

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

BEATRIZ SERRAPIO PERES

**ASPECTOS RELEVANTES PARA A APROVAÇÃO DE
BIOSIMILARES**

Brasília
2009

BEATRIZ SERRAPIO PERES

**ASPECTOS RELEVANTES PARA A APROVAÇÃO DE
BIOSIMILARES**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária .

Orientadora: Gabriela Maria Amorim Padilha, DSc.
Co-orientadora: Cristiane Machado Quental, DSc.

Brasília
2009

BEATRIZ SERRAPIO PERES

**ASPECTOS RELEVANTES PARA A APROVAÇÃO DE
BIOSIMILARES**

Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção do grau de Especialista em Vigilância Sanitária no Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília
Brasília, de de 20.... .

BANCA EXAMINADORA

Gabriela Maria Amorim Padilha, DSc
FIOCRUZ
Orientadora

Gisele Cruz de Mendonça, MSc
FIOCRUZ

Rosiceli Barreto G. Baetas, DSc
FIOCRUZ

Resumo

PERES, Beatriz Serrapio. **Aspectos Relevantes para a Aprovação de Biosimilares**. 88 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.

Medicamentos genéricos podem ser introduzidos no mercado quando a patente do medicamento inovador expira. No caso de drogas convencionais, produzidas por síntese química, os testes clínicos necessários para demonstração de segurança e eficácia gerados para o produto inovador podem ser extrapolados para o genérico, simplificando o processo de aprovação deste.

Entretanto, este paradigma não pode ser aplicado aos biofármacos, grandes moléculas difíceis de serem completamente caracterizadas. Estes produtos geralmente são proteínas complexas que também apresentam heterogeneidade devido a fatores como modificações pós-traducionais, modificações introduzidas durante os processos de extração e purificação, ou durante as etapas de formulação e armazenamento. Pequenas alterações no processo de manufatura influenciam as propriedades biológicas e clínicas do produto e podem resultar em diferenças nos perfis de eficácia e segurança, particularmente na imunogenicidade.

A visão geral é que não é possível demonstrar a identidade entre biofármacos produzidos por diferentes processos de manufatura. Assim, eles não podem ser aprovados como simples genéricos e necessitam de dados clínicos e não clínicos adicionais para demonstrar que possuem um perfil de segurança e eficácia comparáveis ao do produto original. Por esta razão são chamados de “produtos medicinais biológicos similares” ou “biosimilares”. Este nome é geralmente utilizado na União Européia enquanto nos Estados Unidos são denominados “*follow-on proteins*”.

O objetivo deste trabalho foi revisar as questões relacionadas à aprovação e uso clínico de biosimilares e fornecer um panorama da situação regulatória em dois grandes mercados, os Estados Unidos e a Europa. O acúmulo de conhecimentos sobre o tema é de relevância para uma futura regulamentação no Brasil.

Palavras - chave: Biofármacos. Biosimilares. Medicamentos biológicos similares.

Abstract

PERES, Beatriz Serrapio. **Aspectos Relevantes para a Aprovação de Biosimilares**. 88 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.

When the patent of a drug expires, generics may be introduced in market. With classic drugs, normally produced by chemical synthesis, the clinical trials required to demonstrate safety and efficacy for the approval of the reference product can be extrapolated to the generic. However, this generic paradigm cannot be applied to biopharmaceuticals products, large molecules that are difficult to be fully characterized. They generally are complex protein molecules that also show heterogeneity, due to post-translational modifications. Modifications are also introduced during the extraction and purification processes, or during the formulation and storage steps. Minor changes in the production process can influence the biological and clinical properties of the product and result in differences in efficacy and safety profiles, particularly immunogenicity.

The prevailing view is that it is not possible to demonstrate the identical nature of biopharmaceuticals arising from different manufacturing sources. So they cannot be approved as simple generics, and need additional clinical and non-clinical data to demonstrate that they have an equivalent safety and efficacy profile to the originator product. That is the reason why they are called “similar biological medicinal products” or “biosimilars”. This name is generally used in the European Union while in the United States they are called “follow-on-proteins”.

The purpose of this work was to review issues associated with the approval and clinical use of biosimilars and to provide an overview of the regulatory situation in two of the largest markets, the United States and Europe.

While the European regulatory framework for biosimilars is more defined, with general and product-specific guidelines established by the European Medicines Agency, in the United States legislation is still needed and the Food and Drug Administration has not yet established guidelines. The accumulation of knowledge on the subject is of relevance for future regulation in Brazil.

Key - words: Biopharmaceuticals. Biosimilars. Follow-on protein products. Similar medicinal biological products.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Exemplos de biofármacos cujas patentes expiraram ou expirarão em breve nos Estados Unidos e Europa.....	10
Tabela 2: Classes de produtos regulados pelo CBER e CDER (FDA).....	18
Tabela 3: Biosimilares aprovados na Europa.....	67
Tabela 4: Comparação entre os projetos de lei HR 1427, HR 1548 e a legislação européia.....	73

SUMÁRIO

1 - Introdução	8
1.1 – Justificativa do trabalho	12
2 – Objetivos	13
2.1 - Objetivo geral	13
2.2 - Objetivos específicos	13
3 - Marco Teórico de Referência	14
3.1 – Principais conceitos e definições	14
3.2 - Terminologia regulatória	16
3.2.1 - Terminologia aplicada aos medicamentos biosimilares	20
3.3 – Proteínas como produtos terapêuticos: características e produção	21
3.3.1 - Estrutura das proteínas	21
3.3.2 - A Tecnologia do DNA recombinante	24
3.4 – Principais questões envolvidas na aprovação e uso clínico de produtos biosimilares.	26
3.4.1 – Dificuldade de caracterização precisa dos biosimilares e peculiaridades do processo de produção	26
3.4.2 - Demonstração de similaridade	29
3.4.3 - Questões a serem consideradas em relação ao uso clínico dos biosimilares.	30
3.4.5 - Conseqüências econômicas e sociais relacionadas à aprovação dos biosimilares	33
4 – Metodologia	35
5 - Resultados e discussão - Panorama do posicionamento de países em relação a aprovação de biosimilares - Estados Unidos e União Européia	36
5.1 - Breve panorama da situação mundial	36
5.2 - Abordagem dos biosimilares nos Estados Unidos	41
5.2.1 - Introdução	41
5.2.2 - Situação Legislativa nos Estados Unidos	44
5.2.3 – Biosimilares ou “ <i>follow-on proteins</i> ” aprovados nos Estados Unidos – o caso do Omnitrope	50
5.2.4 – Posicionamento adotado em face às principais questões envolvendo o uso clínico de biosimilares	51
5.3 - Abordagem dos biosimilares na Europa	53
5.3.1 – Introdução	53
5.3.2 - Situação Legislativa na União Européia	53
5.3.3 - Biosimilares aprovados na Europa	66
5.3.4 – Posicionamento em face às principais questões relativas ao uso clínico de biosimilares	71
5.5 – Quadro Comparativo: Estados Unidos e Europa	72
6 - Conclusão	79
7 – Referências Bibliográficas	82

1 - Introdução

Os países membros da Organização Mundial do Comércio estão obrigados a reconhecer as patentes de invenção em todas as áreas tecnológicas, por força do acordo multilateral TRIPS (*Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property*). O produto objeto da proteção patentária não pode ser fabricado ou comercializado por terceiros até a expiração dos vinte anos de vigência da patente.

Quando a patente de um medicamento inovador¹ expira, no caso das drogas farmoquímicas, cópias ou medicamentos genéricos² podem ser introduzidos no mercado. O conceito de medicamento genérico é aplicável somente às drogas químicas convencionais, para designar produtos que são terapeuticamente equivalentes a um produto de referência inovador. Para os genéricos, a equivalência terapêutica pode ser inferida a partir da demonstração de bioequivalência em relação ao produto de referência.

Este paradigma clássico dos medicamentos genéricos não pode ser extrapolado para uma importante classe de medicamentos: aqueles obtidos por via biotecnológica, ou biofármacos³. Tais medicamentos são consideravelmente mais complexos do que as drogas farmoquímicas, em sua estrutura, métodos de produção e modo de ação.

No caso dos medicamentos genéricos, a biodisponibilidade é avaliada por estudos de farmacocinética, geralmente conduzidos em voluntários saudáveis. Considera-se que produtos com perfis farmacocinéticos idênticos teriam efeitos clínicos também idênticos. Os dados clínicos gerados a partir dos ensaios com o produto inovador podem ser extrapolados para o produto genérico, de forma que a quantidade de

¹No Brasil, medicamento inovador é definido como o “medicamento comercializado no mercado nacional composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem, ou o primeiro medicamento a descrever um novo mecanismo de ação, ou aquele definido pela ANVISA que tenha comprovado eficácia, segurança e qualidade”. (Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007 da ANVISA)

² No Brasil, medicamento genérico é o “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCT” (Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007 da Anvisa)

³ O termo biofármaco, na prática, é utilizado para designar uma classe de produtos terapêuticos produzidos por técnicas biotecnológicas modernas, ou seja, por tecnologia do DNA recombinante, estando relacionado, em essência, às proteínas terapêuticas.

ensaios e dados a serem apresentados pelo fabricante deste é consideravelmente menor que os exigidos para a droga inovadora. Assim, os fabricantes de medicamentos genéricos não necessitam despende o grande investimento necessário para desenvolver e lançar uma droga inovadora. Não precisam desenvolver mercado e podem se beneficiar da experiência e da expansão das indicações que o inovador alcançou durante o período de proteção patentária da droga. Consequentemente, o preço de um genérico pode ser relativamente mais baixo. A disponibilidade de métodos sofisticados de análise garante medicamentos genéricos seguros e eficazes. A introdução de um genérico também pode estimular a inovação, pois o produtor da droga original busca a melhoria de seu produto, que são então protegidas por novas patentes, gerando um ciclo contínuo de queda de preços e melhores drogas (SCHELLEKENS, 2008).

As estruturas moleculares relativamente grandes e complexas dos biofármacos os tornam mais difíceis de serem adequadamente caracterizados, com base nas técnicas analíticas atuais. A abordagem padrão aplicada aos medicamentos genéricos é cientificamente inadequada ao desenvolvimento de produtos biosimilares e, em geral, dados clínicos e não clínicos adicionais são necessários (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Importantes biofármacos ganharam proteção patentária durante a década de 1980, de forma que estão, ou estarão em breve, não mais protegidos (Tabela 1). O lançamento de cópias destes produtos inovadores introduziria competição no mercado, garantindo aos pacientes acesso a medicamentos seguros, eficazes e mais baratos.

Tabela 1 – Exemplos de biofármacos cujas patentes expiraram ou expirarão em breve nos Estados Unidos e Europa

Empresa Pioneira	Produto	Indicações	Expiração da patente	
			Estados Unidos	Europa
Genentech	Nutropin (somatropina)	Desordens do crescimento	Expirada	Expirada
Abbott	Abbokinase (eudurase urokinase)	Eventos isquêmicos	Expirada	Expirada
Eli Lilly	Humulin (insulina recombinante)	Diabetes	Expirada	Expirada
Genzyme	Ceredase TM (alglucerase); Cerezyme TM (imiglucerase)	Doença de Gaucher	Expirada	Expirada
AstraZeneca	Streptase (streptoquinase)	Eventos isquêmicos	Expirada	Expirada
Biogen/Roche	Intron A (IFN α 2b)	Hepatites B e C	Expirada	Expirada
Serono	Serostim (somatropina)	AIDS wasting	Expirada	-
Eli Lilly	Humatrope (somatropina)	Desordens do crescimento	Expirada	-
Amgen	Epogen, Procrit, Eprex (eritropoietina)	Anemia	2013	Expirada
Roche	NeoRecormon (eritropoietina)	Anemia	-	Expirada
Genentech	TNKase (tenecteplase TNK-tPA)	Infarto agudo do miocárdio	Expirada	Expirada
InterMune	Actimmune TM (IFN-g-Ib)	Doença granulomatosa crônica (CGD), osteopetrose maligna	2012	Expirada
Genentech	Activase TM , Alteplase TM (tPA)	Infarto agudo do miocárdio	2010	Expirada
Chiron	Proleukin TM (IL-2)	HIV	2012	Expirada
Amgen	Neupogen TM (filgrastim G-CSF)	Anemia, leucemia, neutropenia	Expirada	Expirada

Fonte: adaptado de SCHELLEKENS, 2005.

Produtos medicinais desenvolvidos através da biotecnologia, como a insulina, hormônio de crescimento humano e eritropoietina, constituem uma parte essencial dos medicamentos disponíveis atualmente. Eles representam

aproximadamente 6% dos farmacêuticos atualmente comercializados; adicionalmente, cerca de um terço dos produtos em desenvolvimento são produtos biotecnológicos. (EUROPEAN GENERIC MEDICINES ASSOCIATION, 2009). Em 2008, os biofármacos representavam \$30 bilhões do orçamento da saúde americano, com estimativa de aumento para \$60 bilhões em 2010 (de um total estimado em \$ 3 trilhões para o orçamento da saúde). Na Europa, em 2008, o custo dos biofármacos atingiu cerca 60 bilhões de euros, que é cerca de 9% do mercado global (ADRIAN *et al*, 2008).

As versões genéricas dos medicamentos de marca convencionais resultam em redução de preço de 30 a 80%. Para os biofármacos, especialistas predizem uma economia mais modesta. Porém, considera-se que mesmo uma redução de 10 a 20% nos custos representariam uma economia de bilhões de dólares aos pacientes. Por exemplo, a droga avastina, utilizada no tratamento de câncer de mama e pulmão, custa \$100.000 por ano ao paciente. Outras drogas biotecnológicas, como a Cerezyme, utilizada no tratamento de uma deficiência enzimática, custa ao paciente de \$200.000 a \$500.000 ao ano (KALDRE, 2008).

Os biofármacos produzidos e comercializados como similares de produtos inovadores são designados por diferentes terminologias. Na União Européia, o termo ‘*similar biological medicinal products*’, comumente chamado de “*biosimilar*”, está definido em legislação. A terminologia da União Européia para biosimilares foi adotada na Austrália também. Nos Estados Unidos, os biosimilares são denominados ‘*follow-on protein products*’, e no Japão “*follow-on biologicals*”. No Canadá eles são referidos como “*subsequent entry biologics*”. Na Índia e no Irã, geralmente são chamados de “biogênicos”. A WHO espera estabelecer uma terminologia aceitável globalmente, como um primeiro passo para definição do escopo de uma diretriz internacional (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

O termo biosimilar tem origem na dificuldade em se comparar duas versões de um biofármaco. É possível medir ou avaliar propriedades como a massa molecular, a atividade *in vitro*, integridade físico-química e estabilidade. Entretanto, estas propriedades, por si só, não irão garantir que o produto tem uma eficácia equivalente ao produto de referência, nem que é seguro para a população de pacientes relevantes. Assim, tais produtos não podem ser considerados idênticos aos produtos originais. Possivelmente o conceito de biosimilaridade irá diferir em termos da classe do produto e da indicação (ADRIAN *et al.*, 2008). Alguns biofármacos são quase tão simples quanto as drogas tradicionais, enquanto outros são muito complexos e difíceis de serem

caracterizados. A complexidade dificulta o estabelecimento de diretrizes gerais e a comprovação de similaridade biológica e funcional. (FRANK, 2007)

1.1 – Justificativa do trabalho

Em geral, os biofármacos custam muito mais por paciente do que os fármacos convencionais, o que pode limitar o acesso a importantes tratamentos. Adicionalmente, o uso de biofármacos cresce mais de 20% ao ano (EGA, 2009). Muitos destes produtos são aplicados no tratamento de condições crônicas ou de longa-duração, como diabetes, câncer, falência crônica dos rins, hepatites crônicas, entre outras.

Conforme exposto na Tabela 1, as patentes de muitos destes biofármacos expiraram recentemente ou expirarão em breve. O lançamento de “cópias” ou versões similares destes produtos inovadores introduziria competição no mercado, garantindo aos pacientes acesso a medicamentos seguros, eficazes e mais baratos. No Brasil especificamente, essa expiração dos prazos dos produtos no país representa uma oportunidade para a produção nacional desses medicamentos.

Assim, o presente trabalho se justifica pela importância de se aprofundar o entendimento sobre as principais questões e dificuldades relacionadas à aprovação de versões similares de biofármacos, e de se avaliar como tem sido a abordagem regulatória nos principais mercados, notadamente nos Estados Unidos e União Européia. A experiência de ambos, sem dúvidas, irá influenciar os procedimentos regulatórios que os demais países venham a adotar. Adicionalmente, o acúmulo de conhecimentos sobre o tema é de relevância para uma futura regulamentação no Brasil.

É essencial a criação de regulamentos e diretrizes que orientem a aprovação e os termos em que se dará a entrada dos produtos biosimilares no mercado. Sem um marco legal e diretrizes definidas para a aprovação de biosimilares, a expiração das patentes poderá não ser acompanhada pela introdução no mercado de biofármacos competitivos de baixo custo, uma vez que estes produtos teriam que cumprir todos os procedimentos regulatórios anteriormente cumpridos pelo produto inovador, sem se beneficiar de um processo abreviado. Adicionalmente, a ausência de diretrizes claras que orientem a comparabilidade destes produtos em relação ao produto de referência, pode resultar na aprovação de produtos sem suficiente prova de eficácia e segurança, o que representaria uma ameaça à saúde pública.

2 – Objetivos

2.1 - Objetivo geral

Traçar um panorama das principais questões envolvidas e da situação regulatória referentes aos produtos biosimilares nos Estados Unidos e União Européia, identificando os principais pontos de discussão e sua relevância para uma futura regulamentação no Brasil.

2.2 - Objetivos específicos

- Identificar a legislação ou os projetos de lei sobre o tema biosimilares, nos Estados Unidos e União Européia;
- Identificar diretrizes e referências técnicas sobre o tema biosimilares, nos Estados Unidos e União Européia, a partir das informações disponíveis nas autoridades regulatórias (FDA⁴ e EMEA⁵);
- Comparar a situação regulatória dos biosimilares nos Estados Unidos e União Européia, incluindo identificação dos produtos já aprovados; e
- Identificar as questões técnicas e regulatórias relevantes relativas à aprovação, regulamentação e regulação de produtos biosimilares, a fim de contribuir para uma futura regulamentação no Brasil.

⁴ Food and Drug Administration, órgão governamental dos Estados Unidos responsável pelo controle de alimentos e suplementos alimentares, medicamentos, derivados do sangue, cosméticos, equipamentos médicos.

⁵ European Medicines Agency, ou Agência Européia de Medicamentos, órgão da União Européia que emite pareceres científicos e decisões a respeito de medicamentos de uso humano ou veterinário, indicando à Comissão européia se estes estão aptos a entrar no mercado.

3 - Marco Teórico de Referência

3.1 – Principais conceitos e definições

Processos biológicos utilizando microrganismos para a preparação de alimentos como pão, queijo, cerveja e vinho, são utilizados há cerca de seis mil anos pelo homem. O termo biotecnologia é antigo, apresentando um significado bastante amplo. Este significado pode englobar tanto estes antigos processos fermentativos e rotas biotecnológicas tradicionais (como obtenção de proteínas não recombinantes, extração de antibióticos de fontes naturais, etc) quanto tecnologias modernas baseadas na manipulação do DNA.

A biotecnologia tem grande impacto na indústria farmacêutica: avanços recentes na química de proteínas recombinantes, na produção de vacinas e de agentes para diagnóstico revolucionaram o tratamento de muitas doenças. A biotecnologia possibilitou o surgimento de mais de 200 novas terapias e vacinas, para o tratamento do câncer, diabetes, HIV e desordens auto-imunes. Estima-se que existam mais de 400 drogas biotecnológicas sob estudos clínicos, para o tratamento de doenças como câncer, Alzheimer, cardiopatias, diabetes, esclerose múltipla, AIDS e artrite (BIOTECHNOLOGY INDUSTRY ORGANIZATION, 2008).

Um marco para a área da biotecnologia foi o desenvolvimento da biologia molecular, na década de 1950. O desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante, cujos detalhes foram publicados em 1973 por Stanley Cohen (Stanford University) e por Herbert Boyer (University of Califórnia), possibilitou a introdução de DNA exógeno em variados tipos de organismos e o controle da expressão gênica nestes, abrindo novas possibilidades para a produção biotecnológica. Assim, a indústria da biotecnologia moderna emergiu fundamentada principalmente nesta nova técnica, que permitiu a fabricação de proteínas, tal como a insulina humana, em cultura de células sob condições controladas. Esta nova forma de biotecnologia, baseada no conhecimento sobre a molécula de DNA e nas tecnologias disponíveis de manipulação do DNA, é frequentemente denominada de “biotecnologia molecular” (SINDELAR, 2002).

A Federação Européia de Biotecnologia define o termo biotecnologia como “a integração das ciências naturais e das ciências da engenharia, a fim de se obter a aplicação de organismos, células dos mesmos e análogos moleculares para produtos e

serviços” (WALSH, 2002). A biotecnologia pode ser definida também, simplesmente, como a “tecnologia baseada na biologia” (BIO, 2008). Uma definição moderna apropriada para a biotecnologia seria “o uso de processos celulares e biomoleculares para resolver problemas ou fazer produtos úteis” (BIO, 2008).

A *European Association of Pharma Biotechnology* (EAPB), sugere como definição para a expressão “biotecnologia farmacêutica”, a “ciência englobando todas as tecnologias necessárias para a produção, manufatura e registro de drogas biotecnológicas” (KAYSER; MULLER, 2004).

O setor farmacêutico correntemente se utiliza de diversos termos para designar as diferentes classes de produtos originários da indústria de biotecnologia, apesar de não existir uma terminologia precisa. Entre os termos utilizados pode-se citar “produtos biotecnológicos”, “medicamentos biotecnológicos” e “produtos de biotecnologia farmacêutica”. Um termo frequentemente utilizado é “biofármaco”.

A *European Generic Medicines Association* (2007) utiliza o termo “biofármacos”⁶, que define como “medicamentos preparados ou derivados a partir de organismos vivo utilizando biotecnologia”. Os biofármacos englobariam diferentes classes de produtos, tais como hormônios (hormônio do crescimento, eritropoetina, insulina), imunomoduladores (beta-interferon), anticorpos monoclonais, fatores de coagulação sanguínea (fatores VIII e IX), enzimas, vacinas.

