



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

MICHELLE WERNECK DE OLIVEIRA

**ELABORACAO DE UM GUIA PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS ANTI-
TNF- α COMO PRODUTOS BIOSSIMILARES NO BRASIL**

Brasília/DF

2019

MICHELLE WERNECK DE OLIVEIRA

ELABORACAO DE UM GUIA PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS ANTI-TNF- α COMO PRODUTOS BISSIMILARES NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Raquel Carvalho Montenegro

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Brasília/DF

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pela autora

O48 Oliveira, Michelle Werneck de.

Elaboração de um guia para registro de medicamentos ANTI-TNF- α como produtos bioequivalentes no Brasil/ Michelle Werneck de Oliveira. – 2019.
83 f.: il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro.

Coorientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

1. Produto biológico.
2. Produto bioequivalente.
3. Tratamento da artrite reumatoide.
4. Medicamentos biológicos anti-TNF- α .

CDD 615.1

MICHELLE WERNECK DE OLIVEIRA

ELABORACAO DE UM GUIA PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS ANTI-TNF- α
COMO PRODUTOS BISSIMILARES NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como um dos requisitos à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: 29 de maio de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes
Universidade Federal do Ceará (UFC)
Membro Interno

Prof^a. Dr^a. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia
Universidade Federal do Ceará (UFC)
Membro Interno

Prof^a. Dr^a. Raquel Carvalho Montenegro
Universidade Federal do Ceará (UFC)
Membro Interno

AGRADECIMENTOS

À Anvisa, pelo apoio e fomento à capacitação de servidores e proposição do Mestrado Profissionalizante. À Daniela Marreco pelo apoio e incentivo para a minha dedicação ao mestrado e por toda a confiança. À Maria Fernanda Reis e Silva Thees pelo apoio e suporte para a construção das ideias propostas, desde o projeto à dissertação.

À Universidade Federal do Ceará, pela colaboração na construção do mestrado e pelos excelentes professores; principalmente em nome dos Professores Doutores Manuel Odorico de Moraes Filho e Maria Elisabete Amaral de Moraes que viabilizaram este projeto.

À orientadora Professora Dra. Raquel Carvalho Montenegro, pela orientação oferecida durante todo o curso de mestrado, pelas incríveis aulas ministradas, pela grande cooperação e ensinamentos durante todo esse percurso. E, principalmente, pela simpatia e paciência para conduzir a execução deste trabalho.

Às Professoras Dras. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes e Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia, pelos conhecimentos divididos e direcionamento do trabalho desde o início da preparação da dissertação ao final, com as contribuições da Banca.

Aos colegas de turma do mestrado, pelas experiências trocadas, reflexões e críticas durante o curso, em especial ao Marcelo Mário Matos Moreira, pelas contribuições sobre o tema abordado.

À minha família, pelo apoio incondicional e peculiar de sempre, depositando crédito e segurança em mim e em meu trabalho sempre.

“Se você quer transformar o mundo, experimente primeiro promover o seu aperfeiçoamento pessoal e realizar inovações no seu próprio interior. Estas atitudes se refletirão em mudanças positivas no seu ambiente familiar. Deste ponto em diante as mudanças se expandirão em proporções cada vez maiores. Tudo o que fazemos produz efeito, causa algum impacto.”

Dalai Lama.

RESUMO

Para que um produto biológico possa ser utilizado como medicamento no país, este deve passar por uma análise quanto aos aspectos de qualidade, eficácia e segurança para a concessão do registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Dentre os diversos produtos biológicos existentes no mercado farmacêutico, os utilizados no tratamento da artrite reumatoide (AR) recebem importante destaque; sendo o desenvolvimento de medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCD) considerado como um dos mais relevantes avanços na terapia da artrite reumatoide. Em pacientes que falharam à terapia tradicional utilizada para o tratamento da AR, inicia-se o tratamento com os MMCD biológicos de ação anti-TNF-alfa, atualmente disponíveis no mercado. O alto custo desses produtos biológicos e a crescente utilização desses no tratamento da AR, bem como para outras doenças para as quais são indicados; aliados à necessidade de redução das despesas farmacêuticas para melhor controle e economicidade dos gastos públicos em saúde, proporcionam um impulso considerável ao mercado emergente de similares aos produtos biológicos anti-TNF- α . O registro de um produto biossimilar no Brasil, além de seguir o disposto na RDC nº 55/2010, deve atender aos requisitos estabelecidos em diretrizes internacionais de entidades mundialmente reconhecidas; e, considerando a complexidade dos produtos biológicos, é de extrema importância o desenvolvimento de guias específicos que forneçam orientações aos desenvolvedores de medicamentos biossimilares. Nesse sentido, esse estudo teve como objetivo estabelecer diretrizes sanitárias por meio da elaboração de um guia para os medicamentos biológicos inibidores de fator de necrose tumoral (Anti-TNF- α) como produtos biossimilares no Brasil. Para tanto, foi realizada uma pesquisa quantitativa descritiva, com uma visão geral dos processos regulatórios, que visa permitir uma adequada orientação dos processos que envolvem o desenvolvimento e o registro desse grupo de produtos, com requisitos não clínicos e clínicos para o registro dos biossimilares de ação anti-TNF- α no Brasil, no qual a segurança e eficácia dos medicamentos poderão ser avaliadas de forma padronizada e ainda mais eficiente na Anvisa. Acredita-se que o trabalho proposto oferecerá orientação para o desenvolvimento desses produtos biossimilares e padronização dos processos de registro no Brasil.

Palavras-chave: Produto biológico. Produto biossimilar. Tratamento da artrite reumatoide. Medicamentos biológicos anti-TNF- α .

ABSTRACT

In order for a biological product to be marketed as a medicine in our country, it must undergo an analysis regarding the quality, efficacy and safety aspects for the granting of the marketing authorization in Brazil by the Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa). Among the various biological products in the pharmaceutical market, those used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) have received important spotlight; being the development of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) considered as one of the most relevant advances in rheumatoid arthritis therapy. In patients who have been failed traditional therapy used for the treatment of RA, treatment with the biologically active anti-TNF- α DMARDs currently available on the market is initiated. The high cost of these biological products and their increasing use in the treatment of RA as well as other diseases for which they are indicated; coupled with the need to reduce pharmaceutical expenditures for better control and cost-effectiveness of public health expenditures, provide a considerable boost to the emerging market of similar to anti-TNF- α biological products. The authorization of a biosimilar drug in Brazil, in addition to complying with RDC n° 55/2010, must comply with the requirements established in international guidelines of globally recognized entities; and considering the complexity of biological products, it is extremely important to develop specific guides that provide guidance to developers of biosimilars. In this sense, the aimed of this study was to establish sanitary guidelines through the preparation of a guide for biological drugs inhibiting tumor necrosis factor (Anti-TNF- α) as biosimilar products in Brazil.

For this, a descriptive quantitative research was carried out, with an overview of the regulatory processes, which aims to allow an adequate orientation of the processes involving the development and registration of this group of product, with non-clinical and clinical requirements for the registration of anti-TNF- α action biosimilars in Brazil, in which the safety and efficacy of medicines can be evaluated in a standardized and even more efficient way at Anvisa. It is believed that the proposed work will provide guidance for the development of these biosimilar products and standardization of registration processes in Brazil.

Keywords: Biological product. Biosimilar product. Treatment of rheumatoid arthritis. Biological anti-TNF- α drugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução temporal dos marcos regulatórios relacionados aos produtos biológicos no Brasil.	16
Figura 2 - Representação esquemática dos instrumentos regulatórios existentes e o instrumento proposto para o registro de biossimilares anti-TNF- α no Brasil.	48

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Produtos biológicos MMCD anti-TNF- α registrados no Brasil.	31
Quadro 2 - Produtos biossimilares MMCD anti-TNF- α registrados no Brasil.	42
Quadro 3 - Requisitos da regulamentação atual para registro de produtos biológicos no Brasil.	45
Quadro 4 - Principais guias utilizados para a elaboração do modelo proposto - Apêndice.	49
Tabela 1 - Aspectos abordados no modelo de guia proposto - Apêndice.	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Anticorpo monoclonal
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Anticorpo anti-medicação
AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
AUC	Área sob a curva
ICAD	Índice combinado de atividade de doença
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Artrite reumatoide (RA - <i>rheumatoid arthritis</i>)
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i> (Índice clínico de atividade de doença)
CHO	Células de ovário de hamster chinês
CL/F	<i>Clearance</i> total aparente
C _{max}	Concentração plasmática máxima
CP	Consulta pública
DAS	<i>Disease Activity Score</i> (Pontuação de atividade da doença)
DCI	Denominação Comum Internacional (INN – <i>International Nonproprietary Name</i>)
DLQI	<i>Dermatology Quality of Life Index</i> (Índice de qualidade de vida em dermatologia)
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs – <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
EAIE	Evento adverso de interesse especial
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIMEA	<i>Finnish Medicines Agency</i>
GPBIO	Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
GT	Grupo de trabalho
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i> (Questionário de avaliação da Saúde)
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i> (Avaliação global do pesquisado)

IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucinas
LT- α	Linfotoxina ou fator de necrose tumoral beta ou TNF- β
MAb	Anticorpo monoclonal
NAb	Anticorpo neutralizante
OMS	Organização mundial da saúde (WHO – <i>World health organization</i>)
OPAS	Organização Pan-americana da Saúde
PBC	Produto biológico comparador ou produto biológico de referência (RBP - <i>Reference biotherapeutic products</i>)
PBS	Produto bioterapêutico similar ou produto biosimilar (SBP – <i>Similar biotherapeutic products</i>)
PEG	Polietilenoglicol
PD	Farmacodinâmica
PK	Farmacocinética
QB	Qualificador biológico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde
T _{1/2}	Tempo de meia vida da substância
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
T _{max}	Tempo para alcançar a concentração máxima
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral)
TNFR	<i>Tumour necrosis factor receptor</i> (Receptor do tipo fator de necrose tumoral)
Vd	Volume de distribuição aparente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	A evolução da regulamentação de biossimilares no Brasil	16
1.2	Aspectos regulatórios globais sobre os biossimilares	18
1.2.1	Nomenclatura e intercambialidade	20
1.2.2	O mercado farmacêutico.....	25
1.3	A importância dos biossimilares na artrite reumatoide	27
1.3.1	Os medicamentos biológicos com ação anti-TNF alfa registrados no Brasil	30
1.3.1.1	Adalimumabe	32
1.3.1.2	Certolizumabe pegol.....	33
1.3.1.3	Etanercepte	34
1.3.1.4	Infliximabe	35
1.3.1.5	Golimumabe	36
2	JUSTIFICATIVA.....	38
3	OBJETIVOS	41
3.1	Objetivo Geral.....	41
3.2	Objetivos específicos.....	41
4	METODOLOGIA	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	44
5.1	A regulamentação atual	44
5.2	O modelo proposto	47
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
8	APÊNDICE.....	64

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos biológicos ou produtos biológicos, podem ser definidos, em grande parte, por referência ao seu método de fabricação e origem, e refletem a variabilidade característica dos materiais vivos (Food and Drug Administration – FDA, 2015). São considerados produtos biológicos no Brasil: vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, produtos biotecnológicos, biomedicamentos derivados de fluidos biológicos ou de tecido de origem animal e obtidos por procedimentos biotecnológicos, anticorpos monoclonais e micro-organismos vivos atenuados ou mortos, probióticos e alergênicos (RDC nº 55, 2010). Um enorme número de proteínas e anticorpos é continuamente fabricados como medicamentos, mimetizando moléculas endógenas do nosso corpo (NIAZI, 2016, p. 25), a maior parte, produzida por meio da tecnologia de DNA recombinante, que permite modificar o genoma de um organismo.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulamenta os produtos biológicos no Brasil, sendo uma Autarquia ligada ao Ministério da Saúde. A Agência se organiza de forma que, atualmente, existe uma Gerência específica – Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO), responsável pela avaliação desses produtos quanto à qualidade, eficácia e segurança para a concessão do registro no Brasil.

