito influenciada por pequenas variações estruturais e pelo processo de produção, estudos clínicos adicionais são necessários para comprovar sua segurança e eficácia. Além disso, a escolha da população mais adequada para a realização do estudo clínico comparativo (p.ex.: não inferioridade) constitui-se uma etapa mais crítica do que a observada para os estudos de bioequivalência, realizados em sua maioria com indivíduos saudáveis. Por fim, para que seja possível extrapolar os resultados de eficácia e segurança obtidos no estudo para outras indicações aprovadas para os produtos comparadores, a população deve ser suficientemente representativa (NETO, 2019).

É válido ressaltar que a via de desenvolvimento por comparabilidade possibilita o registro abreviado para produtos biológicos obtidos pela tecnologia do ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante. Para vacinas e hemoderivados, pelo próprio emprego terapêutico, muitas vezes é inviável o desenvolvimento por comparabilidade, por ser necessário apresentar estudos clínicos completos para a demonstração da segurança e eficácia. Assim, também é necessário delimitar pela norma, quais são os casos em que é viável o emprego da via de desenvolvimento por comparabilidade para registro de biossimilares.

Com o passar do tempo, a análise de dados coletados referentes aos produtos já registrados permite a identificação de melhorias, principalmente quando estes dados são avaliados estatisticamente. Tais melhorias compreendem a modernização das tecnologias fabris e das técnicas empregadas no controle de qualidade, seguindo ao disposto na RDC N. 413/2020 e na Instrução Normativa (IN) N. 65/2020. A RDC N. 413/2020 dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos. A IN N. 65/2020, por sua vez, regulamenta a classificação das alterações pós-registro, bem como as condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições nos processos de alterações e cancelamentos (BRASIL, 2020e; BRASIL, 2020b).

As normas para alterações pós registro conceituam mudanças em três categorias: as que envolvem qualidade, eficácia e segurança. As mudanças que envolvem qualidade são as relacionadas à composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que possam ter potencial para causar impacto na qualidade do produto. As que envolvem a segurança

e eficácia são as que tem impacto sobre o uso clínico do produto em relação à segurança, eficácia, posologia ou administração ou alteração no texto de bula que tem o potencial de melhorar o gerenciamento de risco do uso do medicamento pela população atualmente aprovada. Os guias do ICH são referenciados na norma para serem atendidos quando houver aplicabilidade (BRASIL, 2020e; BRASIL, 2020b).

A IN nº 65/2020 complementa a RDC N. 413/2020 com a categorização das mudanças pós-registros em três níveis, conforme sua complexidade. Ela especifica as condições a serem atendidas para enquadramento das mudanças em menor, moderada e maior e os respectivos documentos necessários para regularizar cada uma. As alterações menores não requerem anuência prévia da ANVISA para implementação, as moderadas e maiores somente poderão ser implementadas após a aprovação da Agência (BRASIL, 2020b; BRASIL, 2020e).

Ademais, a ANVISA passou a exigir a análise de risco para justificar o enquadramento das mudanças e comprovar que estas não representam impacto na qualidade do produto acabado. Deve ser adotada a metodologia apropriada de forma a prevenir falhas e avaliar os riscos inerentes à mudança pretendida. Esta metodologia deve levar em consideração a probabilidade da ocorrência da falha, a gravidade do efeito causado pela falha e a probabilidade da falha ser detectada antes do produto chegar ao paciente (BRASIL, 2020e; BRASIL, 2020b).

A RDC N. 413/2020 conceitua biossimilar como medicamento biológico que contém substância ativa altamente similar à de um medicamento biológico inovador, já registrado pela ANVISA (produto biológico comparador ou de referência), cuja similaridade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia foi estabelecida com base em uma extensa avaliação de comparabilidade. Complementa ainda em seu artigo 8º que, após o registro, o produto biossimilar é considerado independente do biológico comparador ou de referência em relação às alterações pós-registro. Ou seja, a via de comparabilidade é utilizada apenas para obtenção de registro do produto biossimilar, sendo que a partir da concessão do registro este é tratado como um produto independente daquele utilizado como referência (BRASIL, 2020e).

5 DISCUSSÃO

O trabalho realizado possibilitou a aquisição de conhecimentos relativos aos critérios estabelecidos pelas principais entidades regulatórias globais. Constatou-se que as agências FDA e EMA se caracterizam como os maiores contribuintes das determinações consolidadas pela OMS e os guias padronizados do ICH. Tal fato é consequência das experiências de ambas em todos os aspectos da cadeia produtiva e da expertise tecnológica dominada pelas empresas com sede nos países por elas regulados.

5.1 Desenvolvimento de biossimilares

Uma vez que o alto custo é apresentado como uma das principais barreiras de uso de medicamentos biológicos, espera-se que a redução de preços por meio de competição seja observada com a entrada de biossimilares no mercado. Para tanto, faz-se necessário o estudo de potenciais soluções para as barreiras de uso. Dessa maneira, a formulação de uma política de biológicos contribuirá não só para a redução da vulnerabilidade do SUS, como para melhorar a sustentabilidade do sistema e para aumentar o acesso da população (FARINASSO, 2019).

Os medicamentos biossimilares seriam uma alternativa para baratear o custo dos medicamentos biológicos e tornar o medicamento acessível a população. A disponibilidade de medicamentos biossimilares aumenta a concorrência, com potencial para melhorar o acesso dos pacientes aos medicamentos biológicos e contribuir para a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde. Assim, a sua disponibilidade oferece benefícios econômicos potenciais para os sistemas de saúde, ao mesmo tempo que aborda a questão das novas opções de tratamento geradas pelos avanços da ciência médica (EMA, 2014b).

A experiência em cópias das empresas produtoras de genéricos desperta interesse para o desenvolvimento de biossimilares, o que também seria uma alternativa para baratear o custo. Porém, há de se observar se estas empresas poderiam cumprir com o papel de implantação da biotecnologia. Embora tenham adquirido massa crítica em vendas e rentabilidade, o que as permite investir em pesquisa e desenvolvimento, sua dependência das cópias criou uma cultura comercial e de produção em escala, não em inovação. Os biossimilares também são cópias. Porém são mais complexas, o que exige um nível de capacitação maior ou transferência de tecnologia de um

parceiro que detenha a *expertise* (GOMES et al., 2015).

Segundo Gomes et al., 2015 as empresas de genéricos estão encarando a questão de sobrevivência a longo prazo, por meio da entrada no mercado de biossimilares. Se for analisado o mercado mundial de biossimilares, a oportunidade é aproveitada majoritariamente por empresas que atuam no mercado de genéricos. A tendência desse setor é de crescer nos próximos anos. De modo geral, a cultura de cópia das empresas de genéricos não se constitui um problema, como terão que absorver tecnologia de um transferidor estrangeiro criarão *expertise* não só para a produção de biossimilares, mas a possibilidade de realizarem inovação incremental e radical no futuro.

5.2 Posicionamento da OMS quanto aos produtos biológicos

Conforme decisão da 67^a Assembleia Mundial da Saúde, a OMS incentiva os Estados Membros a desenvolverem seus marcos regulatórios com vistas a atender às necessidades de saúde pública para produtos biológicos e biossimilares. Para tanto, no sentido de desenvolver normas sólidas e com bases científicas que promovam o acesso seguro, eficaz e de qualidade, as determinações relevantes da OMS podem ser adaptadas ao contexto e capacidade nacional. Além disso, seus membros devem trabalhar para garantir que a introdução de novos regulamentos não dificulte o acesso aos produtos. A OMS também incentiva e promove a cooperação e o intercâmbio de informações entre os Estados-Membros dependendo dos casos específicos (OMS, 2014b).

A OMS postulou nesta mesma assembleia para que seus membros reafirmem seu compromisso em aumentar o acesso a medicamentos. Neste sentido, devem ser promulgadas políticas nacionais e estabelecidas listas de medicamentos essenciais com base em evidências e com referência na Lista Modelo da OMS. Os membros devem reafirmar também o compromisso com as ações destinadas a promover políticas para acesso, qualidade e uso racional de medicamentos nos sistemas nacionais de saúde (OMS, 2014b).

A OMS reconhece a necessidade de atualização das normas e padrões aplicáveis aos medicamentos na luz dos avanços da biotecnologia e de seus produtos como resultado. O uso de tais medicamentos tem impacto positivo nas taxas de morbimortalidade e, embora existam várias barreiras ao acesso, seu alto custo afeta a sustentabilidade de sistemas de saúde e é considerado uma barreira. Desta forma,

a OMS tem consciência de que produtos biossimilares poderiam ser mais baratos e oferecer melhor acesso aos tratamentos, desde que haja normas adequadas para garantia da qualidade, segurança e eficácia (OMS, 2014b).

Observa-se que o acesso aos medicamentos é parte fundamental de toda política farmacêutica e um dos pilares fundamentais das políticas de saúde pública. Esse acesso enfrenta crescentes dificuldades e desafios, como os reduzidos níveis de cobertura e fragilidade financeira dos sistemas de saúde. Outro agravante é o alto custo devido aos direitos de exclusividade concedidos aos produtos biológicos novos, que são amparados nas normas de patentes. Outro aspecto relevante sobre a acessibilidade é a avaliação do custo de forma que não comprometa a proporção excessiva da renda e impeça sua compra ou obrigue o usuário a renunciar a outros bens básicos para adquirir os medicamentos necessários.

