Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

CENÁRIO NORMATIVO DOS BIOSSIMILARES NA AMÉRICA LATINA: O QUANTO NOS FALTA CAMINHAR

NORMATIVE SCENARIO FOR BIOSIMILARS IN LATIN AMERICA: HOW FAR DO WE NEED TO GO

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui[1]
Cid Manso de Mello Vianna[2]
Thais Pereira Catão[3]

RESUMO - No contexto de saúde pública, os biossimilares são uma oportunidade de diminuir custos e aumentar a disponibilidade de medicamentos biológicos. Levantou-se informações e normas oficiais nas páginas eletrônicas das autoridades reguladoras de medicamentos em certos países da América Latina, visando descrever e comparar os marcos das políticas regulatórias envolvendo medicamentos biossimilares. Partimos de estudo exploratório e descritivo, com análise documental além de revisão da literatura científica sobre o tema. Constatou-se que não há definições específicas sobre a intercambialidade e a farmacovigilância está prevista em todos os países analisados e não foram identificadas quaisquer bases de dados com informações sobre o tema, corroborando a percepção de escassez de dados empíricos para avaliar os resultados dessas políticas regulatórias. Os países analisados contam com um marco regulatório que permite um crescimento do mercado de biossimilares e ampliação do acesso a medicamentos por pacientes em situação de risco. Porém, existem desafios por trás do

[1] Doutora em Saúde Coletiva pelo Instituto de Medicina Social/UERJ. Professora associada do Departamento de Saúde e Sociedade, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil. **Autor para correspondência:** Rua: Marquês do Paraná, 303, 3º andar, prédio anexo. CEP: 24033-900. Niterói, RJ, Brasil. Telefone: +55 21 26295390. E-mail: gabrielamosegui@id.uff.br; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2751-076X;
[2] Doutor em Ciências Econômicas pelo Instituto de Economia Industrial/UFRJ. Professor associado do Departamento de Política, Planejamento e Administração em Saúde, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: cdvianna@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0252-1144;
[3] Graduanda em Farmácia. Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil. E-mail: thaiscatao@id.uff.br; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2751-076X.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

desenvolvimento dessa política que vão para além dos bancos de dados e transparência da informação.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Produto biossimilar; Política regulatória; Legislação sanitária; América do Sul.

ABSTRACT - In the context of public health, biosimilars are an opportunity to reduce costs and increase the availability of biological medicines. We sought to describe and compare the frameworks of regulatory policies involving biosimilar medicines in certain Latin American countries. An exploratory and descriptive study was carried out, with documentary analysis. Official information and norms were raised on the websites of drug regulatory authorities, in addition to a review of the scientific literature on the subject. Although they basically use the same concept of biosimilar, in terms of comparability, Chile and Colombia make the shortened route too flexible, allowing the applicant to dispense with the use of an authorized reference product in the comparison. There are no specific definitions on interchangeability and pharmacovigilance is foreseen in all the countries analyzed. No databases with information on the topic were identified, corroborating the perception of scarcity of empirical data to assess the results of these regulatory policies. This work fills a gap in the analysis of the health regulation of biosimilars for Latin American countries. The countries analyzed have a regulatory framework that allows the growth of the biosimilars market and the expansion of access to medicines by patients at risk. However, there are challenges behind the development of this policy that go beyond databases and information transparency.

Keywords: Biological Products; Product registration; Health legislation; South America.

INTRODUÇÃO

Biossimilares são produtos biológicos aprovados por uma via regulatória abreviada, que demonstra comprovação da alta comparabilidade com o produto biológico inovador. (FERREIRA NETO et al., 2019; MYSLER et al., 2014) No

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

contexto de saúde pública, a importância dos produtos biológicos não inovadores ou biossimilares está relacionada aos altos custos dos medicamentos biológicos inovadores (BELLODI et al., 2020).

Políticas e outros instrumentos definidos e organizados para a concessão de autorização para comercialização destes produtos, buscam minimizar seus custos de desenvolvimento, além de acelerar sua entrada no mercado. Fabricantes e serviços de saúde convergem nesses interesses (RAIMONDO et al., 2018).

A *European Medicines Agency* (EMA), seguida da Organização Mundial de Saúde (OMS) foram as primeiras organizações a abordar o processo produtivo e a autorização para comercialização desses produtos, por meio de diretrizes, atualizadas regularmente (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019; MCCAMISH; WOOLLETT, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Nos últimos 10 anos, autoridades sanitárias da América Latina preocuparam-se em definir normas para produtos biológicos e biossimilares, adotando, muitas vezes, diretrizes aceitas internacionalmente (RAIMONDO et al., 2018). Um avanço na compreensão e aprofundamento das questões regulatórias associadas ao registro de biossimilares na América Latina (AL)é necessário (GARCIA; ARAUJO, 2016; GAVIRIA et al., 2016).