Segundo Walsh (2002), o termo biofármaco, cunhado nos anos 1980, é utilizado na prática para designar uma classe de produtos terapêuticos representada por proteínas produzidas por técnicas biotecnológicas modernas, ou seja, por tecnologia do DNA recombinante, ou por tecnologia do hibridoma, no caso dos anticorpos monoclonais murinos. As proteínas terapêuticas obtidas por extração direta de uma fonte natural (como insulina extraída de tecido pancreático), não seriam consideradas biofármacos. Para o autor, esta descrição de biofármacos foi satisfatória até recentemente; porém, ácidos nucleicos utilizados em tecnologia antisenso são hoje também denominados biofármacos, apesar de serem fabricados por síntese química e não por técnicas biotecnológicas (WALSH, 2002).

Walsh (2002) considera difícil estabelecer uma definição para o termo biofármaco a partir de um único critério, como a origem, o método de fabricação, o uso ou estrutura se mostra difícil. O autor propõe como definição “uma substância

⁶ O termo “biofármaco” foi aqui utilizado como tradução do termo em inglês “biopharmaceutical”.

farmacêutica baseada em uma proteína ou ácido nucléico, utilizada para fins terapêuticos ou de diagnóstico *in vivo*, que é produzida por meios outros que não a extração direta de uma fonte biológica nativa (não “engenheirada”). Assim, estariam incluídos nesta definição métodos como a síntese química direta de oligonucleotídeos, a produção de proteínas recombinantes, e a produção de anticorpos por hibridomas. Ainda segundo o autor, os termos “produtos/medicamentos biotecnológicos” e “produtos de biotecnologia farmacêutica” são mais amplos, incorporando além de proteínas recombinantes, anticorpos monoclonais, terapia gênica e produtos antisense, e células e tecidos. Uma definição proposta para ambos os termos seria “qualquer produto farmacêutico utilizado para fins terapêuticos ou de diagnóstico *in vivo*, que é produzido totalmente ou em parte por meios biotecnológicos tanto tradicionais quanto modernos” (WALSH, 2002).

Rader (2008) aponta que um exame de artigos e estudos sobre biofármacos revela visões e definições conflitantes sobre o termo, além de uma variedade de outras expressões às vezes utilizadas como sinônimos, tais como: drogas biotecnológicas, produtos medicinais biotecnológicos, bioterapêuticos e biológicos. Para este autor, uma definição clássica para os biofármacos seria “produtos farmacêuticos com agentes ativos inerentemente biológicos e fabricados usando biotecnologia”. Muitos produtos permaneceriam em áreas cinzentas, podendo ser classificados como biofármacos, drogas ou ambos, tais como os oligonucleotídeos antisense e peptídeos sintéticos.

3.2 - Terminologia regulatória

A *Food and Drug Administration* (FDA) define como “produto biológico”⁷ uma gama de produtos tais como “vacinas, sangue e componentes sanguíneos, células somáticas, terapia gênica, tecidos e proteínas terapêuticas recombinantes”. Os biológicos seriam compostos de açúcares, proteínas, ácidos nucléicos ou combinações complexas destas substâncias, bem como tecidos e células vivas. Conforme a FDA, os biológicos podem ser isolados de fontes naturais, de origem humana, animal ou microbiológica, ou podem ser produzidos por técnicas biotecnológicas (FDA, 2009a).

⁷ A seção 262 do “Public Health Service Act”, legislação americana que trata dos aspectos regulatórios relativos aos produtos biológicos, define o termo “produto biológico” como “um vírus, soro terapêutico, toxina, antitoxina, vacina, sangue, componente ou derivado do sangue, produto alergênico, ou produto análogo, ou “arsphenamine” ou derivado de “arsphenamine” (ou qualquer outro composto de arsênico trivalente) aplicável na prevenção, tratamento, ou cura de uma doença ou condição nos seres humanos”.

Nos Estados Unidos, os produtos biológicos, em geral, são regulados pelo “*Public Health Service Act*” (PHS Act). Entretanto muitos destes produtos também se enquadram na definição de drogas do “*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*”⁸ (FDC Act) (FDA, 2009b). Por exemplo, hormônios como a insulina, glucagon e hormônio do crescimento humano são regulados como drogas pelo FDC Act.

O CBER (Center for Biologics Evaluation and Research), divisão da FDA, é responsável por diversos produtos biológicos, incluindo extratos alergênicos, sangue e seus componentes (células vermelhas, plasma, plaquetas, fatores de coagulação, imunoglobulinas), produtos para terapia gênica, dispositivos e kits para testes (testes para controle do sangue relativos a agentes infecciosos como HIV, hepatite e sífilis, testes para tipagem sanguínea, dispositivos para coleta de sangue), tecidos humanos e produtos celulares para uso em transplante (pele, tendões, cartilagem, células tronco, etc), vacinas, produtos para xenotransplante (células, tecidos ou órgãos de animais) (FDA, 2009b).

Nem todos os produtos biológicos estão sob responsabilidade do CBER. Diversos produtos, representados principalmente por aqueles preparados por métodos biotecnológicos, são regulados pelo CDER (Center for Drugs Evaluation and Research), divisão da FDA, incluindo anticorpos monoclonais, citocinas (proteínas envolvidas na resposta imune), fatores de crescimento (proteínas que afetam o crescimento celular), enzimas (proteínas que atuam nas reações bioquímicas) tais como agentes trombolíticos, imunomoduladores (agentes que afetam a resposta imune) (FDA, 2009b). O CDER aplica o termo “produtos biológicos terapêuticos” (“*therapeutic biological product*”) para designar estes produtos.

A Tabela 2 indica quais os produtos representados pelos termos “*biologic*”, “*biological product*” ou “*therapeutic biological product*” aplicados pela FDA.

⁸Seção 201(g)(1) “The term “drug” means (A) articles recognized in the official United States Pharmacopoeia, official Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States, or official National Formulary, or any supplement to any of them; and (B) articles intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease in man or other animals; and (C) articles (other than food) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals; and (D) articles intended for use as a component of any article specified in clause (A), (B), or (C).”

Tabela 2 – Classes de produtos regulados pelo CBER e CDER (FDA)

FDA – produtos designados como “biologic”, “biological product” ou “therapeutic biological product”	
Produtos regulados pelo CBER	Produtos regulados pelo CDER
<ul style="list-style-type: none"> - Produtos celulares, compostos de células humanas, animais ou bacterianas, ou de partes físicas destas células, para uso preventivo ou em vacinas terapêuticas - Produtos para terapia gênica - Vacinas e produtos associados (produtos que têm por objetivo induzir ou aumentar uma resposta imune específica para prevenir ou tratar uma doença ou condição) - Extratos alergênicos utilizados para diagnóstico e tratamento de doenças alérgicas e testes de alergia tipo “<i>patch</i>”. - Antitoxinas, antiveninas, e venomas - Sangue, componentes do sangue, produtos derivados do plasma (albumina, imunoglobulinas, fatores de coagulação, inibidores de proteinase), incluindo as versões recombinantes e transgênicas, substitutos do sangue, anticorpos policlonais humanos ou animais, incluindo as formas radiomarcadas, etc. - Células humanas, tecidos e produtos compostos de tecidos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorpos monoclonais para uso <i>in vivo</i>. - Proteínas para uso terapêutico, como citocinas (interferons, etc), enzimas (como trombolíticos), e outras, exceto aquelas avaliadas pelo CBER (como vacinas e derivados do sangue). Esta categoria inclui proteínas terapêuticas derivadas de plantas, animais, humanos ou microrganismos, e versões recombinantes destes produtos. Estão excluídos os fatores de coagulação, tanto os recombinantes quanto os derivados do plasma. - Imunomoduladores (produtos para o tratamento de doenças pela inibição ou regulação de uma resposta imunológica patológica; não são vacinas nem alergênicos). - Fatores de crescimento, citocinas e anticorpos monoclonais para mobilizar, estimular, diminuir ou de outra forma alterar a produção de células hematopoiéticas <i>in vivo</i>.

Fontes: FDA (2009.b); FDA (2009c).

Na União Européia, as autoridades regulatórias empregam o termo “*biological medicinal product*”. No Reino Unido, a definição de produto medicinal biológico teve origem em 1921 e “de modo geral refere-se a aqueles produtos cuja potência ou pureza não podem ser adequadamente testadas por meios químicos ou físicos, sendo necessário

um teste biológico”, sendo geralmente derivados de uma fonte biológica, incluindo antibióticos, hormônios e enzimas, produtos do sangue, vacinas, anticorpos monoclonais e produtos geneticamente “engenheirados” (WALSH, 2002).

A EMEA (2008) define o termo “medicamento biológico” (“*biological medicine*”) como “medicamento cuja substância ativa é feita por ou derivada de um organismo vivo”. Por exemplo, a insulina pode ser produzida por um organismo vivo (tal como uma bactéria ou levedura), ao qual foi dado o gene que a torna capaz de produzir insulina.

A EMEA é responsável pela avaliação, supervisão e farmacovigilância de produtos medicinais. O “*Committee for Medicinal Products for Human Use*” (CHMP), parte da Agência, é responsável pela preparação da opinião da Agência sobre qualquer questão relativa a avaliação de produtos medicinais para uso humano. No denominado “procedimento centralizado”, as empresas apresentam um único pedido de autorização de introdução no mercado à EMEA. As autorizações concedidas pela União Europeia segundo este procedimento (ou autorizações comunitárias) são válidas em todos os países da União Europeia. Todos os medicamentos derivados da biotecnologia ou os obtidos por outros processos tecnológicos avançados, para uso humano ou veterinário, estão obrigatoriamente sujeitos ao procedimento centralizado.

O parágrafo 4 do anexo I do Regulamento 1085/2003 da União Europeia define que “*a biological medicinal product is a product, the active substance of which is a biological substance. A biological substance is a substance that is produced by or extracted from a biological source and for which a combination of physico-chemical-biological testing and the production process and its control is needed for its characterisation and the determination of its quality.*” Verifica-se que a legislação europeia, em sua definição de produto medicinal biológico, deixa claro que o controle do processo de produção é necessário para a caracterização e determinação da qualidade do produto.

No Brasil, a Resolução- RDC nº. 315 de 26 de outubro de 2005, que trata do registro, alterações pós-registro e revalidação de registro de produtos biológicos, define como medicamento biológico aquele que “contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso).” Esta resolução traz também o conceito de medicamento biológico novo, que é o “medicamento biológico

que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrada no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso).”

A RDC nº. 315 ainda lista, como medicamentos biológicos incluídos em seu escopo, as vacinas, soros hiperimunes; hemoderivados; biomedicamentos; (incluídos aqueles obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal e os obtidos por procedimentos biotecnológicos); os anticorpos monoclonais; os medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos; os probióticos e os alérgenos. São expressamente excluídos os antibióticos e estrógenos conjugados semi-sintéticos (anovulatórios).

A classificação de muitos produtos farmacêuticos derivados da biotecnologia moderna tem se mostrado uma tarefa difícil. Segundo Walsh (2002), a ausência de definições precisas para categorização, a crescente realização de testes clínicos e a aprovação regulatória de vários destes produtos, torna necessário um debate generalizado sobre as questões de nomenclatura farmacêutica, particularmente em relação ao significado exato de termos regulatórios formais tais como “*biologics*” e “*biological medicinal product*”.

3.2.1 - Terminologia aplicada aos medicamentos biosimilares

A Comissão Europeia e a EMEA utilizam o termo “*similar biological medicinal product*” mais comumente chamado “*biosimilar medicine*” a fim de refletir a abordagem utilizada na aprovação de um medicamento biológico que é similar a um medicamento de referência já autorizado. O medicamento biosimilar e o de referência podem ser considerados similares, mas não idênticos, o que explica a não utilização do termo biogênico.

A European Generic Medicines Association (2007) define como “medicamentos biosimilares” os “novos medicamentos biotecnológicos produzidos por outros fabricantes que não o originário, após a expiração da patente deste”.

Nos Estados Unidos, a FDA utiliza o termo “*follow-on protein products*” para se referir a proteínas e peptídeos que pretendem ser suficientemente similares a um produto já aprovado de acordo com o *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* ou o *Public Health Service Act*.

A terminologia para os biosimilares varia em outros países. Conforme mencionado no capítulo de introdução, a Austrália adotou a terminologia utilizada pela União Européia, bem como seu modelo de diretrizes; no Japão, utiliza-se o termo “*follow-on biologics*” e no Canadá, são denominados “*subsequent entry biologics*”. Na Índia e Irã, são chamados de biogênicos (JOUNG, 2008).

Em face das diferentes terminologias envolvidas na área, e das variadas classes de produtos abrangidos por estas terminologias, cabe esclarecer que o presente trabalho tem como foco os medicamentos representados pelas proteínas terapêuticas recombinantes, dado que estas estão no centro das discussões do FDA, e são o alvo das diretrizes de biosimilares da União Européia. Neste contexto, o termo biofármaco será aplicado ao se referir a estes produtos derivados de proteínas recombinantes. Optou-se também pela utilização do termo biosimilar para se referir aos produtos que pretendem ser considerados similares a um biofármaco de referência já aprovado.

3.3 – Proteínas como produtos terapêuticos: características e produção

Conforme já explicitado, a abordagem da presente monografia terá como foco as proteínas terapêuticas obtidas por via biotecnológica. Por este motivo, cabe uma breve revisão a respeito das principais características das proteínas, bem como sobre a tecnologia do DNA recombinante.

Para uma proteína recombinante ser utilizada como um produto terapêutico, suas características biofísicas e bioquímicas devem ser bem conhecidas, servindo como base de comparação para reprodutibilidade, para estabelecer as condições de estabilização da proteína durante a produção e transporte, e para identificar características úteis para o monitoramento da estabilidade durante armazenamento de longo prazo. Inúmeras técnicas estão disponíveis para determinação das propriedades biofísicas das proteínas e examinar sua integridade bioquímica e biológica. Quando possível, o resultados destes experimentos são comparados com os obtidos utilizando proteínas de ocorrência natural para assegurar que a proteína recombinante tem as características desejadas da proteína de ocorrência natural.

3.3.1 - Estrutura das proteínas (SINDELAR, 2002)

3.3.1.1 - Estrutura primária

Proteínas de uso terapêutico atuam pela interação com outras moléculas, tais como receptores na superfície celular, proteínas de ligação, ácidos nucleicos, carboidratos, lipídeos. As propriedades funcionais das proteínas são determinadas pelo seu dobramento (*folding*) em estruturas tridimensionais.

A estrutura primária de uma proteína corresponde a sua seqüência primária, ou seja, a seqüência única de aminoácidos determinada pelo código genético. Os aminoácidos encontrados em proteínas possuem cadeias laterais diversas, podendo, em função do pH, apresentar-se carregado positivamente ou negativamente.

A estrutura primária de uma proteína resulta em sua estrutura tridimensional, em função das diferentes propriedades físicas dos aminoácidos. O alinhamento dos aminoácidos já traz a informação necessária para que a molécula de proteína adote uma conformação de acordo com uma estrutura terciária distinta. Como os aminoácidos possuem diferentes cadeias laterais, serão obtidos peptídeos com propriedades diversas.

Os grupos NH e C=O nos terminais da cadeia e as cadeias laterais, devido a sua capacidade de formar pontes de hidrogênio, contribuem para a formação de duas estruturas secundárias importantes, alfa-hélice e folha pregueada beta. Outra propriedade dos aminoácidos que impacta na estrutura tridimensional das proteínas é a hidrofobicidade das cadeias laterais. As características hidrofóbicas dos aminoácidos não-polares e as características hidrofílicas dos aminoácidos polares geram uma partição dos aminoácidos em um núcleo hidrofóbico e uma superfície hidrofílica, resultando no dobramento final da molécula.

3.3.1.2 - Estrutura secundária

Duas estruturas principais, alfa-hélice e a folha beta pregueada, acomodam as pontes de hidrogênio estáveis formadas entre o grupo amida e a carbonila.

Na estrutura em alfa-hélice, a cadeia principal forma uma hélice que completa uma volta a cada 3,6 resíduos. As extremidades da alfa-hélice são altamente polares, devido aos grupos amida e carboxila livres. Além disso, todas as ligações hidrogênio estão alinhadas ao longo do eixo helical. As cadeias laterais se projetam para fora da alfa-hélice, envolvendo a superfície externa e interagindo umas com as outras, bem como com as cadeias laterais de outras regiões. Estas interações podem estabilizar a estrutura. Frequentemente, uma alfa-hélice serve como bloco de construção para a estrutura tridimensional de proteínas globulares.

Na estrutura em folha pregueada beta existem ligações hidrogênio entre diferentes regiões do polipeptídeo. Nesta estrutura, feixes de polipeptídeos paralelos estão unidos por ligações de hidrogênio. As fitas beta podem interagir umas com as outras de forma paralela (ambas orientadas na mesma direção, com ligações hidrogênio entre as fitas) ou antiparalela (orientadas em direções opostas). Em ambas as estruturas, os grupos CO e NH se projetam em lados opostos da cadeia polipeptídica, de forma que a fita beta pode interagir de cada um dos lados para formar ligações hidrogênio com fitas adjacentes. O conjunto tem todas as fitas beta em plano, tal como uma folha. As fitas-beta que estão nas bordas da folha têm grupos CO e NH livres alternados. As cadeias laterais se projetam perpendicularmente a este plano em direções opostas e podem interagir com outras cadeias laterais dentro da mesma folha beta ou com outras regiões da molécula.

3.3.1.3 - Estrutura terciária

A combinação das variadas estruturas secundárias em uma proteína resulta na sua estrutura tridimensional. Muitas proteínas formam estruturas globulares compactas. O dobramento de uma molécula de proteína em uma estrutura tridimensional distintiva determina a sua função. A atividade enzimática, a ligação de anticorpos aos seus antígenos e de fatores de crescimento e citoquinas aos seus receptores requerem uma superfície específica para uma ligação de alta afinidade. Estas interações não ocorrerão se as estruturas terciárias de enzimas, anticorpos, citoquinas e fatores de crescimento estão alteradas.

Duas ou mais unidades de proteína, com sua própria estrutura primária, secundária e terciária, podem associar-se para formar unidades mais complexas, a chamada estrutura quaternária. Esta associação pode ocorrer entre a mesma proteína ou entre diferentes polipeptídeos, sendo cada molécula do complexo denominada subunidade. Por exemplo, a hemoglobina é um tetrâmero consistindo de duas unidades beta e duas unidades alfa. A formação de uma estrutura quaternária ocorre através de interações não-covalentes ou através de pontes de dissulfeto entre as subunidades.

Para que o dobramento da proteína ocorra, as interações repulsivas devem ser superadas pelas interações atrativas. Estas interações são relativamente fracas e podem ser facilmente quebradas. Assim a estrutura de uma proteína consiste em um delicado equilíbrio entre as interações repulsivas e atrativas, sendo a estabilidade uma preocupação fundamental no desenvolvimento de proteínas terapêuticas.

Com o advento de proteínas recombinantes como produtos terapêuticos humanos, tornam-se cada vez mais necessários métodos para avaliação de sua estrutura, função e homogeneidade. Várias técnicas analíticas são utilizadas para caracterizar as estruturas primária, secundária e terciária da proteína e determinar a qualidade, pureza e estabilidade do produto recombinante.

3.3.2 - A Tecnologia do DNA recombinante

Teoricamente, pode-se produzir qualquer proteína desejada desde que a cópia de seu respectivo gene esteja disponível. A reprodução em cópias idênticas do DNA correspondente é chamada clonagem. A clonagem do DNA envolve a separação de um gene específico ou segmento de DNA do seu cromossomo, a sua ligação a uma molécula de DNA transportadora pequena e depois a replicação deste DNA modificado, milhares ou mesmo milhões de vezes. A clonagem de um segmento de DNA, procariótico ou eucariótico, engloba de forma geral os seguintes procedimentos, que, em conjunto, são referidos como tecnologia do DNA recombinante ou engenharia genética (LENINGER; NELSON; COX, 1995):

- Método para cortar o DNA em locais precisos, pelo uso de enzimas denominadas endonucleases de restrição;
- Método para unir dois fragmentos de DNA covalentemente, através da DNA ligase;
- Seleção de uma pequena molécula de DNA, capaz de auto-replicação. Os segmentos a serem clonados podem se unir a DNAs plasmidiais ou virais (vetores de clonagem). Estas moléculas de DNA derivadas de duas ou mais fontes são chamadas DNAs recombinantes.
- Método para transferir o DNA recombinante para uma célula hospedeira.
- Método para selecionar ou identificar as células hospedeiras que contêm o DNA recombinante.

As sondas de DNA são o método padrão para identificar uma seqüência de DNA em uma mistura. As sondas são seqüências específicas de nucleotídeos marcadas (radioativa ou fluorescente) que se ligam somente ao seu DNA complementar (cDNA) em uma mistura de fragmentos de DNA, formando uma dupla hélice. Outro método, a

clonagem de cDNA, envolve o isolamento do RNA mensageiro (RNAm) que codifica a seqüência de aminoácido da proteína, utilizando-se depois a enzima viral transcriptase reversa para “retro”-sintetizar o cDNA. A transcriptase reversa é uma enzima capaz de converter o RNAm em um DNA complementar de fita única. A enzima DNA polimerase sintetiza uma segunda fita complementar de DNA sobre a fita única criada (LEMKE; WILLIAMS, 2002).

O primeiro organismo utilizado para aplicação da tecnologia do DNA recombinante foi a *Escherichia coli*, que ainda é a célula hospedeira mais comum.

Uma vez que o gene tenha sido identificado e isolado, o material genético é introduzido em células usando endonucleases de restrição e um vetor, para permitir a replicação do DNA e a produção da proteína. As enzimas endonucleases de restrição reconhecem seqüências explícitas de bases em DNA fita dupla e hidrolisam as ligações fosfodiéster dos ácidos nucléicos em pontos específicos. Atuando como “tesouras”, cortam o “DNA” fornecendo o fragmento codificando a proteína de interesse. O fragmento de DNA a ser clonado, uma vez isolado, pode ser unido a um vetor de clonagem apropriado, pelo uso da DNA ligase, enzima que combina fragmentos de DNA (ou RNA) por meio da formação de novas ligações fosfodiéster entre os fragmentos. O vetor recombinante é então introduzido numa célula hospedeira (LEMKE; WILLIAMS, 2002).