5.3 Cenário brasileiro quanto aos produtos biológicos

Nesta seção são apresentados alguns apontamentos relacionados política de acesso aos medicamentos, legislação vigente, agência reguladora ANVISA, a dinâmica da política de medicamentos biológicos e possibilidades de Parcerias para Desenvolvimento Produtivo (PDP) e regulamentação de biossimilares.

5.3.1 Política de acesso aos medicamentos

No Brasil, a constituição de 1988 estabeleceu que o acesso universal à saúde é um direito do cidadão brasileiro. O direito à saúde deve envolver a redução do risco de doença e de outros agravos, além do acesso universal e igualitário às ações e serviços que contribuam para promoção, proteção e recuperação da saúde. Nesse contexto, a Lei N. 8.080/1990 (Lei Orgânica da Saúde) garante ao setor público de saúde a responsabilidade pela execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990).

O direito à assistência farmacêutica via Sistema Único de Saúde (SUS) foi garantida posteriormente com a PMN por meio da Portaria N. 3.916/1998 (BRASIL, 1998), na qual o medicamento é entendido como um insumo essencial para promoção e recuperação da saúde. Como a saúde pública é um direito constitucional, Ministério da Saúde se torna o responsável por 60% de todas as aquisições no mercado de produtos biológicos, aumentando o interesse de indústrias farmacêuticas em tê-lo

como comprador. Apesar de representarem apenas cerca de 2% de todos os medicamentos adquiridos, os medicamentos biológicos englobam 40% do orçamento da assistência farmacêutica do Ministério da Saúde brasileiro (BRASIL, 2018b).

Devido ao arcabouço legal para compras públicas via licitação, regido pela Lei nº 8.666/ 1993, é sempre selecionada a proposta mais vantajosa para a administração e promoção do desenvolvimento nacional e sustentável, ou seja, a de menor preço e cujo produto seja desenvolvido no Brasil, e por empresas brasileiras. Uma vez que medicamentos biológicos de referência e biossimilares compartilham o mesmo princípio ativo, se o biossimilar oferecer a proposta de menor preço ele seria contemplado na licitação, o que acarretaria a substituição automática para pacientes que já estejam em uso do biológico de referência (BRASIL, 1993; FARINASSO et al., 2019).

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) é utilizada para a escolha dos medicamentos a serem disponibilizados no SUS. A RENAME compreende a seleção e a padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS. A cada dois anos o Ministério da Saúde publicará suas atualizações. A PMN afirma que o Ministério da Saúde estabelecerá mecanismos que permitam a contínua atualização da RENAME. Esta atualização é considerada uma ferramenta de ação do SUS para elencar os produtos necessários ao tratamento e controle da maioria das patologias prevalentes no país. O Brasil vem aperfeiçoando as listas de medicamentos essenciais como instrumento para garantia do acesso à assistência farmacêutica, bem como para a promoção do uso racional de medicamentos em acompanhamento às novas tecnologias que surgem a cada dia (BRASIL, 2020f).

Devido ao direito constitucional da saúde pública e toda a estruturação realizada para o acesso aos medicamentos via SUS e PMN, diversas ações da sociedade e do Ministério da Saúde desencadearam um movimento para a formulação de uma Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS. Em 2018, foi publicada a Portaria GM/MS N. 1.160/2018, que instituiu Grupo de Trabalho (GT) para discussão e formulação desta política (BRASIL, 2018a).

Essa política visa abordar questões relacionadas à pesquisa e desenvolvimento, produção, regulação, acesso e monitoramento do uso dos biológicos fornecidos pelo SUS. Ainda que as agências tenham o papel de autorizar a comercialização desses medicamentos, o registro não garante a incorporação,

cobertura ou o reembolso dos medicamentos pelos sistemas de saúde. Para isso, existem agências ou organizações de Avaliação de tecnologias em Saúde (ATS) responsáveis por conduzir e avaliar estudos de ATS, visando, principalmente, informar a tomada de decisão em saúde (ASCEF et al., 2019).

5.3.2 ANVISA como membro do ICH

A ANVISA demonstra grande preocupação em acompanhar os padrões internacionais e trabalhar constantemente na atualização da regulamentação brasileira, de forma a querer sempre acompanhar principalmente a EMA, ou considerar seus guias caso haja alguma deficiência interna. Prova disso foi sua participação no ICH, fato que configura um avanço muito importante para a história brasileira da regulamentação de medicamentos (ANVISA, 2018a).

A inserção da ANVISA como integrante do comitê gestor no ICH cria espaços para harmonização das normas e amplia o ambiente de negócios internacionais com o Brasil. A decisão foi tomada em assembleia realizada em 2018, após recomendação positiva do comitê gestor, que reconheceu que a agência brasileira cumpre satisfatoriamente os requisitos estabelecidos para se tornar membro (ANVISA, 2018a).

A partir desta inserção, a ANVISA passa a usufruir de direito automático para a indicação de especialistas para compor os grupos de trabalho do ICH, contribuindo de maneira mais significativa para o desenvolvimento e aprovação de guias. Além disso, a participação favorece o alinhamento da legislação brasileira sobre medicamentos às melhores práticas internacionais. Como compromisso, deverá se adequar ao conjunto de cinco guias do ICH que diz respeito principalmente a ações de Farmacovigilância, Pesquisa Clínica, implementação do CTD (ICH, 2016; ANVISA, 2018a).

O Brasil avançou consideravelmente quando a ANVISA aprovou os requisitos mínimos para o registro de medicamentos biológicos em 2010, alinhado com as diretrizes dos órgãos reguladores EMA e FDA e à frente dos países da América Latina. O maior desafio, entretanto, será preservar o espírito da nova regulamentação e o compromisso de ser rígida e inflexível para garantir, ao mesmo tempo, qualidade, eficácia e segurança aos medicamentos por meio da redução de riscos à saúde sem comprometer o acesso à população, seja por barreiras burocráticas ou financeiras (INTERFARMA, 2012).

O progresso é notável, mas ainda há muito trabalho a ser desenvolvido para tornar os produtos biológicos mais acessíveis à população brasileira. Tal necessidade está relacionada principalmente à elaboração de regras bem definidas para o registro de biossimilares, o que é fortemente recomendado pela OMS. É necessário também delimitar o escopo da aplicabilidade da via de desenvolvimento por comparabilidade, considerando que nem todos os tipos de produtos biológicos são passíveis de comparabilidade. Para algumas categorias, ainda é necessário apresentar estudos clínicos completos para a demonstração da segurança e eficácia.

Apesar da revisão recente das normas relacionadas a pós-registro e estudos de estabilidade para harmonização com o ICH, ainda há necessidade de modernizar a norma para registro dos produtos biológicos, cuja última atualização ocorreu em 2010. Além disso, tal necessidade de atualização engloba os conceitos de gerenciamento de riscos e de ciclo de vida de produtos, ambos caracterizados como premissas para a adoção dos guias do ICH (ANVISA, 2018a).

5.3.3 Parceria para o Desenvolvimento Produtivo

No Brasil as empresas que desenvolveram os genéricos foram mobilizadas para o seu desenvolvimento e produção, pela política pública denominada Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). As PDPs preveem o envolvimento de laboratórios públicos e transferidores de tecnologia estrangeiros com as empresas privadas. Espera-se como consequência que se consolide no país o setor de biotecnologia de saúde, que a curto e médio prazos dominem o conhecimento da produção dos biossimilares e a longo prazo se sejam capazes de promover inovação incremental ou radical desses produtos (GOMES et al., 2015).

As PDPs são um instrumento governamental de parceria estratégica entre órgãos públicos e privados. São adotadas para garantir a internalização da produção e o desenvolvimento da tecnologia em território nacional, mediante a garantia da compra pública durante o seu período de execução para atender o SUS. As PDPs são necessárias para assegurar a produção e a internalização da tecnologia localmente, o qual envolve os seguintes agentes: a instituição pública responsável pela absorção de tecnologia e fabricação do produto; a instituição pública ou entidade privada desenvolvedora e produtora local do insumo farmacêutico ativo ou componente tecnológico crítico; e a entidade privada nacional ou multinacional detentora ou desenvolvedora da tecnologia do produto, a qual efetuará a transferência de

tecnologia à instituição pública (RAUEN, 2017).

Os laboratórios públicos foram escolhidos como os responsáveis e os agentes protagonistas para internalização da transferência da tecnologia para garantir o atendimento ao SUS. As entidades privadas devem comprometer-se a transferir a totalidade dos conhecimentos produtivos e tecnológicos necessários para que o medicamento, objeto da contratação, seja efetivamente produzido pelo laboratório público. Também é possível que um outro laboratório público, que não o responsável pela internalização da tecnologia, se associe ao inicial e realize a produção de determina etapa crítica da manufatura do fármaco ou parte da produção para atendimento da demanda requerida pelo SUS (RAUEN, 2017).

Algumas PDPs trabalham no desenvolvimento conjunto de novos medicamentos e não no sentido de transferência de tecnologia. Nesse caso, o atrativo para que as empresas privadas se envolvam nessas PDPs é a agilidade do processo regulatório com a redução do tempo de aprovação do registro na ANVISA (RAUEN, 2017).

Segundo Rauen (2017), a motivação da política conforme perspectiva do MS é reduzir a vulnerabilidade do SUS diante dos princípios de universalidade e equidade do sistema. Para as entidades privadas há interesse na garantia de exclusividade na compra pública durante o prazo de execução da PDP, com a remuneração que envolva o custo de transferência de tecnologia nos medicamentos. Um elemento das PDPs que merece destaque é a dispensa de licitação para a compra de medicamentos pelo SUS dos produtores oficiais que são laboratórios públicos credenciados. A dispensa de licitação pelo Ministério da Saúde é amparada pela Lei N. 12.715/ 2012. (BRASIL, 2012b).

