

Questões relevantes para a aprovação de medicamentos bioequivalentes

Relevant issues to bioequivalent licensing

Beatriz Serrapio Peres^I

Gabriela Padilha^{II}

Cristiane Quental^{III}

^I Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Coordenação de Propriedade Intelectual.

^{II} Fundação Oswaldo Cruz / Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde.

^{III} Fundação Oswaldo Cruz / Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca.

Correspondência: Cristiane Quental. Rua Leopoldo Bulhões, 1480 s. 703, Rio de Janeiro, RJ CEP 21041-210. E-mail: cquental@focruz.br

Resumo

Medicamentos genéricos podem ser introduzidos a baixo custo no mercado quando a patente do medicamento inovador expira. Os resultados dos testes que demonstram a segurança e eficácia do produto inovador podem ser extrapolados para o genérico, simplificando sua aprovação. Este paradigma não pode ser aplicado aos biofármacos, grandes moléculas de difícil caracterização, onde pequenas alterações no processo de manufatura influenciam as propriedades biológicas e clínicas do produto e podem resultar em diferenças nos seus perfis de eficácia e segurança. Não sendo possível demonstrar a identidade entre biofármacos, eles não podem ser aprovados como simples genéricos e necessitam regulamentação específica. Neste trabalho foram feitos um levantamento bibliográfico das principais questões envolvidas na aprovação de versões similares de biofármacos e uma análise comparativa da situação regulatória nos principais mercados – EUA e União Europeia – a partir de legislação, projetos de lei, diretrizes e referências técnicas de suas agências regulatórias – FDA (Food and Drug Administration) e EMEA (European Medicines Agency), respectivamente, visando à discussão do caso brasileiro. A partir da legislação e diretrizes estudadas conclui-se que, apesar de Brasil, Europa e Estados Unidos estarem em estágios distintos de definição de sua estrutura regulatória para bioequivalentes, é possível identificar algumas semelhanças nas abordagens seguidas, como a necessidade de tratamento diferenciado para cada classe de produto (ou um enfoque caso a caso) e de um exercício de comparabilidade passo a passo, cujos resultados definirão a quantidade de dados e estudos clínicos e não clínicos necessários. Entretanto, questões como intercambialidade e substituição automática dos produtos de referência por bioequivalentes ainda não estão claramente definidas. Do ponto de vista sanitário, a Europa apresenta uma postura mais conservadora, enquanto que EUA e Brasil parecem estar construindo um arcabouço mais flexível. Ao lado das questões sanitárias, entretanto, destacam-se as questões econômicas, de grande importância na legislação dos EUA e Europa e não abordadas na regulamentação brasileira – o que pode trazer insegurança aos produtores interessados neste mercado.

Palavras-chave: Aprovação de drogas. Medicamentos similares. Produtos biológicos/ uso terapêutico.

Abstract

When the patent of a drug expires, low cost generics may be introduced in market. Trial results that demonstrate the safety and efficacy of the reference product can be extrapolated to the generic, simplifying the approval process. This paradigm cannot be applied to biopharmaceutical products, large molecules difficult to be characterized. 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. 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 specific regulation. A bibliographical survey of the main issues involved in the approval of similar versions of biopharmaceuticals was performed as well as a comparative analysis of the regulatory situation in the largest pharmaceutical markets - U.S. and European Union - based on legislation, draft laws, guidelines and technical references issued by their regulatory agencies - FDA (Food and Drug Administration) and EMEA (European Medicines Agency), respectively, in order enlighten the discussion now taking place in Brazil. Based on the laws and guidelines studied, it is concluded that, although Brazil, Europe and the United States are at different stages of setting their regulatory framework for biosimilars, it is possible to identify some similarities in approach, such as the need for different treatment for each product class (or a case by case focus) and a step by step comparison exercise, the results of which will define the amount of data and non-clinical and clinical studies required. However, issues such as interchangeability and automatic substitution of biosimilars for reference products are not yet clearly defined. From the sanitary point of view, Europe has a more conservative posture, while the U.S. and Brazil seem to be building a more flexible framework. Besides the health issues, however, we highlight the economic issues, of great importance in Europe and U.S. legislation, and not addressed in the Brazilian regulation - which can bring insecurity to producers interested in this market.

Keywords: Drug approval. Similar drugs. Biological products/therapeutic use.

Introdução

Quando a patente de um medicamento inovador expira, no caso das drogas farmacológicas, medicamentos genéricos podem ser introduzidos no mercado, garantindo aos pacientes acesso a produtos seguros, eficazes e mais baratos. Entretanto, os medicamentos obtidos por técnicas biotecnológicas modernas, ou biofármacos, são consideravelmente mais complexos do que as drogas farmacológicas, em sua estrutura, métodos de produção e modo de ação. Os biofármacos são 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 biossimilares e, em geral, dados clínicos e não clínicos adicionais são necessários¹.

Importantes biofármacos ganharam proteção patentária durante a década de 1980, de forma que estão, ou estarão em breve, desprotegidos (como a insulina, hormônio de crescimento humano e eritropoetina). O lançamento de cópias destes produtos inovadores introduziria competição no mercado e permitiria a redução nos preços. Em geral, os biofármacos custam muito mais por paciente do que os fármacos convencionais, o que pode limitar o acesso a importantes tratamentos (diabetes, câncer, falência crônica dos rins, hepatites crônicas). No Brasil, a expiração dos prazos das patentes destes produtos representa uma oportunidade para a produção nacional desses medicamentos.

