

Análise crítica da legislação para registro de produtos biossimilares em países latino-americanos face às diretrizes da Organização Mundial da Saúde

Critical analysis of the licensing regulation for biosimilar products in Latin American countries in relation to the guidelines of the World Health Organization

Maria Angélica Paixão Maioli¹

Palavras-chave:

medicamentos biossimilares, regulação e fiscalização em saúde, América Latina

Keywords:

biosimilar pharmaceuticals, health care regulation and monitoring, Latin America

RESUMO

OBJETIVOS: Realizar a análise crítica para registro de Produtos Biológicos Biossimilares (PBSs) da Argentina, Brasil, Colômbia e México, tendo como padrão ouro as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), em relação à extrapolação da indicação, estudos comparativos clínicos e não-clínicos e farmacovigilância. A intercambialidade, não contemplada nas diretrizes da OMS, tomou como referência a Autoridade Regulatória Nacional (ARN) americana. **MÉTODOS:** Estudo descritivo sobre as legislações para registro de PBSs em quatro países do continente americano: Argentina, Brasil, Colômbia e México em comparação com as diretrizes para a avaliação de PBSs da OMS. **RESULTADOS:** Brasil, Argentina e México atendem às recomendações da OMS para extrapolação de dados e farmacovigilância. Argentina e México atendem parcialmente para estudos comparativos. México é o único país que prevê a intercambialidade do Produto Biológico de Referência (PBR) pelo PBS. Colômbia não dispõe de legislação para extrapolação de dados, estudos comparativos e intercambialidade e atende parcialmente às determinações da OMS para farmacovigilância. **CONCLUSÃO:** As legislações da Argentina e do Brasil são as que mais seguem as recomendações da OMS. As ARNs têm papel crucial no monitoramento do desenvolvimento e produção desses medicamentos. É necessária uma avaliação contínua das normas para registro de PBSs para garantir a segurança dos pacientes, pois as necessidades de cada país estão em permanente mudança.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To perform a critical analysis of the licensing regulation for Similar Biotherapeutic Products (SBP's) of Argentina, Brazil, Colombia and Mexico, having the World Health Organization (WHO) guidelines as the gold standard in relation to extrapolation of indication, clinical and non-clinical comparative studies and pharmacovigilance. Interchangeability, not included in the WHO guidelines, in accordance with the American National Regulatory Authority (NRA). **METHODS:** Descriptive study on licensing regulation for SBP's in four countries in the Americas: Argentina, Brazil, Colombia and Mexico compared to the WHO guidelines for evaluation of PBS's. **RESULTS:** Brazil, Argentina and Mexico meet the WHO recommendations for extrapolation of data and pharmacovigilance. Argentina and Mexico comply comparative studies partially. Mexico is the only country that provides interchangeability of Reference Biological Products (PBR's) by SBP's. Colombia has no law referring to extrapolate data, comparative studies and interchangeability and partially meets the WHO guidelines to pharmacovigilance. **CONCLUSION:** The laws of Argentina and Brazil are the ones

Recebido em: 12/09/2014 - Aprovado para publicação em: 17/11/2014

1. Mestre em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense - Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Farmacêutica do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: O levantamento bibliográfico deste trabalho foi realizado na UERJ.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Não houve financiamento para execução deste trabalho.

Conflito de interesses: Não há conflitos de interesse a serem declarados.

Autor correspondente: Maria Angélica Paixão Maioli - Rua Clóvis Beviláqua, 59 - apto. 702, Tijuca, Rio de Janeiro, R.J., cep 20.520-160. Tel.:55 21 2868-8464 e 55 21 9-6470-4027. E-mail: angelica.maioli@globo.com

that meet most of the WHO recommendations. NRAs have crucial role in monitoring the development and production of these products. A continuous assessment of standards for PBS's licensing is needed for safety assurance of patients because each country's needs are constantly changing.

Introdução

Os medicamentos de origem biológica têm um histórico de sucesso no tratamento de muitas doenças crônicas de alta morbi-mortalidade. O custo elevado desses medicamentos é, entretanto, um fator limitante ao seu acesso para a grande maioria dos pacientes, o que faz com que no Brasil o Sistema Único de Saúde (SUS) tenha, com eles, um gasto de aproximadamente 41% da verba destinada à compra de medicamentos. Os medicamentos de origem biológica representam somente 2% dos medicamentos padronizados e distribuídos pelo SUS (Desanvicente-Celis *et al.*, 2013), mas comprometem quase metade do orçamento para a compra de medicamentos.

Há uma década, o vencimento de patentes do primeiro grande grupo de produtos biológicos de referência, como insulina e heparina, deu início à produção de medicamentos biológicos que são feitos para serem similares a um produto original licenciado. Estes produtos similares têm diferentes designações, dependendo do país onde forem registrados, podendo ser chamados de Produtos Biológicos Biossimilares (PBSs), produtos proteicos similares, produtos biológicos de entrada posterior ou produtos biocomparáveis. Estes medicamentos dependem, em parte, para que sejam registrados pela Autoridade Regulatória Nacional (ARN), de informação prévia sobre a segurança e eficácia obtida pela comparação com os produtos biológicos de referência. A experiência clínica e o perfil de segurança dos produtos de referência já conhecidos devem contribuir para o desenvolvimento de PBSs (Araújo, 2012).