Como os produtos biossimilares constituem objetos de algumas PDP em andamento, seu fornecimento ao SUS já ocorre como uma das primeiras fases dos acordos de internalização da tecnologia, o que resulta em economias significativas nos gastos públicos com estes medicamentos. Tal fato acelera a entrada destes produtos no mercado brasileiro. Isto também reforça o fato já descrito anteriormente, de que a abordagem regulatória necessita ser discutida no Brasil em momento simultâneo àquele no qual ocorrem as discussões e as decisões regulatórias em países mais desenvolvidos (BRASIL, 2012b; RECH, 2016).

Para o desenvolvimento de biossimilares no Brasil, mesmo que utilize de PDPs, será necessário vencer desafios produtivos e tecnológicos para tornar uma

empresa produtora de genéricos também produtora de biossimilares. Os desafios são os custos mais elevados da biotecnologia, riscos com marcos regulatórios ainda em definição, tecnologias e processos mais complexos e a confiabilidade do mercado. No caso dos medicamentos biológicos o fator regulatório assume uma importância ainda maior, o que também torna a agilidade das aprovações de um produto na ANVISA um desafio para o lançamento no mercado (RAUEN, 2017).

O mercado público de medicamentos no SUS também cria um grande poder de barganha a ser exercido pelo Estado e que pode ser empregado para influenciar produtores estrangeiros a transferirem tecnologia relevante ao país. Há ainda as compras realizadas fora das PDPs para atendimento à assistência farmacêutica, rede hospitalar, doações e intervenções e ações judiciais, e aquelas compras efetuadas de forma descentralizada pelos estados. Pode-se considerar que as compras do SUS constroem competências produtivas e tecnológicas por meio de políticas de inovação em que se pode utilizar de mecanismos de fomento via programas de financiamento que beneficiam as empresas (GOMES et al., 2015).

5.3.4 Regulamentação de biossimilares

Tendo em vista o ganho para a população, nota-se que a incorporação dos biossimilares como prática usual já está contemplada nas normas internacionais. A exceção é o Brasil, que ainda não desenvolveu de forma detalhada os requisitos para esta via abreviada de registo de produtos biológicos. A regulamentação brasileira para o registo de biossimilares é bem mais geral e simplificada que os demais considerados neste estudo. A norma exige a comprovação da eficácia e segurança mediante estudos clínicos no momento da submissão do registo, mas não se aprofunda nos requisitos como nos moldes do FDA e EMA.

No âmbito internacional, os estudos de ATS de biossimilares ainda não estão padronizados e as políticas de regulação e incorporação estão em fase de implementação para atender aos aspectos de intercambialidade e substituição de biossimilares. No Brasil, a política em construção poderá contribuir para o processo transparente de incorporação de biossimilares. No entanto, com o crescimento da oferta dos medicamentos biossimilares nos mercados, torna-se essencial que exista uma posição mais consolidada das agências de ATS sobre os processos de avaliação dos biossimilares (ASCEF et al., 2019).

Até o momento não há uma regulamentação da ANVISA sobre substituição

ou intercambialidade de quaisquer medicamentos biológicos e biossimilares, também não há estudos de ATS desenvolvidos no Brasil para apoiar a intercambialidade ou substituição de quaisquer biossimilares aprovados. A Lei N. 12.401/2011 estabelece que a ATS de tecnologias submetidas à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS deve considerar, as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade, a segurança, e ainda análises econômicas comparativas dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas no SUS (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b; ASCEF et al., 2019).

Analisando o cenário internacional nota-se que a agência que possui as normas mais rígidas é a FDA. A EMA também possui normas bem determinadas, porém proporciona a possibilidade de apresentar esclarecimentos em casos atípicos quando não há aplicabilidade de algum conceito ou diretriz. Os padrões da OMS na maioria das vezes estão em consonância com a EMA, mas esta organização ressalta que as normas das agências locais devem ser adotadas primeiramente.

Sem um marco legal e diretrizes definidas para a aprovação de biossimilares, a expiração das patentes pode não acompanhar a introdução no mercado de biofármacos competitivos de baixo custo. Ademais, a ausência de diretrizes claras que orientem a comparabilidade destes produtos em relação ao referencial pode resultar na aprovação de produtos sem prova suficiente de eficácia e segurança (PERES, 2012).

Postas todas estas colocações, o principal obstáculo para o pleno desenvolvimento dos biossimilares no Brasil ainda tem sido o aspecto regulatório. Diferentemente dos genéricos, não há processos estabelecidos nos biológicos que demonstrem a identidade com o medicamento de referência, o que dificulta a comparação entre o medicamento de referência e a cópia. Por isso a dificuldade dos reguladores para definir processos pelos quais empresas de genéricos possam lançar cópias de biológicos, à medida que as patentes expiram (GOMES et al., 2015).

O Quadro 3 a seguir compila as constatações observadas durante o desenvolvimento do trabalho demonstrando o que está consolidado nas agências e órgãos reguladores.

Quadro 3. Comparativo entre os requisitos regulatórios entre as agências e órgãos reguladores:

Órgão Regulador	Registro Produtos Biológicos	Registro Biossimilares
OMS	Dispõe de guias com as recomendações bem detalhadas para registro e pós-registro e determina a que existindo normas das agências locais, estas devem ser obedecidas	Recomenda o fortalecimento das regras internas para incentivar os países a desenvolvê-los; Dispõe de guias completos com as recomendações para o seu desenvolvimento.
ICH	guias padronizados para a apresentação da documentação para registro e adequações pós-registro	Não há guia específico, adotar os mesmos critérios gerais do registro.
EMA	Dispõe de guias com os critérios bem detalhados para registro e pós-registro	Critérios bem definidos; Aprovação de cópias de produtos biológicos não inclui a designação de intercambialidade, ficando a decisão para os Estados-Membros
FDA	Dispõe de guias com os critérios bem detalhados para registro e pós-registro	Critérios bem definidos quanto aos requisitos necessários, escolha do medicamento referência e exercício da comparabilidade; Possui uma via regulatória que incluiu a concessão da designação de intercambialidade e disponibiliza uma proposta de guia para demonstração da intercambialidade de produtos biológicos.
ANVISA	Necessário atualizar a norma para registro para estar em consonância com as determinações internacionais; Necessário estabelecer guias para avaliação de imunogenicidade	Via de desenvolvimento por comparabilidade; guia para realização do exercício de comparabilidade somente quanto aos critérios de qualidade do produto; Delinear os tipos de produtos que podem ser registrados pela via da comparabilidade; Sem critérios bem definidos para intercambialidade, extensão de dados clínicos exigidos.

Fonte: Autoria própria (2021)

Portanto, são apontadas como maiores fragilidades regulatórias a ausência de diretrizes que tratem dos requisitos para comprovar a biossimilaridade. É necessário estabelecer normas para a comprovação da identidade destes produtos em relação ao de referência. Para isso, deve ser estabelecida a extensão e natureza dos dados pré-clínicos e clínicos necessários. Conseqüentemente há necessidade de estabelecer critérios para a extrapolação de indicações baseadas nos estudos clínicos e o estabelecimento de uma abordagem adequada para avaliação de imunogenicidade, incluindo a validação dos ensaios de comparabilidade. Também devem ser revistas as questões de nomenclatura, rotulagem, substituição automática, farmacovigilância e intercambialidade (PERES, 2012).

5.4 Desafios regulatórios relacionadas ao exercício da bioequivalência no Brasil

O quadro a seguir elenca os principais desafios regulatórios para exercício da bioequivalência cuja discussão de cada um será apresentada nos próximos subitens deste trabalho.

Quadro 4. Desafios regulatórios para exercício da bioequivalência no Brasil:

Implicações	Desafios regulatórios
Bioequivalência	Revisão das vias de aprovação das cópias de produtos biológicos de forma a garantir a demonstração de bioequivalência entre cópias e seus comparadores, sempre que aplicável
Imunogenicidade	Publicação de um guia orientador de avaliação de imunogenicidade e exigência de novas avaliações para alterações pós-registro
Extrapolação de indicações	Publicação de um guia orientador de extrapolação de indicações por produto biológico e revisão das extrapolações concedidas para produtos biológicos aprovados antes da <i>RDC nº 55/2010</i> . Inclusão dos produtos biológicos na categoria de medicamentos que possuem bula padrão
Intercambialidade	Regulamentação para suportar a aprovação pela ANVISA de cópias de produtos biológicos intercambiáveis
Incorporação de produtos biológicos para o SUS	Considerar a diversidade de cópias de produtos biológicos no mercado brasileiro entre os critérios para extrapolação de dados de produtos biológicos inovadores para as cópias, bem como os resultados de estudos de intercambialidade cautelosamente nas avaliações
Substituição automática	Regulamentar a substituição automática no âmbito do SUS, definindo critérios e/ou restrições envolvendo produtos biológicos
Nomenclatura	Discussão sobre o desenvolvimento de um qualificador biológico ou equivalente para diferenciação dos nomes dos produtos biológicos e garantia de rastreabilidade
Aquisições	Considerar as limitações do uso da DCB de produtos biológicos nas aquisições de medicamentos no SUS
Farmacovigilância	Adoção de mecanismos de monitorização adicional após aprovação dos produtos biológicos

Fonte: Adaptado de Neto (2019)

5.4.1 Intercambialidade

Segundo Gonçalves et al. (2016), a intercambialidade de um medicamento refere-se à situação em que um medicamento pode ser substituído por outro similar, com eficácia e modo de ação equivalentes, sem o risco de um resultado adverso à saúde. Assim, a determinação de critérios bem elaborados para a prática da

intercambialidade promove a acessibilidade dos pacientes por meio das políticas governamentais sem que haja prejuízo da eficácia e segurança das terapias.