Este trabalho buscou conhecer, descrever e comparar os marcos das políticas regulatórias envolvendo medicamentos biossimilares em alguns países da AL, apoiando-se em três dimensões analíticas, a comparabilidade, a intercambialidade e a farmacovigilância.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, descritivo, com análise documental e revisão da literatura científica sobre o tema, até março de 2020. Foram levantadas informações e normas oficiais, nas páginas eletrônicas das autoridades reguladoras de medicamentos, visando explorar os bancos de dados das instituições de países da AL responsáveis pela regulação de medicamentos e seus respectivos Ministérios da Saúde.

Optou-se como critério de inclusão a disponibilidade de informação nas seguintes situações: a) institucionais, estruturais e funcionais; b) sobre os processos de regulação de medicamentos; c) sobre políticas biossimilares.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

Foram selecionadas seis agências com seus respectivos países: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasil; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías (ANMAT), Argentina; Instituto de Salud Publica del Chile (ISP), Chile; Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colômbia; Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), México; e Ministerio de Salud Pública, Uruguai.

As dimensões analíticas selecionadas para estudo foram: a) comparabilidade (mecanismos de registro ou vias de aprovação); b) a intercambialidade; c) farmacovigilância. Tais características podem contribuir na compreensão da diversidade de práticas existentes na regulamentação dos biossimilares, assim como ajudar a responder a certas questões-chave.

Interpretou-se os elementos agrupados em categorias em comparação com as diretrizes sugeridas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e *Food and Drug Administration* (FDA) (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009)

Seguindo a Resolução CNS 466/12, (SAÚDE, 2012) o projeto de pesquisa não necessita ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, por não trabalhar com dados primários de seres humanos.

RESULTADOS

Os seis países analisados definem produtos biológicos como os medicamentos cuja molécula possui atividade biológica, mas existem variações quanto a concepção de agentes inovadores, não inovadores, de referência, novos, biossimilares ou biocomparáveis.

Na Argentina, os medicamentos biossimilares são conceituados como especialidade farmacêutica similar, com os mesmos princípios ativos, concentração, forma farmacêutica, via de administração de um medicamento biológico original. As indicações de uso do produto cuja autorização é solicitada devem ser as mesmas para as quais o biológico de referência foi aprovado e devem ser disponibilizados dados científicos para cada uma de cada indicação do medicamento (RAIMONDO et al., 2018; ANMAT, 1997, 2011a).

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

No Brasil, não se emprega a nomenclatura "biossimilar". "Produto biológico" é um medicamento já conhecido, cuja molécula possui atividade biológica, tendo sido registrado anteriormente no Brasil. É considerado um "biológico novo", um agente ainda não registrado no país, que já tenha passado por todas as etapas de fabricação.(ANVISA, 2010) Finalmente, o produto biológico comparador, tem registro na Anvisa, obtido após submissão de um dossiê completo e já foi comercializado no país.

O Chile os reconhece como medicamentos biotecnológicos inovadores as moléculas biológicas de referência (MINISTERIO DE SALUD, 2011). Os produtos biossimilares (PBS) devem demonstrar atributos de qualidade, segurança, eficácia e imunogenicidade, similar a um produto biológico de referência (PBR) (REPUBLICA DE CHILE. MINISTERIO DE SALUD, 2014). Necessitam de dossiê completo de qualidade e demais estudos para registro.

Já a Colômbia define medicamentos biológicos de referência, como aqueles cujo registro sanitário tenha sido autorizado pela agência reguladora sanitária ou outro órgão de referência, por meio de um arquivo completo e utilizado como comparador. O produto similar, chamado no país de biossimilares, biogenérico ou biocompetidor como aqueles que possuem um ingrediente ativo altamente semelhante ao biológico de referência (pioneiro) em todos os atributos, desde a qualidade até a eficácia e segurança (BERNAL-CAMARGO; GAITÁN-BOHÓRQUEZ; LEÓN-ROBAYO, 2018; MINISTERIO DE SALUD, 2014).

A regulamentação sanitária dos biotecnológicos no México ganhou força entre 2011 e 2012. A denominação medicamento biotecnológico inovador, ou original, é usada para produtos desenvolvidos e registrados no mundo, pela primeira vez, para uma ou mais indicações (DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN. MÉXICO., 2012; ESPINOSA MORALES et al., 2013). Expiradas as patentes dos biotecnológicos, o país começa a trabalhar na perspectiva de desenvolvimento de substâncias similares, conhecidas também como biocomparáveis. Denominados biossimilares em outros países, devem ser comparáveis aos de referência, apresentando uma estruturara e atividade similar aos medicamentos usados como referência no registro (DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN. MÉXICO., 2012; ESPINOSA MORALES et al., 2013).