Os PBSs são formados por proteínas complexas e relativamente grandes, difíceis de caracterizar. O termo genérico, portanto, não é adequado para descrevê-los, pois se aplica a medicamentos de origem química com pequenas moléculas, que são equivalentes estruturalmente e terapêuticamente a um medicamento original que perdeu a proteção patentária. A demonstração de bioequivalência do medicamento genérico com o medicamento de referência geralmente é suficiente para comprovar a equivalência terapêutica entre eles. Isto não ocorre com os PBSs, pois seus desempenhos clínicos são muito influenciados pelo processo de fabricação e são necessários alguns estudos comparativos para comprovar a sua segurança e eficácia. Uma das etapas iniciais de desenvolvimento de um medicamento biológico é a sua caracterização seguida pela avaliação de sua qualidade, e por estudos não-clínicos e clínicos, cujos resultados são comparados com aqueles de seu medicamento de referência; para desenvolver um PBS, o processo não é diferente (OMS, 2009).

Em 2012, com a queda das patentes dos medicamentos biológicos de segunda geração, como por exemplo, o eta-

nercepte e o rituximabe, houve a concessão pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do registro do primeiro produto biológico, o Reumatocept, nome comercial para o princípio ativo etanercepte, que será totalmente produzido no Brasil. Conforme notícia de 19/02/2013 veiculada no portal eletrônico portalsaude.saude.gov.br, com esse procedimento será gerada uma economia de 50% dos custos, facilitando a acessibilidade pela população¹.

Considerando que uma quantidade cada vez maior de PBSs vem sendo desenvolvida, ou já está licenciada em muitos países, a OMS, sendo uma agência especializada em saúde, e subordinada à Organização das Nações Unidas (ONU), reconheceu formalmente em 2007 a necessidade de estabelecer normas e diretrizes para a avaliação e regulação em geral desses produtos (Joung & Griffiths, 2008). Foi então constituído um comitê de especialistas para estabelecer essa padronização (Comitê de Especialistas para a Padronização Biológica – CEPB). As normas determinadas pelo CEPB servem como base para o estabelecimento dos requisitos adotados pelos países membros da ONU na produção, controle de qualidade e regulação em geral dos medicamentos biológicos. Na sexagésima reunião do CEPB, de 19 a 23 de outubro de 2009, em Genebra, na Suíça, este comitê decidiu adotar as diretrizes na avaliação de PBSs. Sabe-se que o desenvolvimento de um PBS começa com a caracterização do produto e a avaliação de seus atributos de qualidade, seguido por estudos não-clínicos e clínicos (Araújo, 2012). Entretanto, os países executam cada uma dessas etapas de acordo com o seu entendimento, tendo em vista as realidades específicas próprias, o que torna bastante heterogêneas tais práticas.

Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é descrever as legislações existentes para registro de produtos biossimilares na Argentina, Brasil, Colômbia e México. O objetivo secundário deste trabalho é realizar uma análise crítica comparativa destas, considerando como padrão ouro as diretrizes formuladas pela OMS. Por último, contribuir com o trabalho do *Biotechnological Working Group* (BIO WG)², cuja missão é promover

1 Anvisa autoriza fabricação do primeiro medicamento biológico do Brasil. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-anteriores-agencia-saude/3279>, 19 de fevereiro de 2013, às 10:02:10.

2 O BIO WG é um grupo de trabalho técnico que foi formado em janeiro de 2010 sob aprovação da rede panamericana de harmonização regulatória de medicamentos e é composto pelas ARN's da Argentina, Barbados, Brasil, Canadá, Chile, Cuba, Guatemala, Panamá, Peru, Trinidad e Tobago, Venezuela, indústrias farmacêuticas representadas por suas associações ALIFAR e FIFARMA e pela OPAS, que atua como secretária. A ANVISA atua como coordena-

o desenvolvimento da regulação sobre produtos biotecnológicos nos países das Américas e gerar mecanismos de regulação mais eficazes e harmonizados para esta categoria de medicamentos (Pombo, 2011). A contribuição será feita através do envio deste trabalho ao representante da autoridade regulatória brasileira neste grupo.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo sobre as legislações para registros de medicamentos biossimilares em quatro países do continente americano: Argentina, Brasil, Colômbia e México em comparação com as diretrizes para a avaliação de PBSs da OMS, que se aplicam a produtos biológicos bem estabelecidos e caracterizados, como proteínas terapêuticas derivadas da tecnologia de ADN (Ácido Desoxirribonucleico) recombinante. Essas diretrizes da OMS não se aplicam a vacinas, produtos derivados de plasma e seus análogos recombinantes.