Desde 1976, os medicamentos estão sujeitos às normas da vigilância sanitária, estabelecidas pela Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, sendo essa a lei do marco regulatório da vigilância sanitária no Brasil, que determina os tipos de produtos sujeitos à vigilância sanitária e ao registro e estabelece em seu Art. 16 que os medicamentos devem apresentar comprovação científica e de análise, para que sejam reconhecidos como seguros e eficazes para o uso a que se propõem, e que possuam a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias.

Os princípios e requisitos de qualidade para o registro de um produto biológico são estabelecidos na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55, de 16 de dezembro de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Essa RDC classifica os produtos biológicos em novos e não novos, sendo que para os produtos biológicos não novos, há duas vias de registro possíveis: a via de desenvolvimento individual e a via de desenvolvimento por comparabilidade. O produto biológico novo é entendido como o medicamento biológico que contém uma molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil, ou

seja, um produto inédito, ainda não autorizado. O medicamento biológico não novo é um produto não inédito que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no Brasil. Quando o produto biológico não novo é registrado pela via de desenvolvimento por comparabilidade, Para que se possa registrar um medicamento considerado como “biossimilar”, esse deve ser registrado conforme os requisitos da via de desenvolvimento por comparabilidade.

A via de registro dos medicamentos ditos biossimilares no Brasil. Dessa forma, um medicamento considerado “biossimilar” é um medicamento biológico cuja substância ativa possua um alto grau de similaridade à do medicamento biológico novo já aprovado, e que o produto final seja altamente semelhante em termos de qualidade, de segurança e eficácia ao medicamento biológico novo já registrado no país (WHO, 2009).

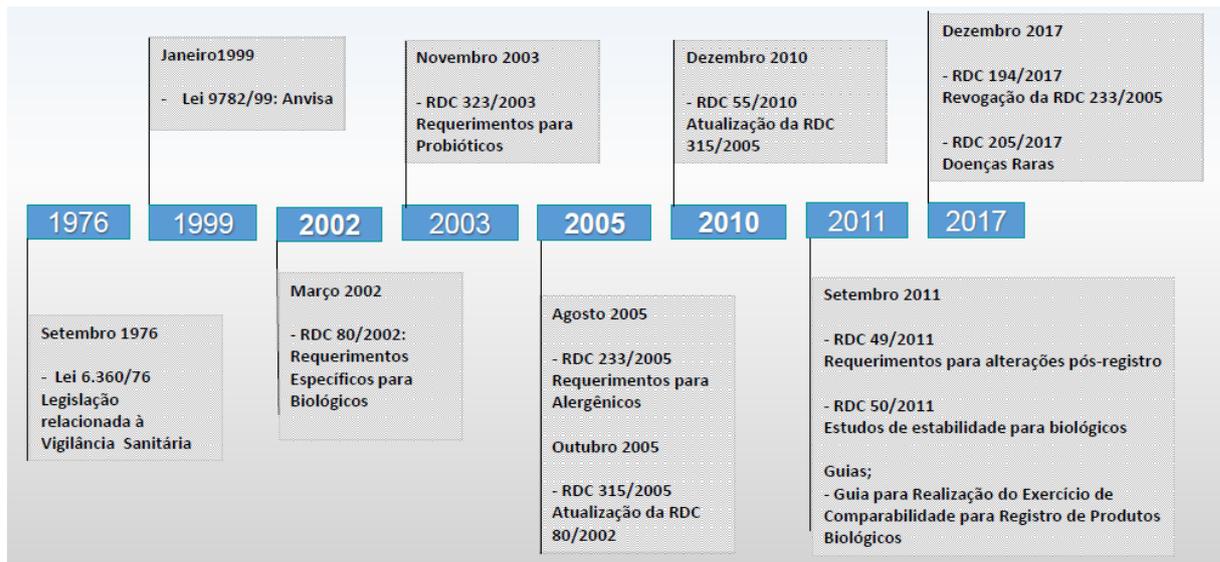
De acordo com Declerck *et al.* (2017), como os medicamentos biológicos são produtos fabricados a partir de uma fonte biológica, eles são significativamente mais complexos do que pequenas moléculas químicas, tais como os medicamentos sintéticos. Esta complexidade inerente a todos os medicamentos biológicos significa que os biossimilares não podem ser considerados como medicamentos genéricos no sentido tradicional. Dessa forma, para os medicamentos genéricos, é relativamente mais simples demonstrar que uma substância química é muito similar ou idêntica a outra substância química. Isto ainda não é possível para medicamentos biológicos. Desta forma, os requisitos regulatórios para o registro de medicamentos biossimilares são mais extensos do que para medicamentos genéricos, havendo uma abordagem própria para o seu registro.

A abordagem para verificação da biossimilaridade é primariamente baseada em um exercício de comparabilidade abrangente, o qual deve englobar extensa caracterização físico-química e biológica sempre comparativa. Passada essa fase, pode ser necessária a realização de estudos comparativos em animais, passando-se então para os estudos clínicos comparativos (WHO, 2009), essenciais para a equivalência da eficácia e segurança entre os produtos. Para os biossimilares, é possível a realização de um programa clínico reduzido, ou seja, sem a necessidade de todos os ensaios clínicos para todas as indicações terapêuticas pleiteadas; pois, com a demonstração de que os produtos são altamente comparativos em termos de caracterização molecular, qualidade e parâmetros clínicos, pode ser concedida a extrapolação de indicações terapêuticas. Dessa forma, as indicações terapêuticas de medicamentos biossimilares são geralmente as previamente testadas e aprovadas para o produto de referência (MS/Anvisa, 2010).

1.1 A evolução da regulamentação de biossimilares no Brasil

Conforme ilustrado na Figura 1, até 2002, o Brasil não tinha orientações específicas para produtos biológicos, a partir deste ano, no entanto, foram publicadas diretrizes para o registro e pós-registro de produtos biológicos, por meio da RDC n° 80/2002, que tiveram que ser seguidas tanto pelos biológicos originadores quanto pelos produtos biológicos não novos (cópias). Em 2005, esse regulamento foi revisto por meio da publicação da Resolução RDC n° 315/2005. No entanto, nenhuma via alternativa para os produtos biológicos não novos biossimilares foi especificada e os mesmos requerimentos eram exigidos tanto para o registro de produtos novos quanto não novos (CASTANHEIRA *et al.*, 2011).

Figura 1. Evolução temporal dos marcos regulatórios relacionados aos produtos biológicos no Brasil.



A regulamentação de biossimilares no Brasil tem seu marco quando a Anvisa, em 2009, iniciou a revisão da Resolução da Diretoria Colegiada n° 315, de 26 de outubro de 2005, que dispunha sobre o regulamento técnico de registro, alterações pós-registro e revalidação de registro dos produtos biológicos terminados.

A construção de uma nova proposta regulatória para registro de produtos biológicos no Brasil teve a participação de representantes da Agência, sociedade civil, pesquisadores, indústrias, tendo sido tema de discussões em diferentes fóruns, com envolvimento significativo de grande parte da sociedade (PERES *et al.*, 2012). Como resultado desse trabalho, em maio de 2010 foi publicada a Consulta Pública (CP) n° 49, de 24/05/2010, que trouxe a proposta de revisar a RDC n° 315/2005. Essa CP se estendeu até dezembro de 2010, com ampla participação

do setor nacional produtivo. Além da CP foram conduzidas reuniões técnicas e audiências públicas para discutir as contribuições recebidas na Agência durante o tempo de consulta.

Em dezembro de 2010 foi então publicada a Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 55/2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos. São considerados produtos biológicos para fins dessa Resolução: vacinas; soros hiperimunes; hemoderivados; biomedicamentos classificados em medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal, e medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos; anticorpos monoclonais; medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos; probióticos e alergênicos.

De acordo com a RDC nº 55/2010, existem duas categorias de produtos biológicos, aqueles que são inovações, denominados na norma como “produtos biológicos novos” e os produtos não inovadores, desenvolvidos com moléculas de atividade já conhecidas e registras no país, chamados na norma de “produtos biológicos”, dos quais os biossimilares, desenvolvidos como “cópias”, são uma categoria (MS/Anvisa, 2010).

De acordo com os requisitos dessa legislação, os produtos biológicos novos devem ser registrados pela via regulatória clássica, apresentando informações à Anvisa que demonstrem os atributos de qualidade, segurança e eficácia do produto. Esses dados contemplam a total caracterização do medicamento e a descrição detalhada do processo produtivo, demonstrando a consistência na fabricação, além de substanciais evidências de segurança e eficácia clínicas, demonstradas por meio de estudos não-clínicos e clínicos de fases I, II e III, caracterizando o desenvolvimento clínico completo do produto.

Para os produtos biológicos não novos, aqueles que possuem molécula que não são inovadoras, existem duas vias regulatórias possíveis a serem seguidas para obtenção do registro: a via de desenvolvimento por comparabilidade e a via de desenvolvimento individual.

No que diz respeito à segurança e eficácia na regulamentação brasileira, e conforme a regulamentação, as empresas que solicitam o registro de um biossimilar devem seguir a via de desenvolvimento por comparabilidade (MS/Anvisa, 2010). Neste caso, o produto candidato a biossimilar deve ser comparado com o produto biológico novo (produto comparador ou de referência) em relação às características moleculares, a parâmetros de qualidade e aos estudos não-clínicos e clínicos. Nessa via regulatória, os dados de comparabilidade dos estudos não-clínicos e clínicos entre o biossimilar e o produto biológico comparador podem ser reduzidos,

com base na comparabilidade analítica realizada. O uso da via de desenvolvimento por comparabilidade também possibilita a extrapolação de indicações terapêuticas.

A via de desenvolvimento por comparabilidade permitiu a internacionalização e harmonização das diretrizes dispostas no guia da Organização Mundial da Saúde, *Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products* (WHO, 2009).