No Uruguai, a definição de biofarmacêuticos se assemelha a dos demais países analisados. O Ministério da Saúde Pública classifica essa categoria de fármacos em dois

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

tipos principais: medicamento biotecnológico de referência (MBR) e medicamento biotecnológico semelhante (MBS) (MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, 2015). O primeiro é um produto inovador, cujas indicações de uso foram autorizadas no dossiê completo de qualidade, segurança e eficácia ou pelas autoridades sanitárias. Foi também admitido como comparador de um MB, a fim de demonstrar sua semelhança em termos de qualidade, segurança e eficácia nos estudos de comparabilidade. Já o MBS é um MB atestado como semelhante em termos de qualidade, segurança e eficácia em relação a um MBR, usando-se os critérios definidos no regulamento (MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, 2015).

I. Comparabilidade

No exercício da comparabilidade, primeira das três dimensões analisadas, os fabricantes devem demonstrar fabricação consistente e robusta do biossimilar, seu alto nível de qualidade, com considerações propriedades analíticas, físico-químicas, atividade biológica, pureza e impurezas (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019).

Um medicamento autorizado pela ANMAT, pode ser tomado como referência com base na avaliação de um dossiê de registro completo, incluindo requisitos de qualidade, pré-clínicos e clínicos. Há a possibilidade de utilizar-se como medicamento biológico de referência um medicamento não autorizado, na medida em que exista experiência e conhecimento suficientes sobre seu uso e inserção no mercado e informações e/ou documentação sobre suas especificações e recursos, sendo esse medicamento já autorizado em outros países (ANMAT, 2011a). Produtos cujos processos de fabricação diferem dos considerados de referência devem demonstrar possuir qualidade muito semelhantes aos medicamentos de referência. Essa é a justificativa para o uso de análises físicas e biológicas necessárias, que permitem a caracterização detalhada do produto. Somente as especialidades medicinais de origem biológica que contenham proteínas bem caracterizadas podem utilizar o processo de registro e autorização por esse método (ANMAT, 2011a).

Para a aprovação de medicamentos biológicos novos pela ANVISA, no Brasil, é necessário que se apresente um dossiê completo, um conjunto de documentos demonstrando atributos de qualidade, segurança e eficácia do produto biológico. Nesse dossiê, deve-se caracterizar o produto, além de descrever detalhadamente seu processo produtivo, de forma que seja demonstrada a consistência da manufatura do

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

medicamento, bem como substanciais evidências de segurança e eficácia clínicas. Apenas um produto biológico que passou pela aprovação por dossiê completo pode ser utilizado como referência nos estudos comparativos.(ANVISA, 2010). Existem duas vias para a aprovação de medicamentos biológicos não inovadores: por comparabilidade" e por "desenvolvimento individual". Esta última dispensa exercício de comparabilidade, consiste na apresentação de dados totais sobre a concepção, produção, controle de qualidade e dados não clínicos e clínicos que demonstrem a qualidade, eficácia e a segurança do produto. Nessa via a extrapolação das indicações não é permitida, nem sempre são exigidos estudos clínicos de fase I e II, e quando isso ocorre não serão necessariamente comparativos, sendo obrigatórios apenas avaliações comparativas com o medicamento biológico de referência pré-clínicos e de fase III (ANVISA, 2010).

No Chile, os produtos biotecnológicos inovadores devem enviar dossiê completo, garantindo qualidade, segurança e eficácia, apresentando estudos pré-clínicos e clínicos de fase I, II e III (REPUBLICA DE CHILE. MINISTERIO DE SALUD, 2014). Para serem registrados, os biossimilares necessitam do estudo de comparabilidade com o biológico inovador utilizado como referência. Este processo é sequencial, onde após cada estágio de comparabilidade, avalia-se a continuidade do procedimento de registro sob os requisitos de informação abreviada, ou se é necessário exigir mais pesquisas pré-clínicas e clínicas.(MINISTERIO DE SALUD, 2011) O produto biológico não inovador que não tenha sido capaz de demonstrar biocomparabilidade com o medicamento biológico de referência pode obter um registro sanitário, mas não como um biossimilar. Para isto, deve apresentar um dossiê completo, garantindo qualidade, segurança e eficácia, estudos pré-clínicos, clínicos I, II e III e clínicos de imunogenicidade (MINISTERIO DE SALUD, 2011).

Com a revisão da legislação correspondente, o Chile deixou de reconhecer a condição de produtos similares (como genéricos) para os produtos farmacêuticos biológicos, passando a exigir desses um expediente completo de qualidade e antecedentes pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia e imunogenicidade. Para evitar problemas com a oferta e regularizar a comercialização de biofármacos, o Instituto de Saúde Pública (ISP) deu início à revisão do setor, escolhendo manter os produtos já no mercado por até um ano – período no qual devem ser apresentadas informações suficientes sobre qualidade, segurança, eficácia, imunogenicidade e farmacovigilância.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

Na Colômbia, o registro sanitário de medicamentos biológicos novos (pioneiros) segue uma rota de arquivo completo. Os biológicos não inovadores, conhecidos no país como biocompetidores, biossimilares ou biogenéricos, têm dois caminhos: a via de comparabilidade e outra abreviada, incluindo, em todos os casos, os ensaios próprios de imunogenicidade (BERNAL-CAMARGO; GAITÁN-BOHÓRQUEZ; LEÓN-ROBAYO, 2018; MINISTERIO DE SALUD, 2014).