Esses países foram selecionados tendo em vista os seus Produtos Internos Brutos (PIB) em 2011³, disponíveis no portal eletrônico do Banco Mundial, pelo maior poder de compra, e conseqüente maior utilização de PBSs nesses países, e devido à disponibilidade das legislações para biossimilares. A proposta de legislação na Colômbia até o momento não foi promulgada pelo Presidente da República, estando na sua quarta versão desde 25 de junho de 2013 (*Ministerio de Salud y Protección Social*, Colômbia, 2013a). Optou-se por apresentá-la e mantê-la no trabalho, com esta ressalva.

Alguns aspectos das normativas da OMS foram selecionados pela sua relevância (Garcia, 2012), são eles: a extrapolação da indicação; estudos comparativos (clínicos e não-clínicos); farmacovigilância e intercambialidade, esse último, apesar de não fazer parte do escopo das diretrizes da OMS, é importante pois é o que determina a troca entre o PBS e o PBR. A *Food and Drug Administration* (FDA), a ARN Americana, já regulou sobre isso (Estados Unidos, 2010).

As palavras-chave utilizadas na busca da literatura foram: "biossimilares", "produtos biológicos", "produtos biológicos similares", "produtos bioterapêuticos similares", "biocomparables", "biológicos de entrada posterior", "produtos biossimilares", "biossimilares", "extrapolação da indicação", "extrapolación de indicaciones", "extrapolation of indication", "estudios clínicos", "estudios clínicos", "clinical studies", "estudios não clínicos", "estudios pre-clínicos", "evaluación no clínica", "preclinical studies", "farmacovigilância", "farmacovigilancia", "pharmaco-

vigilance", "intercambialidade", "intercambiabilidad", "interchangeability".

Para levantamento das recomendações e legislações existentes foram consultados os seguintes portais eletrônicos:

OMS: <http://www.who.int/en>.

Agências reguladoras de cada um dos países envolvidos na pesquisa e país:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil – <http://www.anvisa.gov.br>;

Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia medica (ANMAT) da Argentina – www.anmat.gov.ar;

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) da Colômbia – <http://www.invima.gov.co>;

Comisionado de Autorización Sanitaria de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) do México – <http://www.cofepris.gob.mx>.

Os respectivos Ministérios da Saúde para a busca de legislações em vigor e das recomendações mais recentes sobre PBSs:

- Ministério da Saúde do Brasil – <http://www.saude.gov.br>;
- Ministério da Saúde da Argentina – <http://www.msal.gov.ar>;
- Ministério da Saúde da Colômbia – <http://www.minsalud.gov.co>;
- Ministério da Saúde do México – <http://www.salud.gob.mx>.

Portais eletrônicos consultados para o levantamento de artigos relacionados ao tema:

- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) – <http://www.capes.gov.br>.
- Portais eletrônicos da *United States National Library of Medicine* (PubMed) – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- Biblioteca Regional de Medicina (Bireme) – <http://www.bireme.br>.

Portais eletrônicos consultados para o levantamento de notícias relacionadas ao tema:

- Google Scholar – <http://scholar.google.com.br> - e Google - <http://www.google.com.br>.

O período da pesquisa bibliográfica foi de março de 2012 a novembro de 2013.

A análise comparativa utilizou os seguintes parâmetros da normativa da OMS, 2009, para PBSs:

1) EXTRAPOLAÇÃO DOS DADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA A OUTRAS INDICAÇÕES CLÍNICAS: Localizado na seção 10.7 das diretrizes para avaliação de PBSs da OMS (página 27). Determina que o PBS pode ser aprovado para utilização em outras indicações clínicas do PBR que não tenham sido

nadora. A missão deste grupo é promover o desenvolvimento da regulação de produtos biotecnológicos nos países das Américas e gerar mecanismos mais efetivos e harmonizados para a regulação desse tipo de medicamento.

3 PIB dos países da América Latina em vários anos, disponível em: <http://data.worldbank.org/indicador/NY.GDP.MKTP.CD>.

diretamente testadas em ensaios clínicos, se a similaridade for comprovada.

2) ESTUDOS COMPARATIVOS: divididos em não clínicos e clínicos.

2.1) ESTUDOS COMPARATIVOS NÃO CLÍNICOS; localizado na seção nove (9) das diretrizes para avaliação de PBSs da OMS (páginas 16 a 18): compreende a avaliação fármaco-toxicológica do PBS, necessária para a avaliação da segurança e eficácia do PBS, sendo realizados *in vitro* e *in vivo*. Os testes *in vivo* só devem ser realizados se os resultados obtidos nos testes *in vitro* não fornecerem os resultados necessários.