Neste cenário, cada agência define seus próprios critérios e os pacientes que utilizam produtos biológicos e biossimilares podem enfrentar diferentes situações durante o tratamento. É possível que os pacientes substituam o produto referência por um biossimilar, também um biossimilar por outro, ou um biossimilar por outro biológico de classe diferente. Essa substituição pode ocorrer por razões médicas para minimizar reações adversas ou por razões não médicas pela redução dos custos. Esta prática é conhecida como substituição automática, na qual não há o consentimento do médico ou paciente na decisão. Há ainda a intercambialidade, que é a circunstância em que o produto de referência pode ser substituído pelo biossimilar sem a consulta do prescritor, pois há comprovação de que a troca repetida entre estes medicamentos não representa risco adicional à segurança ou redução da eficácia (ASCEF et al., 2019).

Para a EMA, a intercambialidade pode ser definida como a prática médica de troca de um medicamento por outro equivalente, em um determinado contexto clínico, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor. As decisões sobre a permutabilidade ou substituição dependem das autoridades nacionais competentes e estão fora da competência da EMA. Os Estados-Membros têm acesso à avaliação científica realizada pelo CHMP e a todos os dados apresentados para fundamentar as suas decisões (EMA, 2014b).

Para a FDA, um produto intercambiável é um produto biossimilar que atende aos requisitos adicionais descritos na sua lei. São necessárias informações para mostrar que se espera que um produto intercambiável produza o mesmo resultado clínico que o produto de referência em qualquer paciente. Além disso, para produtos administrados a um paciente mais de uma vez, o risco em termos de segurança e eficácia reduzida pela alternância entre um produto intercambiável e um produto de referência terá sido avaliado (FDA, 2019c).

Na FDA, um produto intercambiável pode ser substituído pelo produto de referência sem o envolvimento do prescritor. Os padrões da FDA para aprovação do registro devem garantir aos profissionais de saúde a confiança na segurança e eficácia de um produto intercambiável, da mesma forma que um produto de referência. Além disso, para um produto que é administrado a um paciente mais de uma vez, o fabricante precisará fornecer dados e informações para avaliar o risco, em termos de

segurança e eficácia diminuída, em função da troca entre os produtos (FDA, 2019c).

A ANVISA não dispõe de regulamento acerca da intercambialidade de medicamentos biológicos e ressaltou por meio da NE N. 003/2017 que a realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade não é um requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar. Portanto, entende não ser cabível a definição sobre a intercambialidade no momento do registro sanitário do produto (BRASIL, 2017).

Conforme a mesma NE, após uma reflexão sobre algumas referências bibliográficas e sobre o cenário internacional atual conclui-se que a intercambialidade e a substituição estão mais relacionadas à prática clínica do que a um status regulatório. A ação regulatória para o registro de um biossimilar em diversos países se atém à comprovação da comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, incluindo a avaliação de imunogenicidade. A definição de intercambialidade e substituição envolve aspectos mais amplos, como estudos específicos conduzidos pelas empresas, dados de literatura, a avaliação médica em cada caso e o custo-efetividade. Os Órgãos Regulatórios, na sua maioria, determinam a biossimilaridade, mas não a intercambialidade e a substituição automática (BRASIL, 2017).

Para Neto (2019), o registro é um dos componentes a ser considerado na definição das políticas e diretrizes sobre substituição entre produtos biológicos inovadores e suas cópias. Contudo devem ser considerados aspectos adicionais como protocolos clínicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, o posicionamento de sociedades médicas e estratégias de controle e monitoramento pós-mercado. Em caso de utilização de forma intercambiável de cópias de produtos biológicos que demonstraram biossimilaridade com seu produto de referência, a ANVISA reforça a relevância da avaliação e do acompanhamento pelo médico assistente. Caberá a ele decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação e de acordo com a resposta individual de cada paciente.

A ANVISA não pretende conceder a designação de intercambiáveis a produtos biológicos da mesma forma como se responsabiliza por esta atribuição aos medicamentos genéricos. As informações sobre estudos apresentados no dossiê de registro serão disponibilizadas na bula e no Parecer Público de Aprovação do Medicamento, para que os médicos e o Ministério da Saúde possam ter mais uma fonte de informação para decidir sobre a intercambialidade e sobre a possibilidade de

substituição dos referidos produtos em cada situação. Também se posicionou contrária a múltiplas trocas entre produtos biossimilares e o de referência, devido ao comprometimento da rastreabilidade e monitoramento do uso (BRASIL, 2017).

Ressalta-se que a NE não fez menção às cópias de medicamentos biológicos registradas antes da regulamentação vigente ou àquelas registradas pela via de desenvolvimento individual (NETO, 2019).

O conceito de intercambialidade também é foco de discussões no GT para Formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS. Ações do GT contribuíram para a identificação de problemas relacionados ao acesso a esses medicamentos, e como resultado das discussões, a intercambialidade foi considerada uma questão prioritária a ser tratada na política (BRASIL, 2018b).

Principais questões em torno da discussão sobre intercambialidade e substituição de biológicos e biossimilares: a) complexidade da molécula e do processo de fabricação e possíveis alterações imunogênicas; b) ausência de padronização na evidência necessária para avaliação da biossimilaridade e intercambialidade pelas agências reguladoras; c) ausência de guias nacionais sobre substituição/intercambialidade; Padronização da nomenclatura e sistemas de farmacovigilância; c) evidência insuficiente de ensaios clínicos controlados e de dados do mundo real que suportem a substituição/intercambialidade; d) ausência de programas de educação para médicos e pacientes sobre biossimilares e sua confiabilidade (ASCEF et al., 2019).

Apesar da definição de intercambiabilidade proposta pelo FDA, não há um consenso quanto ao melhor desenho de estudos clínicos que possa ser usado para confirmar esse conceito. É possível até que o desenho supostamente ideal seja inexecutável pelo tamanho dos estudos necessários e consequente custo elevado (GARCIA, 2016a).

Acredita-se que a intercambiabilidade será uma prática comum no Brasil, principalmente quando se considerar que o maior comprador é o setor público e suas compras são realizadas na modalidade licitatória. Sendo assim, é necessário que ações sejam realizadas para minimizar as consequências dessa situação, como revisões no processo licitatório e um controle rigoroso na dispensação dos medicamentos e na rastreabilidade de efeitos adversos, com a adoção de identificação individualizada destes produtos. As empresas farmacêuticas envolvidas devem adotar programas de gestão e minimização de riscos, promovendo dentre

outras ações, a educação de profissionais de saúde e pacientes, com a devida auditoria da ANVISA (GARCIA, 2016a).

Muitos são os desafios regulatórios em um cenário brasileiro em que produtos biológicos novos coexistem com diferentes cópias, com e sem comprovação de biossimilaridade, e todos sem designação de intercambialidade entre si. A ausência de regulação para a substituição automática de produtos biológicos apresenta diversas implicações que se iniciam no uso da Denominação Comum Brasileira (DCB) para aprovação e incorporação dos medicamentos biológicos nos protocolos clínicos e listas de medicamentos do país, permeia outras fases da assistência farmacêutica como a programação, aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição e utilização desses medicamentos pela população, bem como o monitoramento pós-uso (NETO, 2019).

Para que seja efetiva, a intercambialidade deve ser uma qualidade regulatória como acontece na FDA, onde essa prática é regulada. No Brasil, esse desafio para o sistema de farmacovigilância é ainda maior, devido às compras pelo SUS serem centralizadas e realizadas por meio de licitações. Este mecanismo gerará uma situação de intercambialidade e substituição automática involuntária entre produtos referência e biossimilares. Os pacientes receberão o medicamento que estiver disponível no momento e pode haver variações a cada tomada (GARCIA, 2016a).

5.4.2 Substituição Automática, Nomenclatura e Rotulagem dos Biossimilares

A substituição automática permitirá a dispensação de cópias no lugar do medicamento referência prescrito, sem que haja consentimento do médico prescritor. Durante a terapia, os pacientes poderiam receber múltiplos medicamentos com o mesmo princípio ativo, o que pode prejudicar a coleta de dados de farmacovigilância. Para o monitoramento apropriado da segurança, é essencial que se saiba exatamente o que cada paciente está recebendo. Uma vez que os produtos não são idênticos entre si, os rótulos dos produtos referência e biossimilares devem ser diferenciados (PERES, 2012).

A nomenclatura adotada para biossimilares difere em cada país, pela extensão e abordagem dos estudos clínicos exigidos (RECH, 2016). As diferenças encontradas entre produtos biológicos e suas cópias levou a OMS a propor o desenvolvimento de um qualificador biológico para diferenciação dos produtos, a fim de otimizar sua identificação, prescrição, dispensação e monitoramento (NETO, 2019;

OMS, 2015).