A comparabilidade deve ser realizada pelo fabricante, bem como, demonstrada em um dossiê de registro que apresente todos os estudos comparativos entre o produto biológico comparador (inovador ou de referência) e o biossimilar. O exercício de comparabilidade está definido na RDC nº 55/2010 de acordo com o seguinte conceito:

É a comparação científica, no que diz respeito a parâmetros não-clínicos e clínicos em termos de qualidade, eficácia e segurança, de um produto biológico com um produto biológico comparador, com o objetivo de estabelecer que não existam diferenças detectáveis em termos de qualidade, eficácia e segurança entre os produtos;

Como parte complementar do arcabouço regulatório, a Agência publicou guias com instruções para submissão de protocolos de registro de produtos biossimilares, como por exemplo: o Guia para realização de estudos clínicos e não-clínicos para registro de alfa-interferona como produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade (MS/Anvisa, 2011), o Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos (MS/Anvisa, 2011) e o Guia para a qualificação de transporte dos produtos biológicos (MS/Anvisa, 2017).

1.2 Aspectos regulatórios globais sobre os biossimilares

O controle de doenças crônicas é um grande desafio para os sistemas públicos de saúde, tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Os medicamentos biológicos constituem um grupo muito importante para tratamento de diversas doenças (WHO, 2013), e sua utilização apresenta benefícios importantes na qualidade de vida dos doentes, na recuperação funcional e na prevenção do dano crônico causado por diversas doenças. No entanto, seu custo tem sido frequentemente elevado, limitando assim seu acesso aos pacientes, particularmente nos países em desenvolvimento.

A expiração de patentes ou proteção de dados para o primeiro grande grupo de bioterapêuticos inaugurou uma era de produtos que são projetados para serem "similares" a um

produto original licenciado. Um medicamento biossimilar é um medicamento biológico altamente semelhante ao medicamento biológico novo já registrado no país, cuja substância ativa possui um alto grau de similaridade à do medicamento biológico novo aprovado. Na medida em que mais patentes de medicamentos biológicos expiram, um número maior de biossimilares estarão disponíveis e serão utilizados para o tratamento de uma variedade de condições (CASTILHO, 2011). Espera-se que isso contribua para aumentar o acesso a esses produtos a um preço menor.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), como parte do seu mandato para assegurar a qualidade, segurança e eficácia global dos produtos biológicos, fornece orientações e padrões para a avaliação de produtos biotecnológicos similares. As orientações são escritas e estabelecidas por meio do Comitê de Especialistas em Padronização Biológica (ECBS) e servem como base global para a definição de requisitos internacionais para produção, controle de qualidade e regulação geral de medicamentos biológicos (WHO, 2009). Em relação aos produtos biológicos, alguns dos documentos publicados, citados aqui como exemplo, são os seguintes:

- Guia para avaliação de produtos bioterapêuticos similares – *Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977, 2009;*
- Guia para avaliação de anticorpos monoclonais como produtos bioterapêuticos similares – *Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 1004, 2016;*
- Guia OMS com Perguntas e respostas sobre produtos bioterapêuticos similares – *Post ECBS 2018 - WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products.*

A partir do aumento da produção de medicamentos biossimilares, ocorre também uma demanda crescente de normas regulatórias específicas para esses produtos. Para suprir a ausência de regulamentação sanitária específica em muitos países, a Organização Mundial da Saúde (OMS ou WHO) deu início, em outubro de 2009, a um documento de diretrizes comuns para a avaliação e regulamentação geral desses produtos. Essas diretrizes são recomendações técnicas com o propósito de traçar um perfil mínimo de qualidade, segurança e eficácia internacionais para cada país estabelecer sua base regulatória para produtos biossimilares (WHO, 2009).

O Documento Técnico Nº. 7 da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, por sua vez, é um guia contendo as principais recomendações a serem adotadas total ou parcialmente na implementação da regulamentação para o registro sanitário de produtos biotecnológicos similares nas Américas (OPAS, 2011). O documento aborda os aspectos comparativos de:

a) Qualidade: processo de fabricação, caracterização, propriedades físico-químicas, atividade biológica, propriedades imunoquímicas, impurezas, especificações, técnicas analíticas, estabilidade;

b) Avaliação não-clínica: estudos in-vitro, estudos in-vivo;

c) Avaliação clínica: estudos farmacocinéticos (FC), estudos farmacodinâmicos (FD), estudos confirmatórios farmacocinéticos/farmacodinâmicos (FC/FD), estudos de eficácia, segurança, imunogenicidade, farmacovigilância.

O documento OPAS (2011) exime-se de recomendações sobre alguns aspectos relacionados aos biossimilares julgados como exclusivos das Autoridades Reguladoras Nacionais e que, por isso, o estabelecimento de diretrizes não competiria à OMS. Tais aspectos são, por exemplo, questões sobre propriedade intelectual, por envolverem legislações de outras áreas; intercambialidade entre o biossimilares e o produto biotecnológico comparador, conforme abordado neste tópico; aspectos sobre rotulagem, bula e informações sobre prescrição.

Observa-se que há por parte da Organização Mundial da Saúde um permanente esforço para a harmonização da regulamentação farmacêutica dos produtos biossimilares internacionalmente, para aumentar o acesso da população a produtos bioterapêuticos com um custo menor e de qualidade, eficácia e segurança comprovada.

1.2.1 Nomenclatura e intercambialidade

Uma experiência clínica e o perfil de segurança estabelecido dos produtos originadores devem contribuir para o desenvolvimento de produtos biossimilares; a OMS, no *Guidelines on Evaluation of Similar Therapeutic Products* (WHO, 2009), os denomina como “produtos bioterapêuticos de referência” (*reference biotherapeutic products – RBP*); quanto aos biossimilares, a OMS nesse guia os denomina como “produtos bioterapêuticos similares” (*similar biotherapeutic products – SBPs*), respectivamente.

Entretanto, existe uma variedade de termos criados por diferentes jurisdições para denominar esses produtos, tais como: "biossimilares", em Singapura e na Malásia; "produtos

contendo proteínas conhecidas" (*follow-on protein product*), nos EUA (FDA); "produtos biológicos de entrada subsequentes", no Canadá (Health Canada), "medicamentos biossimilares" na EMA, etc.

No Brasil, conforme a normatização que envolve o tema, denominam-se "produto biológico registrado pela via de desenvolvimento por comparabilidade". Isto porque, conforme a Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os produtos biológicos são classificados em "produtos biológicos novos" e "produtos biológicos" (não novos), sendo que para os produtos biológicos não novos, há duas vias de registro possíveis: a via de desenvolvimento individual e a via de desenvolvimento por comparabilidade; sendo esta última, a via de registro dos medicamentos ditos "biossimilares" no Brasil. Em que pese o termo "biossimilar" não ser utilizado nas regulamentações publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, é utilizado de forma generalizada no país. Padronizou-se para a descrição deste trabalho, preferencialmente este termo, bem como os seguintes: medicamento biossimilar ou produto biossimilar.

A Denominação Comum Internacional (DCI) é o nome oficial não comercial ou genérico de uma substância farmacológica (medicamento ou droga). Foi estabelecido pelo Comitê de Nomenclaturas da Organização Mundial da Saúde (OMS) em sua resolução WHA3.11, em 1950, sendo publicada a primeira lista em 1953; em inglês o termo é conhecido como INN (*International Nonproprietary Name*).

No caso dos medicamentos biológicos e biossimilares, a existência de vários produtos com a mesma DCI pode causar problemas de rastreamento. Se os profissionais de saúde utilizarem somente a DCI ao prescrever um medicamento biológico ou biossimilar, e se vários produtos tiverem a mesma DCI, não se saberá exatamente qual medicamento o paciente receberá. Portanto, em caso de efeito adverso, não se saberá com certeza qual medicamento o causou (MELLSTEDT *et al.*, 2008). Isso pode ser problemático ao garantir a segurança do paciente.

Importante considerar, que o medicamento biossimilar foi desenvolvido para ser uma versão muito similar, ou altamente similar, do medicamento biológico que foi aprovado anteriormente (FDA, 2015); entretanto, é quase impossível, para os desenvolvedores do produto biossimilar, produzir uma cópia exata de qualquer medicamento biológico. Isto porque deve-se levar em consideração que os medicamentos biológicos são feitos em organismos vivos, e, portanto, sempre haverá algumas diferenças nas suas estruturas e características, mesmo que

isso não afete a maneira pela qual o medicamento funciona. Ao desenvolver um produto biotecnológico na intenção de “copiar” um produto já existente, por se tratar de moléculas grandes e complexas, a elucidação da sua estrutura deve ser feita por meio de diversas técnicas altamente precisas, que possam caracterizar a molécula proteica, mesmo quando houver pequenas diferenças detectadas que residem, mais comumente, nos perfis de glicosilação, variantes e impurezas. E ainda, o medicamento final é altamente dependente do processo de fabricação e, quando a patente expira, o fabricante não é obrigado a divulgar os detalhes precisos do processo de fabricação, ou seja, impreterivelmente haverá diferenças entre o processo de fabricação do produto biológico de referência e o produto biossimilar.

Dessa forma, considerando a importância de todos os medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, serem identificados e rastreados separadamente; isso pode ser um desafio, já que o produto de referência e o medicamento biossimilar podem receber a mesma Denominação Comum Internacional (DCI), porém, não serem precisamente a mesma molécula, ou medicamentos completamente idênticos. A identificação do produto e a coleta de dados de monitoramento específico para cada produto podem, portanto, ser um desafio quando diferentes produtos fazem uso do mesmo DCI.

Diante disso, a OMS avaliou uma proposta para criar um qualificador biológico (QB), que ajudaria a relacionar um biossimilar ao seu produto de referência e a outros biossimilares, o que, por sua vez, contribuiria para diminuir a má prescrição e melhorar a farmacovigilância dos produtos (WHO, 2014). O QB seria um código alfabético atribuído aleatoriamente a uma substância ativa biológica fabricada em um local específico. O FDA publicou um guia para nomenclatura DCI de produtos biológicos (*Nonproprietary Naming of Biological Products*) em 2017, no qual designa que o produto biossimilar possuirá um nome próprio com uma combinação do nome um sufixo distintivo, desprovido de significado e composto de quatro letras minúscula. A Agência Europeia, por sua vez, na prática, não emitiu orientações sobre nomenclatura biossimilar, no entanto, a maioria dos estados membros da UE não apoia a proposta da OMS de um qualificador para o nome não proprietário. O posicionamento da Anvisa corrobora com o da Agência Europeia e recomenda que o nome de marca, o nome do fabricante e o número do lote sejam usados ao relatar quaisquer efeitos adversos relacionados a medicamentos biológicos.

A questão da nomenclatura está intimamente relacionada ao debate da intercambialidade entre os produtos biossimilares e à farmacovigilância desses produtos.

Atualmente, a Anvisa entende que, para definição das diretrizes sobre intercambialidade e a possível substituição entre produtos biossimilares e o produto biológico comparador, deverão ser consideradas as especificidades e o estágio do tratamento, as características intrínsecas da resposta imunológica dos pacientes, o acesso e o uso racional dos medicamentos, dentre outros fatores (MS/Anvisa, 2018).