A rota de arquivo completo deve apresentar estudos pré-clínicos, clínicos e avaliação farmacológica do medicamento biológico. Na de comparabilidade, é necessário demonstrar a similaridade na avaliação farmacológica. Essas informações devem estar de acordo com critérios estabelecidos pela própria agência reguladora e outras agências de reconhecimento internacional, como a EMA, ANVISA, FDA e ANMAT. Precisam também de alinhar-se com critérios definidos por países dos membros de alta vigilância em saúde da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) (MINISTERIO DE SALUD, 2014). Na rota abreviada da comparabilidade, o medicamento pode ser apresentado de duas formas: com as informações de outro país em que foi aceito ou com estudos que demonstrem que possui um componente ativo muito semelhante.

No México, o registro sanitário de medicamentos biotecnológicos exige o cumprimento de requisitos e testes que demonstram a qualidade, segurança e eficácia do produto. O requerente de registro biossimilares ou biocomparáveis, que sustente seu pedido com base em um medicamento biotecnológico de referência, deve enviar os estudos clínicos e, quando apropriado, *in vitro*, necessários à demonstração da segurança, eficácia e qualidade do produto. Em ambos os casos os estudos devem ser comparativos com o produto de referência (DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN. MÉXICO., 2012).

No Uruguai, os medicamentos biotecnológicos podem ser registrados por meio de um protocolo completo ou por um exercício de comparabilidade com um medicamento biotecnológico de referência, incluindo estudos pré-clínicos e clínicos (MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, 2015) Na data de entrada em vigor do decreto, já havia biofármacos registrados sem a necessidade dos estudos descritos no mesmo, estando previstas as condições para a renovação desses registros, abrindo a possibilidade para a autoridade de saúde realizar considerações sobre a avaliação dessas renovações com estudos de farmacovigilância ativa. A norma estabelece claramente o poder da polícia de saúde que o Ministério da Saúde Pública possui, podendo solicitar

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

informações adicionais se considerar necessário mesmo após a autorização do registro (MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, 2015).

II. Intercambialidade

A intercambialidade é a qualidade ou dimensão que permite o que um medicamento e outro produto equivalente sejam trocados, sem o risco de que um resultado inadequado ou uma reação adversa ocorram em consequência deste intercâmbio (GARCIA, 2016). Estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, por sua vez, usados no registro de genéricos são insuficientes para demonstrar equivalência terapêutica das cópias de medicamentos biológicos/biossimilares, pois as respostas clínicas são altamente afetadas por pequenas alterações estruturais na molécula e pelo processo de produção (FERREIRA NETO, PT; NUNES, PHC; VARGAS, 2019).

Não existem definições específicas para intercambialidade de biossimilares e outros biológicos na Argentina (ANMAT, 2011b; RAIMONDO et al., 2018). No Brasil, a troca automática entre medicamentos originais e cópias é uma realidade, não havendo nenhum mecanismo de diferenciação entre eles (ANVISA, 2010; FERREIRA NETO et al., 2019).

Os requisitos para registro de biossimilares e da rota da comparabilidade, a intercambialidade de medicamentos biológicos originais por biossimilares no Chile, ainda não é respaldada pelo órgão de registro, ficando a cargo do prescritor realizar a tomada de decisão (INSTITUTO E SALUD PUBLICA. MINISTERIO SALUD, 2014). Na Colômbia, não se explicita a possibilidade de intercambialidade entre um medicamento biológico e um biossimilar durante um tratamento. Tampouco se exige estudos que definam parâmetros e aspectos pertinentes, gerando dúvidas em médicos e pacientes quanto ao uso dos biossimilares (CASTRO-AYARZA et al., 2015; MINISTERIO DE SALUD, 2014).

O México estabelece os testes e procedimentos para demonstração da intercambialidade entre medicamentos biológicos originais e biocomparáveis (SALUD, 2013). No Uruguai, a avaliação da equivalência entre produtos biológicos é mais complexa do que para medicamentos contendo drogas sintéticas, uma vez que não é suficiente comparar apenas a farmacocinética dos produtos, pois tratam-se de

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

macromoléculas de estrutura e arranjo complexos (MINISTÉRIO DE SALUD PÚBLICA. URUGUAY, 2015).

III. Farmacovigilância

Quanto a dimensão da farmacovigilância, na Argentina existe o compromisso do titular do registro, e a garantia da vigilância pós-comercialização, além de medidas adequadas para notificação de RAM (ANMAT, 2011a).

No Brasil, além da comprovação de biossimilaridade, existem algumas questões controversas, tais como a intercambialidade, a extrapolação de indicações e a nomenclatura do novo medicamento (BELLODI et al., 2020). A ANVISA não considera a intercambialidade uma questão regulatória, mas uma atribuição de Ministério da Saúde e prescritores. Este regulamento sugere cuidado nas trocas constantes entre biológicos e biossimilares, pois pode afetar a farmacovigilância e a rastreabilidade (ANVISA, 2018).