O código proposto pela OMS consiste em quatro letras, sendo que cada código emitido será atribuído aleatoriamente. As letras serão escolhidas para facilitar a transliteração para vários idiomas e evitar o uso de palavras inadequadas ou que carreguem algum significado. A adoção de nomes comuns distinguíveis para os medicamentos biológicos pode tornar a notificação de efeitos adversos mais rápida, o que otimiza farmacovigilância e aumenta a precisão dos relatos desses efeitos adversos e das possíveis ações corretivas (GARCIA, 2016a).

A FDA publicou um guia específico sobre a nomenclatura de produtos biológicos, que recomenda que todos esses produtos recebam um sufixo específico a ser designado pela FDA. Esta ação é necessária para minimizar a substituição inadvertida entre produtos que não tenham sido determinados como intercambiáveis, bem como otimizar a rastreabilidade e a detecção de eventos adversos pós-comercialização (NETO, 2019).

No Brasil, além do mecanismo de compras públicas por licitação, que aumenta o risco de substituição automática entre medicamentos biológicos e biossimilares, as prescrições não podem ter nomes de marcas quando prescritas no cenário do SUS, causando ainda mais impacto na rastreabilidade.

Difícilmente o médico assistente estará informado sobre uma possível substituição entre o medicamento utilizado e seu biossimilar, ou vice-versa. Essa substituição pode comprometer a eficácia da farmacovigilância uma vez que, caso os médicos não estejam informados, sua capacidade de atribuir eventos adversos ao agente apropriado pode ser prejudicada. Se a reação adversa tiver início tardio, podem ocorrer reações imunogênicas que se desenvolvem somente após vários meses de tratamento. A farmacovigilância não é eficaz se não for possível vincular um evento adverso específico ou uma tendência de eventos adversos ao produto associado a ele. Sendo assim, a alternância repetida pode ter impacto sobre a rastreabilidade (GARCIA, 2016b). O sistema de nomenclatura a ser adotado para os biossimilares também configura um dos principais desafios para sua aceitação (FERNANDES et al., 2018).

A ANVISA até o momento não possui diretriz específica quanto à diferenciação da nomenclatura entre produtos biológicos novos e suas cópias. A adoção de uma nomenclatura distinguível para cada medicamento biológico, como um sufixo poderia facilitar o monitoramento e a rastreabilidade do produto e do

paciente, no caso de haver efeitos adversos (GARCIA, 2016a).

5.4.3 Farmacovigilância

Farmacovigilância é a ciência e as atividades relacionadas à detecção, coleta, avaliação, monitoramento e prevenção de efeitos adversos relacionados aos medicamentos. A farmacovigilância é fundamental para determinar a incidência e gravidade dos eventos adversos associados a um produto farmacêutico, o que pode conduzir à sua retirada do mercado (FERNANDES et al., 2018).

Conceitualmente, a farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação, compreensão e prevenção dos riscos e potenciais problemas associados ao uso de medicamentos (OMS, 2021c). Os principais objetivos de um sistema de farmacovigilância são: avaliar continuamente o perfil de risco-benefício dos medicamentos, minimizar os riscos associados ao seu uso e compreender os possíveis riscos oferecidos por medicamentos para evitar danos aos pacientes (GARCIA, 2016b).

Programas de gestão de riscos são um consenso entre as agências regulatórias, que tem investido em treinamento, capacitação e infraestrutura para suportar as exigências do mercado. De acordo com o guia da OMS para medicamentos biológicos e biossimilares, todo medicamento biológico deve apresentar um plano de farmacovigilância, além de um plano de minimização de risco, baseados no guia E2E do ICH (ICH, 2019b; GARCIA, 2016b).

Na EMA, para qualquer novo biossimilar deve ser submetido um plano abrangente de gestão de risco, incluindo um plano de vigilância de segurança pós-autorização. Na FDA, qualquer avaliação de risco e estratégias de mitigação de risco devido à substituição do produto de referência são incluídos automaticamente no programa de gerenciamento de risco do biossimilar. No entanto, em alguns casos, certos riscos de segurança e a necessidade de alterar a indicação de um biossimilar devem ser avaliadas através da vigilância pós-comercialização ou estudos clínicos (FERNANDES et al., 2018).

A ANVISA determina que seja apresentado um plano de farmacovigilância e um plano de minimização de risco de acordo com a RDC N. 55/2010. Recentemente a ANVISA atualizou o marco regulatório através da RDC N. 406/2020 que trata das Boas Práticas de Farmacovigilância e estabelece os requisitos, as responsabilidades e os padrões de trabalho a serem observados por todos aqueles que detêm registros

de medicamentos de uso humano distribuídos ou comercializados no país. Também publicou a IN N. 63/2020 que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à ANVISA pelos detentores de registros (BRASIL, 2010; BRASIL, 2020c; BRASIL, 2020a).

O novo marco da farmacovigilância formaliza a internalização dos guias do ICH referentes às ações de farmacovigilância. Ademais, adota práticas internacionalmente reconhecidas e propõe uma nova lógica para o monitoramento pós-comercialização e para o Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos. A periodicidade de apresentação dos relatórios tem como base a lista proposta pela EMA e será vinculada à data do registro internacional de um fármaco ou associação de fármacos.

Ainda que os ensaios clínicos sejam uma importante evidência em termos de eficácia e segurança na utilização dos medicamentos, esses estudos são controlados. São realizados com populações homogêneas e cuidadosamente escolhidas, que diferencia do cenário real após a autorização para sua comercialização. Por isso é importante monitorar a fase pós-comercialização pelo fato de que um número maior de pacientes com perfis diferentes dos estudados terá acesso ao medicamento por um período muito menor do que o de um estudo clínico (GARCIA, 2016b).

Para comprovar a efetividade e segurança na prática clínica comum, um produto biossimilar deve dispor de um sistema de monitoramento intensivo pós-licenciamento, uma vez que este é um dos meios para assegurar a real similaridade entre o produto biológico de referência e seu biossimilar (GARCIA, 2016b).

Pode-se concluir que no Brasil os requisitos relacionados à farmacovigilância não configuram uma deficiência regulatória isoladamente. Porém, os esforços de farmacovigilância não dependem apenas do relato imediato de eventos adversos, mas também da identificação precisa do biossimilar que tem sido associado a tais eventos. Assim, um sistema de nomenclatura padronizada é necessário para facilitar a identificação de biossimilares e viabilizar a farmacovigilância do produto. Além disso, é importante que o biossimilar seja caracterizado com respeito à sua extrapolação, segurança e intercambialidade e esta informação deve ser comunicada aos médicos e farmacêuticos (FERNANDES et al., 2018).

5.4.4 Imunogenicidade

A imunogenicidade é um quesito muito importante relativo à segurança dos produtos biológicos na fase de comercialização. Também é considerado um elemento importante para o estabelecimento da biossimilaridade. Todos os biofármacos demonstram capacidade de provocar uma reação imunológica uma vez que são compostos por polipeptídios ou proteínas e a avaliação da imunogenicidade só é realizada em estudos clínicos e não clínicos (PEREZ, 2012).

Por esta razão, respostas imunes clinicamente significativas podem se desenvolver após longo prazo de uso do produto biológico, com o potencial de afetar tanto a sua segurança quanto a sua eficácia. Assim, a segurança clínica de todos os produtos biológicos, incluindo biossimilares, devem ser monitorados de forma contínua durante o período de uso pós-aprovação. Isso permitirá a identificação de riscos de segurança raros, porém graves que não foram detectados durante o acompanhamento no curto período de realização dos estudos clínicos (RUGO et al., 2016).

A EMA dispõe de guia para avaliação da imunogenicidade para produtos biológicos terapêuticos derivados de proteínas. A EMA solicita a avaliação da imunogenicidade com a abordagem dos fatores que podem provocá-la, desde o desenvolvimento, planejamento e interpretação de ensaios clínicos e não clínicos. Em decorrência desta avaliação, deve ser apresentado um plano de gerenciamento de riscos (EMA, 2017).

Quanto a FDA, a imunogenicidade é avaliada de forma simultânea à avaliação de intercambialidade, sendo um requisito de demonstração de segurança para a possibilidade de substituição automática entre o biossimilar e seu referência. Os critérios para a avaliação da imunogenicidade estão descritos no guia intitulado “Considerações na Demonstração da Intercambialidade com um Produto de Referência - Orientação para a Indústria” (FDA, 2019c).

A norma brasileira determina que para fins de registro de produtos biológicos para ambas as vias, tanto via de desenvolvimento individual quanto a via por comparabilidade, a empresa deverá apresentar relatório do estudo de imunogenicidade com a abordagem apropriada que seja capaz de cercar todas as questões que comprometam a intercambialidade. Porém, não há um guia específico com os parâmetros a serem avaliados para demonstração da segurança relacionada

à imunogenicidade.

5.4.5 Extrapolação de Indicações e Dados Clínicos

Segundo Neto (2019), a extrapolação de indicações terapêuticas é a aprovação de um produto bioequivalente para uso em todas as indicações detidas pelo referencial. Para o FDA, um produto bioequivalente pode ser aprovado para uma indicação sem estudos para tal. Se a evidência total na aplicação do bioequivalente suportar uma demonstração de bioequivalência para, pelo menos, uma das indicações do produto de referencial, é possível que seu fabricante utilize dados e informações para justificar cientificamente a aprovação de outras indicações que não foram estudadas. Por isso, o conceito de extrapolação é fundamental para os requisitos de uma via abreviada de registro (FDA, 2020).