Há diversos pontos em aberto que precisariam ser definidos pelas autoridades nacionais, dentre estes incluem-se: os problemas e dúvidas relacionadas à permutabilidade, e à substituição entre o biossimilar e o produto comparador ou referência; ou seja, a intercambialidade entre os produtos e a definição de uma nomenclatura ideal para identificação do biossimilares.

Uma boa definição sobre “intercambialidade” pode ser encontrada a partir do documento “O que você precisa saber sobre os biossimilares”, publicado pela Agência Europeia, *European Medicines Agency* (EMA), como sendo “a prática médica de troca de um medicamento por outro equivalente, em um determinado contexto clínico, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor” (EMA, 2013, p. 43).

Mundialmente, verificamos que as diversas autoridades reguladoras têm posicionamentos diferentes com relação à intercambialidade entre os produtos. A Agência Europeia de Medicamentos, que possui a maior experiência com produtos biossimilares, apesar de deixar a decisão final sobre intercambialidade e substituição aos cuidados dos países individualmente, recomenda que a rotulagem e informação sobre o produto seja transparente de forma que os médicos e pacientes estejam aptos ao decidir qual biológico é o mais apropriado (EuropaBio, 2014). A Agência Canadense, *Health Canada*, não respalda a substituição automática de um biológico de entrada subsequente (biossimilar) por seu medicamento de referência e recomenda que médicos estejam envolvidos nas decisões sobre a substituição entre os biossimilares e os produtos de referência (Health Canada, 2017); sendo que, nesse país, a autorização de comercialização de um biossimilar (registro sanitário) não é uma declaração de equivalência ao produto biológico comparador. No Canadá, o termo intercambialidade normalmente se refere à possibilidade de um paciente ter um medicamento trocado por um outro equivalente por um farmacêutico, sem a intervenção do médico prescritor (Health Canada, 2017). A competência para declarar dois produtos como intercambiáveis fica a cargo de cada província de acordo com as suas próprias regras e regulações. A Agência da Finlândia, *Finnish Medicines Agency* (FIMEA), por sua vez, estabeleceu que os biossimilares são intercambiáveis

com os seus produtos de referência sob a supervisão de um profissional de saúde (FIMEA, 2015).

A Agência Norte-Americana, *Food and Drug Administration* (FDA), entende que um medicamento biossimilar pode ser considerado intercambiável somente se as condições de intercambialidade forem atendidas através de estudos apropriadamente desenhados e apresentados pelos produtores dos biossimilares, e que a empresa deve fornecer informação suficiente para demonstrar que o produto biológico deve produzir o mesmo resultado clínico que o produto de referência em qualquer paciente (FDA, 2019). Os produtos intercambiáveis podem ser substituídos pelo produto de referência sem a intervenção do profissional de saúde responsável pela prescrição (FDA, 2015). Para o FDA, a intercambialidade significa que o produto biossimilar pode ser substituído pelo produto biológico comparador sem a intervenção do profissional de saúde que prescreveu o produto. No entanto, a FDA publicou recentemente uma proposta de Guia sobre intercambialidade descrevendo todas as recomendações técnicas, como por exemplo, o desenho de estudo, tamanho de população e considerações para o monitoramento pós-mercado, necessárias para que um biossimilar possa ser considerado como intercambiável ao produto biológico comparador. Ainda assim, a demonstração de intercambialidade não é requisito para registro de produtos biossimilares pela FDA, ficando a critério da empresa conduzir ou não estudos com esta finalidade (FDA, 2019).

No Brasil, a Anvisa publicou a Nota de Esclarecimento N° 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – Revisada (MS/Anvisa, 2018), na qual define o conceito de intercambialidade e substituição como o seguinte:

Intercambialidade: prática médica de troca de um medicamento por outro que se espera obter o mesmo efeito clínico em um determinado contexto clínico e em qualquer paciente, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor.

Substituição: prática de dispensar um medicamento em vez de outro equivalente e intercambiável no nível da farmácia sem consultar o prescritor.

Para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade não é um requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar, e ressalta ainda o entendimento de “não ser cabível a definição sobre a intercambialidade no momento do registro sanitário do produto.” (MS/Anvisa, 2018). Vale ressaltar que os requerimentos da RDC n° 55/2010 para registro de produtos biossimilares estão alinhados com as recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de Guias

internacionalmente reconhecidos de outras Agências Reguladoras, como a da Europa (EMA), do Canadá (Health Canada) e dos Estados Unidos (FDA).

Globalmente, diversas questões importantes relacionadas ao uso de biossimilares têm sido muito debatidas (KANGA, H.; KNEZEVIC; 2018). As diferentes abordagens das várias autoridades regulatórias aos biossimilares demonstram que a política regulatória para lidar com esses produtos é desafiadora e continua evoluindo em todo o mundo.

1.2.2 O mercado farmacêutico

Os produtos biológicos 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 biotecnológicos, o que aponta para um crescimento exponencial do segmento. Desde seu desenvolvimento na década de 1980, os medicamentos biológicos evoluíram tornando-se um mercado mundial de 138 bilhões de dólares (IMS Health, 2011), apresentando um crescimento substancial na última década. Atualmente, o mercado global de produtos biológicos vale em torno de US\$ 276 bilhões, enquanto o mercado global de biossimilares é de US\$ 4 bilhões (GaBi, 2018). O potencial de crescimento no mercado mundial e brasileiro de biossimilares nos próximos 10 a 20 anos tende a ser tornar enorme, alinhado ao desenvolvimento constante desses produtos em todo o mundo.

Desde 2006, com a chegada do primeiro produto bioterapêutico similar, no mercado europeu, o Ominotrop[®] (hormônio de crescimento humano recombinante [rhGH]), vêm ocorrendo vários acontecimentos relativos aos medicamentos biológicos, causados pela chegada de diversos medicamentos biossimilares no mercado farmacêutico de vários países (SCHIESTL et al., 2017).

Isto porque diversos destes produtos sofreram recentemente, ou estão sofrendo, a desproteção patentária. O lançamento de “cópias” destes produtos inovadores, como biossimilares, tende a gerar uma competição no mercado e permitir a redução nos preços (PERES et al., 2012). Nos próximos anos, mais medicamentos biológicos e biossimilares estarão disponíveis para os pacientes em todo o mundo. Paralelamente, faz-se necessário o esforço da Anvisa no sentido de avaliar criteriosamente esses produtos e oferecer informações suficientes e atualizadas sobre esses medicamentos aos pacientes e aos profissionais de saúde.

Também será necessário que a Agência atue de forma a abordar e esclarecer com transparência sobre a regulamentação e forma de acesso que envolvam os biossimilares. As informações de caráter de eficácia e segurança são essenciais e devem dar suporte ao envolvimento dos pacientes e dos profissionais de saúde na tomada de decisão sobre a utilização dos produtos biossimilares.

Considerando-se o somatório do valor das vendas dos três principais inibidores do TNF α , infliximabe, adalimumabe e etanercepte, que em 2012 alcançaram em torno de US\$ 20 bilhões, e ainda, comparando-se o valor das vendas anuais totais para tratamento de doenças reumáticas, próximas de US\$ 30 bilhões por ano (DÖRNER, 2014); pode-se ter ideia do enorme custo e o quanto esses medicamentos oneram, principalmente, o Sistema Público de Saúde. Esses valores equivalem, aproximadamente, a um custo financeiro de US\$ 10.000 a 30.000 por paciente por ano. Além disso, deve-se levar em conta que, devido às limitações orçamentárias do sistema de saúde e de alguns pacientes, ocorre, de certa forma, uma restrição ao tratamento para muitos pacientes. Com base também nesses valores, pode-se deduzir a existência de um interesse significativo em biossimilares eficazes e de custo reduzido.

Segundo Mellstedt *et al.* (2008), a disponibilidade dos medicamentos biossimilares tende a promover a concorrência, principalmente considerando-se a entrada no mercado nacional, e derrubar os preços dos medicamentos biológicos para o consumidor, além de proporcionar a diminuição de custos, proporcionando maior acesso aos medicamentos para os pacientes. A disponibilidade de medicamentos biossimilares de custo mais baixo também poderia liberar recursos nos sistemas de saúde, possibilitando sua realocação em outras áreas necessárias da economia. Além disso, a disponibilidade dos biossimilares no mercado aumenta a concorrência e estimula o desenvolvimento de medicamentos biológicos inovadores.

Peres *et al.* (2012) destaca ainda que o desenvolvimento de medicamentos biossimilares tem aumentado muito devido à expiração de muitas patentes de medicamentos biológicos, o que levou a indústria farmacêutica a investir nesse segmento, mas com custos mais baixos, sendo, portanto, uma oportunidade para a produção nacional desses medicamentos. Considerando-se que o desenvolvimento e a incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde estão inseridos em contextos sociais e econômicos (MS/SCTIE, 2010); o desenvolvimento de medicamentos biossimilares no Brasil está vinculado ao desenvolvimento de novas tecnologias, e conseqüentemente, ao crescimento da economia no país.

1.3 A importância dos biossimilares na artrite reumatoide

Segundo o conceito extraído do *National Collaborating Centre for Chronic Conditions* (2009), a artrite reumatoide (AR), conhecida popularmente como reumatismo, é uma doença e inflamatória e crônica, caracterizada por poliartrite periférica e simétrica, que leva à deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e do osso e que acomete articulações principalmente de pequenas dimensões, como as das mãos e pés; no entanto, qualquer articulação sinovial do corpo pode ser acometida.

A doença é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. Sua forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo. A progressão da doença pode levar à incapacidade funcional com relevante limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social; e consequente morbidade e mortalidade precoces, com elevados custos diretos e indiretos, segundo estimativas nacionais (GOELDNER, *et al.*, 2011).

Em relação aos custos diretos, podemos exemplificar os gastos com diversos medicamentos, alguns deles de alto custo, como os medicamentos biológicos, além de despesas médicas e hospitalares. Um dos custos indiretos da doença, ocorre em consequência da progressão da artrite reumatoide, e está relacionado à incapacidade dos pacientes para realização das atividades, tanto cotidianas quanto profissionais; com impacto socioeconômico significativo para o indivíduo e para a sociedade (AZEVEDO, *et al.*, 2008). Aproximadamente 50% dos indivíduos com AR ficam impossibilitados de trabalhar em 10 anos a partir do início da doença, segundo os dados em Goeldner, *et al.* (2011).

Trata-se de uma doença que ocorre no mundo inteiro e afeta todas as raças com uma prevalência que varia de acordo com as características étnicas da população, detectando-se de 0,1%, em camponeses africanos, até 5%, em populações indígenas. Ao sul da Europa, a taxa de incidência anual da AR é de 16,5 casos/105 habitantes; já ao norte, essa incidência sobe para 29 casos/105 habitantes. Por sua vez, na América do Norte, ocorrem 38 casos/105 habitantes (GOELDNER, *et al.*, 2011). No Brasil, Senna *et al.* (2004) verificaram a prevalência variando de 0,2% a 1% da população. A doença pode desenvolver-se na infância ou na velhice, porém, ocorre mais frequentemente entre as idades de 30 a 50 anos, conforme o levantamento feito. Ainda conforme esses autores, em levantamento feito sobre a prevalência da doença no país,

considerando a prevalência entre os sexos, a AR é mais frequente nas mulheres, na proporção de três mulheres para cada homem.