Esta questão se torna mais relevante na medida em que estes produtos não só constituem uma parte essencial dos medicamentos disponíveis atualmente, representando aproximadamente 6% dos farmacêuticos comercializados no mundo, mas principalmente porque cerca de um terço dos produtos em desenvolvimento são produtos biotecnológicos², o que aponta para um crescimento exponencial do segmento.

Sem um marco legal e diretrizes definidas para a aprovação de biossimilares, entretanto, a expiração das patentes poderá

não ser acompanhada pela introdução no mercado de biofármacos competitivos de baixo custo. Por outro lado, 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.

No presente trabalho foram feitos um levantamento bibliográfico das principais questões envolvidas na aprovação de versões similares de biofármacos e uma análise comparativa da situação regulatória nos principais mercados – EUA e União Europeia –, a partir de legislação, projetos de lei, diretrizes e referências técnicas de suas agências regulatórias – FDA (*Food and Drug Administration*) e EMEA (*European Medicines Agency*), respectivamente. A experiência de ambos sem dúvida irá influenciar os procedimentos regulatórios que os demais países venham a adotar, bem como causará impactos em uma futura estratégia global para os biofarmacos. São identificados os principais pontos de discussão e sua relevância para a regulamentação no Brasil. Os resultados são apresentados a seguir.

Principais questões envolvidas na aprovação e no uso clínico dos biofarmacos

O termo “biossimilar” tem origem na dificuldade em se comparar duas versões de um biofármaco, cujas características estão intimamente relacionadas ao respectivo processo de manufatura. Pequenas modificações no processo podem levar a contaminações, alterações na estrutura tridimensional da proteína e no perfil de glicosilação, que afetam tanto a potência do biofármaco quanto a sua imunogenicidade³.

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, outro fabricante, com base apenas na patente ou em dados publicados, provavelmente terá dificuldades em reproduzir

um biofármaco suficientemente similar ao produto inovador original⁴.

Sendo as proteínas moléculas complexas, seria difícil demonstrar a identidade entre dois produtos biológicos provenientes de fontes ou fabricantes diferentes⁵. Adicionalmente, as técnicas analíticas atuais não podem detectar ou prever todas as propriedades biológicas e clínicas das proteínas, de forma que diferenças entre biofarmacos podem facilmente permanecer ocultas³.

Demonstração de similaridade

Apesar da visão predominante de que estudos comparativos são essenciais, não há consenso em relação à extensão em que seriam necessários. Em alguns casos, o esforço necessário para realizar o estudo comparativo entre o biossimilar e o produto de referência pode ser maior do que realizar o licenciamento do potencial biossimilar como um produto independente¹.

A quantidade de dados clínicos depende de inúmeros fatores, inclusive da finalidade e do mecanismo de ação do medicamento. Proteínas menores e não-glicosiladas (como insulinas, somatropina) são mais fáceis de serem completamente caracterizadas, enquanto proteínas altamente glicosiladas (como a epoetina) ou muito grandes (como os anticorpos monoclonais e fatores sanguíneos) geralmente não podem ser completamente caracterizadas⁶.

Outra questão de relevância é a escolha do produto de referência. Em geral, os países esperam que o produto de referência seja um medicamento registrado localmente. Entretanto, deve-se considerar a possibilidade de uma companhia desejar registrar o biossimilar em um país no qual o produto de referência não esteja licenciado, o que aumentaria as oportunidades de acesso a medicamentos biológicos inovadores e facilitaria a entrada de biossimilares em alguns mercados¹.

Segurança no uso clínico

O ponto mais importante relativo à

segurança dos biossimilares é a imunogenicidade⁵. Todos os biofármacos demonstram capacidade de provocar uma reação imunológica, pois são polipeptídeos ou proteínas. Esta reação pode ser branda, porém existe potencial para a ocorrência de alergias e anafilaxia. Além disso, o desenvolvimento de anticorpos pode neutralizar a proteína terapêutica, causando perda ou diminuição da eficácia. 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 administração⁷.

A imunogenicidade não pode ser prevista em testes pré-clínicos e em alguns casos só é detectável após um longo tempo de tratamento⁵. Um grande número de casos de PRCA (*pure red cell aplasia*) foi causado pelo desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a eritropoetina recombinante, detectados mais de 10 anos após a introdução da eritropoetina para o tratamento de anemia renal. A causa provável foi uma pequena modificação na formulação. Além disso, a substituição do estabilizante, albumina de soro humano, por polisorbato 80, pode ter interagido com a borracha existente nas seringas. A modificação do material das seringas e a mudança da rota de administração levaram a PRCA a praticamente desaparecer⁸.

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

Substituição automática, denominação e rotulagem dos biossimilares

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 baixo⁸.

Se a substituição automática for 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 recebendo⁵.

Para Nowick⁹, uma vez que os medicamentos biotecnológicos não são idênticos, os rótulos dos produtos originais e biossimilares devem ser diferentes. No caso de biossimilares, o produto de referência deve estar definido.

É importante ressaltar que alguns países europeus, como França, Alemanha e Espanha, proibiram a substituição automática dos medicamentos biológicos de referência por biossimilares⁹.