Para o FDA extrapolação é baseada em: dados e informações disponíveis para registro do bioequivalente; achados anteriores de segurança e eficácia para outras indicações aprovadas para o produto de referencial e conhecimento de fatores científicos para cada indicação. Desta forma, o fabricante do bioequivalente deve fornecer justificativa científica para apoiar a extrapolação baseada nos conhecimentos do mecanismo de ação, farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia, segurança e imunogenicidade do produto de referencial em cada uma de suas indicações aprovadas (FDA, 2020).

A FDA avalia se há diferenças o produto bioequivalente e seu produto de referencial, para identificar impactos em qualquer uma das indicações ou populações não estudadas diretamente pelo fabricante do bioequivalente. Se nenhuma dessas diferenças for identificada, a aprovação do bioequivalente para outras indicações ou populações não estudadas é geralmente apoiada (FDA, 2020).

Conforme Rugo et al. (2016), assim como na FDA, as diretrizes regulatórias da EMA e OMS permitem extrapolação de indicações quando há justificativa científica suficiente e a totalidade das evidências demonstra bioequivalência. No entanto, há discussões em andamento sobre a melhor configuração para demonstrar a bioequivalência, eficácia e segurança que permitirão extrapolação da indicação. Tal fato se deve porque a parte clínica do exercício de comparabilidade entre um produto bioequivalente e seu referencial é normalmente limitado a um ou dois ensaios clínicos comparativos de fase III. Os médicos podem estar preocupados com o uso do bioequivalente para indicações em que não foi estudado, mas para o qual o produto de

referência está aprovado.

Há discussão entre as agências elencadas no estudo sobre qual seria o desenho dos estudos clínicos e qual seria a população sensível o suficiente para detectar diferenças potenciais entre cópias e seus comparadores. Caso a extrapolação em diferentes contextos clínicos não possa ser diretamente aplicável em termos de segurança ou eficácia para uma indicação de outra área terapêutica, estudos adicionais são necessários (NETO, 2019).

Para Fernandes et al. (2018), a extrapolação para cada indicação proposta deve ser idealmente apoiada por evidências científicas de um ensaio clínico randomizado de fase III. Contudo, reconhece que tais estudos nem sempre são viáveis e práticos. Eles também podem aumentar os custos e alongar o processo de aprovação de novas indicações. A extrapolação de indícios contém argumentos positivos e negativos que devem ser ponderados com cautela pelo regulador. Assim, recomenda-se que as decisões sobre extrapolação devem ser realizadas caso a caso, porque as evidências não são suficientes para apoiar automaticamente a extrapolação entre o medicamento de referência e seus biossimilares.

Outro ponto importante se relaciona à extrapolação de indicações nos protocolos clínicos e listas de medicamentos do SUS. Diante da falta de regulamentação sobre a intercambialidade de medicamentos biológicos no Brasil e da obrigatoriedade do uso da DCB nas compras e prescrições de medicamentos no âmbito do SUS, a RENAME, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia trazem apenas a DCB do medicamento sem esclarecer, na maioria dos casos, diferenças existentes entre as cópias de produtos biológicos. Da mesma forma, a lista de produtos estratégicos para o SUS, direcionadora da produção pública no país, também apresenta produtos biológicos identificados apenas pela DCB (NETO, 2019).

A comunidade de ciências médicas e as autoridades de regulamentação de medicamentos em todo o mundo ainda não chegaram a um consenso sobre a extrapolação das indicações biossimilares. No entanto, há um consenso de que mecanismos estritos de farmacovigilância são necessários para estabelecer com segurança, práticas de extrapolação aceitáveis (FERNANDES et al., 2018).

Assim, as autoridades sanitárias devem estabelecer quais são os dados mínimos aceitáveis para que seja possível a extrapolação das indicações terapêuticas, da forma como ocorre na FDA, que respalde a substituição automática

e consequente intercambialidade entre o medicamento referência e o seu biossimilar.

5.5 Perspectivas para o cenário brasileiro

As agências reguladoras acompanham a evolução tecnológica dos seus respectivos países membros. O respaldo legal é consequência da necessidade de padronização devido à concorrência mercadológica existente entre as empresas, para que haja equidade no momento das comprovações necessárias ao registro dos medicamentos. Nota-se que empresas e países que logram melhor *performance* do que outros o fazem mediante a capacitação tecnológica (GOMES, 2015).

Apesar da ANVISA ser uma agência nova comparada às demais elencadas no trabalho, ela é reconhecida pela rigidez em se fazer cumprir suas diretrizes e desempenha um importante papel no fortalecimento da indústria farmacêutica brasileira devido a sua preocupação em acompanhar os padrões internacionais (STÁVALE, 2020). Porém, o Brasil ainda é carente e tecnologias para biológicos e biossimilares, o que ocasiona a dependência da exportação de expertise das multinacionais para fabricação interna ou da exportação de produtos intermediários a granel ou terminados. Essa carência tecnológica reflete na deficiência da legislação brasileira (GOMES, 2015).

Por outro lado, o Brasil apresenta um sistema de saúde público, gratuito e universal que busca a o acesso aos medicamentos biológicos. O SUS requer um grande poder de compra envolvendo uma demanda ímpar do setor público em saúde comparado ao restante do mundo (ANVISA, 2018b).

Considerando que a indústria brasileira obteve sucesso na redução dos custos de com os genéricos, espera-se que o mesmo ocorra em relação aos biossimilares, podendo ser mobilizadas pelas PDPs. A par desse objetivo, espera-se como consequência que se consolide no país o setor de biotecnologia de saúde, que a curto e médio prazos domine a *expertise* de produção dos biossimilares e no longo prazo se habilite à inovação desses produtos (GOMES, 2015).

Para a redução de incertezas acerca dos biossimilares, seria viável o direcionamento cada vez maior do fomento à pesquisa clínica para as questões do SUS. O fomento estudos de farmacovigilância, intercambialidade e efetividade poderiam suprir lacunas de evidências para as decisões sobre a incorporação e acesso a medicamentos biológicos. O fomento também pode ter uma articulação direta com o acesso por meio da interlocução de PDPs que atendam demandas

prioritárias do SUS (ANVISA, 2018b).

Analisando o cenário nacional, detectou-se a necessidade de formular uma política Política de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS, para redução de custos e maior acessibilidade. Por isso foi composto o grupo técnico multisetorial no Ministério da Saúde com o objetivo de propor tal política. Após a identificação dos fatores internos e externos, foram discutidas pelo grupo algumas propostas de soluções que busquem minimizar as fraquezas e ameaças, assim como maximizar as forças e oportunidades. (ANVISA, 2018b).

O trabalho realizado pelo grupo constatou que no Brasil há escassez de dados sobre imunogenicidade e estudos de intercambialidade bem como há ineficiência do sistema de farmacovigilância, dentre outras fragilidades. Assim, há urgência na construção de um arcabouço regulatório sólido para registro de biossimilares contemplando aspectos relacionados à intercambialidade, monitoramento e farmacovigilância como diretriz da política de medicamentos biológicos no SUS, a ser tratado como prioridade (ANVISA, 2018b).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todo o processo de análise pelo órgão competente para avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamentam-se no cumprimento da legislação sanitária vigente, a qual deve abarcar toda a cadeia, desde a pesquisa e desenvolvimento à produção, comercialização e consumo. Uma falha em qualquer ponto dessa cadeia pode interferir nos critérios da qualidade do medicamento e ser determinante da inadequabilidade de seu uso, o que pode ocasionar a retirada do produto do mercado mediante o cancelamento do registro ou o recolhimento de lotes produzidos. Por isso, é de suma importância o papel dos órgãos reguladores quanto à determinação dos requisitos para registro como objetivo único e final o benefício do paciente.

Com o presente trabalho foi possível elencar os requisitos regulatórios existentes nas principais agências internacionais: FDA e EMA, bem como na OMS, e a padronização determinada pelo ICH. Foi possível também constatar que a via da biossimilaridade já está consolidada nas principais agências regulatórias internacionais: FDA e EMA, bem como na OMS, sendo que esta organização recomenda fortemente que as agências regulamentem essa via pelo ganho que ela confere à população.

A Anvisa busca estar em consonância com as diretrizes da EMA. Prova disso é o acordo de confidencialidade recentemente assinado entre Anvisa e EMA, para que as duas autoridades reguladoras estabeleceram o compromisso e as condições para o compartilhamento de informações não públicas envolvidas em seus atos regulatórios. O ato formaliza a cooperação que vem se fortalecendo ao longo dos últimos anos entre as agências (ANVISA, 2021).

A cooperação internacional é um instrumento eficaz para o fortalecimento das capacidades técnicas na vigilância sanitária, favorecendo a troca de experiências e o aproveitamento das melhores práticas regulatórias adotadas por diferentes autoridades sanitárias. O que possibilita à Anvisa que é uma agência relativamente nova, absorver toda a experiência da agência Européia que já consolidou o arcabouço regulatório para medicamentos biológicos e biossimilares. Este ato configura um ganho importante para a classe médica, indústrias farmacêuticas e pacientes principalmente (ANVISA, 2021).

Apesar de muito esforço para acompanhar os padrões internacionais, ainda é

necessário adequar a norma brasileira de registro de produtos biológicos e incorporar os critérios para registro de biossimilares com todas as questões inerentes a essa via de desenvolvimento como extrapolação de indicações terapêuticas e de dados clínicos, intercambialidade, nomenclatura, imunogenicidade e farmacovigilância.

O reforço do marco regulatório para registro de produtos biológicos, especialmente para biossimilares, com os critérios bem estabelecidos, favorecerá o desenvolvimento tecnológico das empresas e a criação de concorrência o que proporciona a e diminuição de preços para garantia da acessibilidade à população e sustentabilidade do sistema de saúde público.