Um vetor de clonagem é uma molécula que serve de veículo para inserir o DNA exógeno em uma célula hospedeira. Os plasmídeos bacterianos, moléculas de DNA circulares, são ideais para transportar o gene para dentro do organismo hospedeiro. Outros tipos de vetores incluem os bacteriófagos, que são vírus bacterianos modificados para aceitar grandes fragmentos de DNA sem alteração de sua capacidade de infectar e se replicar no interior de bactérias.

O vetor contendo o código para a proteína alvo é então inserido no hospedeiro. As células hospedeiras são tipicamente bactérias (*E. coli*), leveduras eucarióticas tais como *Saccharomyces cerevisiae*, ou linhas células de mamíferos. Exemplos de células de mamíferos incluem CHO (*Chinese hamster ovary*), VERO (*african green monkey kidney*), e BHK (*baby hamster kidney*). A escolha do sistema hospedeiro é influenciada pelo tipo de proteína a ser expressa e pelas diferenças presentes entre os diversos tipos de hospedeiros. Células de bactérias e leveduras são mais facilmente cultivadas em grandes fermentadores. Porém, as células bacterianas produzem endotoxinas, enquanto células de leveduras e de mamíferos não o fazem. Uma diferença importante é que

reações de modificação pós-tradução, como a glicosilação, não ocorrem em bactérias. (LEMKE; WILLIAMS, 2002)

Inicialmente, as células hospedeiras contendo o vetor são cultivadas em pequena escala a fim de se selecionar apenas o clone correto contendo o gene desejado e capaz de expressar a proteína com melhor rendimento. As células selecionadas são usadas primeiramente como inóculo em uma fermentação em pequena escala, que é seguida por uma fermentação maior em biorreatores. O meio deve ser cuidadosamente controlado para garantir a boa reprodução celular e a síntese da proteína. O hospedeiro produz suas proteínas naturais juntamente com a proteína desejada; e a proteína de interesse pode ser isolada do meio de fermentação, purificada e formulada (KREUZER, 2002).

A estrutura, pureza, potência e estabilidade da proteína recombinante devem ser avaliadas após o processo de isolamento. Geralmente, são necessárias etapas de filtrações, separações de fase, precipitação e procedimentos cromatográficos. A maior dificuldade é garantir a estabilidade da molécula e sua estrutura tridimensional ativa.

3.4 – Principais questões envolvidas na aprovação e uso clínico de produtos biosimilares.

3.4.1 – Dificuldade de caracterização precisa dos biosimilares e peculiaridades do processo de produção

Conforme Mellstedt, Niederwieser e Ludwig (2007), as proteínas são moléculas complexas, de forma que não seria possível demonstrar a identidade entre dois produtos biológicos provenientes de fontes ou fabricantes diferentes. Assim, os biosimilares necessitariam de dados clínicos e não clínicos adicionais para demonstrar que possuem um perfil de segurança e eficácia equivalente ao produto de referência.

As características dos biofármacos estão intimamente relacionadas ao respectivo processo de manufatura, que é difícil de ser duplicado. Por exemplo, pequenas modificações no processo podem levar a alterações na estrutura tridimensional da proteína e no perfil de glicosilação.

Os fabricantes de biosimilares não terão acesso livre aos processos de fabricação dos produtos inovadores, pois em geral trata-se de segredo industrial. Isto

dificultará a reprodução precisa da proteína terapêutica. Adicionalmente, as técnicas analíticas atuais não podem detectar ou prever todas as propriedades biológicas e clínicas das proteínas, de forma que diferenças entre biofármacos podem facilmente permanecer ocultas. Assim, as diretrizes regulatórias devem exigir farmacovigilância rigorosa (ADRIAN *et al.*, 2008).

3.4.1.1– Principais desafios na fabricação de biofármacos

As drogas protéicas podem apresentar heterogeneidades, resultado de processos naturais que ocorrem na célula hospedeira. Muitas proteínas terapêuticas são misturas com variações na glicosilação, por exemplo. Modificações nas proteínas são também introduzidas durante a extração e purificação a partir das células ou meio de cultura, bem como durante sua formulação e estocagem. (SCHELLEKENS, 2008)

A produção de um biosimilar começaria com a linhagem celular clonada (cópias das células hospedeiras com o gene alvo) ou a cultura de semeadura pronta para ser fermentada. A linhagem celular ou cultura pode ser desenvolvida pelo fabricante, comprada de outra empresa ou desenvolvida em parceria com outra empresa que têm a expertise necessária. Estima-se que desta forma, os fabricantes de biosimilares poderiam reduzir o tempo para o desenvolvimento em até 2 anos em comparação com o fabricante originário (EGA, 2007)

A seleção inicial da linhagem celular apropriada é de suma importância, pois deve produzir moléculas estáveis e em taxas elevadas, além de influenciar em todas as etapas subsequentes de produção. Mudanças no banco de células durante os estudos clínicos requerem documentação regulatória e experimentação adicionais, levando ao aumento de custos e atrasos nos testes clínicos (NÄRNHI; NORDSTRÖM, 2005).

As etapas dos processos de produção e purificação são sensíveis a pequenas mudanças, influenciando as propriedades clínicas e biológicas do produto final. Estas etapas necessitam ser cuidadosamente monitoradas com ferramentas analíticas sofisticadas, muitas vezes adaptadas para cada produto específico (SCHELLEKENS, 2008).

A ocorrência de contaminação pode comprometer, além da pureza do produto final, as suas propriedades tridimensionais ou de agregação. A ocorrência de glicosilação, contaminação e alterações na estrutura tridimensional afetam tanto a

potência (atividade) do biofármaco quanto a sua imunogenicidade. (ADRIAN *et al.*, 2008)

Hoje, diversos sistemas de expressão podem ser utilizados para a produção de proteínas recombinantes. Os sistemas mais comuns incluem *Escherichia coli*, insetos, leveduras e células de mamíferos. A expressão de uma mesma proteína recombinante em sistemas diferentes tem grande influência na estrutura final da proteína. Por exemplo, o fator estimulante de colônia de granulócitos (CSF-granulócitos) produzido em células de *E. coli* é não-glicosilado enquanto o produzido em células CHO (Chinese hamster ovary) é glicosilado (GOLDSMITH; KULMANN; COVIC, 2007).

Modificações pós-tradução têm grande impacto na atividade da proteína, e incluem a clivagem enzimática, a conjugação com lipídios ou glicanos, sendo a modificação mais importante a glicosilação. Muitas proteínas terapêuticas são glicosiladas como a eritropoetina e várias imunoglobulinas (GOLDSMITH; KULMANN; COVIC, 2007). A glicosilação de proteínas recombinantes pode influenciar a sua degradação, sua solubilidade e sua imunogenicidade. O grau de glicosilação é função do sistema de expressão celular e das condições em que as células hospedeiras são cultivadas (ADRIAN *et al.*, 2008) Modificações no perfil de glicosilação também podem afetar a ligação ao receptor, devido a fatores estéricos, afetando a eficácia. Alterações na solubilidade, na sensibilidade a degradação por proteases e na ligação aos receptores, causadas pela glicosilação também podem alterar o perfil farmacocinético (NICK, 2008a).

Impurezas nos biofármacos podem ser resultantes de produtos químicos e antibióticos utilizados durante a manufatura, ou de contaminação microbiana ou viral. Um contaminante pode afetar a imunogenicidade mesmo em pequenas quantidades. Impurezas como endotoxinas ou proteínas desnaturadas também podem ativar uma resposta imune (ADRIAN *et al.*, 2008).

Uso de solventes, temperatura e manuseio inadequados podem desnaturar as moléculas de proteína e causar a sua agregação. A estrutura destes agregados protéicos se assemelha a estruturas microbianas, provocando resposta imunológica. A contaminação com oxidantes ou a exposição à luz durante o armazenamento pode levar a oxidação do produto. (ADRIAN *et al.*, 2008). O processo de manufatura pode levar a outros tipos de alterações, como a ocorrência de cadeias laterais, metilação, acetilação e modificações nas estruturas terciária e quaternária do produto final.

Devido à sensibilidade do produto a pequenas variações no processo de produção, as principais autoridades regulatórias exigem que o fabricante demonstre que são capazes de reprodutibilidade. Modificações do processo só são aceitáveis mediante a demonstração de que o produto obtido pelo novo processo é comparável ao produto inicialmente preparado. Estudos de comparabilidade incluem revalidação do processo, reavaliação das impurezas relacionadas ao produto e ao processo, recharacterização do produto e estudos de estabilidade. Estes estudos de comparabilidade podem incluir se necessário, testes clínicos de farmacocinética, farmacodinâmica e imunogenicidade, bem como estudos de eficácia e segurança. (SCHELLEKENS, 2008)

Para Schellekens (2008), como informações específicas do processo de produção, bem como dados de validação e caracterização completa das proteínas terapêuticas, geralmente são conhecimentos de propriedade da empresa, um outro fabricante, com base apenas na patente ou dados publicados, provavelmente terá dificuldades em reproduzir um biofármaco suficientemente similar ao produto inovador original.

3.4.2 - Demonstração de similaridade

Um estudo da WHO (2008) aponta divergências entre os países em relação à definição da quantidade de dados necessários para demonstrar a similaridade. Um produto biosimilar, teoricamente, pode ser aprovado seguindo um processo regulatório abreviado, com base na reivindicação de similaridade a um produto inovador já licenciado.

Apesar da visão predominante de que estudos comparativos são essenciais, não há consenso em relação à extensão em que estudos de segurança e eficácia, envolvendo testes de farmacocinética e farmacodinâmica, seriam necessários. Entende-se que, em alguns casos, o esforço necessário para realizar o estudo comparativo entre o biosimilar e o produto de referência, pode ser maior do que realizar o licenciamento do potencial biosimilar como um produto medicinal independente, sendo responsabilidade do fabricante escolher a rota de licenciamento desejada (WHO, 2008).

Outro ponto de divergência é a escolha do produto de referência. Em geral, os países esperam que o produto de referência seja um medicamento registrado localmente. Porém, deve-se considerar a possibilidade de uma companhia desejar registrar o biosimilar em um país no qual o produto de referência não é licenciado.

Segundo a WHO (2008), a aceitação de produtos de referência não licenciados pela autoridade regulatória nacional aumentaria as oportunidades de acesso a medicamentos biológicos inovadores e facilitaria a entrada de biosimilares em alguns mercados. Para isso, seria essencial o compartilhamento de informações entre as autoridades regulatórias nacionais. Entretanto, esta opção pode causar problemas legais.

A quantidade de dados clínicos depende de inúmeros fatores, inclusive da finalidade e mecanismo de ação do medicamento. Dependerá também de até que ponto a similaridade pode ser demonstrada através de métodos físico-químicos. Proteínas menores e não-glicosiladas (como insulinas, somatropina) são mais fáceis de serem completamente caracterizadas, enquanto proteínas altamente glicosiladas (como a epoetina) ou grandes proteínas (como os anticorpos monoclonais e fatores sanguíneos) geralmente não podem ser completamente caracterizadas (NICK, 2008a).

3.4.3 - Questões a serem consideradas em relação ao uso clínico dos biosimilares.

3.4.3.1- Segurança

Uma vez que os biosimilares não são idênticos aos produtos de referência, cada produto poderá ter um perfil de segurança próprio, que é dependente do mecanismo de ação, linha celular utilizada na produção, composição do produto final (incluindo co-produtos e impurezas), entre outros fatores. O ponto mais importante relativo à segurança é a imunogenicidade. (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007)

A imunogenicidade é a capacidade de uma substância específica induzir a produção de anticorpos no corpo humano. Todos os biofármacos, em contraste com os fármacos convencionais, demonstram capacidade de provocar uma reação imunológica, pois são polipeptídeos ou proteínas. Esta reação pode não ter maiores conseqüências, porém existe potencial para ocorrência de reações como alergia e anafilaxia. Além disso, o desenvolvimento de anticorpos pode neutralizar a proteína terapêutica, causando perda ou diminuição da eficácia. Mais raramente, pode provocar um aumento dos seus efeitos. A imunogenicidade pode ser influenciada por fatores relacionados ao próprio medicamento, como processo de manufatura e formulação, e por fatores relacionados ao paciente, à doença e ao tratamento, como rota de administração (EGA, 2007).

A imunogenicidade não pode ser prevista em testes pré-clínicos e em alguns casos só é detectável após um longo tempo de tratamento. (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007).

Por exemplo, uma epidemia de casos de PRCA (*pure red cell aplasia*) foi causada pelo desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a eritropoetina recombinante. A epidemia ocorreu mais de 10 anos após a introdução da eritropoetina para o tratamento de anemia renal. A causa provável do problema foi uma pequena modificação na formulação. Outros fatores contribuíram para o quadro, como mudança de administração intravenosa para subcutânea; aumento da auto-administração; e a substituição do estabilizante, albumina de soro humano, por polisorbato 80, que pode ter interagido com a borracha existente nas seringas. A modificação do material das seringas e a mudança da rota de administração intravenosa levou a PRCA a praticamente desaparecer (NOWICKI, 2007).

A única maneira de se medir a resposta imune a uma droga é através de estudos clínicos, sendo de alta relevância a realização de testes humanos, bem como um plano de farmacovigilância para cada biológico que entra no mercado.

3.4.3.2 – Farmacovigilância

É importante a coleta de dados de segurança pós-aprovação. Diferenças existentes entre os biosimilares e o produto de referência, em relação à eficácia e/ou segurança, podem não ser detectadas no período de pré-aprovação, durante o qual um número limitado de pacientes recebeu o produto em um período de tempo especificado. Os riscos potenciais exigem um programa de farmacovigilância rigoroso específico para cada categoria de biofármaco, incluindo tanto os produtos inovadores quanto os biosimilares (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007).

Um componente da farmacovigilância são os relatos espontâneos feitos por profissionais de saúde, que devem conter o máximo de informações possíveis, como o tipo de evento adverso e informações sobre a droga (nome comercial, INN, dosagem administrada, número de lote). Entretanto, efeitos adversos nem sempre são reportados, ou o são de forma incompleta. Adicionalmente, as regras variam de país para país (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007).

Programas de farmacovigilância para biosimilares são exigidos pela EMEA. A farmacovigilância é particularmente importante para o uso seguro de biosimilares em

indicações terapêuticas para as quais o produto não foi formalmente avaliado (ou seja, uma indicação extrapolada).

3.4.3.3 - Substituição automática, denominação e rotulagem dos biosimilares

A substituição automática permite a dispensação de drogas genéricas no lugar da droga inovadora prescrita, sem o conhecimento ou consentimento do médico. No caso dos genéricos convencionais, o risco desta substituição é geralmente baixo (NOWICKI, 2007). Assim, para a maioria dos genéricos, a substituição automática é apropriada e reduz custos. Muitas vezes esta substituição é feita com base no INN (International Non-proprietary Name) (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007). O sistema de INN da WHO foi criado para identificar cada produto medicinal, sendo importante para a clara identificação, prescrição segura, dispensação de medicamentos aos pacientes e comunicação e troca de informação entre médicos e cientistas. A distribuição de INNs é conduzida por um comitê da WHO (NOWICKI, 2007).

Pequenas diferenças entre os biosimilares e os produtos inovadores podem afetar resultados clínicos. Além disso, se a substituição automática é permitida, os pacientes poderão receber múltiplos biofármacos durante a terapia, o que pode prejudicar a coleta de dados de farmacovigilância. Assim, para o monitoramento da segurança, é essencial que se saiba exatamente o biofármaco que cada paciente está recebendo (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007).

As versões genéricas de medicamentos químicos são denominadas pelo mesmo nome já que são cópias idênticas do produto de referência. Para Nowick (2007), uma vez que os medicamentos biotecnológicos não são idênticos, rótulos dos produtos originais e biosimilares devem ser diferentes. No caso de biosimilares, o produto de referência deve estar definido.

Mellsted, Niederwieser e Ludwig (2007) também consideram prudente designar INNs únicos para os biofármacos, o que facilitaria a prescrição e a dispensação; além disso, a rotulagem não deveria incluir as indicações baseadas na extrapolação de dados.

3.4.3.4 - Extrapolação de dados clínicos

A extrapolação refere-se à aprovação de uma droga para indicações para as quais ela não foi avaliada em testes clínicos. A extrapolação só é aplicável em circunstâncias limitadas, como novas formulações, ou novas indicações em doenças intimamente relacionadas.

Por exemplo, a aprovação do hormônio de crescimento biosimilar Omnitrope incluiu estudos de comparabilidade com o produto de referência, Genotropin, como estudos de qualidade, farmacocinética e farmacodinâmica, eficácia clínica, segurança e imunogenicidade. Os estudos foram conduzidos apenas em crianças com distúrbios de crescimento, porém a rotulagem do Omnitrope inclui a indicação para uso em adultos. As razões para a extrapolação de dados entre o produto inovador e o biosimilar incluem: a longa história clínica de uso seguro de hormônio do crescimento; a ampla janela terapêutica da droga; a raridade de relatos de anticorpos neutralizantes; a capacidade de se caracterizar a estrutura e a atividade biológica dos hormônios de crescimento por métodos físico-químicos e biológicos; e a variedade de ensaios disponíveis para caracterizar a substância ativa (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007)

3.4.5 - Conseqüências econômicas e sociais relacionadas à aprovação dos biosimilares

Os biosimilares, em analogia aos medicamentos genéricos, são geralmente associados a custos mais baixos. Entretanto, ainda não está claro como os biosimilares afetarão os preços de produtos inovadores, já que os fabricantes podem alterar as estratégias de preços antes da expiração da patente, buscando a recuperação dos custos de investimento. Além disso, a diminuição de custos para os biosimilares pode não ser tão significativa quanto a que ocorre com os genéricos convencionais, devido aos custos de fabricação mais elevados, bem como os custos de introdução do produto no mercado. Todavia, acredita-se que a economia com os biosimilares irá aumentar o acesso a proteínas terapêuticas e estimular a pesquisa (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007).

Teoricamente, é possível a obtenção de biosimilares melhores que os produtos originais, já que frequentemente novas drogas são produzidas e desenvolvidas com tecnologias mais avançadas do que o produto original. Adicionalmente, o advento dos biosimilares trará impactos no ciclo de inovação, estimulando a pesquisa e o

desenvolvimento de produtos de segunda geração. Em países com baixa renda per capita, o uso de biosimilares mais baratos pode ser a única forma de se obter acesso a tratamentos novos e mais complexos (ADRIAN *et al.*, 2008).

As diferenças entre os biosimilares e os medicamentos genéricos sugerem que a competição será também muito diferente. Levar um produto ao mercado trará mais incertezas e será mais caro para os biosimilares do que é para os medicamentos genéricos. Os custos de instalação de uma planta e de desenvolvimento da capacidade de manufatura, bem como a necessidade de atendimento aos requisitos do processo regulatório, podem reduzir o número de firmas que buscam a produção de biosimilares. E a pesquisa econômica com frequência mostra que muitos dos benefícios da competição de preços não são obtidos até que quatro ou cinco firmas entrem no mercado. A velocidade de entrada também dependerá da disponibilidade dos fabricantes dos biofármacos originais em abrir as informações sobre seu processo de manufatura, sendo tais informações, muitas vezes, segredos industriais. É provável que moléculas mais complicadas tenham menos competição de biosimilares, que entrarão no mercado mais vagarosamente (FRANK, 2007).

A abordagem regulatória para a aprovação de biosimilares nos principais mercados, notadamente nos Estados Unidos e União Européia, sem dúvidas irá influenciar nos procedimentos regulatórios que os demais países venham a adotar, bem como causará impactos em uma futura estratégia global para os biosimilares.

Em capítulos seguintes deste trabalho serão abordados com mais profundidade aspectos da regulação dos produtos biosimilares pela União Européia e Estados Unidos, apresentando-se um panorama detalhado da situação destes países em relação ao tema.

4 – Metodologia

O presente trabalho é bibliográfico e documental, sendo elaborado a partir de material publicado em livros, artigos de periódicos, bem como material disponibilizado na Internet. A documentação pesquisada engloba documentos de natureza jurídica (leis, projetos de lei, resoluções) e de natureza científica e técnica (livros, artigos, diretrizes).

Em um primeiro passo, foram realizadas buscas em bases de dados tais como Bireme, BVS, ScienceDirect, utilizando as expressões e palavras-chave *biogeneric(s)*, *biosimilar(s)*, *follow-on protein(s)*, *follow-on biologic(s)*, *similar biological medicinal products*, *similar biopharmaceuticals*, para em seguida selecionar as referências consideradas mais relevantes. Foram feitas também buscas na internet, a fim de se identificar notícias, artigos de revista, notas, etc, relacionadas ao assunto.

Em um segundo passo, foram identificadas as principais questões técnicas, científicas e legais envolvidas na aprovação e uso de biosimilares, bem como foram selecionadas informações relativas ao tema nos Estados Unidos e Europa.

Foram também selecionados, nos sites da FDA e da EMEA os principais documentos que tratam do assunto. No caso da pesquisa no site da EMEA, foram analisadas, principalmente, as diretrizes dirigidas para produtos biosimilares.

O acesso a legislação relevante na Europa foi feita através da base de dados *Eudralex*⁹. Nos Estados Unidos, foram acessados os projetos de lei através do sistema *Thomas*¹⁰.

A partir das informações levantadas, buscou-se estabelecer um panorama do posicionamento, nos Estados Unidos e na União Européia, relativo à aprovação e uso de biosimilares, com base em informações obtidas nas referidas leis e diretrizes, bem como nas referências e artigos selecionados durante as buscas.

⁹ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm

¹⁰ <http://thomas.loc.gov/>

5 - Resultados e discussão - Panorama do posicionamento de países em relação a aprovação de biosimilares - Estados Unidos e União Européia

5.1 - Breve panorama da situação mundial

A WHO realizou uma consulta informal em 2007, com a finalidade de consolidar a situação atual a respeito da questão dos biosimilares. Participaram desta consulta as agências ou autoridades de regulação de países desenvolvidos e em desenvolvimento, representantes das indústrias de produtos inovadores e de genéricos, além da academia.