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. Por exemplo, a aprovação do hormônio de crescimento biossimilar Omnitrope na Europa incluiu estudos de comparabilidade com o produto de referência, Genotropin, os quais 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 biossimilar 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 ativa⁵.

Posicionamento da União Europeia e dos EUA em relação à aprovação de biossimilares

A abordagem regulatória das questões envolvendo a aprovação e uso de biossimilares ainda está em processo de definição em muitos países, inclusive no Brasil. O caminho seguido nos principais mercados – EUA

e União Europeia – 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 biossimilares. Nos tópicos a seguir será apresentado um panorama da situação legal e regulatória nesses países. O Quadro 1 apresenta o posicionamento dos EUA, da União Europeia (e do Brasil) em relação às principais questões envolvendo o uso dos mesmos, com base nas legislações aprovadas em cada país/região e as diretrizes, orientações e guias editados pelas respectivas autoridades responsáveis pela regulação de medicamentos.

A abordagem da União Europeia

A União Europeia possui legislação específica que regula a aprovação de produtos biossimilares. Sobre esta base legal, estabeleceu uma estrutura regulatória que inclui diretrizes com orientações gerais e diretrizes complementares, específicas para cada classe de produtos.

Diretivas da Comunidade Europeia¹⁰⁻¹² fornecem a base legal. Determinam que se as informações requeridas para medicamentos similares não permitirem a demonstração da natureza similar de dois medicamentos biológicos, devem ser fornecidos dados suplementares, como o perfil toxicológico e clínico, determinados caso a caso pela autoridade competente, atendendo às características específicas de cada medicamento. Caso o medicamento de referência tenha mais que uma indicação terapêutica, a eficácia e a segurança do biossimilar devem ser demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.

Quanto ao período de exclusividade do produto de referência, determinam que pedidos de aprovação de biossimilares só podem ser depositados após o período de exclusividade de dados, que é de 8 anos. Os biossimilares autorizados só podem ser introduzidos no mercado após o período de exclusividade de mercado de 10 anos. Além disso, 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 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 e tenha sido aprovada durante os primeiros 8 anos a partir da autorização de comercialização inicial.

Sobre esta base legal, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* – CHMP da EMEA editou uma estrutura regulatória composta de uma diretriz geral¹³, que traz o conceito de medicamento biológico similar e os princípios adotados, além de um guia para a solicitação de registro; diretrizes em qualidade¹⁴; e diretrizes em estudos clínicos e pré-clínicos¹⁵, sendo que estas duas últimas remetem a anexos específicos para diferentes classes de produtos, tais como somatropina, insulina, epoetina e G-CSF.

Durante o ano de 2011 foram publicados documentos (“*concept papers*”) propondo a revisão destas três diretrizes que compõem a espinha dorsal da regulamentação para o licenciamento de biossimilares pela EMEA. Estes documentos frisam a necessidade de revisão destas diretrizes em função do tempo transcorrido desde a sua aprovação e da experiência adquirida pela Agência na aprovação de diversos biossimilares¹⁶⁻¹⁹.

Há diretrizes específicas para insulina humana recombinante, somatropina, G-CSF, interferon alfa recombinante, heparinas, eritropoietina recombinante. Há também diretrizes para hormônio de estimulação de folículo recombinante, anticorpos monoclonais e IFN-beta, ainda não finalizadas. 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^{16,20}.

Além destas três diretrizes principais, o documento “*Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*”²¹ é relevante por tratar da

avaliação de imunogenicidade, abordando os fatores que podem provocá-la, do desenvolvimento, planejamento e interpretação de ensaios clínicos e não clínicos para avaliar o potencial de imunogenicidade e sua comparabilidade com outros produtos, e da implantação de um plano de gerenciamento de riscos.

As diretrizes da EMEA indicam um exercício de comparabilidade, que consiste numa comparação passo a passo em termos de qualidade, segurança e eficácia, a fim de demonstrar que o biossimilar e o produto de referência apresentam perfis similares nestes aspectos.

Abordagem dos biossimilares nos EUA

Nos EUA, a base legal para licenciamento de biossimilares é mais recente e resultado de intensos debates no Congresso americano, fórum de competição de projetos de lei que defendiam claramente os interesses dos potenciais produtores de biossimilares e projetos mais favoráveis à indústria de medicamentos pioneiros – os primeiros mais e os segundos menos flexíveis quanto às exigências para aprovação dos similares, como a exigência em lei de ensaios clínicos, períodos de exclusividade, entre outros²²⁻²⁴. O *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCI Act), aprovado no bojo do *Patient Protection and Affordable Care Act* (PPACA), assinado pelo Presidente Obama em março de 2010, que embasa o licenciamento de biossimilares nos EUA, adotou uma posição intermediária entre essas duas²⁵. Os ensaios clínicos exigidos em lei são poucos, pequenas variações são aceitas, o poder de aprovação está essencialmente concentrado no FDA, porém o período de exclusividade para os inovadores é grande (Quadro 1).

O BPCI Act altera a seção 351 do *Public Health Service Act*, determinando os requisitos para a aprovação, através de um procedimento abreviado, de produtos biológicos que sejam altamente similares (biossimilares) ou intercambiáveis com um produto biológico previamente licenciado pelo FDA.

Determina ainda que o FDA licenciará um produto como biossimilar caso considere que as informações fornecidas são suficientes para demonstrar a biossimilaridade e seja realizada uma inspeção das instalações que são objeto do pedido de licenciamento.