2.2) ESTUDOS COMPARATIVOS CLÍNICOS: localizado nas seções 10.1 a 10.6 das diretrizes para avaliação de PBSs da OMS (página 19 a 27): devem começar pelo estabelecimento da farmacodinâmica e da farmacocinética do PBS, para então serem realizados os estudos clínicos principais, com a determinação da eficácia através de ensaio(s) clínico(s) com poder estatístico adequado, randomizados(s) controlado(s), cego(s) ou duplo cego(s), sendo realizados em pacientes saudáveis ou não, conforme o que se deseja averiguar, observando sempre a legislação para pesquisa em seres humanos.

3) FARMACOVIGILÂNCIA: localizado na seção 11 das diretrizes para avaliação de PBSs da OMS (pág. 28): engloba a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados aos medicamentos. Geralmente os dados clínicos prévios à comercialização do PBS são limitados para avaliar os eventos adversos possíveis. Por isso, faz-se necessária uma avaliação contínua da relação risco-benefício destes medicamentos após o início de sua comercialização.

4) INTERCAMBIALIDADE: é a permutabilidade entre o PBS e o PBR. Não é contemplada nas diretrizes da OMS, mas foi decidido incluí-la devido à sua importância clínica e regulamentação pelo FDA.

De acordo com o *Biologics Price Competition and Innovation Act* do FDA, órgão responsável pelo registro de alimentos e medicamentos nos Estados Unidos da América, na seção 7001, sobre padrões de segurança para determinação da intercambiabilidade, um produto biológico é intercambiável com o PBR se for demonstrado suficientemente que o mesmo é bioequivalente ao PBR, produzindo o mesmo resultado clínico em qualquer paciente e, se for administrado mais de uma vez a uma mesma pessoa, o risco à segurança ou de diminuição de eficácia pela sua alternância com o PBR, não será maior do que o risco existente na administração somente do PBR, sem alternância ou troca com o PBS (Estados Unidos, 2010).

A publicação com as diretrizes da OMS para PBSs foi utilizada como padrão ouro devido ao fato dos países analisados fazerem parte da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), que é um braço da OMS.

Metodologia de análise

Cada item analisado foi pesquisado no documento com as recomendações da OMS, considerando o padrão ouro neste trabalho, na legislação e nos documentos de cada país, os quais foram obtidos na busca eletrônica, visando em primeiro lugar verificar se a legislação de cada país havia considerado importante incorporá-los às suas próprias normativas. Em caso positivo, foi verificada a similaridade da legislação de cada país com as normas da OMS ou registradas as particularidades incorporadas. Feito isto, nos quatro itens considerados nesse trabalho foram avaliadas as diferenças das normas entre os vários países.

Resultados

A OMS estabelece os requisitos para que os dados de segurança e eficácia encontrados para o PBR sejam extrapolados para o PBS, alguns deles descritos no quadro 1.

Quadro 1 Comparação sobre o parâmetro “Extrapolação de Dados nas legislações dos Países Selecionados e a OMS”.

| | |
|------------------|---|
| OMS | <ul style="list-style-type: none"> Estudo clínico sensível, capaz de perceber as diferenças prováveis entre o PBS e o PBR FD PBS=PBR Imunogenicidade e segurança do PBS suficientemente caracterizada para a indicação a ser extrapolada |
| Argentina | <ul style="list-style-type: none"> ANMAT 7729/2011: as indicações de uso do medicamento cuja autorização se solicita deverão ser as mesmas para as quais o medicamento de referência foi aprovado. Para cada indicação deverá haver dados científicos que suportem cada uma delas. |
| Brasil | <ul style="list-style-type: none"> RDC 55/2010: Só é possível para PBS registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, sendo estabelecida através de guias específicos. Até dezembro de 2013, só havia dois guias publicados: alfainterferonas e heparinas. |
| Colômbia | <ul style="list-style-type: none"> Não disponível. Quarta versão da proposta de decreto para regulamentação de biológicos/2013: deverá ser sempre baseada nas evidências de segurança e eficácia. |
| México | <ul style="list-style-type: none"> Decreto que altera o RIS/2009: MBB com mesma forma farmacêutica que MBR e MBB com mesma FD - a SS determinará as provas de BC para a autorização de indicações terapêuticas aos MBB. NOM-EM-001-SSA1-2012: Um MBB pode ser aprovado para outras indicações sempre e quando exista justificativa científica aprovada mediante estudos clínicos que determine a secretaria de saúde. |

FD: Farmacodinâmica; PBR: Produto Biológico de Referência; PBS: Produtos Biológicos; RIS: Reglamento Insumos para la Salud; MBB: Medicamentos Biológicos Biocomparables; MBR: Medicamentos Biológicos de Referência; BC: Biocomparabilidade; SS: Secretaria de Salud; NOM-EM: Norma Emergencial; ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnología médica

Quadro 2 Comparação sobre o parâmetro farmacovigilância nas legislações dos Países Seleccionados e a OMS.

| OMS | Argentina | Brasil | Colômbia | México |
|---|------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
| Existência sistema FV implementado. | Em conformidade. | Em conformidade. | DRM deverá implementar PFV. | Em conformidade. |
| Plano De Gestão De Riscos . | Em conformidade. | Em conformidade. | DRM deverá implementar PGR. | Em conformidade. |
| Monitoração da FV nos DRMs pelas ARNS. | Em conformidade. | Em conformidade. | Em conformidade. | Em conformidade. |
| Existência de plano de minimização de riscos. | Em conformidade. | Em conformidade. | Não mencionado. | Em conformidade. |

FV: Farmacovigilância; DRM: Detentor do Registro do Medicamento; PFV: Plano de Farmacovigilância; PGR: Plano de Gerenciamento de Riscos.