Segundo a WHO (2008), podem ser contempladas duas estratégias para o desenvolvimento de produtos biosimilares. O primeiro cenário corresponde ao sistema adotado pela União Européia, que exige uma comparação completa para demonstração da natureza similar, em termos de qualidade, segurança e eficácia, do produto biosimilar em relação ao produto de referência escolhido, abordagem denominada de *'full comparability approach'*. O segundo cenário considera que uma comparação completa não seria necessária, podendo ser utilizadas informações disponíveis combinadas com estudos clínicos e não-clínicos adicionais para demonstrar a similaridade. A um produto biosimilar aprovado sob esta abordagem não seria concedido todas as indicações do produto de referência.

Existem variados níveis de desenvolvimento para a aprovação de biosimilares, com diferenças marcantes nas definições e rotas regulatórias. Por exemplo, em países asiáticos, produtos biosimilares tais como interleucinas, interferons, eritropoetinas, fatores de crescimento, hormônios, enzimas e até anticorpos monoclonais foram colocados no mercado, apesar de não serem definidos como uma classe nem existir um sistema regulatório próprio. Por outro lado, na União Européia, existe um sistema regulatório mais desenvolvido, próprio para os biosimilares, e que é suportado por diretrizes específicas para cada tipo de produto.

A WHO (2007) também aponta que enquanto muitos países estão seguindo as diretrizes desenvolvidas pela União Européia, em outros países existem biosimilares aprovados com base em um pacote reduzido de dados, existindo discrepâncias

referentes aos estudos clínicos e não-clínicos destes produtos. A intercambialidade e substituição de produtos também são sinalizadas como áreas que necessitam harmonização.

A existência de abordagens divergentes em relação à regulação de biosimilares demonstra a necessidade de definição clara de procedimentos regulatórios para estes produtos. A WHO criou um grupo de trabalho para o desenvolvimento de uma diretriz para produtos biosimilares, a fim de auxiliar os estados membros no desafio de estabelecerem regulação nacional apropriada (WHO, 2008)

Um desafio para o desenvolvimento de um programa global é que não há como garantir que um produto de referência comercializado em uma região atenda aos requisitos regulatórios em outras regiões. Na União Européia é um requisito que o produto de referência tenha sido autorizado na própria Europa. Se este requisito for adotado em outros mercados relevantes, programas de aprovação do produto biosimilar precisarão ser realizados em cada região, com a repetição de testes com um produto de referência selecionado de cada região. Outro entrave é a preocupação em relação ao impacto da etnicidade, havendo resistência à aceitação de dados de populações que podem apresentar diferenças étnicas. Além disso, o que é considerado um biosimilar em uma região pode ser tratado como um novo biológico em outras regiões. Assim, anticorpos monoclonais foram aprovados como biosimilares na Índia, porém, seguindo a abordagem européia ou canadense, não está claro se tais produtos se qualificariam como biosimilares (NICK, 2008a).

A legislação européia diferencia claramente entre “produtos medicinais genéricos” e “produtos medicinais biológicos similares” e estabelece procedimentos para aprovação regulatória de um produto medicinal biosimilar. Além de diretrizes gerais, existem diretrizes específicas de produto, referentes a proteínas recombinantes como a eritropoietina, fator estimulador da colônia de granulócitos humano, somatropina humana e insulina humana. São seguidos procedimentos rigorosos para a aprovação de biosimilares. Por exemplo, as epoetinas aprovadas foram testadas em mais de 600 indivíduos, dos quais mais de 300 foram expostos a epoetina biosimilar por pelo menos 24 semanas. Além disso, as epoetinas biosimilares foram aprovadas apenas para uso intravenoso na indicação de falência renal crônica, ao contrário dos produtos de referência comercializados que foram aprovados para uso subcutâneo e intravenoso, permitindo o acesso a uma pequena fatia de mercado (NICK, 2008a). O conceito de

biosimilaridade não implica na dispensa de testes clínicos para comprovação de segurança e eficácia, sendo estes exigidos em lei.

Nos Estados Unidos ainda não há uma estrutura legislativa para aprovação de biosimilares. Um dos pontos em debate é se os testes clínicos devem ser exigidos por lei ou se o processo regulatório deve ser mais flexível, cabendo a FDA a decisão sobre a exigência de testes quando julgar necessário, em uma avaliação caso a caso. Os que defendem regras mais flexíveis, em geral os representantes das indústrias de genéricos, afirmam que deixar esta decisão para a FDA será mais eficiente, pois os biológicos variam em tamanho e complexidade e os padrões mudarão à medida que a tecnologia se desenvolver. Em oposição, representantes das empresas de biofármacos inovadores consideram que testes clínicos obrigatórios irão garantir a segurança no estágio atual, no qual a imunogenicidade é imprevisível e testes são necessários até para os biológicos mais comuns (KALDRE, 2008).

O Canadá recentemente divulgou um rascunho de suas diretrizes que em muitos pontos refletem a posição européia, mas também apresenta opiniões diferentes. O Japão também está debatendo um modelo de diretriz (NICK, 2008a).

O produto Omnitrope, hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH), produzido pela Sandoz, do grupo Novartis, com base no Genotropin, da Pfizer, tornou-se um pioneiro entre os biosimilares. O produto obteve aprovação na Austrália em outubro de 2004. Foi aprovado também pela EMEA em abril de 2006 e pela FDA em maio de 2006. A Sandoz formou uma parceria com a empresa Momenta Pharmaceuticals (Cambridge, MA), que investe no desenvolvimento de técnicas analíticas altamente precisas para avaliação de estruturas de biofármacos, utilizando-se de recursos avançados, como cromatografia líquida bidimensional, combinados com técnicas como a ressonância de spin eletrônico (ESR), voltametria cíclica (CV), calorimetria de varredura diferencial (DSC) e ressonância plasmônica de superfície (SPR). Segundo a Momenta, o principal desafio está na caracterização de certas modificações sofridas pelas proteínas, como os processos de glicosilação e fosforilação (NOTHENBERG, 2008).

Em contraste às exigências regulatórias presentes na Europa, muitas empresas aproveitam normas mais flexíveis encontradas em países do Leste Europeu, Extremo e Médio Oriente e América do Sul para comercializar seus “biogénicos” (NOTHENBERG, 2008).

No Brasil não há legislação ou regulamentos que permitam a aprovação de biosimilares com base em um biofármaco de referência previamente aprovado, tal como tem sido feito na União Européia. O conceito geral de que não é possível a aprovação de genéricos de produtos biológicos está expressa na Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007, que aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, e dispõe que não serão admitidos, para fins de registro como medicamento genérico, os produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano e os produtos obtidos por biotecnologia, excetuando-se os antibióticos, fungicidas e outros, a critério da ANVISA.

Segundo Russo (2007), a posição da ANVISA tem sido de conceder registro apenas aos produtos biológicos cuja eficácia e segurança foram comprovadas mediante estudos clínicos realizados com o próprio produto, não considerando suficiente a apresentação de estudos de bioequivalência.

Uma provisão da Resolução nº. 315/2005, presente no item 2.12.2, alínea f, do capítulo III, tem sido utilizada por algumas empresas como uma forma de se isentarem da apresentação dos estudos clínicos dos produtos. A referida provisão afirma que “no caso de medicamento biológico, o solicitante do registro, pode apresentar estudos clínicos de não inferioridade, como demonstração da atividade terapêutica e segurança”. Entretanto, o conceito de estudos de não inferioridade não está claro, permitindo interpretações opostas. Os requerentes de registros entendem que a não inferioridade de seu produto em relação ao medicamento referência poderia ser comprovada por outros ensaios que não os testes de experimentação terapêutica, posição não corroborada pela Anvisa (RUSSO, 2007).

Russo (2008) ainda pondera que “em função do conceito de similaridade¹¹ aplicado aos farmoquímicos, é fortemente recomendável se evitar o termo biosimilar para os produtos biológicos.”

O Informe SNVS/Anvisa/GFARM nº 6, de 20 de julho de 2007, que trata de questões ligadas à qualidade de toxinas botulínicas tipo A registradas no Brasil, suas indicações terapêuticas e intercambiabilidade entre elas, destaca os seguintes pontos:

¹¹ Medicamento similar - aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. (Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999)

- Medicamentos biológicos são muito mais complexos do que medicamentos farmoquímicos, sendo de difícil caracterização. Devido à sua complexidade, o processo de fabricação de um medicamento biológico inovador não é possível de ser duplicado.
- O conceito de bioequivalência não está estabelecido para esses produtos, de forma que não se aceita a existência de medicamentos biológicos genéricos, embora o termo biogênérico seja encontrado na literatura médica.
- “Cópias” de medicamentos biológicos existem, mas não são genéricos, e nem esse termo deve ser utilizado nesses casos, sendo apontados os termos “biossimilar” e “*follow-on biologicals*”, utilizados na Europa e Estados Unidos, respectivamente.
- A Anvisa não aceita a similaridade entre produtos biológicos. Cada um deles, para ser registrado, deve ser submetido a estudos pré-clínicos e clínicos de forma independente. Não se registra um medicamento biológico com base em estudos desenvolvidos com outro produto.
- As diferenças entre as toxinas botulínicas existentes no mercado, que são inerentes à sua condição de produtos biológicos manufaturados por empresas diferentes limitam a intercambiabilidade entre eles.
- A Resolução RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005 distingue “medicamento biológico novo” de “medicamento biológico”. As definições são idênticas, sendo a única diferença o fato de que o último refere-se à molécula já registrada no país. Assim sendo, pode existir apenas uma toxina botulínica tipo A no país registrada como medicamento biológico novo, mas podem existir também uma ou mais toxinas botulínicas, registradas como medicamento biológico.
- Para cada indicação terapêutica, devem existir estudos clínicos que a respaldem.
- Para que o registro de um medicamento biológico, novo ou não, seja concedido, assim como também para outros tipos de medicamentos novos, a empresa que estiver pleiteando esse registro deve apresentar evidências da qualidade, eficácia e segurança, as duas últimas através de ensaios clínicos, preferencialmente randomizados e controlados.

Discussões em diferentes fóruns vêm ocorrendo, tendo como tema a regulamentação de produtos biológicos e biotecnológicos. Os desafios propostos pela Política de Desenvolvimento Produtivo do Governo Federal intensificou os debates entre os diversos segmentos da área de saúde, o que levou à criação de Grupos de

Trabalho (GTs), com envolvimento significativo de empresários, representantes de classe, academia, laboratório públicos e da Anvisa com vistas á elaboração de propostas para revisão da regulamentação brasileira. Atualmente, a Anvisa está fazendo a revisão da regulamentação de produtos biológicos (que inclui produtos biotecnológicos). Ainda este ano, espera-se que seja colocado em consulta pública o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para realização de alterações, inclusões, suspensão, reativação e cancelamentos pós-registro de produtos biológicos, para entrada em vigor em 2010. O objetivo deste regulamento é o de classificar as modificações pós-registro de produtos biológicos e estabelecer a documentação a ser exigida de acordo com a complexidade e o impacto da mudança ou alteração (LEAL, 2009).

A abordagem regulatória para a aprovação de biosimilares nos principais mercados, notadamente nos Estados Unidos e União Européia, sem dúvidas irá influenciar os procedimentos regulatórios que os demais países venham a adotar, bem como causará impactos em uma futura estratégia global para os biosimilares.

Desta forma, nos tópicos a seguir serão abordados com mais profundidade aspectos da regulação dos produtos biosimilares pela União Européia e Estados Unidos, apresentando-se um panorama detalhado da situação destes países em relação ao tema.

5.2 - Abordagem dos biosimilares nos Estados Unidos

5.2.1 - Introdução

Nos Estados Unidos ainda não há uma legislação específica para os biosimilares. Existem alguns produtos biológicos, mais simples, que foram aprovados de forma simplificada, mediante análise caso a caso.

“*Follow-on proteins*” é o termo utilizado pela FDA, e seriam proteínas e peptídeos que são suficientemente similares a um produto já aprovado ou licenciado. O conceito de “*follow-on protein product*” é o de se poderia obter aprovação para um produto através da submissão de um pedido “abreviado”, que teria como suporte, pelo menos em certa extensão, as conclusões da Agência relativas à segurança e efetividade (ou segurança, potência e pureza) de um produto anteriormente aprovado, e também conteria dados adicionais necessários, outros que os mencionados dados clínicos que

suportam o produto de referência, para estabelecer que o produto *follow-on* é seguro e efetivo (WOODCOCK, 2007).

Conforme a FDA, apesar de já terem sido aprovadas proteínas relativamente simples, o conhecimento e a tecnologia atuais não permitem a aprovação de produtos mais complicados sob um processo abreviado. Além disso, não há um procedimento legal, sendo necessária uma estrutura regulatória prática e com base científica. De certa forma, divergências entre representantes das empresas de genéricos e dos produtos inovadores, bem como questões políticas, têm contribuído para postergar a criação de legislação que contemple a aprovação de biosimilares, de forma que a FDA tem-se mantido relutante em propor qualquer tipo de orientação ou diretriz.

A posição da FDA é de colaborar com os legisladores no desenvolvimento de uma base legal para aprovação de biosimilares, em vez de elaborar uma proposta de legislação em separado e propô-la ao congresso (YOUNG, 2008). Assim, o FDA aguarda uma legislação que autorize a introdução de biosimilares no mercado, antes de publicar sua diretrizes (SCHELLEKENS, 2008). Principalmente nos anos de 2004 e 2005, a FDA promoveu workshops públicos para discussão de questões técnicas e científicas (mas não legais) a respeito de proteínas “*follow-on*”. Chegou-se a anunciar a divulgação de propostas de diretrizes, o que não ocorreu (ROOX, 2006).

A aprovação de medicamentos genéricos existe nos Estados Unidos desde 1984. O “Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act” (Hatch-Waxman Act) estabeleceu o “Abbreviated New Drug Application” (ANDA) que permite o uso dos resultados de segurança e eficácia da droga inovadora para a aprovação de produtos genéricos, que necessitam somente da demonstração de bioequivalência (GRABOWSKI; COCKBURN; LONG, 2006). O processo de aprovação exige que os ingredientes ativos sejam os mesmos no genérico e no produto de referência, mas não são requeridos estudos clínicos. Os produtos assim aprovados são considerados intercambiáveis com o produto inovador a menos que a FDA especificamente declare o contrário (AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY, 2008).

Antes do Hatch-Waxman Act, um fabricante de genéricos tinha que depositar seu próprio NDA (New Drug Application) para poder comercializar sua droga, provando de forma independente sua segurança e eficácia, mesmo que esta fosse quimicamente idêntica ao produto já aprovado pelo inovador, gerando custos desnecessários e duplicidade de trabalho.

Além do ANDA, o Hatch-Waxman Act também autorizou um requerimento (dispositivo 505(b)(2)), que permite a FDA basear-se em literatura científica publicada ou suas descobertas prévias para produtos relacionadas em literatura científica publicada, além da própria comprovação de segurança e efetividade da agência em relação a droga já aprovada. O dispositivo se aplica, por exemplo, para versões modificadas de uma droga aprovada, tal como formas alternativas de sal. O ANDA não se aplica, pois o ingrediente ativo não é idêntico ao da droga aprovada, porém pode-se utilizar o 505(b)(2), com base na aprovação prévia da droga inovadora pelo FDA, juntamente com estudos ou dados clínicos que justifiquem quaisquer distinções entre os produtos, como a mudança na forma salina (SCHACHT; THOMAS, 2007).

As provisões do Hatch-Waxman Act se aplicam as drogas reguladas pelo “*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*” (FDC Act). Os biológicos, em geral, são regulados pela seção 351 do “*Public Health Service Act*” (PHS Act), que não possui provisão equivalente ao ANDA. Alguns biológicos mais antigos foram aprovados sob o FDC Act (hormônio do crescimento e insulina, por exemplo) e, teoricamente poderiam ser aprovadas outras versões através de ANDAs. (GRABOWSKI; COCKBURN; LONG, 2006)

Uma outra alternativa é o já mencionado dispositivo 505(b)(2) do FDC Act, que permitiu ao FDA aprovar versões denominadas “*follow-on*” das proteínas reguladas pelo FDC Act através de um processo regulatório abreviado, apesar destes produtos não poderem ser considerados intercambiáveis ou substitutos em relação ao produto inovador. Entretanto, não existe um procedimento análogo sob o PHS Act, o que enseja uma nova legislação para que seja possível a aprovação da grande maioria das drogas protéicas (AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY, 2008). A FDA considera que não há produtos biológicos genéricos e, mesmo sob a seção 505(b)(2), dados adicionais de eficácia clínica e segurança são necessários (AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY, 2008).

Porém o uso do 505(b)(2) é criticado por muitos que o consideram inapropriado aos produtos biológicos. Representantes da indústria inovadora questionam seu uso para a aprovação de biosimilares. A Biotechnology Industry Organization (BIO) afirmou que produtos *follow-on* devem ser aprovados pelos mesmos padrões aplicados pela FDA para aprovação de produtos biotecnológicos pioneiros, pois não existe, em termos científicos, uma alternativa para demonstração de segurança e

eficácia que não dados completos, incluindo evidência clínica (SCHACHT; THOMAS, 2007).

Conforme Woodcock (2007) a FDA sinalizou sua intenção de emitir diretrizes para hormônio do crescimento e insulina. Mas, como o conhecimento sobre o tema se aprofundou, a Agência reconsiderou seu foco e determinou que seria mais apropriado inicialmente estabelecer uma diretriz que seja aplicável aos *follow-on protein products* em geral. Esta diretriz estaria, à época, em processo de desenvolvimento, tendo como foco os produtos aprovados sob o FDC Act. A recomendação era que, mesmo sem uma diretriz definida, o requerente poderia entrar em contato a Agência para obter orientação, caso a caso, em relação ao desenvolvimento de um *follow-on protein product* para submissão sob a seção 505 do FDC Act. A Agência planejava posteriormente emitir uma série de diretrizes.

Um ponto de discordância entre as empresas de produtos inovadores e a de genéricos é o período de exclusividade de mercado, durante o qual o produto biosimilar não pode ser comercializado. A exclusividade de dados é o período após a aprovação do produto inovador durante o qual um fabricante de genéricos não pode se basear nos dados clínicos do inovador para comprovação de segurança e eficácia, podendo até exceder o período de proteção patentária (ALBAINY-JENEI, 2009).

5.2.2 - Situação Legislativa nos Estados Unidos

Procedimentos abreviados para aprovação de biofármacos já foram aplicados para alguns produtos relativamente simples, com base em dispositivos do FDC Act, que não se aplicariam, portanto, a grande maioria dos produtos biológicos, que são regulados por outra legislação, o PSH Act. Além disso, a FDA considera que uma avaliação sob o dispositivo 505(b)(2) não se aplicaria a biofármacos mais complexos.

Assim, desde 2007 estão sendo feitas tentativas para aprovação de uma legislação. No 110º Congresso americano (período legislativo de 4 de janeiro de 2007 a 4 de janeiro de 2009), foram introduzidos diversos projetos de lei (“bills”). Com o fim deste período congressional, estas propostas de lei, que não chegaram a ser aprovadas, tiveram sua tramitação encerrada e para que sigam em frente precisam ser reintroduzidos no Senado ou Câmara (House of Representatives). Estes projetos de lei são relacionados a seguir:

- **S. 1695**

Proposta dos Senadores Kennedy (D-MA), Hatch (R-UT), Clinton (D-NY), e Enzi (R-WY), introduzida em 22 de junho de 2007. Denominada “*Biologics Price Competition and Innovation Act*”, propõe a modificação do PHS Act e cria um mecanismo para a FDA aprovar biosimilares. Considerava que o biosimilar é um produto biológico altamente similar ao produto de referência, não havendo diferenças clinicamente significativas em termos de segurança, pureza e eficácia, sendo entretanto permitidas pequenas diferenças nos componentes clinicamente inativos (KRAKOV, 2007). Em relação ao procedimento de aprovação, o requerente do biosimilar deveria fornecer dados derivados de estudos analíticos, estudos com animais; estudos clínicos ou ensaios suficientes para demonstrar a segurança, pureza, e potência, além de comprovar que o biosimilar e o produto de referência utilizam o mesmo mecanismo de ação, para as condições de uso recomendadas. A rota de administração, forma de dosagem e potência também devem ser as mesmas do produto de referência. Permite, mas não exige, que a FDA emita diretrizes para classes de produtos. Estabelece também procedimentos para o litígio de patentes relacionadas ao produto. Pela proposta, qualquer economia obtida pelo governo atribuída à aprovação de produtos biosimilares deveria ser transferida para um fundo a ser gasto em atividades sob o PHS Act. (KRAKOV, 2007)

Em relação a exclusividade do inovador, nenhum requerimento de biosimilar deveria ser submetido antes de quatro anos após a data no qual o produto de referência é primeiramente licenciado. (KRAKOV, 2007). A droga inovadora teria também um período de 12 anos de exclusividade de dados. (ZUHN, 2008). Também era previsto período de um ano de exclusividade de mercado para o primeiro biosimilar intercambiável. (KRAKOV, 2007).

- **HR 1038 e S 623**

Estes projetos de lei, de conteúdos idênticos, foram introduzidos por Henry Waxman e por Charles Schumer, na Câmara (House of Representatives) e no Senado em 14 de fevereiro de 2007 e 15 de fevereiro de 2007, respectivamente. Denominado “*Access to Life-Saving Medicine Act*” confere discricionariedade para se determinar, numa avaliação caso a caso, os estudos necessários para estabelecer a comparabilidade. O biosimilar deve ter uma estrutura principal comparável com a do produto de marca, o mesmo mecanismo de ação, se conhecido, a mesma rota de administração, forma de

dosagem, concentração, entre outros fatores. Um requerente de um biosimilar pode opcionalmente buscar estabelecer uma “intercambialidade” com o produto de marca. (SCHACHT; THOMAS, 2007)

Este projeto confere 180 dias de exclusividade para o primeiro biosimilar e garante acesso aos processos e patentes do inovador. (LG LIFE SCIENCES, 2007). Considerado uma das propostas mais favoráveis à indústria de genéricos, inclui um novo dispositivo ao estatuto de patentes, determinado que, em certos casos, a única decisão judicial permitida, a partir da comprovação de uma infração a patentes do produto inovador, são royalties razoáveis (BARKOFF, 2008).