Para o FDA um biossimilar é um produto biológico altamente similar a um produto biológico já aprovado, a despeito de pequenas diferenças em componentes clinicamente inativos, e para o qual não há diferenças clinicamente significativas entre o biossimilar e o produto biológico aprovado em termos de segurança, pureza e potência. O órgão entende que não há produtos biológicos genéricos e dados adicionais de eficácia clínica e segurança são necessários²⁶.

É importante salientar que a posição adotada pelo FDA foi de aguardar a definição da base legal para publicar diretrizes específicas para os biossimilares⁴. Antes da aprovação do BPCI Act, algumas proteínas terapêuticas menos complexas foram aprovadas como biossimilares de produtos registrados sob o *Food, Drug, and Cosmetic Act* (FD&C Act), mediante análise caso a caso, como o hormônio de crescimento humano, a somatotropina. Entretanto, o conhecimento e a tecnologia disponíveis não permitiriam a aprovação de produtos mais complicados sob um processo abreviado²⁷.

Após a aprovação do BPCI Act, a FDA realizou uma audiência pública e estabeleceu um documento público que trata das questões específicas e desafios associados à implementação da legislação em biossimilares²⁸. Em 9 de fevereiro de 2012, a FDA publicou as versões preliminares de três diretrizes, para discussão e comentários^{29,30,31}:

“Scientific Considerations in Demonstrating Biossimilarity to a Reference Product”: que aponta os fatores que serão considerados pelo FDA na avaliação de biossimilaridade, tais como a complexidade do produto, formulação e estabilidade, e caracterização bioquímica. A abordagem será baseada em risco, considerando a totalidade das evidências ou dados, e remetendo a certas características do produto, tais como o mecanismo de ação, as relações entre estrutura e função,

o processo de manufatura, a experiência clínica com o produto de referência. A quantidade de dados e informações necessárias será determinada caso a caso.

Frisa que, apesar dos avanços nas ciências analíticas que permitiram a caracterização extensiva de alguns produtos proteicos, eles podem não ser capazes de detectar todas as diferenças estruturais e funcionais relevantes entre duas proteínas. Assim, são necessários dados de estudos analíticos, animais e clínicos para a demonstração de biossimilaridade, a menos que a FDA determine que um elemento é desnecessário.

“Quality Considerations in Demonstrating Biossimilarity to a Reference Protein Product”: que frisa a importância de extensiva caracterização analítica, físico-química e biológica. Quaisquer diferenças entre o candidato a biossimilar e o produto de referência e seus potenciais efeitos na segurança e potência devem ser descritas e discutidas.

“Biossimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009”: com perguntas e respostas agrupadas em três sessões principais, nos temas *“Biossimilarity or Interchangeability”*, *“Provisions related to requirement to submit a BLA for a Biological product”* e *“Exclusivity”*.

Posicionamento do Brasil em relação à aprovação de biossimilares

No Brasil, a regulamentação de produtos biológicos e biotecnológicos foi tema de discussões em diferentes fóruns, com envolvimento significativo de empresários, representantes de classe, academia, laboratórios públicos e da Anvisa, com vistas à elaboração de propostas para revisão da regulamentação brasileira.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da Consulta Pública 49/10, publicada em 25 de maio de 2010,

apresentou uma proposta de Resolução sobre o registro de produtos biológicos. O texto final da Resolução 55/2010³² foi finalmente publicado em 17 de dezembro de 2010.

A regulamentação brasileira é bem mais geral e simplificada que os casos americano e europeu estudados. No que diz respeito à segurança e eficácia, tem o cuidado de exigir, além dos ensaios clínicos pivotaes, estudos de imunogenicidade e farmacovigilância, mas não se aprofunda, nos moldes em que está sendo feito atualmente na União Europeia, em aspectos como a dificuldade de se comprovar a identidade destes produtos em relação aos produtos de referência; 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.; o estabelecimento de uma abordagem adequada para avaliação de imunogenicidade, incluindo a validação dos ensaios de comparabilidade; as questões de nomenclatura, rotulagem e intercambialidade.

A Resolução 55/2010 dispõe que o registro de produtos biológicos pode ser feito pela via de desenvolvimento por comparabilidade, definida como a “via regulatória que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro junto à autoridade regulatória, na qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador”. O produto biológico comparador deve ser um produto registrado na Anvisa, cujo registro tenha sido embasado por um dossiê completo*, devendo ser utilizado, em todas as etapas, o mesmo produto comparador.

Segundo a Resolução 55/2010, o pedido de registro de um produto biológico pela via

* Dossiê completo: “é o conjunto total de documentos apresentados à Anvisa para demonstração dos atributos de qualidade, segurança e eficácia de um produto biológico. Esse dossiê é composto pela caracterização completa do produto e descrição detalhada do processo produtivo, demonstrando a consistência na manufatura do medicamento, além de substanciais evidências de segurança e eficácia clínicas, demonstradas por meio de estudos não clínicos e clínicos de fases I, II e III.” (Resolução 55/10 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária de 17 de dezembro de 2010).