No Brasil, a ANVISA determina que a extrapolação de dados é possível somente para os PBSs registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade e que serão publicados guias específicos para o estabelecimento da comparabilidade. Até dezembro de 2013 haviam sido publicados apenas dois guias (Brasil, 2010).

No México, fica a critério de um órgão governamental, a Secretaria de Saúde, a possibilidade de extrapolação de dados. O medicamento biológico biocomparável (nomenclatura para PBS no México) deverá ter a mesma forma farmacêutica e farmacodinâmica que o medicamento biológico de referência (nomenclatura para biológicos no México). Não há, a exemplo

do determinado pela ANVISA, guias específicos para o desenvolvimento pela via de comparabilidade (México, 2009).

Na Argentina, um PBS terá as mesmas indicações de uso clínico aprovadas para o PBR e para cada indicação deverá haver dados científicos que suportem cada uma (Argentina, 2011). Não está claro que tipos de dados científicos são necessários.

Na proposta de decreto para regulamentação de biológicos da Colômbia não há previsão de extrapolação de dados (Colômbia, 2013a).

Todos os países analisados seguem as recomendações da OMS, à exceção da Colômbia, onde não há obrigatoriedade

Quadro 3 Comparação sobre o parâmetro Estudos Clínicos nas legislações dos Países Seleccionados e a OMS.

| OMS | Argentina | Brasil | Colômbia | México |
|---|---|------------------|-----------------|--|
| Estudos FC devem ser realizados para a via de administração a ser utilizada pelo medicamento. | Em conformidade. | Em conformidade. | Não disponível. | Em conformidade. |
| Estudos FC randomizados, em dose única e cruzados (exceto para PBSs com T1/2 longa ou imunogênicos). | Devem respaldar a segurança e eficácia do produto. Não menciona tipo dose e tipo de EC. | Em conformidade. | | Dose única ou múltipla. Não menciona se EC são cruzados. |
| O desenho experimental deve ser descrito. | Em conformidade. | Em conformidade. | | Em conformidade. |
| Estudos FC, FD e imunogenicidade devem ser apresentados no momento de solicitação do registro. | Em conformidade. | Em conformidade. | | De acordo, exceto para imunogenicidade, que deve ser apresentada só quando o PBS afetar moléculas endógenas. |
| Amostra utilizada deverá ter significância estatística. | Em conformidade. | Em conformidade. | | Em conformidade. |
| A relevância da informação em voluntários sadios e doentes deve ser discutida (EA conhecidos para o PBR). | Em conformidade. | Em conformidade. | | Em conformidade. |

FC: Farmacocinética; T1/2: tempo de meia vida; EC: estudos clínicos; FD: farmacodinâmica; EA: evento adverso

da apresentação de um plano de farmacovigilância e nem de um plano de gerenciamento de riscos no momento da solicitação de registro do produto.

Pelo observado no Quadro 3, a legislação mexicana não menciona se os estudos clínicos a serem realizados com o PBS devem ser cruzados. Isso deveria ser esclarecido, pois a recomendação da OMS é que eles sejam cruzados, exceto para PBSs com meia-vida longa ou imunogênicos.

A legislação argentina não menciona se a dose a ser usada no estudo clínico é única ou múltipla e nem se os estudos clínicos devem ser cruzados. Isso deveria ser especificado, de acordo com o já descrito no parágrafo anterior.

A Colômbia não dispõe de legislações sobre este assunto.

O Brasil segue as recomendações da OMS para esse item.

De acordo com o descrito no quadro 4, no Brasil, a avaliação da imunogenicidade é feita para heparinas, alfainterferonas e anticorpos, o que contraria as normas da OMS, que determinam que todos os PBSs devem ser avaliados quanto à sua imunogenicidade.

No México, os testes *in vitro* só serão realizados se a Secretaria de Saúde assim o determinar. Os testes *in vitro* devem ser realizados sempre. O órgão governamental responsável pelo registro de medicamentos não deveria poder decidir quando são necessários, isso está em desacordo com o recomendado pela OMS. Não há previsão de que os resultados da caracterização físico-química e biológica sejam analisados em relação à eficácia e segurança, conforme preconiza a OMS.

A Colômbia não dispõe de legislações sobre este assunto.

A Argentina preconiza medição de anticorpos dependendo da natureza do medicamento. Prevê a realização de comparabilidade da atividade biológica/FD entre o PBS e o PBR *in vitro* e *in vivo*, em desacordo com as diretrizes da OMS.