- **HR 1956**

Denominado “*Patient Protection and Innovative Biologic Medicines Act*”, foi introduzido por Jay Inslee em 19 de abril de 2007. Determina a publicação de diretrizes específicas para cada classe de produto biológico, estipulando os dados e informações necessárias para se depositar um pedido de aprovação de comercialização dentro de cada categoria (SCHACHT; THOMAS, 2007). Esta lei exige a submissão de “dados demonstrando a estabilidade, compatibilidade e integridade biológica e físico-química do ingrediente ativo,” resultados de “ensaios químicos, físicos e biológicos caracterizando completamente” o biosimilar, “dados de estudos não-clínicos comparativos,” “dados de ensaios clínicos comparativos,” e “um plano para o monitoramento da segurança pós-comercialização” (MOORE, 2009). Não contém provisões para a troca de informações patentárias ou a condução de litígios entre a empresa detentora do medicamento de marca e o requerente do biosimilar. (BARKOFF, 2008). Confere 14 anos de exclusividade de mercado para inovadores e exige nomes únicos para os biosimilares (LG LIFE SCIENCES, 2007).

- **HR 5629**

Em 13 de março de 2008, Anna Eshoo (D-CA) e Joe Barton (R-TX) introduziram o “*Pathway for Biosimilars Act*”.

O pedido de biosimilar deve incluir estudos analíticos que demonstrem que o produto é altamente similar a um produto de referência (inovador), apesar de pequenas diferenças em componentes clinicamente inativos, sendo necessários estudos animais, estudos para avaliação de imunogenicidade, farmacodinâmica ou farmacocinética, que demonstrem segurança, pureza e potência para cada condição para a qual o produto de

referência é aprovado. O produto biosimilar deve utilizar o mesmo mecanismo de ação que o produto de referência e ter a mesma rota de administração, forma de dosagem, e força (KRACOV, 2008). A autoridade reguladora tem permissão para determinar se certas exigências, incluindo estudos laboratoriais, animais e clínicos, podem ser dispensadas (MOORE, 2009).

Confere 12 anos de exclusividade de mercado para o produto inovador, que pode se estender para 14 anos se uma nova indicação de uso que signifique melhora significativa no tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças, é aprovada. Adicionalmente, são oferecidos mais 6 meses de exclusividade para aprovação de uma indicação pediátrica para o produto de referência (BRANTLEY; PARKER, 2009). Estabelece um esquema relativamente simples de troca de informações e a condução de litígio de infração de patentes (BARKOFF, 2008). O primeiro produto biosimilar a ser considerado intercambiável em relação a um dado produto de referência gozaria de um período de exclusividade de dois anos durante o qual o FDA não poderá concluir que outro biosimilar é intercambiável em relação ao mesmo produto de referência (KRACOV, 2008).

- **S 1505**

Denominado “Affordable Biologics for Consumers Act”, foi introduzido por Judd Greg em 24 de maio de 2007.

Determinava a publicação de documentos específicos, cada um relacionado a uma classe de produto biológico, estipulando os dados e informações necessárias para se depositar um pedido de aprovação de comercialização (SCHACHT; THOMAS, 2007).

O inovador poderia solicitar informações acerca do biosimilar para determinar questões de infração de patentes, e indicar se estas patentes estão disponíveis para o licenciamento. O requerente do biosimilar deve fornecer ao inovador explicação escrita porque as patentes identificadas são inválidas ou não serão infringidas pelo biosimilar (SCHACHT; THOMAS, 2007).

As iniciativas de legislação acima mencionadas não chegaram a ser aprovadas. O 111º Congresso americano iniciou-se em seis de janeiro de 2009, e até o momento Henry Waxman e por Anna Eshoo reintroduziram seus projetos de lei, sob os números HR 1427 (introduzido também no Senado – S 726) e HR 1548,

respectivamente, que se encontram em tramitação. No item a seguir é feita uma análise comparativa destas duas propostas legislativas, ressaltando-se os principais pontos de divergência.

5.2.2.1 - Análise das propostas legislativas HR 1427 e HR 1548

Conforme já relatado, atualmente encontram-se em tramitação no Congresso americano dois projetos de lei que concedem a FDA a autoridade para aprovar versões similares de medicamentos biológicos. Estes são o HR 1427 e o HR 1548.

O projeto de lei HR 1427, denominado “*Promoting Innovation and Access to Life Saving Medicine Act*”, foi apresentado em 11 de março de 2009, por Henry Waxman (D-CA), Frank Pallone (D-NJ), Nathan Deal (R-GA), e Jo Ann Emerson (R-MO). O projeto H.R. 1548, denominado “*Pathway to BioSimilar Act*”, foi introduzido em 17 de março de 2009 por Anna Eshoo (D-CA), Jay Inslee (D-WA) e Joe Barton (R-TX).

A proposta HR 1427 adota um posicionamento mais favorável aos potenciais fabricantes de biosimilares, sendo apoiada principalmente pelos representantes da indústria de genéricos, enquanto a HR 1548 tem recebido suporte, principalmente, da indústria dos medicamentos pioneiros. As duas propostas diferem em diversos pontos, refletindo as principais divergências existentes entre os fabricantes de genéricos e a indústria de medicamentos inovadores (TABTIANG, 2009).

Por exemplo, a HR 1427 propõe um período de 3 a 5 anos¹² de exclusividade para os produtos de referência, a contar da data de aprovação destes, não podendo um pedido de biosimilar ser licenciado neste período, enquanto a proposta HR 1548 confere um período de exclusividade bem mais longo, determinando que a aprovação de um biosimilar não será “tornada efetiva até 12 anos após a data na qual o produto de referência foi primeiro licenciado”. Este período pode se estender até 14 anos se, durante os 8 primeiros anos após o licenciamento do produto de referência, for aprovada uma nova indicação terapêutica que represente uma melhoria significativa comparada aos produtos comercializados.

¹² O projeto de lei HR 1427 estabelece que um produto inovador com uma nova estrutura molecular receberia cinco anos de exclusividade de comercialização, e uma modificação de tal produto previamente aprovada receberia três anos de exclusividade de comercialização. Estes períodos poderiam ser estendidos em até um ano se for estabelecida uma nova aplicação ou se forem feitos testes pediátricos.

Além disso, a HR 1548 exige, expressamente, a apresentação de estudos clínicos para imunogenicidade, enquanto a HR 1427 pede estudos clínicos “suficientes para confirmar segurança, potência e pureza”, sem entrar, especificamente, na questão da imunogenicidade.

A HR 1548 permite que a FDA considere que um ou mais requisitos de demonstração de biosimilaridade são desnecessários, renunciando a apresentação de estudos analíticos, animais ou clínicos. Entretanto, no caso de estudos de imunogenicidade, estes só poderão ser considerados desnecessários caso a autoridade de regulação tenha publicado uma diretriz final, que tenha sido objeto de comentários públicos, que aponte que é viável no atual estado do conhecimento científico fazer tal determinação a respeito da imunogenicidade daquela classe de produtos a qual o produto biológico pertence, além de esclarecer os dados que serão exigidos para embasar esta determinação.

Em relação a diretrizes específicas para biosimilares, as duas propostas determinam que a autoridade reguladora deve publicá-las. A HR 1427 estabelece um prazo de dois anos para tal publicação, enquanto a HR 1548 não determina um prazo geral. Porém, caso qualquer pessoa solicite a FDA, através de uma petição, o início do processo de edição de uma diretriz final para uma dada classe de produtos a qual pertence um produto de referência licenciado há mais de sete anos antes da data de entrada em vigor da lei, tal diretriz deverá ser publicada dentro de 2 anos da petição.

A HR 1427 determina que não se poderá usar a ausência de regulamentos escritos como justificativa para não se agir em relação a um pedido de biosimilar. Em contraste, a HR 1548 permite que se determine, através de diretriz, que para um produto ou classe de produtos (não incluindo proteínas recombinantes) não se poderá licenciar biosimilares, por razões científicas ou de experiência. Uma diretriz subsequente poderá modificar ou reverter tal determinação. Permite também que depósitos de pedidos para biosimilares sejam rejeitados até que se tenha iniciado um procedimento para edição de uma diretriz para a classe de produto a qual o produto objeto do pedido pertence ou não seja aprovado até que se tenha completado o procedimento de edição de uma diretriz em relação aquela classe de produto.

Ao final deste capítulo é apresentada uma tabela que detalha as provisões destes dois projetos de lei e os compara com a legislação européia.

5.2.3 – Biosimilares ou “*follow-on proteins*” aprovados nos Estados Unidos – o caso do Omnitrope

O requerimento para aprovação do produto Omnitrope (somatropina humana ou hormônio do crescimento humano) foi depositado em julho de 2003. Em agosto de 2004, a FDA declarou que não foi capaz de chegar a uma decisão final sobre a aprovação. A incapacidade do FDA em chegar a uma conclusão, atribuída pela Agência a incertezas científicas e legais, levou a Sandoz aos tribunais. Em abril de 2006, a corte de Columbia exigiu da FDA a publicação de uma decisão a respeito da aprovação do produto, apesar de não estabelecer um prazo. Finalmente, em 30 de maio de 2006 o FDA aprovou o Omnitrope (TEARE, 2005/2006). A FDA ressaltou que a aprovação não deveria ser vista como precedente para outros produtos “*follow-on*” (NICK, 2008b). Enfatizou também que foram as características especiais do hormônio do crescimento humano que tornou possível a comparação do biosimilar com o produto inovador. O hormônio do crescimento humano tem longa história de uso e extensiva descrição na literatura, além de ser relativamente simples (é uma proteína sem moléculas de açúcar anexadas) (TEARE, 2005/2006).

O Omnitrope foi aprovado pela FDA através da seção 505(b)(2) do FDC Act, mediante um procedimento baseado na eficácia e segurança do produto inovador (Genotropin). Entretanto, o Omnitrope não é considerado um equivalente e não é um substituto para qualquer outro hormônio do crescimento humano (AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY, 2008).

Uma NDA (*New Drug Application*) sob o dispositivo 505(b)(2) envolve requisitos para a apresentação de dados que são decididos caso a caso, em contraste com as exigências claramente definidas para a aprovação de drogas genéricas via o dispositivo 505(j) (*abbreviated new drug application* - ANDA) (ROTH; FLEISCHER, 2009).

Outros produtos aprovados pela FDA incluem a Valtropin (LG Life Sciences) e a Accretropin (Cangene hGH), ambos hormônios do crescimento somatropina (LG LIFE SCIENCES, 2007).

5.2.4 – Posicionamento adotado em face às principais questões envolvendo o uso clínico de biosimilares

5.2.4.1 - Segurança

Nos Estados Unidos, a questão da segurança dos biosimilares gerou intenso debate. As empresas de produtos inovadores consideram que ensaios clínicos obrigatórios deveriam ser exigidos por lei, enquanto representantes da indústria de genéricos defendem um processo regulatório mais flexível, no qual caberia a FDA uma decisão caso a caso (KALDRE, 2008). Representantes das empresas de produtos inovadores (tal como a *Biotechnology Industry Organization*), insistem na exigência de testes clínicos humanos para se estabelecer a segurança e eficácia de biosimilares, com rígida vigilância pós-aprovação (NOONAN, 2008).

Segundo Kaldre (2008), o Congresso deveria seguir a liderança da União Européia e estabelecer um rígido sistema regulatório para os biosimilares, em face das questões de segurança inerentes a sua produção, exigindo testes clínicos humanos e farmacovigilância para cada biosimilar até que se conheça melhor estas drogas e seus efeitos no organismo, além de assegurar que a FDA não simplifique a aprovação de biosimilares, até que os pesquisadores entendam e possam controlar os efeitos adversos dos biológicos no organismo.

Observa-se que a proposta de lei de Waxman (HR 1427) permite expressamente que os biosimilares apresentem diferenças “unicamente devido a eventos pós-traducionais, infidelidade de tradução ou transcrição, ou diferenças menores na sequência de aminoácidos,” bem como diferenças na glicosilação, alterações que poderiam provocar imunogenicidade, apesar das “características da estrutura molecular principal altamente similares”. Ao contrário, a proposta HR 1548 exige, expressamente, a apresentação de estudos clínicos para imunogenicidade.

5.2.4.2 - Farmacovigilância

A FDA acredita que uma legislação para biosimilares deve reconhecer o impacto potencial na farmacovigilância, além de exigir que estes produtos sejam designados com um nome distintivo, por questões de segurança (FDA, 2008).

5.2.4.3 - Substituição automática, denominação e rotulagem dos biosimilares

As propostas de lei (HR 1427 e HR 1438) divergem quanto a identificação e rotulagem dos biosimilares. A primeira determina que poderá ser designado para o biosimilar o mesmo nome oficial designado para o produto de referência, enquanto que a segunda indica que a rotulagem e embalagem de cada produto biosimilar contenha um nome que identifique o produto de forma única e o distinga do produto de referência.

A *Biotechnology Industry Organization* (2006) defende que um sistema para identificação de medicamentos biológicos deve ser estabelecido, incluindo “*International Nonproprietary Names*” (INNs) distintivos, e que cada biológico deve ter um rótulo original, que inclua informação sobre substituição e intercambialidade.

A organização também considera que a designação do mesmo nome do produto inovador ao biosimilar causaria confusão aos médicos e pacientes, poderia levar a substituição inadvertida dos produtos e dificultaria a identificação de efeitos adversos (BIO, 2007).

O termo “intercambialidade” não é formalmente definido pela FDA, podendo ser interpretado de várias formas, seja se referindo a produtos que são equivalentes terapêuticos e podem ser substituídos sem supervisão médica, seja para designar produtos similares que não são substitutos, mas, sob supervisão médica, poderiam ser usados para tratar a mesma doença no mesmo paciente (WOODCOCK, 2007).

5.2.4.4 - Extrapolação de dados clínicos

Ambas as propostas de lei analisadas consideram que a condição ou condições de uso propostas para o biosimilar devem ter sido previamente aprovadas para o produto de referência, dependendo-se que o biosimilar não pode ser aprovado para indicações que não foram previamente autorizadas para o produto de referência.

A proposta HR 1548 determina que os estudos para avaliação de imunogenicidade, farmacocinética ou farmacodinâmica devem ser realizados para cada condição de uso para o qual o produto de referência foi aprovado, de forma que não permite a extrapolação de dados..

5.3 - Abordagem dos biosimilares na Europa

5.3.1 – Introdução

Ao contrário do que ocorre nos Estados Unidos, a União Europeia possui legislação específica que regula a aprovação de produtos biosimilares.

A base legal para a aprovação de biosimilares está, em especial, na diretiva 2001/83/EC, conforme modificações introduzidas pelas diretivas 2003/63/EC e 2004/27/EC. A estrutura regulatória inclui diretrizes com orientações gerais e diretrizes complementares, específicas para cada classe de produtos.

5.3.2 - Situação Legislativa na União Europeia

5.3.2.1 - Base legal

As diretivas da Comunidade Europeia 2001/83/EC, 2003/63/EC e 2004/27/EC fornecem a base legal para a aprovação de medicamentos biológicos similares ou biosimilares.

A legislação europeia determina que a decisão final para aprovar ou rejeitar uma droga não cabe a EMEA, que apenas emite uma opinião positiva, mas sim a European Commission (EC) (KALDRE, 2008).

No artigo 10 (4) da Diretiva 2001/83/EC (alterado conforme diretiva 2004/27/EC), é estabelecido que:

“caso um medicamento biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, devido, em especial, às diferenças relacionadas com as matérias-primas ou a diferenças entre os processos de fabrico do medicamento biológico e do medicamento biológico de referência, os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados relacionados com essas condições devem ser apresentados.”

O Anexo I da referida Diretiva estabelece critérios e orientações quanto aos dados adicionais a serem apresentados. O item 4¹³ da parte II (referente aos *dossiers*

¹³ 4. Medicamentos Biológicos Similares

As disposições da subalínea (iii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º podem não ser suficientes no caso dos medicamentos biológicos. Se as informações requeridas no caso dos medicamentos essencialmente similares (genéricos) não permitirem a demonstração da natureza similar dos dois medicamentos biológicos, devem ser fornecidos dados suplementares, nomeadamente o perfil toxicológico e clínico. Caso um medicamento biológico, tal como definido no ponto 3.2 da Parte I do presente anexo, que diga respeito a um medicamento original ao qual foi concedido uma autorização de introdução no mercado na

abreviados de autorização de introdução no mercado) do referido anexo (alterado conforme a diretiva 2003/63/EC), que trata dos medicamentos biológicos similares, determina que se as informações requeridas no caso dos medicamentos essencialmente similares (genéricos) não permitirem a demonstração da natureza similar dos dois medicamentos biológicos, devem ser fornecidos dados suplementares, nomeadamente o perfil toxicológico e clínico. A informação a ser fornecida não deve se limitar aos módulos 1, 2 e 3¹⁴ e aos testes de bioequivalência e biossponibilidade (caso dos genéricos), de forma que o tipo e a quantidade de dados suplementares (ou seja, dados toxicológicos e outros dados não clínicos e clínicos apropriados) serão determinados caso a caso. Ainda, é determinado que, devido à diversidade dos medicamentos biológicos, a necessidade de estudos previstos nos módulos 4 e 5 será decidida pela autoridade competente, atendendo às características específicas de cada medicamento individualmente. Caso o medicamento de referência tenha mais do que uma indicação terapêutica, a eficácia e a segurança do biosimilar devem ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.

A Diretiva 2001/83/EC, conforme alterada, e o artigo 14 (11)¹⁵ do Regulamento (EC) no 726/2004 trazem as regras relativas ao período de exclusividade

Comunidade, seja objeto de um pedido de autorização de introdução no mercado por um requerente independente depois de terminado o período de proteção de dados, deve ser aplicada a abordagem que se segue.

— A informação a fornecer não se deve limitar aos módulos 1, 2 e 3 (dados farmacêuticos, químicos e biológicos), acompanhada por dados de bioequivalência e de biodisponibilidade. Assim, o tipo e a quantidade de dados suplementares (ou seja, dados toxicológicos e outros dados não clínicos e clínicos apropriados) serão determinados caso a caso.

— Devido à diversidade dos medicamentos biológicos, a necessidade de estudos identificados previstos nos módulos 4 e 5 será decidida pela autoridade competente, atendendo às características específicas de cada medicamento individualmente.

Os princípios gerais a aplicar são abordados nas normas orientadoras publicadas pela Agência, tendo em conta as características do medicamento biológico em questão. Caso o medicamento originalmente autorizado tenha mais do que uma indicação, a eficácia e a segurança do medicamento que se evoca como similar devem ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.

¹⁴ Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado devem ser apresentados, conforme o anexo I, em cinco módulos: o módulo 1 fornece à União Europeia dados administrativos específicos; o módulo 2 fornece resumos de qualidade, não clínicos e clínicos, o módulo 3 presta informações químicas, farmacêuticas e biológicas, o módulo 4 apresenta relatórios não clínicos e o módulo 5 apresenta relatórios de estudos clínicos.

¹⁵ “Sem prejuízo da legislação relativa à proteção da propriedade industrial e comercial, os medicamentos para uso humano autorizados em conformidade com as disposições do presente regulamento beneficiam de um período de 8 anos de proteção dos dados e de um período de 10 anos de proteção da comercialização; este último será prorrogado até um máximo de 11 anos se, durante os primeiros oito anos daqueles 10, o titular da autorização de introdução no mercado tiver obtido uma autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas que, durante a avaliação científica anterior à sua autorização, sejam consideradas portadoras de um benefício clínico importante relativamente às terapias existentes.”

do produto de referência¹⁶, durante o qual os requerentes de medicamentos genéricos e biosimilares não podem utilizar dados do *dossier* do produto de referência, obter uma autorização de comercialização ou colocar o produto no mercado. O início do período de exclusividade de dados e de mercado é a data de concessão da primeira autorização de comercialização ao medicamento de referência. Formas farmacêuticas adicionais, novas concentrações, rotas de administração ou apresentações, bem como quaisquer variações, não reiniciam ou prolongam este período.

Pedidos de autorização para biosimilares só podem ser depositados após o período de exclusividade de dados, que é de 8 anos. Os biosimilares autorizados só podem ser introduzidos no mercado após o período de exclusividade de mercado de 10 anos.

O artigo 10(5) da diretiva 2001/83/EC ainda determina que “quando for apresentado um pedido para uma nova indicação de uma substância bem estabelecida, será concedido um período de um ano de exclusividade dos dados, desde que tenham sido realizados ensaios pré-clínicos ou clínicos relativos à nova indicação.”

O artigo 14 (11) do Regulamento (EC) No 726/2004 também menciona que período de proteção de mercado pode ser estendido em um ano no caso de novas indicações terapêuticas, desde que a nova aplicação represente significativos benefícios clínicos em comparação com as terapias existentes e tenha sido aprovada durante os primeiros oito anos a partir da autorização de comercialização inicial. O período total de proteção não pode exceder os 11 anos, de forma que esta provisão só pode ser usada uma vez.

5.3.2.2 - Diretrizes da EMEA

A EMEA/CHMP¹⁷ editou um conjunto de diretrizes para biosimilares que remetem a requisitos gerais, de qualidade, clínicos e pré-clínicos.

Além disso, todas as diretrizes da EMEA relativas à qualidade e segurança (incluindo imunogenicidade) de produtos biológicos se aplicam a todos os biofármacos, incluindo os medicamentos biosimilares (NICK, 2008a).

¹⁶ Definido como o produto medicinal ao qual foi concedida uma autorização de comercialização por um Estado-membro ou pela Comissão Europeia, com base em um dossier completo, ou seja com a apresentação de dados de qualidade, pré-clínicos e clínicos, e ao qual o pedido de autorização de comercialização para um produto medicinal genérico, híbrido ou biológico similar faz referência.

¹⁷ Committee for Medicinal Products for Human Use

A estrutura regulatória consiste em uma diretriz geral (*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substances* – CHMP/437/04), diretrizes em qualidade (CHMP/49348/05) e em estudos clínicos e pré-clínicos (CHMP/42832/05), sendo que esta última remete a anexos específicos para diferentes classes de produtos.

É importante diferenciar os conceitos de equivalência terapêutica e comparabilidade. Equivalência terapêutica é um termo aplicável com relação a equivalentes genéricos, que possuem composição química idêntica ao produto inovador e são bioequivalentes (perfis de farmacocinética similares). No contexto dos biosimilares, a comparabilidade é utilizada para transmitir o conceito de que o biosimilar e o produto de referência não são idênticos, mas possuem eficácia e segurança comparáveis. Estudos estabelecendo comparabilidade terapêutica não garantem equivalência terapêutica (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007).