O Chile informa que submete os biossimilares a um plano de manejo de riscos com base em uma farmacovigilância contínua.[13,17] Quanto a Colômbia, o titular do registro sanitário do biofarmacêutico deverá implementar um plano de gestão de riscos e farmacovigilância ativos (MINISTERIO DE SALUD, 2014). Segundo Castro-Ayarza e colaboradores, é fundamental que os biossimilares sigam programas sérios de farmacovigilância, com bancos de dados e informação sobre RAM, que permitam análises (CASTRO-AYARZA et al., 2015).

No México, uma vez comercializado o medicamento biotecnológico, ele deve ser acompanhado do ponto de vista da farmacovigilância, conforme os regulamentos correspondentes (NOM-220-SSA1-2012, NOM-220-SSA1-2016) (SEGOB, 2016).

Finalmente, o Uruguai também regula sobre a questão (MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, 2015). A empresa deve apresentar um plano definido de gestão de risco e farmacovigilância para cada MB, com possibilidade de informação sobre RAM, além de possíveis análises sobre o perfil de segurança e efetividade do medicamento ao longo de sua vida.

Abaixo, no quadro 1, a representação do resume e comparação das regulações aplicáveis aos medicamentos não inovadores nos países analisados da América Latina, com os requisitos da OMS, EMA e FDA em comparabilidade, intercambialidade e farmacovigilância.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

Quadro 1. Comparação entre as recomendações do FDA, EMA, OMS e as exigências de alguns países latino-americanos quanto as dimensões analisadas, para biológicos não inovadores.

Dimensões analisadas	AGÊNCIAS			PAÍSES					
	EMA	FDA	OMS	Argentina	Brasil	Chile	Colômbia	México	Uruguai
Conceito Biossimilar.	Medicamento biológico altamente similar a outro medicamento biológico que já se encontra aprovado na UE (medicamento de referência.	Produto biológico altamente semelhante e sem diferenças clinicamente significativas em relação a um produto de referência aprovado pelo FDA.	Medicamento biológico altamente similar a outro medicamento biológico que já se encontra aprovado.	Especialidade farmacêutica similar, com os mesmos princípios ativos, concentração, forma farmacêutica, via de administração que um medicamento de referência	Produto biológico é o biológico não-novo ou conhecido, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (RDC n° 55/2010).	Os produtos biossimilares (PBS) demonstraram atributos de qualidade, segurança, eficácia e imunogenicidade, similar a um produto biológico de referência (PBR) (Norma	Biossimilar, biogenérico ou biocompetidor: possuem ingrediente ativo semelhante ao biológico de referência (pioneiro), assemelhando-se em qualidade, eficácia e	Especialidade farmacêutica similar, com os mesmos princípios ativos, concentração, forma farmacêutica, via de administração que um medicamento de referência	Medicamento biotecnológico semelhante (MBS), assemelha-se em termos de qualidade, segurança e eficácia em relação a um medicamento de referência (Decreto nº 38/2015).

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

				(Disposição nº 5755/96).		Técnica nº 170/2014).	segurança (Decreto 1782/2014).	(Reglamento interior/2012).	
Exercícios de comparabilidade.	Aplicados na demonstração do alto nível a qualidade do biossimilar: considerações propriedades analíticas, físico-químicas, atividade biológica, pureza e impurezas.	Usados na demonstração da biossimilaridade. São necessários estudos de farmacologia clínica.	Aplicados na comparação direta de um produto bioterapêutico com um original licenciado, com o objetivo de estabelecer similaridade em qualidade, segurança e eficácia.	Usados na demonstração da biossimilaridade. Incluem estudos pré-clínicos e de fase I, II e III	Incluem estudos pré-clínicos e de fase I, II e III com biológico de referência. Existem duas rotas para a aprovação de biológicos não novos: da comparabilidade e rota individual, que somente inclui estudos de comparabilidade na fase III.	Solicitados na demonstração da biossimilaridade. Incluem estudos pré-clínicos e de fase I, II e III para biológico não inovador. Há possibilidade de registro de biológico não inovador que não atingiu padrões de	Para biocompetidores, existem duas rotas. A vida da comparabilidade (exige similaridade na avaliação farmacológica). Já a rota abreviada da comparabilidade permite que o requerente dispense o uso de um produto	Solicitados na demonstração da biossimilaridade. Incluem estudos pré-clínicos e de fase I, II e III.	Solicitados na demonstração da biossimilaridade. Incluem estudos pré-clínicos e de fase I, II e III.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