Diante da gravidade desses fatos, o tratamento efetivo da AR requer diagnóstico precoce e intervenção adequada na tentativa de impedir o dano articular irreversível. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para atendimento especializado conferem à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (MS, 2015).

Os objetivos do tratamento são aliviar a dor, manter ou melhorar a capacidade funcional, prevenir as incapacidades, adaptar o paciente ao meio e melhorar sua qualidade de vida. O tratamento dos pacientes com AR se concentra, de maneira geral, na avaliação da determinação do estado geral do paciente e em medidas como o número de articulações atingidas pela doença, se persiste ou não a rigidez matinal, bem como intensidade, gravidade da dor e a inibição da progressão radiográfica da doença. Em relação a isso, uma crítica apresentada é em relação à pouca atenção dada à satisfação do paciente quanto ao tratamento prescrito (SCHEINBERG, 2005).

As terapias medicamentosas incluem uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), corticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticas e biológicas e drogas imunossupressoras. O tratamento e o acompanhamento adequados de pacientes com AR devem seguir as práticas embasadas em evidências, descritas no Protocolo publicado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SAS/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide (MS, 2015).

Os AINE constituem a terapia de primeira linha para AR, são úteis para diminuir o processo inflamatório e a dor, principalmente no início da doença, pois as MMCD não têm ação imediata. Podem ser empregados, também, quando não se obtém controle completo da atividade e em reagudizações da AR. Aproximadamente um terço dos pacientes podem ter a doença controlada com AINES aliados a programas adequados de fisioterapia e terapia ocupacional, enquanto os demais são candidatos a terapia com MMARD (MOTA *et al.*, 2018). Na realidade, o tratamento dos pacientes com AR, prednisona ou prednisolona e AINE (ibuprofeno ou naproxeno) podem ser prescritos para controle sintomático, optando-se pelo uso da menor dose pelo menor tempo possível (MS, 2015).

O Mistério da Saúde (2015) considera como estratégia terapêutica os MMCD sintéticos, os ideais para primeira etapa terapêutica, sendo o metotrexato o de primeira escolha, considerando em situações de contraindicação ao metotrexato, a leflunomida ou a sulfassalazina como opções. Nos pacientes sem fatores de mau prognóstico (casos leves e com menor risco de apresentar erosões ósseas), os antimaláricos (cloroquina ou hidroxicloroquina) podem passar a ser a primeira opção. Pode-se considerar ainda algumas associações de MMCD sintéticos ao metotrexato, tais como com antimalárico, com sulfassalazina ou com leflunomida.

Seguindo a estratégia descrita no protocolo (2015), “Após 6 meses com pelo menos dois esquemas diferentes da primeira etapa e atividade de doença moderada ou alta conforme um índice combinado de atividade da doença (ICAD), recomenda-se o início de MMCD biológicos [...]”.

Encontram-se aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (MS/Anvisa, 2019) para uso no Brasil as seguintes “classes” de MMCD biológicas, para tratamento da artrite reumatoide e outras doenças de caráter inflamatório e imunológico:

- Inibidores do Fator de Necrose Tumoral (Anti-TNF): adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe;
- Depletor de linfócito B: rituximabe;
- Bloqueador da co-estimulação do linfócito T: abatacepte e
- Bloqueador do receptor de interleucina-6 (IL-6): tocilizumabe.

Conforme consenso amplo, o tratamento com MMCD biológicos deve ser iniciado por biológico da classe dos anti-TNF alfa (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe) (SCOTT, 2012). Todos esses produtos biológicos foram aprovados na Anvisa com a indicação para tratamento da AR sendo utilizados em associação ao metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida.

Em caso de falha a um anti-TNF, o medicamento pode substituído por um novo MMCD biológico; devendo ser dada preferência ao golimumabe, já que apresenta a melhor evidência de uso como segundo agente anti-TNF (MALOTTKI, 2011). Nos casos de total falha aos anti-TNF ou nos casos de contraindicação absoluta a esses medicamentos, recomenda-se a utilização de um MMCD biológico de outra classe, o abatacepte, o tocilizumabe ou rituximabe (MS, 2015).

1.3.1 Os medicamentos biológicos com ação anti-TNF alfa registrados no Brasil

Um dos mais relevantes avanços na terapia da artrite reumatoide foi o desenvolvimento dos MMCD biológicos (MOTA *et al.*, 2018); esses medicamentos são frutos de avanços em biotecnologia que permitiram a produção de anticorpos monoclonais terapêuticos.

Esses agentes têm em geral, um rápido início de ação, resposta sustentada e tolerabilidade aceitável. Numerosos estudos têm demonstrado a eficácia clínica e a segurança dos inibidores de TNF- α no controle dos sinais e sintomas da AR, com contribuição significativa na prevenção e redução da progressão da doença (SCHEINBERG *et al.*, 2005; MACHOLD *et al.*, 2006). De acordo com os dados clínicos registrados nos estudos realizados com estes produtos, observa-se uma redução na hospitalização relacionada com a doença e suas causas e, uma melhoria na qualidade de vida; conforme as informações publicadas nos estudos clínicos desses medicamentos registro no Brasil (MS/Anvisa/Bula). Porém, deve-se ter em mente, que embora esses medicamentos sejam eficazes no controle da AR, sua segurança a longo prazo ainda não está totalmente estabelecida, considerando-se principalmente o pouco tempo em que alguns destes produtos estão no mercado.

Muita pesquisa e tecnologia tem sido investida para a descoberta das moléculas inibidoras do fator de necrose tumoral, bem como, para o desenvolvimento de biossimilares a elas. O registro de biossimilares dos anti-TNF- α representam um grande impacto econômico para a área farmacêutica. Dados demonstram que em 2012, as vendas mundiais dos três principais inibidores do fator de necrose tumoral foram de US\$ 20 bilhões. Os primeiros três anti-TNF disponíveis comercialmente no início da década passada foram o etanercepte, o infliximabe e o adalimumabe, com receitas de vendas anuais de mais de US\$ 1 bilhão, inclusive nos últimos anos (SCHEINBERG, 2014). Esses medicamentos, utilizados em grande parte para o tratamento biológico da artrite estão custando aos pacientes entre US\$ 10 mil e US\$ 30 mil por ano, tornando clara a necessidade de biossimilares de baixo custo (DÖRNER *et al.*, 2013).

Os medicamentos biológicos modificadores do curso da doença com ação anti-TNF- α , que possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, segundo o banco de dados do portal da Anvisa, em consulta realizada em 30 de abril de 2019, estão apresentados no Quadro a seguir, com a identificação do nome de “marca” do produto e da substância ativa (insumo biológico).

Quadro 1: Produtos biológicos MMCD anti-TNF- α registrados no Brasil.

Substância ativa	Nome do Produto	Apresentação	Fabricante	Registrado por
Adalimumabe	Humira®	Solução injetável de: 40 mg em seringa com 0,8 ml 40 mg em caneta com 0,8 ml	Fabricado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg - Alemanha	AbbVie Farmacêutica LTDA
Certolizumabe pegol	Cimzia®	Solução injetável em seringa preenchida com 1 ml da solução cada, contendo 200 mg/ml	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Eisenbahnstrasse, Langenargen - Alemanha	AstraZeneca do Brasil Ltda.
Etanercepte	Enbrel®	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com solução injetável contendo 25 mg	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Grange Castle Business Park - Irlanda	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
	Enbrel® PFS	Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com solução injetável contendo 50 mg	Pfizer Ireland Pharmaceuticals Grange Castle Business Park - Irlanda	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Infliximabe	Remicade®	Pó liofilizado para solução concentrada para infusão em embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 100 mg	Cilag AG, Schaffhausen - Suíça	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
Golimumabe	Simponi®	Solução injetável de 50 mg/0,5 ml	Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, Indiana - EUA	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Para a autorização e a introdução de um medicamento biossimilar no mercado brasileiro, o candidato à biossimilar deve ser registrado Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A autorização dessa agência se baseia em numa avaliação regulamentar, na qual o requerente deve demonstrar a existência de similaridade entre o seu produto e o medicamento de referência através dos métodos estabelecidos basicamente na RDC nº 55/2010. De acordo com a Regulamentação atual, a análise completa se faz “com o objetivo de estabelecer que não existem diferenças detectáveis em termos de qualidade, eficácia e segurança entre os produtos.” (MS/Anvisa, 2010).

Atualmente, no Brasil, segundo o banco de dados do portal da Anvisa, em consulta realizada em 30 de abril de 2019, existem quatro biossimilares aprovados pela Anvisa com ação

anti-TNF alfa: um biossimilar do Humira[®], um do Enbrel[®] e dois biossimilares do Remicade[®] citados no Quadro a seguir (MS/Anvisa, 2019).

Quadro 2: Produtos biossimilares MMCD anti-TNF- α registrados no Brasil.

Substância ativa	Produto de Referência	Produto Biossimilar	Fabricante	Registrado por
Adalimumabe	Humira [®]	Amgevita [®]	Amgen Inc	Amgen Manufacturing Limited
Etanercepte	Enbrel [®] e Enbrel [®] PFS	Brenzys [™]	Samsung Bioepis Co., Ltd.	Samsung Bioepis BR pharmaceutical ltda.
Infliximabe	Remicade [®]	Remsima [™]	Celltrion Inc.	Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.
		Renflexis [®]	Samsung Bioepis Co., Ltd.	Samsung Bioepis BR pharmaceutical ltda.

1.3.1.1 Adalimumabe

Segundo dados farmacológicos extraídos da bula do produto Humira[®] (2019), o adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. O produto foi desenvolvido a partir de técnica utilizando um fago contendo regiões variáveis de cadeias leves e pesadas totalmente humanas, o que confere especificidade ao fator de necrose tumoral (TNF), e sequências de cadeias pesadas e de cadeias leves capa (κ) de IgG1 humana. O adalimumabe é produzido por tecnologia de DNA recombinante em sistema de expressão de células de mamíferos. Consiste de 1330 aminoácidos e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148 quilodaltons.

O seu mecanismo de ação é de imuno-neutralização, a molécula liga-se especificamente ao TNF, neutralizando sua função biológica através do bloqueio de sua interação com os receptores de superfície de TNF (p55 e p75) presentes na superfície celular (KATZUNG, 2014). O TNF é uma citocina natural do organismo que atua nas respostas inflamatórias e imunes normais. Observou-se que níveis elevados de TNF são encontrados no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide, incluindo artrite idiopática juvenil poli-articular, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, desempenhando um papel importante tanto na inflamação patológica quanto na destruição da articulação, características destas doenças (MS/Anvisa/Bulário, 2019).

Além da AR, o medicamento é indicado em adultos para o tratamento da artrite psoriásica, espondiloartrite axial, doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, psoríase em placas, hidradenite supurativa e uveíte. Para pacientes pediátricos, o medicamento possui as seguintes indicações aprovadas: artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada a entesite, doença de Crohn e uveíte pediátrica.