Diretrizes gerais

As diretrizes exigem testes clínicos e pré-clínicos de biosimilares para demonstrar segurança e eficácia antes da autorização para comercialização, cobrindo uma variedade de questões incluindo a fabricação, medidas de comparabilidade, análises físico-químicas e biológicas e testes clínicos, seguidos de planos de farmacovigilância para monitorar o potencial de imunogenicidade. Além de dados farmacêuticos, químicos e biológicos normalmente exigidos para uma droga genérica, os depósitos de pedidos para biosimilares exigirão dados adicionais clínicos, não-clínicos e toxicológicos. O objetivo será demonstrar que o biosimilar é similar ao produto de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia. Os produtos serão analisados caso a caso, o que reflete a complexidade e diversidade destes (SCHELLEKENS, 2009).

Estas diretrizes ressaltam que sempre devem ser adotadas em conjunto com as demais diretrizes relativas a produtos medicinais biológicos, de forma a garantir o cumprimento de todos os requisitos normalmente exigidos para esta categoria de medicamento. Sempre que necessário, elas fazem referência às demais diretrizes, indicando como encontrá-las e em que situações devem ser aplicadas.

A seguir é apresentada uma análise das principais diretrizes relativas a produtos biosimilares, feita com base no texto disponível no *website* da EMEA.

- **Diretriz CHMP 437/04** (*Guideline on similar biological medicinal products*)

Esta diretriz geral tem por objetivos introduzir o conceito de medicamentos biológicos similares, esboçar os princípios básicos a serem adotados, e fornecer aos depositantes um guia, demonstrando onde encontrar informações científicas nas diversas diretrizes do CHMP, a fim de subsidiar uma reivindicação de similaridade.

Princípios básicos:

Devido à complexidade dos produtos biológicos/biotecnológicos, a abordagem genérica (baseada na demonstração de bioequivalência e nos estudos de biodisponibilidade) não é apropriada, devendo ser aplicado um exercício de comparabilidade. O sucesso da aplicação do conceito de biosimilaridade dependerá da capacidade de se caracterizar o produto e demonstrar sua natureza similar. Parâmetros como estrutura tridimensional e modificações pós-tradução como a glicosilação podem ser significativamente alterados por pequenas mudanças no processo de produção, o que dificulta a caracterização dos biológicos. A segurança e eficácia destes produtos dependerão bastante do monitoramento dos aspectos de qualidade.

A comparabilidade para demonstração de similaridade é mais apropriada para produtos altamente purificados, que podem ser completamente caracterizados. A aplicação da comparabilidade se torna mais complexa em produtos de difícil caracterização, como substâncias extraídas de fontes biológicas e/ou para as quais se tem pouca experiência clínica e regulatória. Além disso, a aplicação da abordagem biosimilar dependerá das técnicas analíticas disponíveis, do processo de produção e da experiência clínica e regulatória.

Em relação aos dados de qualidade, devem ser preenchidos todos os requisitos definidos na diretiva 2001/83/EC, bem como os requisitos técnicos da *European Pharmacopeia* e quaisquer outros adicionais definidos em diretrizes do CHMP ou ICH¹⁸. Os requisitos de demonstração de segurança e eficácia também devem atender a Diretiva 2001/83/EC. Provisões técnicas gerais e específicas para classes de produtos são definidas em diretrizes da EMEA/CHMP. Nos casos em que diretrizes

¹⁸ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

para a classe de produto não está disponível, recomenda-se o aconselhamento com as autoridades regulatórias da União Européia.

Para possibilitar a farmacovigilância os produtos biosimilares devem ser claramente identificados.

Escolha do produto de referência

O produto de referência deve ter sido autorizado na comunidade européia com base em um *dossier* completo e deve ser utilizado durante todo o programa de comparabilidade nos estudos de qualidade, segurança e eficácia, a fim de gerar dados e conclusões coerentes.

A substância ativa deve ser similar em termos moleculares e biológicos. A forma farmacêutica, força e rota de administração devem ser as mesmas do produto de referência; caso contrário, dados adicionais devem ser fornecidos no contexto da comparabilidade. Quaisquer diferenças em relação ao produto de referência deverão ser justificadas por estudos apropriados, caso a caso.

Diretrizes relevantes

A diretriz CHMP 437/04 ressalta que a EMEA desenvolveu diretrizes para produtos biosimilares em relação aos aspectos de qualidade, não-clínicos e clínicos, e que diretrizes específicas para classes de produtos, que serão editadas progressivamente, tratarão dos estudos pré-clínicos e clínicos a serem conduzidos para uma classe de produtos particular.

Adicionalmente, menciona várias diretrizes do CHMP aplicáveis a produtos biológicos/biotecnológicos e que devem ser levadas em consideração durante o desenvolvimento do biosimilar e dos estudos de comparabilidade, como as relativas ao desenvolvimento de produtos biológicos e biotecnológicos, testes de estabilidade, procedimentos de teste, avaliação pré-clínica de produtos biotecnológicos, além das que tratam da comparabilidade de produtos contendo proteínas derivadas de biotecnologia, nos aspectos de qualidade, clínicos e não-clínicos.

Vacinas e alérgenos, devido a sua complexidade e dificuldade de caracterização, serão tratados caso a caso, devendo-se considerar, também, as diretrizes específicas de imunológicos. Outros tipos de produtos medicinais biológicos, tais como os de terapia celular ou gênica, são de natureza complexa e serão considerados futuramente à luz do conhecimento científico e experiência regulatórias obtidas.

- **EMA/CHMP/BWP/49348/2005** (*Guideline on similar biological Medicinal Products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues*)

Esta diretriz tem como base legal a diretiva 2001/83/EC e estabelece os requisitos de qualidade para a demonstração de comparabilidade de biosimilares em relação ao produto de referência. Aplica-se a medicamentos biosimilares contendo peptídeos e proteínas derivadas de DNA recombinante (e seus derivados, tais como conjugados). Esta diretriz enfatiza que um exercício de comparabilidade extensivo será necessário para demonstrar que o produto biológico tem um perfil similar em termos de qualidade, segurança e eficácia em relação ao produto de referência. O depositante do biosimilar pode fazer referência aos dados clínicos e não-clínicos gerados previamente pelo produto de referência, entretanto, mais dados serão normalmente solicitados, conforme as diretrizes. Ressalta-se também que o exercício de comparabilidade é um elemento adicional aos requisitos normais do *dossier* de qualidade e devem ser tratados separadamente ao se apresentar os dados. São adicionalmente feitas considerações relativas a:

Processo de manufatura

O biosimilar, como qualquer outro produto biológico medicinal, é determinado pelo seu processo de manufatura, sendo definido por dois conjuntos de características: as relacionadas à molécula (incluindo impurezas/substâncias relacionadas ao produto) e aquelas relacionadas ao processo (que podem afetar as características moleculares e inclui impurezas relacionadas ao processo). Quando uma modificação é introduzida durante o desenvolvimento, deve-se demonstrar também a comparabilidade deste novo processo, separadamente da demonstração de comparabilidade em relação ao produto de referência.

No desenvolvimento de uma forma de dosagem devem ser conduzidos estudos de formulação, mesmo que os excipientes sejam qualitativamente e quantitativamente os mesmos. Estes estudos, relativos à estabilidade, comparabilidade, e integridade (biológica e físico-química) da substância ativa devem demonstrar a adequação da formulação.

Comparabilidade com o produto de referência

Não se espera que os atributos de qualidade sejam idênticos para o biosimilar e o produto de referência, sendo permitidas pequenas diferenças estruturais, tais como nas modificações pós-traducionais. Quaisquer diferenças entre o biosimilar e o produto de referência devem ser justificadas, considerando as potenciais implicações em relação à segurança e eficácia do produto. Da mesma forma, diferenças nos perfis de impurezas e substâncias relacionadas, que poderão influenciar a quantidade de dados clínicos e não clínicos que serão exigidos para comprovação da segurança e eficácia, deverão ser justificadas e consideradas caso a caso.

A comparabilidade com o produto de referência deve ser feita em relação ao princípio ativo e ao produto medicinal. O produto de referência deve ser autorizado na comunidade e os critérios utilizados para a sua escolha devem ser apresentados. O mesmo produto de referência deve ser utilizado nas três partes do *dossier* (qualidade, segurança e eficácia). A marca, forma farmacêutica, formulação e força do produto de referência devem ser claramente identificadas.

Testes para o princípio ativo devem comprovar que sua estrutura molecular pode ser considerada comparável àquela presente no produto de referência. Deve-se demonstrar também que a substância ativa utilizada nos testes de comparabilidade é representativa daquela presente no produto de referência. Nos casos em que as ferramentas analíticas não sejam capazes de comparar as substâncias ativas presentes no biosimilar e no produto de referência, devem ser utilizadas abordagens adequadas para isolar a substância ativa do produto medicinal de referência a fim de se realizar a análise comparativa.

Cabe ao depositante demonstrar que os métodos analíticos selecionados são capazes de detectar pequenas diferenças em todos os aspectos pertinentes à avaliação de qualidade. Os métodos analíticos utilizados nos estudos de caracterização são parte integral do pacote de dados de qualidade e devem ser validados de acordo com as diretrizes de validação de métodos analíticos existentes, utilizando padrões e materiais de referência.

As impurezas e substâncias relacionadas ao produto devem ser identificadas e comparadas ao produto de referência. Um programa de caracterização físico-química deve incluir a determinação da composição, propriedades físicas, estruturas de ordem primária e superiores da substância ativa e das impurezas relacionadas ao produto, inclusive a determinação da degradação por estudos de estabilidade acelerada e de

stress. Um grau de heterogeneidade inerente ocorre nas proteínas, de forma que o produto pode conter uma mistura de formas modificadas após a tradução, que devem ser investigadas e identificadas.

A comparabilidade deve incluir avaliação das propriedades biológicas de ambos os produtos. Os resultados devem ser expressos em unidades de atividade calibrados em relação a um padrão de referência internacional, conforme a *European Pharmacopoeia*.

O impacto de impurezas relacionadas ao processo (proteínas e DNA do hospedeiro, reagentes, etc) deve ser avaliado por estudos apropriados (que podem incluir estudos clínicos e não-clínicos).

Especificações

A seleção dos testes deve ser específica para o produto e definida conforme diretriz própria sobre o assunto. Cada critério de aceitação deve ser estabelecido e justificado.

- **EMA/CHMP/BMWP/42832/2005** (*Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*)

Esta diretriz estabelece os requisitos clínicos e não-clínicos para a comparabilidade de um produto biosimilar em relação ao produto de referência. Anexos específicos para determinadas classes de produtos suplementam esta diretriz quando necessário.

Deve-se demonstrar eficácia e segurança clínicas comparáveis em relação ao produto de referência. Se o produto de referência tem mais de uma indicação, a eficácia e segurança do biosimilar têm que ser demonstradas separadamente para cada uma das indicações reivindicadas. Em certos casos, geralmente quando o mesmo mecanismo de ação ou o mesmo receptor está envolvido em todas as indicações, pode ser possível extrapolar a similaridade terapêutica demonstrada em uma indicação para outras indicações do produto de referência. São adicionalmente feitas considerações relativas a:

Dados não-clínicos

Antes do desenvolvimento clínico, devem ser realizados estudos não-clínicos, de natureza comparativa para detectar diferenças na resposta terapêutica entre o biosimilar e o produto de referência. Resultados dos estudos de caracterização biológica e físico-química devem ser revisados do ponto de vista do impacto potencial na segurança e eficácia. A abordagem deve ser adaptada ao produto específico, atuando caso a caso.

Devem ser realizados estudos *in vitro*, tais como estudos de ligação ao receptor e ensaios de base celular. Estudos *in vivo* em modelos animais devem ser realizados em espécies relevantes, com monitoramento de parâmetros tais como efeito/atividade farmacodinâmica e toxicidade não-clínica.

Estudos clínicos

Os estudos clínicos necessários dependerão do conhecimento existente sobre o produto e das indicações reivindicadas. O exercício de comparabilidade clínica inicia-se com os estudos de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD), seguidos de ensaios de eficácia e segurança clínicas, ou, em certos casos, estudos de farmacodinâmica/farmacocinética (PK/PD) para demonstração de comparabilidade clínica.

Estudos de farmacocinética são essenciais. Diferenças nas características de eliminação entre os produtos devem ser exploradas. O modelo *crossover* não é apropriado para proteínas terapêuticas com meia vida longa, como anticorpos terapêuticos e proteínas peguiladas, ou para proteínas com alta tendência a provocar a formação de anticorpos.

Os critérios utilizados em estudos de comparabilidade clínica padrão desenvolvidos para drogas químicas administradas oralmente podem não ser apropriados e os limites de comparabilidade clínica devem ser definidos e justificados antes da condução do estudo.

Estudos de farmacodinâmica:

Os efeitos farmacodinâmicos dos produtos devem ser comparados em uma população que permita a melhor observação das possíveis diferenças. Estudos combinados de PK e PD podem fornecer informação útil sobre a relação entre exposição e efeito. A dose selecionada deve estar na parte íngreme da curva de dose resposta.

Estudos de farmacodinâmica/farmacocinética (PK/PD) confirmatórios:

Em certos casos, estudos comparativos de PK/PD entre o biosimilar e o produto de referência podem ser suficientes para demonstrar comparabilidade clínica, desde que sejam atendidas condições tais como: a farmacocinética do produto de referência deve estar bem caracterizada; há suficiente conhecimento sobre as propriedades farmacodinâmicas do produto de referência, incluindo ligação a seu receptor alvo e atividade intrínseca; a relação entre dose/exposição e resposta/eficácia do produto de referência (a curva concentração-resposta) é suficientemente caracterizada; etc.

Requisitos de segurança clínica e farmacovigilância:

Mesmo com uma eficácia comparável, o biosimilar pode exibir uma diferença no perfil de segurança de forma que dados de segurança devem ser obtidos a partir de um número de pacientes suficiente para relatar o efeito adverso do biosimilar e do produto de referência. Deve-se comparar o tipo, severidade e frequência das reações adversas. A segurança clínica do biosimilar deve ser monitorada de forma contínua durante a fase pós-aprovação incluindo avaliação de risco-benefício continuada. O depositante deve, no *dossier* de depósito para o produto, incluir uma descrição de possíveis questões de segurança que podem resultar de um processo de manufatura diferente em relação ao produto inovador. Deve apresentar também um programa de gerenciamento de riscos e um plano de farmacovigilância, levando em consideração os riscos identificados durante o desenvolvimento do produto, os riscos potenciais e o monitoramento de segurança do produto de referência.

Imunogenicidade

O potencial imunogênico é influenciado por muitos fatores, como natureza da substância ativa, impurezas relacionadas ao produto e processo, excipientes, estabilidade do produto, rota de administração, regime de dosagem e população alvo. Fatores relacionados ao paciente podem ter origem genética ou ser adquiridos. Os dados devem ser coletados de um número suficiente de pacientes para caracterizar a variabilidade na resposta de anticorpo.

Uma resposta imune ao produto pode ter impacto significativo em sua eficácia e segurança clínica. A imunogenicidade de um produto biosimilar deve ser sempre investigada. Em geral, uma resposta imune em humanos não pode ser prevista em modelos animais. A avaliação de imunogenicidade requer uma estratégia para testagem de anticorpos, caracterização da resposta imune, bem como avaliação da

correlação entre anticorpos e farmacocinética ou farmacodinâmica, relevante para segurança e eficácia clínica em todos os aspectos. É importante considerar o risco de imunogenicidade em diferentes indicações terapêuticas separadamente. Os ensaios devem ter especificidade e sensibilidade adequadas. Os testes de *screening* devem ser validados e sensíveis o suficiente para detectar anticorpos em baixas concentrações e de baixa afinidade. Um ensaio para anticorpos neutralizantes deve estar disponível para caracterização posterior dos anticorpos detectados pelos testes de *screening*. A periodicidade da testagem dos anticorpos deve ser justificada.

Tendo em vista a imprevisibilidade da incidência de imunogenicidade, resultados de longo prazo de monitoramento de anticorpos em intervalos predeterminados serão exigidos. No caso de administração crônica, dados referentes ao período de um ano serão necessários pré-licenciamento.

Se uma resposta imune diferente é observada em comparação com o produto de referência, análise posterior para caracterização dos anticorpos e suas implicações na segurança clínica, eficácia e parâmetros farmacocinéticos é necessária. O teste de anticorpos deve ser parte de todos os protocolos de ensaios clínicos. O depositante deve considerar o papel da imunogenicidade em certos eventos, tal como hipersensibilidade, reações de infusão, autoimunidade e perda de eficácia. Deve-se estimular o relato de eventos adversos, incluindo os relacionados à perda de eficácia.

Além destas três diretrizes principais, o documento “*Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*” (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006) é relevante por tratar da avaliação de imunogenicidade. Ele fornece um panorama amplo das questões de imunogenicidade que as empresas de biofármacos devem considerar para a aprovação de um biosimilar ou quando uma alteração de processo ocorre. A diretriz discute fatores que podem influenciar a imunogenicidade e suas potenciais conseqüências; o desenvolvimento, planejamento e interpretação de ensaios clínicos e não clínicos para avaliar o potencial de imunogenicidade de um produto e sua comparabilidade com outros produtos, e a implantação de um plano de gerenciamento de riscos. Muitos dos conceitos discutidos na diretriz provavelmente necessitarão ser adaptados caso a caso (SCHELLEKENS, 2009).

Diretrizes específicas para classes de produtos

A diretriz referente a estudos clínicos e pré-clínicos (CHMP/42832/05) remete a anexos específicos para diferentes classes de produtos, tal como somatropina (CHMP/94528/05), insulina (CHMP/32775/05), Epoetina (CHMP/94526/05) e G-CSF (CHMP/31329/05). Há também diretrizes rascunho para LMW heparina e IFN-alfa ainda não finalizadas. Estas diretrizes demonstram a visão da EMEA/CHMP a respeito da aplicação das diretrizes principais na demonstração de comparabilidade de dois produtos contendo um dado princípio ativo.

As diretrizes específicas para classes de produtos são mais detalhadas, porém sem indicação de margens de equivalência aceitáveis. A aprovação permanece do tipo caso a caso. Estes documentos trazem requisitos para dados clínicos e não-clínicos, descrevendo o tamanho dos ensaios necessários e a melhor indicação para demonstrar equivalência para cada produto, em comparação com um produto de referência (SCHELLEKENS, 2009). Os depositantes são recomendados a buscar orientação da EMEA antes e durante os testes de comparabilidade.

A diretriz referente a eritropoetinas (EPO) recombinantes entrou em vigor em julho de 2006. Estabelece os requisitos clínicos e não-clínicos para produtos medicinais contendo este princípio ativo e que reivindiquem similaridade a outro produto já comercializado. Verifica-se que os requisitos regulatórios são mais rígidos para EPO do que para outras proteínas recombinantes, refletindo sua maior complexidade molecular e história clínica (casos de PRCA¹⁹ mediada por anticorpos). Para se demonstrar eficiência terapêutica em relação ao produto de referência devem ser realizados pelo menos dois ensaios clínicos em grupos paralelos e randomizados. A equivalência terapêutica deve ser demonstrada para pacientes com doença crônica dos rins tanto em pré-diálise quando em hemodiálise, e para as rotas de administração intravenosa e subcutânea. Testes clínicos devem envolver pelo menos 300 pacientes, e pelo menos 12 meses de dados de imunogenicidade devem ser fornecidos. (SCHELLEKENS, 2009). Um plano de farmacovigilância rigoroso é necessário, e atenção especial deve ser dada a possibilidade de PRCA (WIECEK; MIKHAIL, 2006).

Adicionalmente as diretrizes da EMEA também permitem a extrapolação de dados de segurança e eficácia de pacientes com anemia renal para outras indicações, se

¹⁹ *Pure red cell aplasia*

a extrapolação puder ser apropriadamente justificada (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007).

No caso da insulina, ênfase especial é dada na natureza comparativa dos estudos. As propriedades de farmacocinética devem ser avaliadas em um estudo *crossover* de dose única utilizando administração subcutânea. Uma vez que a equivalência pode ser concluída a partir de dados de farmacocinética e farmacodinâmica, não há antecipadamente necessidade de estudos de eficácia clínica. Entretanto, questões de imunogenicidade só podem ser esclarecidas por um estudo clínico com uma fase comparativa de pelo menos seis meses, seguido de procedimentos de farmacovigilância (WIECEK; MIKHAIL, 2006).

No anexo relativo ao hormônio do crescimento, além de referências a bioensaios específicos e marcadores de farmacodinâmica, a diferença principal em relação ao da insulina, é que a eficácia terapêutica equivalente entre o biosimilar e o produto de referência deve ser demonstrada em pelo menos um teste clínico confirmatório, randomizado, de grupo paralelo. Crianças ainda não tratadas e que apresentam deficiência de hormônio do crescimento são a população-alvo recomendada (WIECEK; MIKHAIL, 2006).

No caso dos G-CSFs biosimilares as diretrizes determinam que o modelo clínico para a demonstração de comparabilidade dos biosimilares em relação ao produto de referência neste caso é a profilaxia de neutropenia severa induzida por quimioterapia citotóxica. As diretrizes permitem a extrapolação dos resultados para as outras indicações do produto de referência se o mecanismo de ação é o mesmo apesar de nenhum critério específico ser recomendado (MELLSTEDT; NIEDERWIESER; LUDWIG, 2007).

5.3.3 - Biosimilares aprovados na Europa

A Tabela 3 lista os biosimilares já aprovados no âmbito da União Européia, com as respectivas empresas e data de aprovação.