Intercambialidade

Dos quatro países analisados, o único que prevê a intercambialidade do PBR pelo PBS é o México. A legislação mexicana determina que, na receita médica deve ser escrita a denominação comum internacional e de maneira opcional, o nome

Quadro 4 Comparação sobre o parâmetro Estudos Não Clínicos nas legislações dos Países Seleccionados e a OMS.

| OMS | Argentina | Brasil | Colômbia | México |
|--|--|--|-----------------|---|
| Estudos não clínicos deverão ser realizados com a formulação final do PBS. | Em conformidade. | Em conformidade. | Não disponível. | Em conformidade. |
| Estudo de toxicidade repetida: frente a frente. | Em conformidade, havendo ainda medição de AC, dependendo da natureza do medicamento. | Em conformidade, havendo avaliação da imunogenicidade para heparinas, alfainterferonas e AC. | | Em conformidade. |
| A comparabilidade da atividade biológica/FD entre o PBS e o PBR pode ser substituída por testes <i>in vitro</i> validados. | Deve ser feita <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . | Em conformidade. | | Em conformidade (<i>in vitro</i> só serão realizados se a Secretaria de Saúde o determinar). |
| PBR = propriedades toxicológicas conhecidas => estudos toxicológicos de rotina serão exigidos para o PBS. | Em conformidade. | Em conformidade. | | Em conformidade. |
| Avaliação da tolerância do local de aplicação. | Em conformidade. | Em conformidade. | | Em conformidade. |
| Estudos <i>in vivo</i> comparativos, em espécies reconhecidamente relevantes. | Em conformidade. | Em conformidade. | | Em conformidade. |
| Resultados da caracterização físico-química e biológica devem ser analisados em relação à eficácia e segurança. | Em conformidade. | Em conformidade. | | Não disponível. |

AC: Anticorpos; FD: Farmacodinâmica

comercial do medicamento biocomparável (denominação para PBS no México). A venda e administração de medicamentos deverá ser em conformidade com o prescrito na receita médica; se o nome comercial estiver escrito na receita, não poderá ser realizada a troca do medicamento biocomparável por outro medicamento biocomparável ou pelo medicamento de referência.

Discussão

A extrapolação de dados de segurança e eficácia do PBR para o PBS gera economia para os fabricantes de PBSs, pois diminui a quantidade de estudos clínicos necessários e favorece a diminuição de seu custo, aumentando o acesso ao medicamento (Mysler & Scheinberg, 2012).

No Brasil só foram publicados dois guias para a via de desenvolvimento por comparabilidade, um para alfainterferonas, outro para heparinas (Brasil, 2011). A extrapolação de dados só pode ser realizada para PBSs desenvolvidos por esta via. A falta de orientação para outros tipos de PBSs que surgirem é um fator que pode propiciar o desenvolvimento de falsos PBSs.

No México a aprovação de outras indicações para um PBS pode ocorrer quando existir justificativa científica aprovada mediante estudos clínicos que determine a Secretaria de Saúde (México, 2012). Deixar a determinação de quais estudos clínicos são necessários para a aprovação da extrapolação de dados de um determinado PBS pode levar a diferentes solicitações por diferentes técnicos que estejam analisando o pedido de registro de um PBS. A exemplo do que o Brasil já começou a fazer (Brasil, 2011), deveria haver guias que orientassem para o desenvolvimento de cada tipo de PBS. Fica a critério da Secretaria de Saúde, a possibilidade de extrapolação de dados. O medicamento biológico biocomparável (nomenclatura para PBS no México) deverá ter a mesma forma farmacêutica e farmacodinâmica que o medicamento biológico de referência (nomenclatura para biológicos no México). Estas duas condições são necessárias para que um medicamento biológico seja considerado um PBS e não são condições para extrapolação de dados em conformidade com a OMS (WHO, 2009).

Os PBSs podem possuir imunogenicidade diferente mesmo quando a segurança e eficácia são similares às do PBR. Devido a esse fato, deve haver um PFV (Plano de Farmacovigilância) que contemple monitoramento da segurança clínica para todas as indicações aprovadas para um PBS (Desanvicente - Celis *et al.*, 2012). Esse fato também é corroborado por Castanheira (Castanheira *et al.*, 2011)

Muitos prescritores são contra a intercambialidade de medicamentos biológicos. Segundo o Colégio Mexicano de Reumatologia, a produção de medicamentos biológicos tem um processo complexo, não é garantido que um PBS seja

igual a um PBR e portanto, não pode ser intercambiável. A informação de segurança para monitoramento a longo termo não pode ser adequadamente acessada se os pacientes trocarem de um PBR para um PBS e vice-versa, portanto, a intercambialidade não pode ser uma prática aceita (Morales *et al.*, 2012).