						qualidade.	de referência autorizado localmente.		
Intercambialidade.	Nenhuma recomendação sobre a intercambialidade entre um biossimilar e o produto de referência, indicando necessidade de diálogo entre paciente e prescritor. Sugere que cada nação	Espera-se que um produto intercambiável produza o mesmo resultado clínico que o produto de referência em qualquer paciente.	Sugere avaliação de dados para intercambialidade, mas que cada nação tenha sua própria regulamentação.	Não há definições específicas.	Não há definições específicas, mas a intercambialidade é uma realidade.	Não há definições específicas.	Não há definições específicas.	Não há definições específicas.	Não há definições específicas.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

	regule este quesito original.								
Farmacovigilância.	Apesar de entender a necessidade de identificar e distinguir o biossimilar do medicamento biológico de referência, a EMA não impõe padrões.	O solicitante deve propor um sufixo (quatro letras minúsculas) que será incluído no nome próprio designado pela FDA, para uso como biossimilar, no momento de concessão da licença.	Deve haver plano de farmacovigilância, com prescrição de atividades e métodos planejados de pós-comercialização, com base nas especificações de segurança.	Prevista em norma.	Prevista em norma.	Prevista em norma.	Prevista em norma.	Prevista em norma.	Prevista em norma.

Fonte: Elaboração própria.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

DISCUSSÃO

Há uma convergência conceitual sobre os biossimilares entre EMA, FDA e OMS. Argentina, Chile, México e Uruguai compartilham da mesma essência nas definições empregadas.(ANMAT, 1997; DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN. MÉXICO, 2012; PÚBLICA, 2015; REPUBLICA DE CHILE. MINISTERIO DE SALUD, 2014). O Brasil chama de produto biológico o que os demais conhecem como biossimilar, registrado pela via comparabilidade (ANVISA, 2010).

Colômbia, assim como Brasil, tem uma nomenclatura distinta, usando o termo biocompetidor ou biogenérico (MINISTERIO DE SALUD, 2014) Apesar de haver concordância com as recomendações internacionais, esta nomenclatura causa confusão (FERREIRA NETO et al., 2019; GARCIA; ARAUJO, 2016).

O exercício de comparabilidade de um biossimilar foi projetado para mostrar sua qualidade e atributos altamente semelhantes, quando comparados ao produto de referência. Contudo, inclui também os aspectos não clínicos e clínicos, capazes de fornecer um conjunto integrado de dados comparativos. Comprovada a alta similaridade, o biossimilar emprega os dados de segurança e eficácia provenientes dos estudos realizados com o produto inovador, evitando a repetição desnecessária de ensaios clínicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Esta redução do número de estudos clínicos, diminui tempo e custos sua aprovação (FERREIRA NETO, PT; NUNES, PHC; VARGAS, 2019).

No que tange aos estudos de comparabilidade, OMS e EMA têm recomendações bastante parecidas. O FDA é mais exigente, solicitando estudos adicionais no caso de potenciais diferenças nos estudos clínicos conduzidos para aprovação do biossimilar (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Na Argentina, os requisitos, a profundidade e a amplitude de estudos pré-clínicos e clínicos são determinados pela naturalidade do princípio ativo e a estrutura (relação de estrutura e função); informações sobre o comportamento *"in vivo"* do insumo farmacêutico ativo e/ou produto; impurezas; informação sobre o sobre o comportamento pós- comercialização de similares, considerando importante a experiência clínica acumulada e a reação entre efeitos adversos conhecidos e as características moleculares (ANMAT, 2011). Os padrões mexicanos também se alinham

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

aos argentinos e internacionais para o registro de medicamentos biossimilares (SEGOB, 2013, 2014).

Segundo Gavíria e colaboradores (GAVIRIA et al., 2016), Brasil, Chile, Colômbia e Uruguai possuem regulações que permitem reduzir tanto a extensão quanto a complexidade das provas clínicas comparativas, dados seus diferentes mecanismos de registro e exigências para biossimilares. Estes autores sugerem uma convergência com a proposição do EMA, que desde 2015 permite redução de ensaios clínicos, por meio de uma aproximação simplificada.

Mas há outros autores, como Castro-Ayarza et al. (2015) que apontam uma preocupação com as rotas abreviadas, pois elas podem não apresentar o rigor científico nos estudos de segurança e eficácia, tão necessário aos biossimilares. Há ainda os que acreditam que produtos registrados pela via individual, como na Colômbia, Chile e Brasil, são alternativas não biossimilares, pois não passam pelo exercício da comparabilidade (BELLODI et al., 2020).

As preocupações relacionadas à intercambialidade apresentam-se em todas as normas descritas e de forma heterogênea entre EMA, FDA e OMS. Enquanto a agência europeia não faz alerta sobre a intercambialidade entre um biossimilar e o produto de referência, a OMS sugere análise destes dados, mas com normatização própria de cada nação. O FDA tem recomendações mais rigorosas, onde a substituição esta regulada em níveis (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2019; MYSLER et al., 2014; RAIMONDO et al., 2018; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Nos seis países da América Latina analisados, não se encontrou norma que assegurasse a intercambialidade para produtos de origem biológica (ANMAT, 2011a, 2011b; ANVISA, 2010; MINISTERIO DE SALUD, 2011, 2014; PÚBLICA, 2015; SALUD, 2013). Espinoza Morales e colaboradores acreditam que como não há possibilidade de extrapolação da eficácia e segurança, os biocomparáveis não devem ser considerados produtos intercambiáveis (ESPINOSA MORALES et al., 2013).