de desenvolvimento por comparabilidade deve apresentar informações tais como: descrição das técnicas analíticas utilizadas para detectar diferenças potenciais entre o produto biológico e o produto biológico comparador, dados da caracterização biológica e físico-química relacionados aos atributos de qualidade do produto biológico; informações sobre o sistema de expressão utilizado para a fabricação do produto biológico e do produto biológico comparador; comparação das moléculas do produto biológico e do produto biológico comparador; descrição detalhada das etapas do exercício de comparabilidade; estudos de estabilidade comparativos, gerados em condições aceleradas e de estresse; descrição das diferenças observadas no perfil de pureza e impureza entre o produto biológico e o produto biológico comparador; avaliação dos contaminantes e impurezas identificados no produto biológico, com discussão do potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia; caracterização analítica do produto biológico e do produto biológico comparador; resultados dos ensaios biológicos comparativos necessários para a determinação do grau de comparabilidade; e relatório conclusivo com demonstração da comparabilidade, contendo informações suficientes para prever se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade resultam em impactos adversos na segurança e eficácia do produto biológico.

Adicionalmente, a empresa solicitante deverá apresentar estudos não clínicos comparativos, elaborados para detectar diferenças significativas entre o produto biológico e o produto biológico comparador. São exigidos estudos de farmacodinâmica relevantes para as indicações terapêuticas pretendidas e estudos de toxicidade cumulativa (dose-repetida). Em relação aos estudos clínicos, são obrigatórios os estudos de farmacocinética, farmacodinâmica; e estudo pivotal de segurança e eficácia clínica.

Em 2011, a Anvisa editou o “Guia para realização do exercício de comparabilidade para registro de produtos biológicos”³³, com orientações para a realização do exercício de

comparabilidade para o registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade conforme a RDC55/2010. Tal como nas diretrizes propostas pela FDA, o guia editado pela Anvisa propõe um enfoque gradual, em etapas, iniciando pela caracterização e a avaliação dos atributos de qualidade do produto, seguido de estudos não clínicos e clínicos. A caracterização e a comparação no nível de qualidade serviriam de base para uma possível redução de estudos na etapa de desenvolvimento não clínico e clínico. Se forem encontradas diferenças entre o produto biológico e o produto biológico comparador, as razões devem ser investigadas e justificadas, podendo ensejar a exigência de dados adicionais. A quantidade de dados não clínicos e clínicos necessária dependerá do produto; do grau de caracterização possível empreendido, com modernos métodos analíticos; das diferenças observadas em relação ao comparador da experiência clínica com a classe do produto. O guia enfatiza a necessidade de uma análise caso a caso para cada classe de produto.

O Quadro 1 compara o posicionamento brasileiro àqueles dos EUA e da União Europeia.

Considerações finais: implicações para a regulamentação dos biossimilares no Brasil

Os biofármacos são, em sua maioria, produtos complexos de alto valor agregado e a expiração dos prazos de validade de patentes dos produtos inovadores representam a abertura de oportunidades para a cópia desses produtos, aumentando o acesso da população a novas possibilidades de tratamento. Se de um lado existe todo esse potencial, por outro as barreiras regulatórias para a aprovação dos biossimilares ainda são expressivas. O principal ponto é a dificuldade da previsão da segurança e da eficácia desses produtos.

Da análise dos casos, resta claro que um procedimento regulatório para os biossimilares será distinto do existente para as drogas genéricas e a tendência é de

se buscar diretrizes específicas para categorias de produtos, sendo competência da autoridade reguladora avaliar a extensão de dados necessários bem como a adequação dos estudos, decidindo a respeito de intercambialidade.

Apesar de cada um, Brasil, Europa e Estados Unidos, estar em um estágio

distinto de definição e estabelecimento de sua estrutura regulatória para biossimilares, pode-se identificar semelhanças de abordagem: a necessidade de tratamento diferenciado para cada classe de produto, com diretrizes específicas (caso da Europa) ou enfoque caso a caso (como indicado nas propostas de diretrizes americana e no guia

Quadro 1 – Comparação do posicionamento dos Estados Unidos, Europa e Brasil em relação à aprovação dos biossimilares e de questões envolvendo o uso dos mesmos, com base na legislação e regulamentação aplicadas.

Chart 1 – Comparison of United States, Europe and Brazil's position in relation to the approval of biossimilars and the issues related to their use, based in the applied legislation and regulation