6.1 Trabalhos futuros

A pesquisa realizada sugere como trabalho futuro o levantamento das ações necessárias para a implementação da produção de biossimilares no Brasil. Além disso, a exemplo da cultura de cópias que foi instituída com os medicamentos genéricos, sugere-se também um trabalho relacionado ao levantamento das implicações tecnológicas e regulatórias e os principais desafios para a capacitação tecnológica das empresas brasileiras.

REFERÊNCIAS

- AITH, F.; DALLARI, S. G. **Regulação de medicamentos no mundo globalizado / Drugs regulation in a globalized world.** Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário (CEPEDISA) C389r – São Paulo: 2014. 636. ISBN: 978-85-68314-00-5.
- ANVISA. **ANVISA apresenta harmonização do Brasil ao ICH.** Por: Ascom/ANVISA Publicado: 12/11/2018. Disponível em: <https://www.gov.br> › Assuntos › Notícias › 2018. Acesso em: 12 nov. 2019. (ANVISA, 2018a).
- ANVISA. **ANVISA firma acordo com Agência Europeia de Medicamentos.** Publicado em 22/02/2021, atualizado em 24/02/2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-firma-acordo-com-agencia-europeia-de-medicamentos>. Acesso em: 14 ago. 2021.
- ANVISA. **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>. Acesso em: 12 nov. 2019.
- ANVISA. **Manual de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaios Clínicos – Produtos Biológicos - 3a Edição (Versão 1.3).** Gerência Geral de Medicamentos – GGMed. Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC. Brasília. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manual-de-submissao-dos-requisitos-de-qualidade-referente-aos-produtos-sob-investigacao-utilizados-em-ensaios-clinicos-2013-produtos-biologicos-3a-edicao.pdf/view>. Acesso em: 12 nov. 2019.
- ANVISA. **Registro de novos medicamentos: saiba o que é preciso.** Publicado: 01/11/2018. Última Modificação: 26/11/2018. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/BUSCA/REGISTRO DE NOVOS MEDICAMENTOS: SAIBA O QUE É PRECISO](http://antigo.anvisa.gov.br/BUSCA/REGISTRO%20DE%20NOVOS%20MEDICAMENTOS:SAIBA%20O%20QUE%20É%20PRECISO). Acesso em: 11 out. 2020. (ANVISA, 2018b).
- ASCEF, B. O. et al. **Intercambialidade e substituição de biossimilares: seria a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) um instrumento para tomada de decisão?** Cad. Saúde Pública. 2019. 35(9):e00087219. DOI: 10.1590/0102-311X00087219
- BECK, A.; REICHERT, J. M. **Approval of the first biosimilar antibodies in Europe: a major landmark for the biopharmaceutical industry.** MAbs. Sep-Oct;5(5):621-3. DOI: 10.4161/mabs.25864. Epub. 2013 Jul 24. PMID: 23924791; PMCID: PMC3851211.
- BIOSIM. **Guía de Medicamentos Biosimilares para Médicos.** Asociación Española de Biosimilares. Madri, 2017. ISBN: 978-84-697-2838-3. Disponível em: <http://www.biosim.es/documentos/Guia-de-Medicamentos-Biosimilares-para-Medicos.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. **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. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-63-de-22-de-julho-de-2020-269155503>. Acesso em: 05 mar. 2021. (BRASIL, 2020a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. **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. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-65-de-20-de-agosto-de-2020-274460036>. Acesso em: 05 mar. 2021. (BRASIL, 2020b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 27, DE 17 DE MAIO DE 2012**. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0027_17_05_2012.html. Acesso em: 12 nov. 2019. (BRASIL, 2012a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RESOLUÇÃO DE 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 2010; 17 dez. Disponível em: [http://portal.ANVISA.gov.br/legislacao#/.](http://portal.ANVISA.gov.br/legislacao#/) Acesso em: 12 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. **RESOLUÇÃO DE 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. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>. Acesso em: 05 mar. 2021. (BRASIL, 2020c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. **RESOLUÇÃO DE 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. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-412-de-20-de-agosto-de-2020>. Acesso em: 05 mar. 2021. (BRASIL, 2020d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 413, DE 20 DE AGOSTO DE 2020**. Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-413-de-20-de-agosto-de-2020>. Acesso em: 05 mar. 2021. (BRASIL, 2020e).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos. **NOTA DE ESCLARECIMENTO Nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – REVISADA. 2017. OBJETO:**

Intercambialidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/produtos-biologicos/documentos-orientativos-e-guias/nota-de-esclarecimento-003-de-2017-medicamentos-biologicos.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **PORTARIA Nº 1.160, DE 3 DE MAIO DE 2018**. Institui Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <https://www.in.gov.br/servicos/diario-oficial-da-uniao>. Acesso em: 12 nov. 2019. (BRASIL, 2018a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **PORTARIA Nº 3.916, DE 30 DE OUTUBRO DE 1998**. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 10 out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **PORTARIA GM/MS Nº 1.160, DE 3 DE MAIO DE 2018**. Relatório do Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília – DF. 28 de dezembro de 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/30/Relatorio-final-GT-Bio.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019. (BRASIL, 2018b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020** [recurso eletrônico]. Brasília: 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 20 jan. 2021. (BRASIL, 2020f).

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 12 nov. 2019.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **DECRETO Nº 7.508, DE 28 DE JUNHO DE 2011**. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/2011/decreto/d7508>. Acesso em: 12 nov. 2019. (BRASIL, 2011a).

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **LEI Nº 5.991, DE 17 DE DEZEMBRO DE 1973**. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=5991&ano=1973&ato=4dagXWq5EenRVtb6b>. Acesso em: 12 nov. 2019.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **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:

<https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=6360&ano=1976&ato=f0eETQq50MnRVTe0b>. Acesso em: 12 nov. 2019.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **LEI Nº 8.080, DE 19 DE SETEMBRO DE 1990.** Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 12 nov. 2019.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **LEI Nº 8.666, DE 21 DE JUNHO DE 1993.** Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8666compilado.htm. Acesso em: 12 nov. 2019.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **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. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: 12 nov. 2019.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011.** Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm. Acesso em: 12 nov. 2019. (BRASIL, 2011b).

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **LEI Nº 12.715, DE 17 DE SETEMBRO DE 2012.** Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/_ato2011-2014/2012/lei. Acesso em: 12 nov. 2019. (BRASIL, 2012b).

BRUNTON, Laurence L. (Org.). **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman.** 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. ISBN 9788580556148.

CUERDA, A.L.R. de la. **Biossimilares en España.** XI Encuentro de Autoridades Competentes en Medicamentos de los Países Iberoamericanos (EAMI). Varadero, Cuba. 2016. Disponível

em: https://www.redeami.net/docs/docs/encuentros/xi_encuentro/Ponencias/Cuba_Biossimilares_ALRodriguez.pdf. Acesso em: 14 ago. 2021.

DAVIDSON, J. A.; LENEHAN, J. E. **FDA Amends the Definition of “Biological Product” and Prepares for the Conclusion of a Decade-Long Transition Period.** Kleinfeld Kaplan & Becker LLP. 2020. Disponível em: <https://www.kkblaw.com/fda-amends-the-definition-of-biological-product/>. Acesso em: 25 mar.2021.

EMA. **Authorisation of medicines.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>. Acesso em: 20 jan. 2021.

EMA. **European Medicines Agency.** Disponível em: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_pt. Acesso em: 05 jan. 2022.

EMA. **Guideline on similar biological medicinal products.** Committee for Medicinal Products for Human Use. (CHMP/437/04). London, 2014. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf. Acesso em: 12 nov. 2019. (EMA, 2014a).

EMA. Consensus Information Paper 2013. **What you need to know about Biosimilar Medicinal Products.** Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Access to Medicines in Europe Ref. Ares (2014) 4263293 - 18/12/2014. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>. Acesso em: 12 nov. 2019. (EMA, 2014b).

EMA. **DIRECTIVE 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 november 2001 on the community code relating to medicinal products for human use.** Agência Europeia de Medicamentos. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019.

EMA. **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.** Agência Europeia de Medicamentos. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019.

EMA. **Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins.** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006). Maio, 2017. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf. Acesso em: 12 nov. 2019.

EMA. **Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: nonclinical and clinical issues.** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). London, 2006. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf. Acesso em: 12 nov. 2019.

EMA. **Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues.** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (EMA/CHMP/BWP/247713/2012). London, 2014. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->

guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf. Acesso em: 12 nov. 2019. (EMA, 2014c).

EMA. **Medicamentos biossimilares na UE**: Guia informativo para profissionais de saúde. Agência Europeia de Medicamentos, 2019. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pt.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019.

FARINASSO, C. et al. **Revisão Rápida para informar a Política Nacional de Medicamentos Biológicos no SUS**. BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.); 20(2): 114-124, Dez. 2019.

FDA. **Biological Product Definitions**. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Biological-Product-Definitions.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019. (FDA, 2019a).

FDA. **Biosimilars**. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>. Acesso em: 20 fev. 2021. (FDA, 2021a).

FDA. **Biosimilar Development, Review, and Approval**. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval>. Acesso em: 20 dez. 2020.

FDA. **Biosimilar Product Regulatory Review and Approval**. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Biosimilar-Product-Regulatory-Review-and-Approval.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019. (FDA, 2019b).