No caso do nome comercial não estar escrito na receita, isto propiciará a utilização, ora de um PBS, ora de outro PBS, no caso de haver mais de um PBS disponível no mercado. Isto pode causar um tratamento inadequado, pois mesmo tendo sido apresentados todos os estudos requeridos para o seu registro, um PBS pode ser diferente do outro, pois qualquer mudança no processo de fabricação pode causar diferenças em um medicamento de origem biológica, podendo gerar diferenças no tratamento, comprometendo a sua eficácia e a segurança. (Weise *et al.*, 2011, *apud* Ibarra-Cabrera *et al.*, 2013). A legislação mexicana deveria especificar em que momentos poderiam ser realizadas as substituições, pois a troca frequente do medicamento utilizado também traz dificuldades para sua rastreabilidade no caso de ocorrências de reações adversas.

De acordo com Ibarra-Cabrera (Ibarra-Cabrera *et al.*, 2013), cada país deve determinar bases legais e regulatórias para medicamentos biotecnológicos. Estas bases devem garantir a segurança, a eficácia, a qualidade e conseqüentemente, a intercambialidade com medicamentos biológicos de referência. Todas as ARNs deveriam ter o mesmo cuidado no estabelecimento de critérios para o licenciamento de PBSs. Esses critérios devem ser estabelecidos baseados em dados científicos obtidos por pesquisas idôneas. Isso aumentaria a segurança do paciente ao utilizar um PBS.

Para que exista uniformidade na análise de dossiês para registro de PBSs, cada ARN deve assegurar que haja recursos humanos qualificados, recursos e infraestrutura adequados para a avaliação dos PBSs, em conformidade com o estabelecido nos padrões regulatórios nacionais. Todas as partes envolvidas no desenvolvimento de políticas e avaliações de PBSs devem fazer esforços para aumentar sua capacidade de conduzir estudos não clínicos e clínicos trocando experiências com especialistas (Desanvicente-Celis *et al.*, 2012).

Conclusão

As legislações da Argentina e do Brasil são as que mais seguem as recomendações da OMS.

Na legislação argentina o tipo de estudo clínico e de dose a serem utilizados não são especificados. A OMS recomenda que os estudos sejam cruzados e em dose única.

A legislação mexicana tem alguns itens que precisam ser reavaliados, são eles: extrapolação de dados, tipo de estudo clínico a ser utilizado e estudos de imunogenicidade.

A proposta de legislação colombiana não contemplou extrapolação de dados, estudos clínicos e estudos não clíni-

cos. No que concerne à farmacovigilância, não é necessário a apresentação de PFV nem de PGR (Plano de Gerenciamento de Risco) no momento da submissão do pedido de registro do PBS.

Os medicamentos biológicos têm natureza complexa, não é tarefa fácil desenvolvê-los e produzi-los. Portanto, as ARNs têm papel crucial no monitoramento desse processo, para que a segurança daquelas pessoas que irão utilizá-los seja garantida.

A contínua avaliação das normas para registro de PBSs é necessária para garantia da segurança dos pacientes, visto que as necessidades de cada país estão em constante mudança, novos tipos de medicamentos e novas tecnologias surgem muito mais rapidamente em um mundo globalizado. Há um longo caminho a ser percorrido para que se chegue a um consenso para a padronização das exigências para a liberação da comercialização de PBSs nos países avaliados.