| | Legislação americana | Legislação Europeia | Resolução ANVISA |
|---|---|--|---|
| Definição de biossimilar | O termo biossimilar aparece na legislação e é aplicado ao produto biológico que é altamente similar ao produto de referência apesar de pequenas diferenças nos componentes clinicamente inativos e não há diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico e o de referência em termos de segurança, pureza e potência. A FDA também utiliza o termo "follow-on biologics (FOBs)" para designar estes produtos. | Utiliza o conceito de "similar biological medicinal product". Refere-se ao produto que reivindique ser "similar" a um produto de referência (autorizado na comunidade Europeia com um dossiê completo), com base em estudos comparativos para segurança, qualidade e eficácia. | A resolução 55/2010 da Anvisa traz uma via de desenvolvimento por comparabilidade, que poderá ser utilizada por um produto biológico para obtenção de registro, a partir de um exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador. A comparabilidade é a comparação científica de parâmetros não-clínicos e clínicos, em termos de qualidade, eficácia e segurança, de um produto biológico com um produto biológico comparador, com o objetivo de estabelecer que não apresentam diferenças detectáveis em termos de qualidade, eficácia e segurança. |
| Requisitos de similaridade (segurança/eficácia) | O pedido de licenciamento para um biossimilar deve conter: estudos analíticos, estudos animais (incluindo avaliação de toxicidade) um ou mais estudos clínicos (incluindo a avaliação de imunogenicidade e farmacocinética ou farmacodinâmica), suficientes para demonstração de segurança, pureza e potência. Deve-se demonstrar que o produto similar e o de referência utilizam o mesmo mecanismo de ação. A(s) condição(ões) de uso propostas para o biossimilar devem ter sido previamente aprovadas para o produto de referência. | A demonstração de similaridade é feita mediante exercícios ou estudos de comparabilidade com o produto de referência escolhido, que deve ser utilizado em todo o estudo. Estudos não clínicos in vitro e in vivo com modelos animais são necessários, tais como estudos de toxicidade não clínica. A comparabilidade clínica deve incluir estudos de farmacocinética, farmacodinâmica, e se necessário, farmacocinética/farmacodinâmica, seguidos de ensaios de segurança e eficácia, bem como avaliação de imunogenicidade. Caso o medicamento de referência tenha mais do que uma indicação, a eficácia e a segurança do candidato a biossimilar devem ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas. Quaisquer diferenças entre o biossimilar e o produto de referência terão que ser justificadas por estudos apropriados, caso a caso. | São exigidos estudos de natureza comparativa. Técnicas analíticas devem ser utilizadas para detectar potenciais diferenças entre o produto biológico e o produto comparador, bem como uma completa caracterização biológica e físico-química. O mesmo produto biológico comparador deve ser utilizado ao longo do estudo. São exigidos relatórios completos de estudos não clínicos comparativos, bem como estudos de farmacodinâmica para as indicações terapêuticas pretendidas e estudos de toxicidade cumulativa. Estudos clínicos de farmacocinética, farmacodinâmica e pivotais de segurança e eficácia clínica são obrigatórios. Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa deverá apresentar relatório do estudo de imunogenicidade. |

Quadro 1 – continuação

Chart 1 – continuation

| | Legislação americana | Legislação Europeia | Resolução ANVISA |
|---|---|---|---|
| Denominação/rotulagem | Proposta de diretriz apresentada pela FDA determina que a rotulagem do biossimilar deve conter todas as informações necessárias para que um profissional de saúde realize a prescrição, incluindo declarações de que o produto é um biossimilar para um determinado produto de referência, indicação, e rota de administração, bem como se o produto foi considerado ou não como intercambiável. | Não tem provisões específicas, mas determina que o biossimilar deverá ser “claramente identificado”, a fim de possibilitar a farmacovigilância. | Não tem provisões específicas. |
| Diretrizes | Ainda não há diretrizes sendo aplicadas. A FDA já editou três propostas de diretrizes para comentários. Estas propostas indicam a adoção de abordagem baseada em risco e na totalidade das evidências. Fornecem também um panorama dos fatores analíticos a serem considerados na avaliação da biossimilaridade de proteínas terapêuticas, frisando a importância de extensiva caracterização analítica, físico-química e biológica. Há também uma proposta de diretriz na forma de perguntas e respostas, direcionada aos interessados no depósito de pedidos de licenciamento de biossimilares. | 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. A EMEA reconhece a grande variedade na complexidade dos biofármacos, estabelecendo diretrizes específicas para cada classe de produtos. A EMEA já editou diretrizes específicas para produtos biossimilares. 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 outras em processo de elaboração. | A Anvisa editou o “Guia para realização do exercício de comparabilidade para registro de produtos biológicos”, com orientações para a realização do exercício de comparabilidade para o registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade conforme a RDC55/2010. O guia tem como referências as diretrizes da WHO e Canadá e propõe um enfoque gradual, em etapas, iniciando pela a caracterização e a avaliação dos atributos de qualidade do produto, seguido de estudos não-clínicos e clínicos. |
| Intercambiabilidade/substituição automática | Considera que o biossimilar é intercambiável quando este pode substituir o produto de referência sem a intervenção do profissional de saúde que prescreveu o produto de referência. O BCPI Act permite que o FDA determine que um biossimilar é intercambiável. Para isto, deve-se demonstrar que: o produto biológico é biossimilar ao produto de referência; produz os mesmos resultados clínicos que o produto de referência, os riscos em termos de segurança ou diminuição de eficácia em se alternar ou mudar entre o biossimilar e o produto de referência não é maior que o risco de se usar o produto de referência sem tal alternância ou troca. Entretanto, as informações que serão necessárias para permitir a determinação de intercambiabilidade ainda não foram definidas pela FDA. O produto biossimilar que não atinge os requisitos necessários para ser considerado intercambiável é considerado como contendo um novo ingrediente ativo. | Não há determinação específica que trate da intercambiabilidade ou da substituição automática relativa ao biossimilar e seu produto de referência. O próprio conceito de biossimilar o diferencia do genérico e deixa claro que podem existir diferenças relacionadas com as matérias-primas ou no processo de fabricação, de forma que não se tratam de produtos idênticos. A EMEA esclarece que decisões sobre a intercambiabilidade e/ou substituição cabe as autoridades nacionais competentes e está fora de sua competência. A lei francesa de biossimilares proíbe a substituição automática de um medicamento biológico por outro. Outros países como Alemanha e Espanha também não permitem substituição automática. | Não tem provisões específicas. |