Tabela 3 – Biosimilares aprovados na Europa

Produto	Empresa	Data
Omnitrope (hormônio do crescimento humano) INN: somatropina	Sandoz	12/04/2006
Valtropin (hormônio do crescimento humano) INN: somatropina	Biopartners	24/04/ 2006
Binocrit (eritropoietina) INN: epoetina alfa	Sandoz	30/08/2007
Epoietin alfa hexal (eritropoietina) INN: epoetina alfa	Hexal Biotech	30/08/2007
Abseamed (eritropoietina) INN: epoetina alfa	Medice Arzneimittel	30/08/2007
Silapo (eritropoietina) INN: epoetina zeta	Stada Arzneimittel	18/10/2007
Retacrit (eritropoietina) INN: epoetina alfa	Hospira	18/10/2007
Ratiograstim (G-CFS)	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Biograstim (G-CFS)	CT Arzneimittel GmbH	15/09/2008
Tevagrastim (G-CFS)	Teva Generics GmbH	15/09/2008

Fontes: JOSHI (2008); KING (2008)

A seguir são apresentadas breves considerações a respeito de cada um destes produtos.

Omnitrope

Omnitrope é um biosimilar do Genotropin (Pfizer). Como o Genotropin, o Omnitrope é uma forma recombinante de somatropina humana (hormônio do crescimento) produzida por tecnologia do DNA recombinante em *E. coli*. A comparabilidade do Omnitrope com o Genotropin foi demonstrada em um ensaio randomizado controlado em 89 crianças com deficiência de hormônio do crescimento, com um estudo de segurança adicional realizado em 51 crianças (SCHELLEKENS, 2009).

A primeira tentativa de aprovação do Omnitrope na Europa foi em 2001. Em junho de 2003 o CHMP emitiu uma posição positiva, que não foi aceita pela Comissão Européia, que considerou que a CHMP/EMEA aceitou inadequadamente o depósito da Sandoz como um depósito bibliográfico baseado no uso bem estabelecido do medicamento, enquanto ao mesmo tempo aceitou/exigiu a realização de estudos de comparabilidade. Em 01/04/04 foi feito novo requerimento para o biosimilar, já sob uma nova estrutura regulatória. Em 26/01/06 o CHMP emitiu uma posição positiva e em 12/04/06 o produto obteve a aprovação da Comissão Européia (ROOX, 2006).

Durante o desenvolvimento do Omnitrope, emergiu uma questão de imunogenicidade (até 60% dos pacientes participantes dos dois estudos clínicos desenvolveram anticorpos anti-hormônio do crescimento), cuja causa foi ligada a um excesso contaminação com proteínas da célula hospedeira, o que foi resolvido pelo fabricante com etapas adicionais de purificação (SCHELLEKENS, 2009).

Valtropin

É a versão biosimilar do Humatrope (BioPartner). Demonstrou possuir eficácia e segurança similares ao produto de referência em um teste controlado randomizado de 12 meses envolvendo 149 crianças com deficiência do hormônio do crescimento. O Humatrope é sintetizado em *E. coli* e o Valtropin é sintetizado na levedura *Saccharomyce cerevisiae* (SCHELLEKENS, 2009).

Abseamed, Binocrit e Epoetin alfa HEXAL

São epoetinas alfa biosimilares do produto Eprex, todas produzidas pelo Rentschler Biotechnologie GmbH mas comercializadas por três empresas diferentes. Exercícios de comparabilidade demonstraram que apesar da substância ativa dos biosimilares ser representativa da substância ativa isolada do Eprex, por cromatografia de imunoafinidade, havia uma diferença nos níveis de glicosilação. Os biosimilares continham níveis mais altos de estruturas do tipo manose, mas esta diferença não foi considerada clinicamente significativa. A segurança e eficácia destas três epoetinas biosimilares foi demonstrada em um teste controlado randomizado envolvendo 479 pacientes em hemodiálise e com anemia renal. Apesar das diretrizes recomendarem dois testes randomizados em nefrologia, as epoetinas alfa biosimilares foram aprovadas com base em um único teste. Além da indicação para anemia renal, as epoetinas alfa biosimilares foram aprovadas para pacientes com câncer e pacientes se preparando para

cirurgia (para transfusões de sangue autólogas) através de extrapolação de dados, sem um *dossier* completo de dados clínicos para a indicação (SCHELLEKENS, 2009).

Retacrit e Silapo

São duas versões biosimilares adicionais do Eprex, fabricadas pela Norbitec GmbH. Apesar deste fabricante de biosimilar também ter utilizado o Eprex como referência, o INN para estes produtos é epoetina zeta e não epoetina alfa, porque foram detectadas diferenças no perfil de glicosilação e um diferente perfil de imunogenicidade foi observado em cães. A comparabilidade da epoetina zeta em relação ao Eprex foi demonstrada em dois ensaios clínicos randomizados, um estudo de fase de correção e um estudo de fase de manutenção envolvendo 922 pacientes em hemodiálise com anemia renal. Como a epoetina alfa biosimilar, a epoetina zeta foi aprovada para indicações na anemia renal, anemia induzida por quimioterapia, e para pré-doação de sangue antes de cirurgia para transfusão autóloga. Devido ao seu INN único, a epoetina zeta é mais facilmente distinguível das outras epoetinas (SCHELLEKENS, 2009).

Ratiograstim e Filgrastim ratiopharm (Ratiopharm GmbH), Biograstim (CT Arzneimittel GmbH) e Tevagrastim (Teva Generics GmbH)

Estes biosimilares se mostraram similares ao produto de referência Neupogen, indicado principalmente para neutropenia induzida por quimioterapia.

Um teste clínico que reuniu cerca de 900 pacientes serviu de base para a aprovação do Ratiograstim. Estudos em 190 voluntários saudáveis demonstraram que os perfis de farmacodinâmica e farmacocinética do Ratiograstim eram comparáveis após administração subcutânea e intravenosa em relação ao produto de referência Neupogen (Amgen) (GREENER, 2008).

Outro estudo envolveu 348 pacientes com câncer de mama de alto risco estágio II, estágio III ou IV, que receberam docetaxel e doxorubicina. Os pacientes receberam Ratiograstim, Neupogen ou placebo. Pacientes no placebo mudaram para Ratiograstim após um ciclo. A duração média de neutropenia severa no primeiro ciclo foi 1.1, 1.1 e 3.9 dias com Ratiograstim, Neupogen e placebo respectivamente. A neutropenia variou de 0 to 5 dias com Ratiograstim e Neupogen, e 0 a 9 dias com placebo. A incidência de neutropenia febril em todos os ciclos foi menor com Ratiograstim (20.7%) e Neupogen (22.1%) do que com placebo (41.7%) (GREENER, 2008).

Ensaios envolvendo 240 pacientes com câncer de pulmão e 92 pessoas com linfoma não-Hodgkin confirmaram que Neupogen and Ratiograstim tinham segurança e eficácia equivalente (GREENER, 2008).

A EMEA também contabiliza alguns casos de pedidos de biosimilares que não obtiveram parecer positivo. Estes incluem:

Insulinas da Marvel

A Marvel Life Sciences Ltd. apresentou a EMEA os resultados de estudos realizados em 24 voluntários saudáveis, nos quais eram monitorados os efeitos das insulinas Marvel nos níveis de açúcar no sangue, comparados com a insulina humana de referência. Também apresentou os resultados de um estudo principal em 526 pacientes com diabetes *mellitus*, que receberam a insulina Marvel ou a insulina de referência por até 12 meses. Após a análise dos dados apresentados, a EMEA opinou que as insulinas Marvel e as insulinas humanas de referência não eram comparáveis, levantando objeções quanto a aspectos de qualidade, aspectos não-clínicos e clínicos. A EMEA considerou que: os dados sobre o desenvolvimento do produto, sua manufatura e controle eram escassos; não se comprovou a biosmimularidade do produto final em relação ao produto de referência em termos de formulação, especificações e estabilidade; dados de validação, de substâncias/impurezas relacionadas ao produto, estabilidade, etc, estavam incompletos. Não havia uma comparação farmacocinética adequada, o estudo de farmacodinâmica não demonstrou efeito de diminuição de glicose do sangue equivalente aquele do produto de referência, além da imunogenicidade não ter sido apropriadamente avaliada (JOSHI, 2008).

Alpheon

Alpheon, versão biosimilar do Roferon-A (interferon alfa-2a), foi rejeitada em junho de 2006. O fabricante do Alpheon apresentou dados não-clínicos (estrutura protéica, composição e pureza) e conduziu um ensaio randomizado controlado em 455 pacientes com hepatite C para demonstrar a segurança e eficácia comparável entre o biosimilar e o produto de referência. As razões para a rejeição incluíram diferenças clínicas e de qualidade entre os produtos, dados inadequados de estabilidade da substância ativa, validação inadequada do processo e validação insuficiente do teste de imunogenicidade (SCHELLEKENS, 2009).

5.3.4 – Posicionamento em face às principais questões relativas ao uso clínico de biosimilares

5.3.4.1 - Segurança

As diretrizes da EMEA reconhecem a importância da segurança do paciente e a necessidade de minimizar os riscos, exigindo testes clínicos na aprovação de produtos biosimilares. Reconhece também a grande variedade em termos de complexidade dos biofármacos, estabelecendo diretrizes específicas para cada classe de produtos.

A EMEA reconhece que podem ter diferenças em segurança e eficácia entre produtos similares. A EMEA utiliza uma abordagem de avaliação caso a caso, e afirma que “quaisquer diferenças entre o produto biológico similar e o produto de referência terão que ser justificadas por estudos apropriados, caso a caso”.

A EMEA considera que um produto biosimilar pode ter um perfil de segurança diferente, mesmo que a eficácia seja comparável.

5.3.4.2 - Farmacovigilância

A EMEA reconhece o potencial para um biosimilar exibir problemas de imunogenicidade que não foram detectados nos ensaios clínicos e não ocorrem com o produto inovador de referência, e requer que os biosimilares passem por um monitoramento pós-comercialização, tal como exigido para os biofármacos inovadores

As diretrizes da EMEA também requerem testes de imunogenicidade e programas de farmacovigilância para monitorar a eficácia e segurança do biosimilar pós-aprovação.

Avaliação de imunogenicidade deve ser realizada especialmente nos casos em que se propõe administração repetida (WIECEK; MIKHAIL, 2006).

5.3.4.3 - Substituição automática, denominação e rotulagem

Não há provisões que tratam diretamente da questão da denominação e rotulagem dos biosimilares. A diretriz CHMP 43704 indica que, para possibilitar a farmacovigilância, o biosimilar deve estar “claramente identificado”.

Também não há uma determinação específica que trate da intercambialidade ou da substituição automática relativa ao biosimilar e seu produto de referência. Porém, o próprio conceito de biosimilar o diferencia do genérico e deixa claro que podem existir diferenças relacionadas com as matérias-primas ou no processo de fabricação do medicamento biológico e do medicamento biológico de referência, de forma que não se tratam de produtos idênticos.

A lei francesa de biosimilares proíbe a substituição automática de um medicamento biológico por outro (NOWICKI, 2007).

5.3.4.4 - Extrapolação de dados clínicos

A princípio, a legislação europeia determina que caso o medicamento originalmente autorizado tenha mais do que uma indicação, a eficácia e a segurança do biosimilar devem ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas. Esta posição é confirmada pelas diretrizes, porém elas permitem que, com justificativa apropriada, seja feita a extrapolação de dados de uma indicação terapêutica para outra, permitindo o uso de um biosimilar em indicações para as quais ele não foi formalmente estudado.

5.5 – Quadro Comparativo: Estados Unidos e Europa

A seguir é apresentada uma tabela comparando as provisões contidas nos projetos de lei em tramitação nos EUA e a legislação já aprovada na Europa:

Tabela 4 – Comparação entre os projetos de lei HR 1427, HR 1548 e a legislação europeia

	Projetos de Lei em tramitação nos Estados Unidos		Legislação europeia
	HR 1427	HR 1548	
Definição de biosimilar	Ausência de diferenças clinicamente significativas entre o biosimilar e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência, se o tratamento se iniciasse com o produto biológico em vez de com o produto de referência.	Não define.	Não há uma definição formal. Refere-se ao novo produto medicinal biológico que reivindique ser “similar” a um produto medicinal de referência autorizado na Comunidade Europeia com base em um <i>dossier</i> completo. Estudos comparativos são necessários para comprovar a natureza biosimilar, em termos de segurança, qualidade e eficácia.
Requisitos de biosimilaridade	<p>O biosimilar e o produto de referência devem possuir características estruturais altamente similares, sendo permitidas pequenas diferenças no perfil de heterogeneidade, impurezas ou padrão de degradação.</p> <p>Demonstração de biosimilaridade: ensaios químicos, físicos e biológicos e outros estudos não-clínicos, bem como estudos clínicos suficientes para confirmar segurança, potência e pureza.</p> <p>Mesmo mecanismo de ação que o produto de referência (caso seja conhecido).</p>	<p>Estudos analíticos devem demonstrar que o produto é altamente similar ao produto de referência, sendo permitidas pequenas diferenças nos componentes clinicamente inativos.</p> <p>Apresentação de estudos animais, incluindo a avaliação de toxicidade.</p> <p>Um ou mais estudos clínicos (para avaliação da imunogenicidade, farmacocinética ou farmacodinâmica) para demonstrar segurança, pureza e potência, para cada condição de uso para o qual o produto de referência foi aprovado.</p> <p>Mesmo mecanismo de ação (caso seja conhecido).</p> <p>As condições ou condições de uso</p>	<p>Devem ser fornecidos dados suplementares em relação aos requisitos para medicamentos genéricos, nomeadamente o perfil toxicológico e clínico.</p> <p>A informação a ser fornecida não se deve se limitar aos dados farmacêuticos, químicos e biológicos, acompanhada por dados de bioequivalência e de biodisponibilidade. O tipo e a quantidade de dados suplementares (ou seja, dados toxicológicos e outros dados não clínicos e clínicos apropriados) serão determinados caso a caso.</p> <p>Devido à diversidade dos medicamentos biológicos, a necessidade de estudos clínicos e não-clínicos será decidida pela autoridade competente, atendendo às características específicas de cada</p>

	<p>A condição de uso prescrita para o biosimilar deve ter sido previamente aprovada para o produto de referência.</p> <p>A rota de administração, a forma de dosagem e a força do produto devem ser as mesmas.</p> <p>A instalação na qual o produto é fabricado, processado, embalado ou manipulado deve atender aos padrões determinados para garantir que o produto continue a ser seguro, puro e potente.</p> <p>Os ingredientes inativos do produto devem ser seguros sob as condições de uso prescritas.</p>	<p>propostas devem ter sido previamente aprovadas para o produto de referência.</p> <p>A rota de administração, forma de dosagem e a força devem ser as mesmas.</p> <p>As instalações em que o produto é fabricado, embalado e manuseado devem atender a padrões que garantam que o mesmo continuará puro, seguro e eficaz.</p> <p>A FDA poderá renunciar a apresentação de certos estudos analíticos, animais ou clínicos, caso considere que é desnecessário, exceto no caso de estudos de imunogenicidade, quando esta renúncia só é permitida mediante a publicação de diretriz que justifique esta decisão em detalhes.</p> <p>O produto não poderá ser avaliado em relação a mais de um produto de referência. O pedido será avaliado pela divisão da FDA responsável pela aprovação do produto de referência.</p>	<p>medicamento individualmente.</p> <p>Os princípios gerais são abordados nas normas orientadoras publicadas pela Agência, tendo em conta as características do medicamento biológico em questão.</p> <p>Caso o medicamento originalmente autorizado tenha mais do que uma indicação, a eficácia e a segurança do medicamento que se evoca como similar devem ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.</p> <p>Diretrizes específicas tratam dos requisitos de qualidade e clínicos/não-clínicos.</p>
Denominação	<p>Será designado para o biosimilar o mesmo nome oficial designado para o produto de referência, não se aplicando esta disposição aos produtos aprovados que guardam diferenças em relação ao produto</p>	<p>A rotulagem e embalagem de cada produto biosimilar deverá ter um nome que identifique o produto de forma única e o distinga do produto de referência e de qualquer outro produto biológico licenciado após avaliação em</p>	<p>Não tem provisões específicas, mas determina que o biosimilar deverá ser “claramente identificado”, a fim de possibilitar a farmacovigilância.</p>

	de referência, em termos de suas características, inclusive segurança, potência e pureza.	relação a tal produto de referência.	
Diretrizes	<p>Dentro de dois anos após a data de promulgação desta lei, deverão ser estabelecidos os requisitos para revisão, aprovação, suspensão e revogação de pedidos abreviados de produtos biológicos. A ausência de regulamentos escritos não poderá ser utilizada como justificativa para deixar de agir em relação a um pedido de biosimilar.</p> <p>Dentro de dois anos após a promulgação da lei, deverão ser publicadas diretrizes relativas aos padrões e requisitos para intercambialidade. Pode-se fazer determinações de intercambialidade antes de publicar esta diretriz.</p>	<p>Deverá ser publicada uma proposta de diretriz, que será submetida a comentários do público, antes de ser editada sua versão final. Tais comentários deverão ser respondidos. A autoridade reguladora deverá estabelecer um procedimento para o público informar quais são as prioridades para a elaboração de diretrizes.</p> <p>Pode-se determinar, através de diretriz, que um produto ou classe de produtos (não incluindo proteínas recombinantes) não poderão ser licenciados como biosimilar, por questões científicas ou de inexperiência. Uma diretriz subsequente poderá reverter tal determinação.</p> <p>Caso qualquer pessoa solicite por petição a edição de uma diretriz para uma classe de produtos a qual pertença um produto de referência licenciado há mais de sete anos, tal diretriz deverá ser publicada em até dois anos.</p> <p>Um pedido para biosimilar poderá ser rejeitado até que se inicie um procedimento para edição de uma</p>	<p>A lei indica que os princípios gerais a serem aplicados são abordados nas normas orientadoras publicadas pela Agência, tendo em conta as características do medicamento biológico em questão.</p> <p>A EMEA já editou diretrizes específicas para produtos biosimilares. A estrutura regulatória é composta de diretrizes gerais relativas aos princípios básicos, qualidade e aspectos clínicos e não clínicos. Existem também diretrizes específicas para classes de produtos, algumas já em efeito e em processo de elaboração.</p>

		<p>diretriz para aquela determinada classe de produto.</p> <p>Um pedido de biosimilar poderá não ser aprovado até que se tenha completado o procedimento de edição de uma diretriz para aquela classe de produto.</p> <p>Diretrizes específicas de produto devem incluir os critérios de biosimilaridade, de intercambialidade e os critérios que serão utilizados para avaliação de imunogenicidade.</p>	
Intercambialidade	<p>O produto poderá ser considerado intercambiável com o produto de referência.</p> <p>Com uma determinação de intercambialidade, a autoridade deverá, a pedido do depositante, permitir que o rótulo do produto intercambiável inclua uma declaração de que o produto é intercambiável com o produto de referência para as condições de uso prescritas no rótulo para o qual a intercambialidade foi estabelecida.</p>	<p>A autoridade determinará que o produto é intercambiável se:</p> <p>for demonstrado que: o produto é biosimilar ao produto de referência e a qualquer outro produto biológico considerado intercambiável com o produto de referência;</p> <p>produzir os mesmos resultados clínicos que o produto de referência em um dado paciente para cada condição de uso prescrita;</p> <p>no caso do produto biológico que é administrado mais de uma vez, o risco de alternar seu uso com o produto de referência (em termos de segurança, eficácia e potência) não é maior que o risco de uso exclusivo do produto de referência.</p>	<p>Não tem provisões específicas que tratam da intercambialidade.</p>

		<p>Não se poderá determinar que um produto é intercambiável a menos que haja uma diretriz que estabeleça a viabilidade de tal determinação para aquela classe de produtos e os dados que serão exigidos para este propósito.</p>	
<p>Períodos de exclusividade para o produto inovador</p>	<p>O período de exclusividade de mercado varia de 3 anos (pedidos suplementares, que representem significativo avanço terapêutico para uma nova indicação ou subpopulação) a 5 anos (para produtos não previamente aprovados, ou seja, novas moléculas), podendo ser estendido por até 6 meses, no caso de apresentação de suplemento que forneça avanço terapêutico significativo.</p>	<p>A aprovação de um biosimilar não será tornada efetiva até 12 anos após a data na qual o produto de referência foi primeiro licenciado.</p> <p>Um pedido de biosimilar não será depositado até a data de início de procedimentos para a edição de diretrizes em relação aquela classe de produtos; ou até quatro anos após a data na qual o produto de referência foi primeiramente licenciado.</p> <p>Se durante o período de 8 anos após o licenciamento do produto de referência, for aprovado um suplemento para uma nova indicação, que represente melhoria significativa comparada aos produtos comercializados, a aprovação de um biosimilar não poderá se dar antes do prazo de 14 anos após a data do primeiro licenciamento do produto de referência.</p> <p>Se antes ou após o licenciamento do produto de referência, for determinado</p>	<p>Pedidos de biosimilares só podem ser depositados após o período de exclusividade de dados, que é de 8 anos. Os biosimilares autorizados só podem ser introduzidos no mercado após o período de exclusividade de mercado de 10 anos.</p> <p>Quando for apresentado um pedido para uma nova indicação de uma substância bem estabelecida, será concedido um período de um ano de exclusividade dos dados, desde que: tenham sido realizados ensaios pré-clínicos ou clínicos relativos à nova indicação; a nova aplicação represente significativos benefícios clínicos em comparação com as terapias existentes; e tenha sido aprovada durante os primeiros oito anos a partir da autorização de comercialização inicial. O período total de proteção não pode exceder os 11 anos, de forma que esta provisão só pode ser usada uma vez.</p> <p>O início do período de exclusividade de dados e de mercado é a data de concessão</p>

		que o uso daquele produto na população pediátrica trará benefícios à saúde, sendo aceitos estudos para este fim, o período de exclusividade (de 12 ou 14 anos) será estendido em seis meses, com exceção se esta determinação for feita após os nove meses anteriores a expiração de tal período.	da primeira autorização de comercialização ao medicamento de referência. Formas farmacêuticas adicionais, novas concentrações, rotas de administração ou apresentações, bem como quaisquer variações, não reiniciam ou prolongam este período.
Períodos de exclusividade para o biosimilar	Confere período de exclusividade de 180 dias, a partir da primeira comercialização, para o primeiro produto considerado intercambiável em relação ao produto de referência.	Confere exclusividade de 24 meses para o primeiro produto considerado intercambiável, contados a partir da primeira comercialização do biosimilar ou da data em que foi considerado intercambiável. Neste período, um segundo produto biológico não poderá ser considerado intercambiável em relação ao mesmo produto de referência.	Não prevê períodos de exclusividade para o biosimilar.