O primeiro adalimumabe desenvolvido foi o Humira[®], tendo sido registrado no Brasil em nome da AbbVie Farmacêutica LTDA, em 2003. Foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2002 e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2003. O Humira teve vendas mundiais de US\$ 18,4 bilhões em 2017 e respondeu por aproximadamente 65% da receita líquida total da AbbVie em 2017, conforme dados do GaBi *online* (2018).

As patentes do Humira[®] expiraram na Europa em junho de 2017, no entanto, nos EUA, somente em 2022. Atualmente há diversos biossimilares de adalimumabe; conforme publicação do jornal (GABI, 2018), foram identificados 23 biossimilares aprovados ou em desenvolvimento em diversos países; sendo que, grande parte destes produtos são potenciais entrantes do mercado biofarmacêutico brasileiro. No Brasil, foi aprovado em 2019 o primeiro biossimilar do adalimumabe, o Amgevita[®], fabricado pela Amgen, em Thousand Oaks, EUA (MS/Anvisa, 2019).

1.3.1.2 Certolizumabe pegol

O certolizumabe pegol é um fragmento Fab de anticorpo monoclonal (Ac) recombinante conjugado ao um polietilenoglicol (PEG) com especificidade para o TNF- α humano (MS/Anvisa/Bulário, 2019).

O seu mecanismo de ação é de imuno-neutralização, de forma que neutraliza as membranas TNF- α solúvel, de um modo dependente da dose. O certolizumabe não contém uma região Fc, que está normalmente presente em um anticorpo completo, encontrada em um anticorpo, e não fixa complemento nem causa citotoxicidade *in vitro* anticorpo-dependente mediada por células (KATZUNG, 2014). O certolizumabe pegol neutraliza seletivamente o TNF- α , mas não neutraliza a linfotóxina α (TNF- β).

O medicamento Cimzia[®] possui as seguintes indicações clínicas aprovadas em bula: artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e doença de Crohn. O produto

originador, o Cimzia[®], foi registrado no Brasil em nome da UCB em 2011. Foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2008 e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2009. Segundo artigo publicado no GaBi online (2017), o medicamento teve vendas de US\$ 1,1 bilhão em 2015.

A previsão é de que as patentes do produto irão expirar na Europa em 2021 e nos EUA em 2024, mas, de acordo com dados publicados no GaBi online (2017), já existe ao menos um biossimilar do certolizumabe pegol em desenvolvimento, o “PF688”.

1.3.1.3 Etanercepte

O etanercepte é um medicamento constituído por uma proteína recombinante, composta por duas frações: uma forma dimérica solúvel do receptor do tipo fator de necrose tumoral (TNFR) e outra parte do IgG1 humano (ENBREL PM, 2018). Segundo ainda, a monografia do produto, a molécula atualmente registrada foi produzida por engenharia genética, em um sistema de expressão de células de ovário de hamster chinês (CHO). O etanercepte é constituído por 934 resíduos de aminoácidos e tem um peso molecular de aproximadamente 150 quilodaltons (ASCHENBRENNER, 2012).

O mecanismo de ação é considerado de neutralização (RANGE, 2016). O etanercepte é a forma dimérica solúvel do receptor p75 do TNF que pode ligar-se a duas moléculas diferentes: TNF α e linfotóxina-alfa (TNF β). Dessa forma, o medicamento inibe a ligação do TNF (TNF α) e da linfotóxina-alfa (TNF β) aos receptores de TNF na superfície celular, tornando o TNF biologicamente inativo e impedindo as respostas celulares mediadas pelo mesmo.

O etanercepte é um produto biológico indicado para a artrite reumatoide em adultos, para redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão do dano estrutural (articulares-periféricos) em pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, podendo ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia (ENBREL PM, 2018). Está indicado no tratamento de artrite reumatoide ativa moderada a grave quando a resposta a medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCD), incluindo metotrexato, foi inadequada (GALLO, 2016). Também é opção de tratamento da artrite idiopática juvenil com curso poliarticular em crianças com idade entre 4 a 17 anos, que apresentaram resposta insatisfatória a um ou mais MMCD (KEARSLEY-FLEET, 2016). É também opção para a

inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes com artrite psoriásica, bem como psoríase em placas em pacientes adultos (18 anos ou mais) com psoríase crônica em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia. Indicado para o tratamento de psoríase crônica grave em placas em crianças e adolescentes a partir de 8 anos de idade que estão inadequadamente controlados ou são intolerantes a outra terapia sistêmica ou fototerapia (PAPP, 2015). Possui ainda as indicações aprovadas para espondilite anquilosante e espondilite axial não radiográfica aprovadas, conforme a bula do produto (ENBREL BULA, 2018).

Conforme Gaspari (2008), a dose total e o esquema terapêutico necessários para atingir a resposta desejada em adultos é de 50 mg administrados semanalmente para todas as indicações, sendo que a resposta clínica é geralmente atingida em 12 semanas de tratamento, podendo haver variação no caso de psoríase em placa, onde o tratamento deve continuar até que seja atingida a remissão, ou até no máximo 24 semanas. Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. A dose de etanercepte para pacientes pediátricos é baseada no peso corporal. Pacientes com menos de 62,5 kg devem receber doses precisas na base de mg/kg, com posologia variável para indicações específicas, conforme a bula do medicamento, disponível no sítio “Bulário eletrônico” da Anvisa/MS (MS/Anvisa/Bulário, 2018).

O Enbrel[®] foi registrado no Brasil em 2003, em nome da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda e é fabricado pela Pfizer Ireland Pharmaceuticals, localizada na Irlanda. O fabricante do produto Enbrel[®] (Etanercepte) perdeu sua patente em 2015 na Europa, no EUA será em 2028. Segundo informações do GaBi *on line* (2018), atualmente existem 20 (vinte) biossimilares do etanercepte aprovados ou em desenvolvimento no mundo. No Brasil, foi aprovado em 2017 o primeiro biossimilar do etanercepte, o Brenzys[®], fabricado pela Samsung.

1.3.1.4 Infliximabe

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino (RANG, 2016), que neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do TNF-alfa e inibe a ligação deste a estes receptores. Essa ligação é seletiva, pois não neutraliza a TNF-beta (linfotóxina alfa).

O mecanismo de ação é semelhante ao do adalimumabe, por imuno-neutralização: o infliximabe inibe a atividade funcional do TNF-alfa e forma complexos estáveis com essa molécula, um processo paralelo à perda da bioatividade do TNF-alfa.

As indicações terapêuticas aprovadas para o medicamento são as seguintes: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase em placa, doença de Crohn adulto e pediátrico, doença de Crohn fistulizantes e colite ou retocolite ulcerativa adulto e pediátrico.

O produto original, o Remicade[®], foi desenvolvido pela Johnson & Johnson e Merck, primeiramente foi registrado pela Food and Drug Administration dos EUA (FDA) em agosto de 1998 e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em agosto de 1999. O medicamento é atualmente fabricado pela Cilag AG, Schaffhausen, na Suíça, foi registrado no Brasil em 2000, em nome da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. O Remicade teve vendas mundiais de US\$ 9,3 bilhões em 2014, antes do advento dos biossimilares.

Segundo informações da edição do GaBi online (2018), há 10 biossimilares em desenvolvimento ou aprovados do infliximabe. Em consulta ao banco de dados da Anvisa, até março de 2019, os biossimilares do infliximabe, registrados no Brasil, são dois: o Remsima[®], fabricado pela Celltrion, primeiro biossimilar do infliximabe aprovado, em 2015; e o Renflexis[®], registrado pela Samsung Bioepis br Pharmaceutical Ltda., registrado pela Anvisa em 2018.

1.3.1.5 Golimumabe

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1kappa produzido por uma linhagem celular de hibridoma murino com tecnologia de DNA recombinante, com alta afinidade para o TNF- α solúvel e ligado à membrana (KATZUNG, 2014).

Por meio de um mecanismo de imuno-neutralização, a molécula forma complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranais do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação deste com seus receptores (RANG, 2016). Essa ação é afinidade é seletiva, de forma que o golimumabe não se liga à linfotoxina humana nem a neutraliza, bem como não se liga a outros ligantes da superfamília TNF.

Conforme a bula do produto (MS/Anvisa/Bulário, 2018) em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia com medicamento antirreumático modificador da doença (MMCD), incluindo MTX, foi inadequada; o medicamento é indicado também para o tratamento da artrite reumatoide ativa em pacientes adultos não tratados previamente com MTX. O medicamento também possui indicação para o tratamento da artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e colite ulcerativa.

O produto biológico inovador é o Simponi[®], aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária desde 2011, atualmente o registro é em nome da empresa farmacêutica da Johnson & Johnson.

A patente relacionada a esse produto está prevista para expirar em 2024, tanto da Europa quanto nos EUA. Dörner *et al.* (2017), em estudo realizado sobre os biossimilares em desenvolvimento, identificou um biossimilar em estágio de desenvolvimento pré-clínico para o golimumabe.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando a complexidade dos produtos biológicos e a necessidade de realização de exercícios de comparabilidade para demonstração da biossimilaridade, é de extrema importância o desenvolvimento de diretrizes e guias específicos para orientação dos desenvolvedores de medicamentos biossimilares, quanto às expectativas da autoridade reguladora e quanto ao conteúdo da documentação, em especial do exercício de comparabilidade a ser apresentado para o registro.

O registro de um produto biossimilar no Brasil, além de seguir o disposto na RDC nº 55/2010, deve concordar com os requisitos estabelecidos em diretrizes de entidades mundialmente reconhecidas; tais como: o guia para realização do exercício de comparabilidade para registro de produtos biológicos (MS/Anvisa, 2011); o guia sobre avaliação de produtos bioterapêuticos similares (PBS), da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2009); orientações para as indústrias farmacêuticas, do Food and Drug Administration (FDA, 2015); orientações sobre questões de qualidade, clínicas e não clínicas para a demonstração da biossimilaridade entre os produtos biotecnológicos, guiado pela European Medicines Agency (EMA, 2014).

Diretrizes voltadas para a orientação de desenvolvimento de biossimilares e guias orientadores para o registro de medicamentos fornecem informações mais específicas e detalhadas do que as descritas nos normativos gerais. Tais informações são valiosas para a regulamentação, prescrição, dispensação e rastreabilidade de medicamentos biossimilares. Essas orientações, principalmente dirigidas aos pesquisadores desenvolvedores dos produtos e indústrias farmacêuticas, também serão relevantes para os agentes reguladores, profissionais de saúde, pacientes, distribuidores e pessoas responsáveis pela aquisição de medicamentos em hospitais (MS/Anvisa, 2017).