Todos os países analisados seguem as recomendações da OMS quanto a apresentação de um plano de farmacovigilância e de gerenciamento de riscos, no momento da solicitação de registro do produto. Maioli, (MAIOLI, 2014) em 2014, analisando a legislação para registro de produtos biossimilares em países latino-americanos, percebeu que a Colômbia era o único país sem esta exigência no momento da submissão do pedido de registro do registro. Garcia e Araújo sugeriram que, na

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

verdade, não há nada descrito nas normas sobre farmacovigilância em países latino-americanos (GARCIA; ARAUJO, 2016).

Este estudo possui algumas limitações que merecem ser apontadas. Nem todos os países latino-americanos foram contemplados na análise, o que guarda relação com a disponibilidade e transparência de dados. Bases oficiais e documentos das autoridades reguladoras foram consultados, mas não é possível assegurar que todas as normas tenham sido incluídas para análise. Observaram-se discordâncias entre as informações obtidas nos sites das agências reguladoras, nas normas analisadas e na literatura consultada. Por fim, este estudo buscou equilíbrio de tratamento entre as autoridades regulatórias estudadas, mas havia muito mais publicações sobre Brasil do que Chile, por exemplo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto na Europa quanto nos Estados Unidos e em outros países do mundo, os biossimilares estão na agenda política sanitária como uma via de acesso, incentivando a agilização do registro patentário e burocrático, a negociação de preços entre sistemas de saúde, pagadores e indústria farmacêutica e criação de diretrizes e protocolos terapêuticos. O diálogo entre empresas e agências reguladoras, além da transparência e fácil acesso de dados e normas, pode estimular estas políticas, além de mostrar sua abrangência e valor.

Os programas e políticas de medicamentos biossimilares podem ser, juntamente com o acesso expandido e uso compassivo, a única forma de pacientes com doenças graves e debilitantes, acessarem um medicamento para sua condição.

EMA, FDA e OMS indicam que estes produtos são fundamentais para que os países sustentem seus gastos públicos de forma eficiente. A garantia da qualidade, eficácia e segurança destes insumos devem estar asseguradas, ao mesmo tempo em que as rotas de registro possíveis merecem avaliação cuidadosa. As rotas abreviadas podem melhorar a competição, mediante redução de estudos clínicos e impactando positivamente no acesso e no preço, sem comprometer a qualidade do produto biossimilar.

A normatização de produtos biossimilares envolve grandes desafios. Um deles, na análise comparativa, é a ausência de concordância sobre as dimensões particulares

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

utilizadas para entender esse processo. Os países latino-americanos possuem entraves políticos, econômicos e regulatórios, tendo, portanto, um longo caminho pela frente.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa PIBIC a TPC.

REFERÊNCIAS

ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. **Disposición nº 7729/2011** Argentina, 2011. Disponível em: < https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/38-2015#TEXTO>. Acesso em: 21 de abril de 2020.

ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. **Disposición 5755/1996 (con las modificaciones de la Disp. ANMAT Nº 1646/1997)**. Argentina: Anmat, 1997. Disponível em:< http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_5755-1996.pdf>. Acesso em: 14 de julho de 2020.

ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica **Disposicion nº 7729**. Argentina: Anmat, 2011. a. Disponível em: <http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2011/Dispo_7729-11.pdf>. Acesso em: 10 de março 2020.

ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. **Disposición 7075-2011**. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 2011. b. Disponível em:<http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7075-11.pdf>. Acesso em: 7 de julho de 2020.

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 55/2010**. Resolução da Diretoria Colegiada. Brazil, 2010. p. 10. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html>. Acesso em: 7 de julho 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota de Esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA - REVISADA**. Brasilia. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Biológicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c>. Acesso em: 7 de julho de 2020.

BELLODI, Marta et al. Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação Biopharmaceuticals in Brazil: a review of the regulatory process. **Arquivos Medédicos dos Hospitais e Faculdade de Ciencias Medicas da Santa Casa São Paulo**, *[S. l.]*, p. 1–14, 2020.

BERNAL-CAMARGO, Diana Rocío; GAITÁN-BOHÓRQUEZ, Julio César; LEÓN-ROBAYO, Édgar Iván. Biosimilar Medicines in Colombia: An Approach from the Informed Consumption. **Revista Ciencias de la Salud**, *[S. l.]*, v. 16, n. 2, p. 311–339, 2018.

CASTRO-AYARZA, Juan Raul et al. Actualización en biosimilares: una reflexión sobre la reglamentación en Colombia de los medicamentos biológicos y biosimilares. **Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica**, *[S. l.]*, v. 23, n. 1, p. 23–29, 2015.

DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN. MÉXICO. **Reglamento interior del Comité de Moléculas NuevasMéxico**, 2012. p. 7. Disponível em:< http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5235010&fecha=23/02/2012>. Acesso em: 7 de julho de 2020.

ESPINOSA MORALES, Rolando et al. Medicamentos biocomparables en México: La postura del Colegio Mexicano de Reumatología, 2012. **Reumatologia Clinica**, *[S. l.]*, v. 9, n. 2, p. 113–116, 2013.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Medicamentos biossimilares na UE**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pt.pdf>. Acesso em: 7 de agosto de 2020.

FERREIRA NETO, Paula Teixeira Pinto et al. Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios. **Cadernos de Saude Publica**, *[S. l.]*, v. 35, n. 10, p. 1–15, 2019.

GARCIA, Ricardo. Intercambiabilidade entre medicamentos biológicos. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, *[S. l.]*, v. 8, n. 1, p. 61–64, 2016.

GARCIA, Ricardo; ARAUJO, Denizar Vianna. The regulation of biosimilars in Latin America. **Current Rheumatology Reports**, *[S. l.]*, v. 18, n. 3, p. 1–8, 2016.

GAVIRIA, Alejandro et al. El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto internacional. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, *[S. l.]*, v. 40, n. 1, p. 40–47, 2016.

INSTITUTO E SALUD PUBLICA. MINISTERIO SALUD. Norma Tecnica 170 de Registro Sanitario De Productos Biotecnológicos Derivados De Técnicas Adn RecombinantesChile, 2014. p. 1–27. Disponível em:< http://www.ispch.cl/sites/default/files/Norma Biotecnologicos.pdf>. Acesso em: 7 de agosto de 2020.

MAIOLI, Maria Angélica Paixão. Análise crítica da legislação para registro de produtos biossimilares em países latino-americanos face às diretrizes da Organização Mundial da Saúde. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, *[S. l.]*, v. 6, n. 3, p. 141–149, 2014.

MCCAMISH, Mark; WOOLLETT, Gillian. Worldwide experience with biosimilar development. **mAbs**, *[S. l.]*, v. 3, n. 2, p. 212–220, 2011.

MINISTERIO DE SALUD. **Decreto Supremo nº 3**. Aprueba reglamento del sistema

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

nacional de control de los productos farmacéuticos de uso Humano. Chile, 2011. p. 7. Disponível em:<http://www.ispch.cl/ley20285/t_activa/marco_normativo/7c/ds_minsal_3_2010.pdf >. Acesso em: 17 de agosto de 2020.

MINISTERIO DE SALUD. **Decreto 1782 del 18 sep 2014**. Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario. Colombia, 2014. p. 11. Disponível em: <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto 1782 de 2014.pdf>. Acesso em: 17 agosto de 2020.

MINISTÉRIO DE SALUD PÚBLICA. URUGUAY. **Decreto nº 38 / 2015**. Apruébase el Documento de Registro de Medicamentos Biotecnológico. Uruguay, 2015. Seção 1, p. 1–9. Disponível em: < https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/38-2015#TEXTO>. Acesso em: 20 de agosto de 2020.

MYSLER, Eduardo et al. Recomendaciones para la reglamentación de biosimilares y su implementación en Latinoamérica. **Generics and Biosimilars Initiative**, *[S. l.]*, v. 3, n. 3, p. 1–13, 2014.

RAIMONDO, Nelida et al. Biosimilares: Conseso de Expertos de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Solapso) en Argentina. **Medicina (Buenos Aires)**, *[S. l.]*, v. 78, p. 272–281, 2018.

REPUBLICA DE CHILE. MINISTERIO DE SALUD. **Norma Tecnica nº 170.** Santiago de ChileMinist, , 2014. Disponível em: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Norma Biotecnologicos.pdf>. Acesso em: 20 de agosto de 2020.

SALUD, Secretaría De. **Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013**. México, 2013. p. 1–58. Disponível em:<https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013&print=true>. Acesso em: 20 de agosto de 2020.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72

Temas em Saúde
Volume 21, Número 3
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2021

Artigo

SAÚDE, Conselho Nacional De. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 7 de abril de 2021.

SEGOB, Secretaria de Gobiernación. **NOM-177-SSA1-2013**. Disponível em: <https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013>. Acesso em: 07 de abril de 2021.

SEGOB, Secretaria de Gobiernación. **NOM-257-SSA1-2014**. Disponível em: <http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/2014>. Acesso em: 07 de abril de 2021.

SEGOB, Secretaria de Gobiernación. **NOM-220-SSA1-2016**. Disponível em: <http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017>. Acesso em: 07 de abril de 2021.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Biosimilar and Interchangeable Products**. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products#biosimilar>. Acesso em: 18 junho de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)WHO Technical Report Series**. Geneva. Disponível em:< https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf>. Acesso em: 18 junho de 2020.

DOI: 10.29327/213319.21.3-3
Páginas 51 a 72