Quadro 1 – continuação

Chart 1 – continuation

| | Legislação americana | Legislação Europeia | Resolução ANVISA |
|--|---|--|---|
| Períodos de exclusividade para o produto inovador | O BPCI Act determina que até 12 anos a partir da data do primeiro licenciamento do produto biológico de referência, não poderá ser efetiva a aprovação de um biossimilar; e até 4 anos a partir da data do primeiro licenciamento do produto biológico de referência, não pode ser feita nenhuma submissão de pedido de biossimilar tendo este produto como referência. Há também períodos de exclusividade para certos produtos biológicos para os quais estudos pediátricos estejam sendo conduzidos. | Pedidos de biossimilares só podem ser depositados após o período de exclusividade de dados, que é de 8 anos. Os biossimilares autorizados só podem ser introduzidos no mercado após o período de exclusividade de mercado de 10 anos. 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 8 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. | Não tem provisões específicas. |
| Período de exclusividade para o primeiro biossimilar | O BPCI Act concede períodos de exclusividade para o primeiro biossimilar considerado intercambiável com o produto de referência. | Não tem provisões específicas. | Não tem provisões específicas. |
| Extrapolção de dados clínicos | As propostas de regulamentação da FDA permitem a extrapolção de dados, desde que sejam fornecidas justificativas científicas suficientes para cada condição de uso que se deseja licenciar. Devem ser consideradas as seguintes questões: O mecanismo de ação para cada condição de uso, o PK e bio-distribuição do produto em diferentes populações de pacientes; diferenças na toxicidade em cada condição de uso, bem como qualquer outro fator que possa afetar a segurança ou eficácia. | A legislação determina que caso o medicamento originalmente autorizado tenha mais de uma indicação, a eficácia e a segurança do biossimilar devem ser justificadas separadamente para cada uma das indicações requeridas. A posição é confirmada pelas diretrizes, porém elas permitem que, com justificativa, seja feita a extrapolção de dados de uma indicação para outra, permitindo seu uso em indicações para as quais não foi formalmente estudado. | Determina que a extrapolção de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas dos produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade será estabelecida por meio de guias específicos. A extrapolção só será possível depois de demonstrada a comparabilidade em termos de segurança e eficácia entre os produtos. O mecanismo de ação e receptores envolvidos para as diferentes indicações devem ser os mesmos, e a segurança e a imunogenicidade do produto biológico devem estar suficientemente caracterizadas. |
| Farmacovigilância | O monitoramento da segurança pós-comercialização é um componente importante para assegurar a segurança e eficácia de produtos biológicos, incluindo os produtos de proteínas biossimilares. | A EMEA reconhece a possibilidade de problemas de imunogenicidade não detectados nos ensaios clínicos e que não ocorrem com o produto de referência e requer testes de imunogenicidade e programas de farmacovigilância para monitorar a eficácia e segurança do biossimilar pós-aprovação. | Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar um plano de farmacovigilância e um plano de minimização de risco de acordo com a legislação sanitária vigente. |

da Anvisa); a indicação da importância de estudos analíticos extensivos, integrais, como primeira etapa de uma abordagem

passo a passo, quando se identifica potenciais diferenças entre o candidato a biossimilar e o produto de referência, e que irão

ditar os dados e a extensão dos estudos clínicos e não clínicos das etapas posteriores. Do ponto de vista sanitário, a Europa apresenta uma postura mais conservadora, enquanto EUA e Brasil parecem estar construindo um arcabouço mais flexível.

Entretanto, a partir da análise europeia e americana das leis e diretrizes vemos que a discussão vai além da questão da segurança e eficácia, chegando aos aspectos econômicos do investimento na produção de biossimilares. Nesse sentido, um dos pontos mais polêmicos é a existência de períodos de exclusividade de dados e de mercado, justificada pela necessidade de se

promover a inovação. É possível prever que esta questão ainda será objeto de intenso debate, que ainda não foi contemplado pela regulamentação brasileira – o que pode trazer insegurança aos produtores interessados neste mercado.

O grande desafio para os órgãos reguladores será lidar com os riscos e benefícios inerentes aos biossimilares, e ao mesmo tempo não introduzir barreiras excessivas ao seu desenvolvimento e aprovação, para promover a produção nacional e um maior acesso da população brasileira a produtos seguros e eficazes.