Referências bibliográficas

- Araújo, DV., 2012. Considerações regulatórias sobre produtos biológicos no Brasil. Disponível em: <<http://www.clapbio.com.br/consideracoes-regulatorias-sobre-produtos-biologicos-no-brasil/>>. Acesso em: 12/3/2012.
- Argentina. ANMAT. 2010. Disposición 6677/2010, 01/11/2010. Apruébase el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. Disponível em: <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=18264&mode=PRINT_VERSION>. Acesso em: 04/03/2013.
- Argentina. ANMAT. 2011.a. Disposición ANMAT 7075/2011, publicada em 14/10/2011. Establécense los requisitos e exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico. Disponível em: <http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7075-11.pdf>. Acesso em: 15/10/2013.
- Argentina. ANMAT. 2011.b. Disposición ANMAT 7729/2011, publicada em 14/11/2011. Apruébanse los requisitos y lineamientos para el registro de especialidades medicinales de origen biológico cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tienen antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico. Disponível em: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/retiros/noviembre/Disposicion_7729-2011.pdf>. Acesso em: 15/10/2013.
- Argentina. ANMAT. 2012. Disposición 3397/2012, 12/06/2012. Apruébanse los requisitos específicos para la presentación de solicitudes de autorización e inscripción de medicamentos biológicos. Disponível em: <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=19481&mode=PRINT_VERSION> Acesso em 04/03/2013.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2009. RDC 4, 10/02/2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html>. Acesso em 03/09/2012.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010. RDC 55, 16/12/2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/106694-55.html>>. Acesso em 03/09/2012.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013. Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos, Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia – GESEF, 31/01/2013, versão 2. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e0f1d9004e6248049d5fddd762e8a5ec/Guia+de+Estudos+N%C3%A3o+Cl%C3%ADnicos+-+vers%C3%A3o+2.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 17/07/2013.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011.a. Guia para Elaboração de Relatórios de Estudos Clínicos para Fins de Registro e/ou Alterações Pós-registro de Produtos Biológicos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/t/13542f0048bd2498a79daf9a6e94f0d0/produtos_biologicos.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 03/09/2012.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011.b. Guia para realização de estudos não clínicos e clínicos para registro de alfainterferona como produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/edb0e0048bd234fa793af9a6e94f0d0/interferon.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 05/08/2013.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011.c. Guia para Realização de Estudos não Clínicos e Clínicos para Registro de Heparinas como Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fdd0d20048bd2217a789af9a6e94f0d0/heparina.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 05/08/2013.
- Castanheira, LG.; Barbano, DBA, Rech, N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals*, v. 39, p.308-311, 2011.
- Colômbia. 2013.a. Proyecto decreto biológicos, cuarta versión. Disponível em: <<http://www.minsalud.gov.co/Documents%20y%20Publicaciones/Biol%20c3%b3gicos%20cuarta%20versi%C3%B3n%20Definitiva.pdf>>. Acesso em: 01/07/2013.
- Colômbia. 2013.b. Finalizada la tercera ronda de discusión, el proyecto decreto biológicos fue remitido al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo con el fin de surtir el trámite de consulta formal ante la Organización Mundial del comercio. Disponível em: <<http://www.minsalud.gov.co/Paginas/Consulta-P%C3%BAblica-proyecto-de-decreto-registro-y-vigilancia-de-medicamentos-de-origen-biol%C3%B3gicos-y-biotecnol%C3%B3gicos.aspx>>. Acesso em: 01/07/2013.
- Desanvicente-Celis, Z. *et al.* Similar biotherapeutic products in Latin America. Regulation and opportunities for patients with autoimmune diseases. *Biosimilars*, v. 3, p.1-17, 2013.
- Estados Unidos Da América. FDA. Biologics Price Competition and Innovation Act. 23/03/2010. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance/complianceregulatoryinformation/ucm216146.pdf>>. Acesso em: 25/02/2013.
- Garcia, R. Biologicals and Biosimilar Drugs. [S.l.:s.n., 20--]. Disponível em: <<http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fwps%2Fwcm%2Fconnect%2Ffc40e4a004f48d39e8133d9d785749fbd%2FAPT%2B14.pdf%3FMOD%3DAJPERES%26attachment%3Dtrue%26id%3D1366130644570&ei=qfO6UvHyH7LNsQSWjwGICA&usq=AFQjCNGVQwDBLj1ZoI0Rpu9oW0luSg85zQ>>. Acesso em 15/10/2013.
- Ibarra-Cabrera, R. *et al.* 2013. Review on the worldwide regulatory framework for biosimilars focusing on the Mexican case as an emerging market in Latin America. *Biotechnology Advances*, V.31, n. 8, p.1333-1343, december 2013.
- ICH. Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning. E2E. [S.l.:s.n., nov.2004]. 20p. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf>. Acesso em 05/07/2013.

- ICH. Preclinical safety evaluation of Biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1). [S.l.:s.n., jun. 2011]. 23p. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf>. Acesso em 17/12/2012.
- Joung J., Robertson JS., Griffiths E., Knezevic I. Informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19-20 April 2007. *Biologicals*, V.36, n.4, p.269-76, 2008.
- México. 2009. Decreto por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la ley general de salud, 11/06/2009. Disponível em: <http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5094117&fecha=11/06/2009>. Acesso em 23/06/2013.
- México. COFEPRIS. 2009. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Disponível em: <<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/MarcoJur%C3%ADdico.aspx>>. Acesso em 23/06/2013.
- México. COFEPRIS. 2012.a. NOM-EM-001-SSA1-2012. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia. Disponível em: <<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Lists/ParrafoMarcoJuridico/AllItems.aspx>>. Acesso em 23/06/2013.
- México. COFEPRIS. 2012.b. Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Disponível em: <<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Mol%C3%A9culas%20Nuevas/Lineamientos/Lineamientos%20Biotecnol%C3%B3gicos%20Biocomparables%20CMN%20Junio%202012.pdf>>. Acesso em 23/06/2013.
- México. COFEPRIS. 2013. NOM-220-SSA1-2012, 07/01/2013. Instalación y operación de la farmacovigilancia. Disponível em: <http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013>. Acesso em 23/06/2013.
- Mysler, E., Scheinberg, M. Biosimilars in rheumatology: a view from Latin America. *Clin Rheumatology*, v.31, p.1279-1280, 2012.
- Pombo, M.L. Biotechnological products in Pan American Health Organization (PAHO): Regional efforts towards harmonization of regulation. *Biologicals*, v.39, n. 5, p.348, sept. 2011.
- WHO 2009. Guidelines on evaluation of PBSs. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/en/>. Acesso em 17/02/2012.