6 - Conclusão

A União Européia e a EMEA são pioneiras na formação dos procedimentos regulatórios para biosimilares, enquanto nos Estados Unidos ainda se trabalha na construção de uma base legal que confira a FDA autoridade para estabelecer diretrizes.

As diretrizes gerais da EMEA não respondem a todos os questionamentos que podem surgir sobre os biosimilares. Cada estado-membro da União Européia deve estabelecer sua legislação, transpondo as diretivas da União Européia para nível nacional.

O país líder é a França, onde três associações de profissionais de medicina renal (French Society of Nephrology, French Society of Paediatric Nephrology e French-speaking Society of Dialysis) publicaram uma declaração em 2006 se posicionando sobre o uso de biosimilares. Logo após, o parlamento francês, em 06 de fevereiro de 2007, adotou a primeira legislação tratando de biosimilares. A lei francesa de biosimilares determina claramente que estes produtos não podem ser classificados como genéricos e proíbe a substituição automática de um medicamento biológico por outro (NOWICKI, 2007).

Resta claro que um procedimento regulatório para os biosimilares será distinto do existente para as drogas genéricas. A tendência é de se buscar diretrizes específicas para categorias de produtos. E apesar das diretrizes, o tratamento de cada produto ainda tende a ser caso a caso, sendo competência da autoridade reguladora avaliar a extensão de dados necessários bem como a adequação dos estudos, e principalmente decidir a respeito de intercambialidade.

A partir da análise das leis e diretrizes européias, bem como das propostas de lei americanas, depreende-se que, em geral, os requisitos de biosimilaridade exigem propriedades estruturais similares, mediante caracterização físico-química e biológica, bem como testes clínicos e pré-clínicos adequados. Um ponto observado é a existência de períodos de exclusividade de dados e de mercado, cuja existência é justificada pela necessidade de se promover a inovação.

A visão geral é a de que os biosimilares, como qualquer biofármaco, são moléculas complexas e não podem ser tratados como genéricos convencionais. Esta complexidade é variável, existindo moléculas mais simples e outras mais complexas.

Apesar da variedade de ensaios disponíveis, eles podem não ser adequados para se prever, com precisão, a segurança e eficácia do biosimilar.

A demonstração de biosimilaridade se mostra muito mais complexa e trabalhosa do que a demonstração de bioequivalência típica dos medicamentos genéricos. São necessárias técnicas analíticas mais especializadas e sensíveis, bem como a condução de testes animais e testes clínicos para demonstração de eficácia e segurança. Além disso, o nível de dados clínicos necessários não é fácil de ser definido.

Principalmente no caso dos Estados Unidos, verificou-se que a indústria de genéricos e a produtos inovadores pressionam a opinião regulatória, a partir de seus diferentes pontos de vista. Além das discussões em torno das questões técnicas e científicas relativas à segurança, caracterização, e avaliação da eficácia de produtos biosimilares, nota-se que nos Estados Unidos há uma grande concentração dos debates nas questões dos períodos de exclusividade de dados e de mercado, sendo a definição destes períodos grande fonte de divergências. É possível prever que esta questão ainda será objeto de intenso debate e, sem dúvidas, uma legislação para biosimilares irá contemplar alguma proteção adicional para o produto inovador, seja na forma de proteção de dados ou de exclusividade de mercado.

A aprovação dos primeiros biosimilares, na Europa, ainda é relativamente recente. A autorização destes produtos representou um grande passo do ponto de vista do acúmulo de experiência clínica e regulatória. A farmacovigilância pós-autorização fornecerá as evidências definitivas relativas à segurança e eficácia clínica de cada um destes produtos. E conforme esta experiência se acumula e se adquire conhecimento sobre estes produtos, as diretrizes necessitarão de constantes revisões para incluir estes novos conhecimentos, bem como surgirão novas diretrizes para diferentes classes de produtos.

Já os Estados Unidos, para avançar em relação ao tema biosimilares, precisa resolver diversas questões pendentes. No Congresso, as propostas de lei evidenciam que ainda existem inúmeras divergências relativas aos períodos de exclusividade para o produto inovador, requisitos de biosimilaridade, extensão dos dados clínicos que deverão ser apresentados, intercambialidade, rotulagem, etc.

Outro importante fator é a possibilidade dos biosimilares acessarem diversos mercados a partir de um único programa global, estratégia que a WHO está tentando estabelecer, a partir da definição de padrões básicos.

O posicionamento da Anvisa têm sido o de exigir para o registro de biofármacos todos os dados de testes clínicos e pré-clínicos que são normalmente exigidos para a aprovação dos medicamentos inovadores. Caso o Brasil busque futuramente a adoção de processos abreviados para aprovação de biosimilares com base em um produto de referência, nos moldes em que está sendo feito atualmente na União Européia ou sendo discutido no Congresso americano, é importante que sejam considerados os seguintes aspectos: a impossibilidade de se comprovar a identidade destes produtos em relação aos produtos de referência; o conceito de biosimilaridade adotado, que não deve dispensar a exigência de estudos clínicos; a extensão e natureza dos dados clínicos e pré-clínicos necessários, levando em consideração as características do produto, a capacidade de caracterizá-lo com as técnicas analíticas atuais (o que depende de sua complexidade estrutural), o regime de dosagem, a população-alvo, etc; avaliação minuciosa dos fatores que podem induzir imunogenicidade; estabelecimento de uma abordagem adequada para avaliação de imunogenicidade, incluindo a validação dos ensaios de comparabilidade; as questões de nomenclatura, rotulagem e intercambialidade; a necessidade de uma farmacovigilância rígida.

Um grande desafio para os órgãos reguladores será lidar com os riscos inerentes aos biosimilares e ao mesmo tempo não introduzir barreiras excessivas ao seu desenvolvimento e aprovação.

7 – Referências Bibliográficas

- ADRIAN, Covic et al. Biosimilars and biopharmaceuticals : what the nephrologists need to know-a position paper by the ERA-EDTA Council. **Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication Of The European Dialysis And Transplant Association - European Renal Association**, Oxford, v. 12, n. 23, p.3731-3737, dez. 2008.
- ALBAINY-JENEI, Stephen. **Red or Blue: We'll Likely to See Biosimilars Either Way**. Disponível em: <<http://www.patentbaristas.com/archives/2008/09/24/red-or-blue-well-likely-to-see-biosimilars-either-way/>>. Acesso em: 01 mar. 2009.
- AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY: **Current legal, regulatory, and scientific implications of biosimilars**. Bethesda: American Society Of Health-system Pharmacists, Inc., v. 65, n. 14, 15 jul. 2008. Supplement 6.
- ANVISA. **Informe SNVS/Anvisa/GFARM nº 6**, de 20 de julho de 2007. Toxinas botulínicas tipo A: Anvisa esclarece questões ligadas à qualidade dos produtos registrados no Brasil, a indicações terapêuticas e à intercambiabilidade entre elas. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/informes/2007/informe_6.htm.
- BAROFF, Aaron F. Patent Litigation Under a Future Biosimilars Act. **Snippets: Review of Developments in Intellectual Property Law**, Chicago, v. 6, n. 1, p.1-3, maio 2008. Disponível em: <http://www.mbb.com/resources/documents/Snippets_Vol_6_Issue_1.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2009.
- BIOTECHNOLOGY INDUSTRY ORGANIZATION (BIO). **BIO Position Statement: Naming and Labeling Requirements for Biological Medicines**. Washington, 2006. Disponível em: <<http://www.bio.org/healthcare/followon/position20061106.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2009.
- BIOTECHNOLOGY INDUSTRY ORGANIZATION (BIO). **Guide to Biotechnology 2008**. Washington: Roxanna Guilford-blake, Debbie Strickland, 2008. Disponível em: <<http://www.bio.org/speeches/pubs/er/BiotechGuide2008.pdf>>. Acesso em: 05 ago. 2009.
- BIOTECHNOLOGY INDUSTRY ORGANIZATION (BIO). **BIO Principles on Follow-On Biologics**. 26 mar. 2007. Disponível em: <<http://bio.org/healthcare/followonbkg/Principles.asp>>. Acesso em: 14 maio 2009.
- BRANTLEY, Bryan C.; PARKER, Brian. **The Pathway for Biosimilars Act - Path or Detour?** Publicado em: 20 set 2009 Martindale.com. Disponível em: <http://www.martindale.com/biotech-life-sciences/article_McGuireWoods-LLP_510318.htm>. Acesso em: 20 jul. 2009.
- BRASIL. **Lei nº 9.787**, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento

genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 1999. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=245>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº. 315**, de 26 de outubro de 2006. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 out. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº. 16**, de 02 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 05 de mar. 2007. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php>

EUROPEAN GENERIC ASSOCIATION (EGA). **EGA Handbook on Biosimilars Medicines**. Brussels: Palgrave Macmillan, 2007.

EUROPEAN GENERIC MEDICINES ASSOCIATION (EGA). **Frequently Asked Questions about Biosimilar Medicines**. Disponível em: <http://www.egagenerics.com/FAQ-biosimilars.htm>. Acesso em: 05 ago. 2009.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Doc. Ref. EMA/74562/2006 Rev. 1 - **Questions and Answers on biosimilar medicines** (similar biological medicinal products). London: 2008. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2009.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on similar biological medicinal products**, London, 30 Oct. 2005. (CHMP/437/04). Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues**. London, 22 fev. 2006. (EMA/CHMP/BWP/49348/200). Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins**. London, 22 mar. 2006 (EMA/CHMP/BWP/94526/2005). Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Biosimilar Medicinal Products containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor**. London, 22 fev. 2006. (EMA/CHMP/BWP/31329/2005). Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf>

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Somatropin.** London, 22 feb. 2006. (EMA/CHMP/BMWP/94528/2005). Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf>

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues - Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Human Insulin.** London, 22 feb. 2006 (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005). Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3277505en.pdf>

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Non-clinical and Clinical Issues.** London, 22 feb. 2006. (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>

EUROPEAN UNION. **Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.** 06 nov. 2001. OJ L 311, 28.11.2001, p. 67. Disponível em: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_en.pdf

EUROPEAN UNION. **Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council.** 31 mar. 2004. OJ L 136, 30.4.2004, p. 1. Disponível em: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_en.pdf

EUROPEAN UNION. **Comission Regulation (EC) No 1085/2003.** 03 jun. 2003. OJ L 159, 27.6.2003, p. 24. Disponível em: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2003_1085/reg_2003_1085_en.pdf

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **About the Center for Biologics Evaluation and Research.** Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CBER/default.htm>. Acesso em: 18 fev. 2009a

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Responsibilities Questions and Answers.** Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CBER/ucm133072.htm>. Acesso em: 01 ago. 2009b

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Frequently Asked Questions About Therapeutic Biological Products.** Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113522.htm>. Acesso em: 01 ago. 2009c.

- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Response to Health Subcommittee of House Energy and Commerce Committee on Follow-On Biologics**. 18 set. 2008. Disponível em: <http://www.bio.org/healthcare/followonbkg/20080918_FDA.pdf>. Acesso em: 14 maio 2009.
- FRANK, Richard G. Perspective: regulation of follow-on biologics. **New England Journal Of Medicine**, Waltham, v. 357, n. 9, p.841-843, 30 ago. 2007. Disponível em: <<http://content.nejm.org/cgi/reprint/357/9/841.pdf>>. Acesso em: 19 fev. 2009.
- GOLDSMITH, David; KULMANN, Martin; COVIC, Adrian. Through the looking glass: the protein science of biosimilars. **Clin. Exp. Nephrol**, Tokyo, n. 11, p.191-195, 2007.
- GRABOWSKI, Henry; COCKBURN, Iain; LONG, Genia. The market for follow on biologics:how Will it evolve? **Health Affairs**, Bethesda, v. 25, n. 5, p.1291-1301, set. 2006.
- GRABOWSKI, Henry; LONG, Genia; MORTIMER, Richard. Data Exclusivity Periods for Biologics: Updating Prior Analyses and Responding to Critiques. Durham: Duke University Department Of Economics, 2008. Working Paper, No. 2008-10. Disponível em: <http://www.econ.duke.edu/Papers/PDF/Data_Exclusivity_Periods_for_Biologics.pdf>. Acesso em: 16 fev. 2009.
- GREENER, Mark. Biosimilars: Cause for Concern or Celebration? **Oncology News**, Dromore, v. 3, n. 4, p.12-13, dez. 2008. Disponível em: <http://www.oncologynews.biz/pdf/dec_jan_09/OND08_Biosimilars.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2009.
- JOSHI, Shashank R. Biosimilar Insulins: Are they really ‘similar’ ? **Journal Of The Association of Physicians of India**, Mumbai, v. 57, n. , p.38-41, fev. 2008. Supplement. Disponível em: <http://www.japi.org/february_2009/6.pdf>. Acesso em: 16 fev. 2009.
- JOUNG, J et al. Who Informal Consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO headquarters, Geneva, 19-20 April 2007. **Biologicals**, Geneva-cointrin, v. 36, n. 4, p.269-279, jul. 2008.
- KALDRE, Ingrid. The future of generic biologics: should the United States “follow-on” the European Pathway? **Duke Law & Technology Review**, Durham, n. 9, p.1-13, 11 jun. 2008. Disponível em: <<http://www.law.duke.edu/journals/dltr/articles/2008dltr0009.html>>. Acesso em: 18 fev. 2009.
- KAYSER, O.; MULLER, R. (Ed.). **Pharmaceutical Biotechnology: Drug Discovery and Clinical Application**. Weinheim: Wiley-vch, 2004.
- KING, Michael G.. Biosimilars 2008: **View from Wall Street**. Disponível em: <<http://www.biosimilarstoday.com/2008/King.pdf>>. Acesso em: 28 jan. 2009.
- KRACOV, Daniel A. et al. **Biosimilar Bill reported from Senate Committee**. Jul. 2007. Disponível em:

<http://www.arnoldporter.com/resources/documents/A&PCA_BiosimilarBillReportedfromSenateCommittee_071007-3.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2009.

KRACOV, Daniel A. et al. HR 5629: **The Pathway for Biosimilars** Act. Mar. 2008 Martindale.com. Disponível em: <http://www.martindale.com/biotech-life-sciences/article_Arnold-Porter-LLP_505246.htm>. Acesso em: 20 jul. 2009.

KREUZER, H.. Engenharia genética e biotecnologia. 2ª edição Porto Alegre: Artmed, 2002. 434 p.

LEAL, Maria da Luz Fernandez. **Biosimilares**. [mensagem pessoal] Mensagem recebida por: <Beatriz Serrapio Peres>. em: 11 ago. 2009.

LEMKE, Thomas L.; WILLIAMS, David A. Foye's principles of Medicinal Chemistry. 5th edition Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 1114 p.

LENINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de Bioquímica. 2ª edição São Paulo: Sarvier, 1995. 339 p.

LG LIFE SCIENCES. **Recent regulatory issues and development issues in biosimilars**. Nov. 2007. Disponível em: <http://www.pharmxpert.net/web/board/b_ne01upload/%EB%B0%94%EC%9D%B4%EC%98%A4%EC%9D%98%EC%95%BD%ED%92%88%20%EC%8B%AC%EC%82%AC%EA%B7%9C%EC%A0%95.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2009.

MELLSTEDT, H.; NIEDERWIESER, D.; LUDWIG, H.. The challenge of biosimilars. **Annals Of Oncology**, Waltham, v. 19, n. 3, p.411-419, 14 set. 2007. Disponível em: <<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/19/3/411>>. Acesso em: 18 fev. 2009.

MOORE, Chester G.. **Regulation of Biosimilars**. Publicado em: 29 jun 2009 Martindale.com. Disponível em: <http://www.martindale.com/members/Article_Body.aspx?id=490238>. Acesso em: 20 jul. 2009.

NÄRNHI, Marko; NORDSTRÖM, Katrina. Manufacturing, regulatory and Commercial Challenges of biopharmaceuticals production: a Finnish perspective. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, v. 59, n. 3, p.397-405, abr. 2005.

NICK, Cecil. Biosimilars: growing the concept. **Regulatory Affairs Journal Pharma**, London, p.671-677, out. 2008a. Disponível em: <http://www.egagenerics.com/doc/Biosimilars_RAJPharmaOct08.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2009.

NICK, Cecil. Biosimilars: what lies ahead? **Pharma Focus Asia**, Andhra Pradesh, n. 5, 2008b. Disponível em: <http://www.pharmafocusasia.com/expert_talk/biosimilars_ahead.htm>. Acesso em: 28 jan. 2009.

NOONAN, Kevin E. Follow-on Biologic Drugs and Patent Law: A Potential Disconnect? **Snippets: Review of Developments in Intellectual Property Law**, Chicago, v. 6, n. 1, p.1(9)-10, maio 2008. Disponível em:

- <http://www.mbbh.com/resources/documents/Snippets_Vol_6_Issue_1.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2009.
- NOTHENBERG, Michael. Advento de biogênicos tarda e pode falhar. **Química e Derivados**, São Paulo, n. 477, set. 2008. Disponível em: <<http://www.quimica.com.br/revista/qd477/biofarma/biofarma.html>>. Acesso em: 15 jul. 2009.
- NOWICKI, Michal. What do nephrologists need to know about Biosimilars? **Port J Nephrol Hypert**, Lisboa, v. 21, n. 3, p.201-207, jul. 2007. Disponível em: <http://www.spnephro.pt/RPNH/PDFs/n3_2007/artigo_05.pdf>. Acesso em: 29 jan. 2009.
- RADER, A. Ronald. (Re)defining biopharmaceutical. **Nature Biotechnology**, New York, v. 26, n. 7, p.743-751, jul. 2008.
- ROOX, Kristof. Biosimilars: regulatory pathways and debated issues. Amsterdam: Crowell Moring, 2006. Disponível em: <http://www.crowell.com/documents/DOCASSOCFKTYPE_PRESENTATIONS_629.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2009.
- ROTH, Robert I.; FLEISCHER, Nicholas M.. A follow-on biological drug is not a biogeneric: Lessons from Omnitrope and Valtropin. **Journal Of Generic Medicines**, Basingstoke, v. 6, n. 3, p.237-245, 2009. Disponível em: <http://www.weinberggroup.com/pdfs/Journal_of_Generic_Medicines_Vol_6_3_237%E2%80%93245.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2009.
- RUSSO, Carlos César. O contexto da regulação dos produtos biológicos. 2007. 110 f. Dissertação (Especialização) - Fiocruz, Brasília, 2007. Disponível em: <www.brasilia.fiocruz.br/wordpress/?dl_name=1a38358a0.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2009.
- SCHACHT, Wendy H.; THOMAS, John R. **Follow-On Biologics: Intellectual Property and Innovation Issues**. Washington: Congressional Research Service, 2007. Disponível em: <http://www.biosimilars.com/CRS_FOBs.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2009.
- SHELLEKENS, Huub. Biosimilar therapeutics—what do we need to consider? **Nephrology Dialysis Transplantation Plus**, Oxford, v. 2, n. 1, p.27-36, jan. 2009. Disponível em: <http://ndtplus.oxfordjournals.org/cgi/reprint/2/suppl_1/i27>. Acesso em: 11 fev. 2009.
- SHELLEKENS, Huub. Follow-on biologics: challenges of the ‘next generation’. **Nephrol Dial Transplant**, Oxford, v. 20, n. 4, p.31-36, 2005.
- SHELLEKENS, Huub. The First Biosimilar Epoetin: But How Similar Is It? **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, Washington, v. 1, n. 3, p.174-178, 01 jan. 2008.
- SINDELAR, R.d.; CROMMELIN, D. J. A.. **Pharmaceutical Biotechnology**. Philadelphia: Taylor & Francis Inc., 2002. 425 p.

- TABTIANG, Ramon et al. Congress considers competing biosimilars legislation. **Fish News**. Disponível em: <<http://www.fr.com/news/articledetail.cfm?articleid=939>>. Acesso em: 15 jul. 2009.
- TEARE, Isabel. Biosimilar Warfare: The Arrival of Generic Biopharmaceuticals – The Omnitrope Decision. **Bio-science Law Review**, London, v. 8, n. 1, p.9-13, 2005/2006. Disponível em: <<http://www.lawtext.com/pdfs/sampleArticles/Biosimilars.pdf>>. Acesso em: 16 fev. 2009.
- UNITED STATES. House of Representatives. **Pathway for Biosimilars Act** HR 1548. 22 mar. 2009. Disponível em: <http://thomas.loc.gov/cgi-bin/query/z?c111:H.R.1548>:
- UNITED STATES. House of Representatives. **Promoting Innovation and Access to Life-Saving Medicine Act**. HR 1427. 11 mar. 2009. Disponível em: <http://thomas.loc.gov/cgi-bin/query/z?c111:H.R.1427>:
- WALSH, Gary. Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Stockholm, v. 15, n. 2, p.135-138, mar. 2002.
- WIECEK, Andrzej; MIKHAIL, Ashraf. **European regulatory guidelines for biosimilars**. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Oxford, v. 21, n. 5, p.17-20, 2006.
- WOODCOCK, Janet. Food And Drug Administration. **Follow-on Protein Products: Statement of Janet Woodcock, M.D Deputy Commissioner Chief Medical Officer Food and Drug Administration before the House Committee on Oversight and Government Reform**. Apresentado em 26 mar. 2007. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm154070.htm>>. Acesso em: 01 ago. 2009.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)-. Challenges in Biotherapeutics: Regulatory pathways for biosimilar products. **Who Drug Information**, Geneva, v. 22, n. 1, p.3-5, 2008.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Meeting Report: WHO Informal Consultation on Regulatory Evaluation of Therapeutic Biological Medicinal Products**. Geneva, 2007. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/Final%20Biosimilar%20meeting%20Report%20for%20web%2013%20September%202007.pdf>. Acesso em: 06 ago. 2009.
- YOUNG, Donna. FDA, Congress to Jointly Form Follow-on Biologics Proposal. **Bioworld Today**: the daily biotechnology newspaper, Atlanta, p. 1-4. 11 fev. 2008.
- ZUHN, Donald. CBO Releases Report on Senate Follow-on Biologics Bill; BIO Calls for Congress to Pass Biologics Bill in 2008. **Patent Docs. Biotech & Pharma Patent Law & News Blog**. 01 jul. 2008. Disponível em: <<http://www.patentdocs.org/2008/07/cbo-releases-re.html>>. Acesso em: 29 jun. 2009.