Referências

1. World Health Organization. Challenges in biotherapeutics: regulatory pathways for biosimilar products. *Who Drug Inform* 2008; 22(1): 3-5.
2. European Generic Medicines Association. *Frequently asked questions about biosimilar medicines*. Brussels: EGA; 2006. Disponível em: <http://www.egagenerics.com/FAQ-biosimilars.htm> [Acessado em 05 de agosto de 2009].
3. Adrian C, Cannata-Andia J, Cancarini G, Coppo R, Frazão JM, Goldsmith D et al. Biossimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know—a position paper by the ERA-EDTA Council. *Nephrol Dial Transplantation* 2008; 23(12): 3731-7.
4. Schellekens H. The first biosimilar Epoetin: but how similar is it? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1):174-8.
5. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biossimilars. *Ann Oncol* 2007; 19(3): 411-9. Disponível em: <http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/19/3/411> [Acessado em 18 de fevereiro de 2009].
6. Nick C. *Biossimilars: growing the concept*. RAJ Pharma; 2008. Disponível em: http://www.egagenerics.com/doc/Biossimilars_RAJPharmaOct08.pdf [Acessado em 28 de janeiro de 2009].
7. European Generic Association. *EGA handbook on biossimilars medicines*. Brussels: Palgrave Macmillan; 2007.
8. Nowick M. What do nephrologists need to know about Biossimilars? *Port J Nephrol Hypertension* 2007; 21(3): 201-7. Disponível em: http://www.spnefro.pt/RPNH/PDFs/n3_2007/artigo_05.pdf [Acessado em 29 de janeiro de 2009].
9. Barroso et al. Biossimilares em oncologia. *Acta Med Port* 2009; 22: 203-6. Disponível em www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2009-22/3/203-206.pdf [Acessado em 18 de abril de 2012].
10. 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. *Official Journal*, L 311, 28 de novembro de 2001, p. 67. Disponível em: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_en.pdf [Acessado em 14 de abril de 2009].
11. European Union. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. 31 mar. 2004. *Official Journal*, L 136, 30 abr. 2004, p. 1. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_en.pdf [Acessado em 14 de abril de 2009].
12. European Union. Commission Regulation (EC) No 1085/2003. 03 jun. 2003. *Official Journal*, L 159, 27 jun. 2003, p. 24. Disponível em: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2003_1085/reg_2003_1085_en.pdf [Acessado em 14 de abril de 2009].
13. European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products*. London: EMEA; 30 oct. 2005. (CHMP/437/04). Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biossimilar/043704en.pdf> [Acessado em 14 de abril de 2009].
14. European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues*. London: EMEA; 22 fev. 2006. (EMEA/CHMP/BWP/49348/200). Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biossimilar/4934805en.pdf> [Acessado em 14 de abril de 2009].
15. European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical*

- issues. London: EMEA; 22 feb. 2006. (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biossimilar/4283205en.pdf> [Acessado em 14 de abril de 2009].
16. European Medicines Agency. Multidisciplinary: Biosimilar. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c [Acessado em 28 de maio de 2012].
 17. European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use*. Revision of the guideline on similar biological medicinal product. London: EMEA; 17 nov. 2011 (CHMP/BMWP/572643/2011). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500117987.pdf [Acessado em 16 de maio de 2012].
 18. European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use*. Revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. London: EMEA; 22 sep. 2011 (EMA/CHMP/BMWP/572828/2011). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/10/WC500115611.pdf [Acessado em 16 de maio de 2012].
 19. European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use*. Revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. London: EMEA; 7 feb. 2011 (EMA/CHMP/BMWP/572828/2011). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102285.pdf [Acessado em 16 de maio de 2012].
 20. Schellekens H. Biosimilar therapeutics: what do we need to consider? *Nephrol Dial Transplant Plus*, 2009 Jan; 2(Suppl 1):i27-i36. Disponível em: http://ndtplus.oxfordjournals.org/cgi/reprint/2/suppl_1/i27 [Acessado em 11 de fevereiro de 2009].
 21. European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use*. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London: EMEA; 13 Dec. 2007. (CHMP/BMWP/14327/2006). Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/biossimilar/1432706enfin.pdf> [Acessado em 14 de abril de 2009].
 22. Promoting Innovation and Access to Life-Saving Medicine Act, HR 1427. In: 111th Cong, Mar. 11 2009. Disponível em: <http://www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill=h111-1427> [Acessado em 10 de julho de 2009].
 23. Pathway for Biosimilars Act, HR 1548. In: 111th Cong, Mar. 17 2009. Disponível em: <http://www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill=h111-1548> [Acessado em 10 de julho de 2009].
 24. Tabtiang R, Attwell G, Millauer B, Ren S. Congress considers competing biosimilars legislation. *Fish News*. Disponível em: <http://www.fr.com/news/articledetail.cfm?articleid=939> [Acessado em 15 de julho de 2009].
 25. Patient Protection and Affordable Care Act, HR 3590. In: 111th Cong, Sep. 17 2009. Disponível em: <http://www.govtrack.us/congress/bills/111/hr3590> [Acessado em 16 de maio de 2012].
 26. Woodcock J. Food and drug administration. Follow-on protein products. In: The House Committee on Oversight and Government Reform. 26 mar. 2007. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm154070.htm> [Acessado em 01 de agosto de 2009].
 27. Young D. FDA, Congress to Jointly Form Follow-on Biologics Proposal. *Bioworld Today: the daily biotechnology newspaper* 2008; p. 1-4.
 28. Federal Register. Notices. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration [Docket No. FDA-2010-N-0477]. Approval Pathway for Biosimilar and Interchangeable Biological Products; Public Hearing; Request for Comments. Oct 5 2010; 75(192): 61497-501. Disponível em: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2010-10-05/pdf/2010-24853.pdf> [Acessado em 17 de maio de 2012].
 29. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> [Acessado em 16 de maio de 2012].
 30. Food and Drug Administration. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf> [Acessado em 16 de maio de 2012].
 31. Food and Drug Administration. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf> [Acessado em 16 de maio de 2012].
 32. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html [Acessado em 4 de agosto de 2011].
 33. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/321df88048bd2560a7c3af9a6e94f0d0/produtos_biologicos_exercicio.pdf?MOD=AJPERES [Acessado em 16 de maio de 2012].

Recebido em: 02/09/11
 Versão final apresentada em: 29/05/12
 Aprovado em: 10/07/12