Acredita-se que a ausência de diretrizes ou guias, que auxiliem no desenvolvimento do trabalho dos profissionais das indústrias farmacêuticas e dos órgãos ou entidades reguladoras do mercado farmacêutico, cause impacto direto na segurança, eficácia, qualidade, uso racional e acesso a medicamentos e produtos biológicos. Considerando o guia para realização do exercício de comparabilidade para registro de produtos biológicos, publicado pela Anvisa (MS/Anvisa, 2011), voltado para requisitos da parte de qualidade dos biossimilares; o desenvolvimento de um guia para o registro de produtos biossimilares, voltado para a parte não clínica e clínica, permitiria uma visão geral dos processos regulatórios através dos quais a

qualidade, segurança e eficácia de medicamentos biossimilares possam ser avaliadas de forma padronizada e eficiente; buscando a eficácia em todo o processo de autorização da comercialização dos biossimilares.

Dentre os diversos produtos biológicos existentes no mercado mundial e nacional, os utilizados no tratamento da artrite reumatoide (AR) recebem importante destaque, devido à prevalência dessa doença, estimada em 1% da população mundial no Brasil, Senna *et al.* (2004) verificaram a prevalência variando de 0,2% a 1% da população, com impacto significativo nos custos da saúde pública no país.

Conforme definido na Portaria/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide, o tratamento com medicamentos biológicos ou bioterapêuticos é de extrema importância para a amenização dos sintomas da doença e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Em pacientes que falharam à terapia tradicional com drogas analgésicas, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e aos medicamentos antirreumáticos modificadoras do curso da doença (MMCD) sintéticos, tais como os corticoides; a próxima opção do esquema terapêutico recomendada é o início de MMCD biológicos, os quais devem ser utilizados em associação a um MMCD sintético (metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida) e imunossuppressores. O tratamento com MMCD biológicos deve ser iniciado por biológico da classe dos anti-TNF alfa, tais como, certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe (SCOTT, 2012), sendo que para a escolha da prescrição deve-se considerar os diferentes perfis de toxicidade, eventos adversos ou contraindicações (MS/SAS, 2015).

O alto custo dos produtos bioterapêuticos, a utilização crescente de medicamentos biológicos, a crescente necessidade de reduzir a despesa farmacêutica, aliados à necessidade de controle e economicidade dos gastos públicos em saúde, proporcionam um impulso considerável ao mercado emergente de biossimilares no Brasil. Na medida em que mais patentes relacionadas a esses medicamentos biológicos expiram, um número maior de biossimilares estará disponível no Brasil e serão utilizados para o tratamento de uma variedade de condições (DÖRNER *et al.*, 2013).

Com base neste propósito, o Ministério da Saúde tem desempenhado esforços para o desenvolvimento de biossimilares que permitam a ampliação do acesso à população aos tratamentos das enfermidades, geralmente raras ou de consequências impactantes para os indivíduos e para o Sistema Único de Saúde (MS, 2018). Nesse sentido, por meio da Portaria

GM/MS nº 1.160/2018, o governo instituiu um Grupo de Trabalho (GT) para discutir e abordar temas pertinentes à pesquisa, desenvolvimento, produção, regulação, acesso e monitoramento do uso de medicamentos biológicos fornecidos pelo SUS; e formular uma proposta adequada para construção de uma Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

O propósito deste trabalho, baseia-se, portanto, na política estabelecida pelo SUS, pois o estabelecimento de requisitos para o registro de produtos bioterapêuticos similares em território nacional facilitaria tanto o desenvolvimento destes produtos no Brasil, quanto a avaliação do pleito para o registro destes produtos, de forma mais efetiva e segura.

Peres *et al.* (2012) apontava que, “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.”. Essa ideia vem ao encontro da ideia da elaboração do guia, uma vez que diretrizes claras que orientem a comparabilidade dos aspectos não-clínicos (estudos fármaco-toxicológicos) e clínicos (estudos de farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e de segurança) produtos biológicos biossimilares em relação ao produto biológico comparador facilitam o desenvolvimento desses produtos e a análise do registro no país, para a aprovação de biossimilares com provas suficientes de eficácia e segurança.

Considerando-se as razões previamente expostas, propôs-se o agrupamento dessa “classe” de produtos biossimilares, medicamentos com ação anti-TNF- α , reunindo as características farmacológicas em comum desse grupo de medicamentos para estabelecer padrões e requisitos que auxiliem na definição de modelos de desenhos de estudos não clínicos e clínicos, para o desenvolvimento e avaliação de registro de biossimilares no Brasil. Este é um mecanismo de enorme importância para a “entrada” desse grupo de biossimilares no mercado brasileiro e para a manutenção do padrão desejável dos requisitos de qualidade, segurança e eficácia, equivalentes ao medicamento biológicos comparador (original).

Dessa forma, propôs-se um guia sobre a realização de estudos não clínicos e clínicos para o registro de produtos biológicos com ação anti-TNF- α , que especifique os requisitos já exigidos pela RDC nº 55/2010. O modelo elaborado aborda os aspectos de comparabilidade não clínicos e clínicos, uma vez que as considerações relacionadas aos aspectos de comparabilidade analítica e de qualidade já estão detalhadas no Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos (2011).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral é propor a elaboração de um modelo de guia com requisitos não-clínicos e clínicos para o registro de medicamentos com ação anti-TNF- α como produtos biossimilares no Brasil.

3.2 Objetivos específicos

De forma específica, a dissertação objetiva o seguinte:

- Identificar questões atuais relacionadas aos aspectos regulatórios dos medicamentos biossimilares.
- Comparar as características farmacológicas em comum dos produtos biológicos com ação anti-TNF- α utilizados para o tratamento bioterapêutico da artrite reumatoide.
- Elaborar um modelo de guia que possa também servir como diretriz para a elaboração de outros normativos, com a finalidade semelhante de orientação para ao desenvolvimento e registro de outros grupos de produtos biossimilares contendo anticorpos monoclonais para tratamento de outras doenças.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa descritiva; pois, se pretende, por meio da pesquisa bibliográfica, interpretar os dados e informações disponíveis na literatura documental para a análise do conteúdo aplicado aos objetivos programados; que permita a elaboração e definição de um modelo teórico – o modelo de guia proposto – que servirá de diretriz regulatória para o registro de biossimilares classificados como anti-TNF- α .

Realizou-se a pesquisa de informações de âmbito regulatório em sítios eletrônicos de autoridades regulatórias, tais como Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) e World Health Organization (WHO). A construção da pesquisa bibliográfica de âmbito teórico se pautou essencialmente em artigos, guias, resoluções, normativos e notas orientativas relacionadas ao tema, utilizando-se palavras-chaves em sítios de busca, tal como *Google Search*, em https://www.google.com/?hl=pt_br.

Realizaram-se buscas em bases de dados eletrônicas de publicações científicas na área de biotecnologia, tal como o *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*, em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Realizou-se ainda a pesquisa em bases de dados eletrônicas de publicações científicas na área de biologia molecular, medicina, saúde, em bancos de dissertação e teses de mestrado e doutorado no Brasil.

Importante ressaltar que, para a construção do modelo de guia construído na dissertação, levaram-se em consideração dois modelos originalmente propostos à GPBIO, mas não publicados: o “Guia para Realização de Estudos Não Clínicos e Clínicos para Registro de Etanercepte como Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade”, previamente elaborado pela Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (PróGenéricos) e a “Diretriz para conduta de estudos clínicos e não clínicos de qualidade para o registro do etanercepte na categoria de Produtos Bioterapêuticos Similares por desenvolvimento de comparabilidade”, elaborado pela Associação da indústria farmacêutica de pesquisa (Interfarma). Consideram-se os formatos de guias anteriormente elaborados pela GPBIO e publicados na página eletrônica da Anvisa, tais como o Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos (2011) e o Guia para Elaboração de Relatórios de Estudos Clínicos para Fins de Registro e/ou Alterações Pós-registro de Produtos Biológicos (2011).

Para elaborar os requisitos propostos no modelo de guia (Apêndice), realizou-se uma análise comparativa dos guias existentes relacionados aos aspectos não-clínicos e clínicos do desenvolvimento e registro de produtos biossimilares e dos anticorpos monoclonais. Foram selecionados os guias do Conselho Internacional para Harmonização – ICH (composto pelos signatários União Europeia, Estados Unidos, Japão, Canadá, Suíça, Brasil, China, Singapura, Coreia do Sul e Taiwan) e da União Europeia.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 A regulamentação atual

Para o registro de produtos biológicos no Brasil, deve-se seguir ao disposto na RDC nº 55/2010, que objetiva “estabelecer os requisitos mínimos para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos no país, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.” (MS/Anvisa, 2010). Os requisitos básicos a todos os produtos biológicos estão descritos no “Capítulo III - Do registro de produtos biológicos novos e de produtos biológicos”, na “Seção I - Documentação para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos”. O Quadro 3 resume a forma como os requisitos estão atualmente dispostos na regulamentação.

Para que seja concedido o registro de produtos biossimilares no Brasil, no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, primariamente, o dossiê de registro deve ser elaborado e aplicado seguindo as regras da via de desenvolvimento por comparabilidade que estão estabelecidas nessa Resolução. Conforme demonstrado no Quadro 3, em seu “Capítulo V”, essa Resolução aborda sobre o “Registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade”, dividido em duas seções, que são, a “Seção I - Documentação para o Registro de Produtos Biológicos” e a “Seção II - Informação Não-clínica e Clínica”.

Na primeira parte, na “Seção I”, a norma deixa clara a necessidade de apresentação de um dossiê contendo informações do produto necessárias ao registro de qualquer produto biológico, tais como relatório com caracterização biológica e físico-química relacionados aos atributos de qualidade. Mas além de diversas informações básicas sobre a molécula, faz-se necessária a apresentação dos relatórios do exercício de comparabilidade, com indicação da capacidade de detectar diferenças nos atributos de qualidade entre o produto biológico e o produto biológico comparador; bem como, dos estudos de estabilidade comparativos, de acordo com a legislação vigente.

Quadro 3: Requisitos da regulamentação atual para registro de produtos biológicos no Brasil.