FDA. **Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-biologics-evaluation-and-research-cber>. Acesso em: 20 fev. 2021. (FDA, 2021b).

FDA. **Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product**: Guidance for Industry. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Maio, 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry>. Acesso em: 20 fev. 2021. (FDA, 2019c).

FDA. **Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA)**. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>. Acesso em: 20 fev. 2021. (FDA, 2021c).

FDA. **Industry Information and Guidance**. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/industry-information-and-guidance>. Acesso em: 05 jan. 2022.

FDA. **Office of Regulatory Affairs**. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/office-regulatory-affairs>. Acesso em: 20 fev. 2021. (FDA, 2021d).

FERNANDES, G.S. et al. **The use of biosimilar medicines in oncology**: position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2018. 51(3): e7214. PMID: 29340530; PMCID: PMC5769764. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20177214>.

GARCIA, R. **Intercambiabilidade entre medicamentos biológicos**. J. Bras. Econ. Saúde. 2016. 8(1): 61-64. DOI: 10.21115/JBES.v8.n1.p61-64. (GARCIA, 2016a).

GARCIA, R. **Os dilemas e desafios na farmacovigilância dos medicamentos biológicos no Brasil**. Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia. 2016. DOI: 10.22563/2525-7323.2016.v1.n2.p.39-43. (GARCIA, 2016b).

GOMES, E. B. P. et al. **Biossimilares no Brasil: desafios da política de desenvolvimento produtivo**. Altec, Curitiba, 2015. Disponível em: <http://altec2015.nitec.co/altec/papers/451.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2021.

GOMES, E. B. P. et al. **Desenvolvimento de Biossimilares no Brasil**. Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science. 2016. p. 31-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.21664/2238-8869.2016v5i1.p31-42>. ISSN 2238-8869.

GONÇALVES, J. et al. **Biosimilar monoclonal antibodies: Preclinical and clinical development aspects**. Clinical and Experimental Rheumatology. Jul-Aug;34(4):698-705. Epub, 2016 Jul 4. PMID: 27383278.

ICH. **Biosimilars in the European Union: regulatory perspectives**. Disponível em: https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/SESSION_IVa_Biosimilars.pdf. Acesso em: 12 nov. 2019. (ICH, 2019a).

ICH. **E2E – Pharmacovigilance planning**. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019. (ICH, 2019b).

ICH. **History**. Disponível em: <https://www.ich.org/page/history>. Acesso em: 20 fev. 2021.

ICH. **M4 – The Common Technical Document**. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Disponível em: <https://www.ich.org/page/ctd>. Acesso em: 12 nov. 2019. (ICH, 2019c).

ICH. **Q5A – Q5E – Quality of Biotechnological Products**. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>>. Acesso em: 12 nov. 2019. (ICH, 2019d).

ICH. **Q6B – Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products**. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Disponível em: <<https://database.ich.org/sites/default/files/Q6B%20Guideline.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2019. (ICH, 2019e).

ICH. **Welcome the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) from Brazil and the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) from South Korea as the first new regulatory Members**. ICH Assembly. ICH PRESS RELEASE Osaka, Japan, 9-10 November 2016. Disponível em: <https://www.ich.org/pressrelease/ich-assembly-osaka-japan-november-2016>. Acesso em: 12 nov. 2019.

INTERFARMA. **Entendendo os Medicamentos Biológicos**. Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. São Paulo. 2012. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019.

MAKKOUK, A.; WEINER, G. J. **Cancer Immunotherapy and Breaking Immune Tolerance: New Approaches to an Old Challenge.** American Association for Cancer Research. 2014. CAN-14-2538. DOI: 10.1158/0008-5472.

MORO, A.; INVERNIZZI, N. **A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos.** História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.24, n.3, jul.-set. 2017, p.603- 622.
<https://doi.org/10.1590/S0104-59702017000300004>

NETO, P. T. P. F.; NUNES, P. H. C.; VARGAS, M. A. **Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios.** Cad. Saúde Pública. 2019. 35(10):e00053519. DOI: 10.1590/0102-311X00053519.

OMS. **Biologicals.** Disponível em: https://www.who.int/health-topics/biologicals#tab=tab_1. Acesso em: 20 fev. 2021.(OMS, 2021a).

OMS. **Expert Committee on Biological Standardization (ECBS).** Disponível em: <https://www.who.int/biologicals/WHO_ECBS/en/>. Acesso em: 20 fev. 2021. (OMS, 2021b).

OMS. **Guidelines for Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities.** In WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series, No. 858, Annex 1. Fortyfifth report. Geneva: 1994. Disponível em: https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/. Acesso em: 12 nov. 2019.

OMS. **Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs).** Annex 2. In WHO Expert Committee on Biological Standardization: Sixtieth report. Annex 2. WHO Technical Report Series, No. 977. Geneva: 2013. Disponível em: https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/. Acesso em: 12 nov. 2019.

OMS. **Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Annex 4.** In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixtyfourth report. Annex 4. WHO Technical Report Series, No. 987. Geneva: 2014. Disponível em: <https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/>. Acesso em: 12 nov. 2019. (OMS, 2014a).

OMS. **Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products.** Annex 3. In WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series, No. 1011. Sixty-eighth report. Geneva: 2017. Disponível em: https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/. Acesso em: 12 nov. 2019.

OMS. **Regulatory assessment of approved rDNA-derived biotherapeutics.** Addendum to Annex 4 of WHO Technical Report Series, No. 987. Annex 3. In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-sixth report. WHO Technical Report Series, No. 999. Geneva: 2015. Disponível em:

<https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/>. Acesso em: 12 nov. 2019.

OMS. **Resolution WHA67.21**. Access to biotherapeutic products including similar biotherapeutic products and ensuring their quality, safety and efficacy. In *Proceedings of the 67th World Health Assembly*, Geneva, May 18–26, 2014. Geneva: 2014. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162867>. Acesso em: 12 nov. 2019. (OMS, 2014b).

OMS. **Similar biotherapeutic products**. Disponível em: https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/. Acesso em: 11 out. 2020.

OMS. **What is Pharmacovigilance?** Disponível em <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>. Acesso em: 05 mar. 2021. (OMS, 2021c).

OMS. **WHO Recommendations, Guidelines and other documents related to the manufacture, quality control and evaluation of biological substances used in medicine**. Annex 1. WHO Technical Report Series, No. 1024. Seventieth report. Geneva: 2019. Disponível em: <https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/>. Acesso em: 12 nov. 2019.

PERES, B. S.; PADILHA, G.; QUENTAL, C. **Questões relevantes para a aprovação de medicamentos biossimilares**. *Rev. bras. epidemiol.* [online]. 2012, vol.15, n.4, pp.748-760. ISSN 1415-790X. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400007>.

RAUEN, André T. (Org.). **Políticas de inovação pelo lado da demanda no Brasil**. Brasília: Ipea, 2017. 481 p. : il., gráfs., mapas, fots. color. ISBN: 978-85-7811-301-8

RECH, N.; CASTANHEIRA, L. G. **Medicamentos biossimilares: políticas públicas, regulação e a agenda não concluída no Brasil**. *Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia*. v. 1, n.2, p. 4-8, set. 2016. DOI: 10.22563/2525-7323.2016.v1.n2.p.4-8.

RUGO, H. S. et al. **A clinician's guide to biosimilars in oncology**. *Cancer Treatment Reviews*. Volume 46, 2016. Pages 73-79. ISSN 0305-7372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.04.003>.

SANTOS, R.V. et al. **Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais**. *Rev. Bras Alergia Imunopatol* 2006; 29:77-85.

SCHIELSTL, M. **A biosimilar industry view on the implementation of the WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products**. *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization*. 39(5), 297–299. Epub, 2011 Jul 23. PMID: 21784654. DOI:10.1016/j.biologicals.2011.06.014.

STÁVALE, M. C. M.; LEAL, M. L. F.; FREIRE, M. S. **A evolução regulatória e os desafios na perspectiva dos laboratórios públicos produtores de vacinas no Brasil**. *Cad. Saúde Pública*. 2020. 36 Sup 2:e00202219. DOI: 10.1590/0102-311X00202219.

U.S.C. The United States Code. **Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA), 2009.** § 7002(b), 42 U.S.C. § 262(i) (2010), subsequently amended by Further Consolidated Appropriations Act (FCAA), 2020, Pub. L. No. 116-94, § 605 (2019). Disponível em: <https://www.fda.gov/media/78946/download>. Acesso em: 12 nov. 2019.

U.S.C. The United States Code. **Further Consolidated Appropriations Act (FCAA), 2020.** Disponível em: <https://www.congress.gov/116/bills/hr1865/BILLS-116hr1865enr.pdf>. Acesso em: 25 mar.2021.

U.S.C. The United States Code. **Public Health Service Act (PHSA), 1944.** 78th U.S. Congress (May 23, 1944). "H.R. 4624, Public Health Service Act, May 23, 1944". Chapter 373, cited 58 U.S. Stats. Disponível em: 682. [https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=\(title:42%20section:262%20edition:prelim\)](https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:42%20section:262%20edition:prelim)). Acesso em: 25 mar.2021.

U.S.C. The United States Code. Title 21, Chapter 9 - **FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT (FFDCA).** 1938. Disponível em: <https://uscode.house.gov/view.xhtml?path=/prelim@title21/chapter9&edition=prelim>. Acesso em: 12 nov. 2019.

VIDAL, T. J.; FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L. E. **O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer.** Cad. Saúde Pública, 2018. 34(12):e00010918, DOI: 10.1590/0102-311X00010918.