CAPÍTULO I Disposições Iniciais	Seção I - Objetivo	Art. 1º
	Seção II - Definições	Art. 2º
	Seção III - Abrangência	Art. 3º ao 5º
CAPÍTULO II Disposições Gerais		Art. 6º ao 29
Capítulo III Do Registro De Produtos Biológicos Novos e de Produtos Biológicos	Seção I - Documentação para o Registro de Produtos Biológicos Novos e Produtos Biológicos	O Art. 30 especifica os Documentos a serem apresentados, tais como: Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF); relatório técnico; relatório de experimentação terapêutica e relatório de farmacovigilância
	Seção II - Relatório Técnico do Produto Biológico Novo e Produto Biológico	O Art. 31 detalha as informações essenciais que deverão constar no relatório técnico.
	Seção III - Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados	O Art. 32 trata das informações a serem apresentadas, específicas para esses produtos, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo.
	Seção IV - Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Vacinas	O Art. 33 trata das informações a serem apresentadas, específicas para esses produtos, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo
	Seção V - Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Produtos Biotecnológicos	O Art. 34 trata das informações a serem apresentadas, específicas para esses produtos, além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo
	Seção VI - Relatório de Experimentação Terapêutica	O Art. 35 esclarece os produtos biológicos novos deverão apresentar relatórios de experimentação terapêutica completo, contendo relatório completo de todos os estudos não-clínicos, como também os protocolos e relatórios completos dos estudos clínicos, fases I, II e III
		O Art. 36 esclarece os produtos biológicos (não novos) deverão apresentar relatórios de experimentação terapêutica, contendo relatório completo de estudos não-clínicos e estudos clínicos.
Capítulo IV Do registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento individual		Os Art. 37 ao 42 tratam de requisitos próprios para o registro de produtos biológicos novos
Capítulo V Do registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade	Seção I - Documentação para o Registro de Produtos Biológicos	O Art. 43. trata das informações a serem apresentadas, específicas para os <u>produtos bioequivalentes</u> , além da documentação descrita nas Seções I e II deste Capítulo; tais como: comparação das moléculas; exercício de comparabilidade, com indicação da capacidade de detectar diferenças nos atributos de qualidade; ensaios biológicos comparativos
		O Art. 44 especifica a necessidade de estudos não-clínicos comparativos
	Seção II - Informação Não-clínica e Clínica	O Art. 45. trata dos requisitos dos estudos não-clínicos <i>in-vivo</i> : farmacodinâmica e de toxicidade cumulativa (dose-repetida)
		Art. 46. trata dos requisitos dos estudos clínicos: estudos de farmacocinética, estudos de farmacodinâmica e estudos pivotais de segurança e eficácia clínica
CAPÍTULO VI Disposições Finais		Art. 47 a 52

O pilar para o exercício da comparabilidade entre a molécula candidata a biossimilar e o produto de referência (comparador) está na avaliação da similaridade entre as características físico-químicas, sejam elas farmacopeicas ou estabelecidas internamente pelo fabricante do produto original. Mas ainda assim, como os resultados desse estudo, provavelmente não se terão dados suficientes para definir ou atestar a completa e perfeita similaridade entre esses produtos, de forma que o dossiê deve apresentar ainda os documentos contendo informações não-clínica e clínica.

Dessa forma, na “Seção II”, a Resolução trata da “Informação Não-clínica e Clínica” que deve ser apresentada à Anvisa para o registro de um biossimilar e estabelece que os estudos não-clínicos e clínicos devem ser comparativos e desenhados para detectar diferenças significativas entre o produto biológico e o produto biológico comparador (MS/Anvisa, 2010). Os estudos clínicos são, portanto, necessários para demonstrar a comparabilidade dos perfis de eficácia e segurança entre o produto biológico e o produto biológico comparador.

5.2 O modelo proposto

Importante considerar que os medicamentos biológicos são moléculas complexas fabricadas a partir de sistemas que envolvem muitas vezes culturas de células, tais sistemas são naturalmente variáveis. Assim, a substância presente no fármaco biológico final, como consequência, possui um grau inerente de variabilidade. Existirá, portanto, uma variabilidade entre o produto candidato a biossimilar e o produto biológico de referência, no entanto, as diferenças observadas (existentes) devem estar dentro de um intervalo aceitável para garantir uma segurança e eficácia realmente equivalentes entre os medicamentos.

As decisões tomadas com respeito ao licenciamento dos produtos biológicos devem ser cientificamente comprovadas, de forma a garantir que a enorme variabilidade intrínseca dos produtos biológicos não impacte na qualidade dos produtos. Desta maneira, a empresa que deseja registrar um produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade deve apresentar as evidências necessárias à comprovação de todos os aspectos necessários em relação à qualidade, segurança e eficácia do produto, no momento de uma solicitação de registro (MS/Anvisa, 2011).

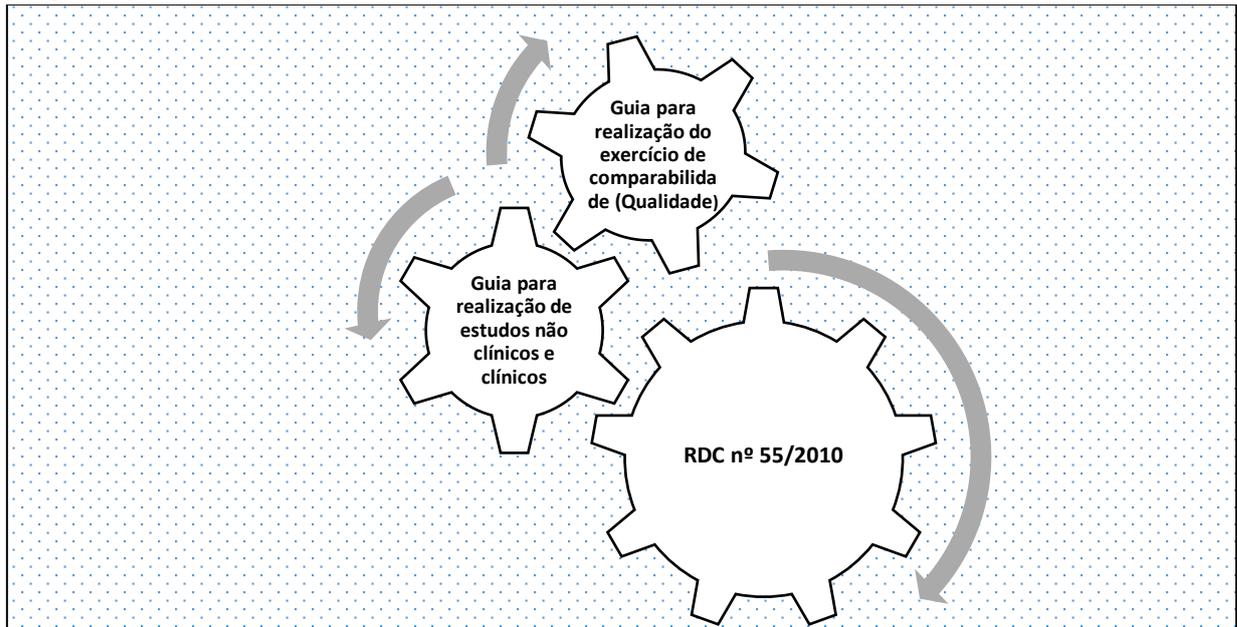
A demonstração da similaridade deve ser baseada em uma abordagem em etapas, começando com a caracterização do produto biológico comparador e o *design* do produto biológico biossimilar que se pretende registrar, bem como o desenvolvimento do processo. A análise comparativa dos produtos deve abranger desde a análise físico-química à confirmação de segurança e eficácia clínicas comparáveis. A alta similaridade entre o produto de referência e produto biológico que se pretende registrar é a base para permitir uma redução racional dos estudos pré-clínicos e clínicos; isto é, quanto maior a similaridade molecular, menos dados pré-clínicos e clínicos são necessários.

Nesse cenário, a biossimilaridade deve ser apresentada, ao órgão regulador, por meio de um extensivo exercício de comparabilidade com o medicamento de referência escolhido, para demonstrar que o produto biossimilar tem um perfil semelhante em termos de qualidade, segurança e eficácia ao medicamento de referência. Esse extenso exercício deve se apresentar de forma estruturada e também incluir, além dos estudos de comparabilidade físico-química e biológica, os estudos não-clínicos e clínicos que, juntos, fornecem “uma coleção integrada de dados comparativos” (MS/Anvisa, 2011). De acordo como o Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos (MS/Anvisa, 2011) “os

dados de comparabilidade, no nível de qualidade, podem funcionar como um conjunto de dados extras àqueles normalmente exigidos para um produto originador desenvolvido como um produto novo e independente”; sendo esta a base para possibilitar a redução dos requisitos de dados não-clínicos e clínicos.

Considerando a regulamentação atual no Brasil, a RDC nº 55/2010, que estabelece os requisitos mínimos para o registro de produtos biológicos e biossimilares e a existência do Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos publicado pela Anvisa, em 2011, que aborda requisitos quanto aos aspectos de qualidade dos biossimilares, foi proposto um modelo de Guia para realização de estudos não clínicos e clínicos para registro de produtos biológicos com ação anti-TNF- α pela via de desenvolvimento por comparabilidade (Apêndice). Os guias podem servir como “engrenagem” (ver figura a seguir), ou seja, instrumentos de direcionamento e especificação dos requisitos descritos na regulamentação atual da Anvisa visando garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos biossimilares de ação anti-TNF- α .

Figura 2. Representação esquemática dos instrumentos regulatórios existentes e o instrumento proposto para o registro de biossimilares anti-TNF- α no Brasil.



O guia foi proposto como modelo – no Apêndice – de forma a conter orientações que visam detalhar os requisitos da RDC nº55/2010, no sentido de orientar a condução dos estudos não-clínicos e clínicos para registro de um grupo específico de produtos biológicos via de desenvolvimento por comparabilidade, para os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos com ação anti-TNF- α .

Para proposição do modelo de guia contendo requisitos detalhados sobre os tipos de estudos não-clínicos e clínicos a serem desenvolvidos com esse grupo de biossimilares, realizou-se uma análise comparativa dos guias existentes relacionados aos aspectos não-clínicos e clínicos do desenvolvimento e registro de produtos biossimilares e dos anticorpos monoclonais tendo sido selecionados os guias do Conselho Internacional para Harmonização – ICH (composto pelos signatários União Europeia, Estados Unidos, Japão, Canadá, Suíça, Brasil, China, Singapura, Coreia do Sul e Taiwan) e da União Europeia, resumidos no Quadro a seguir.

Quadro 4: Principais guias utilizados para a elaboração do modelo proposto - Apêndice.

Guia (Guideline)	Título
EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). <i>Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.</i> EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1; 2014	Orientações relativas a medicamentos biossimilares que contenham proteínas derivadas de biotecnologia como substância ativa: questões não clínicas e clínicas.
Sumário executivo	
<p>Estabelece os requisitos não clínicos e clínicos para um “biossimilar”.</p> <p>A seção não clínica aborda a avaliação farmaco-toxicológica.</p> <p>A seção clínica aborda os requisitos para estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e de eficácia.</p> <p>A seção sobre segurança clínica e farmacovigilância aborda estudos de segurança clínica, incluindo imunogenicidade, bem como o plano de gerenciamento de risco.</p> <p>Abordagem gradual para o desenho de estudos não clínicos; o uso de marcadores farmacodinâmicos; delineamento do estudo, escolha da população de pacientes apropriada e escolha dos desfechos substitutos e clínicos nos ensaios de eficácia; segurança clínica (incluindo planejamento de estudos de imunogenicidade), plano de gerenciamento de risco e farmacovigilância e extrapolação de segurança e eficácia.</p> <p>A diretriz recomenda uma conduta gradual de estudos não clínicos e clínicos.</p>	
Guia (Guideline)	Título
EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). <i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues.</i> EMA/CHMP/BMWP/403543/2010; 2012.	Orientações relativas a medicamentos biossimilares que contenham anticorpos monoclonais como substância ativa: questões não clínicas e clínicas.
Sumário executivo	
<p>A seção não clínica aborda os requisitos farmaco-toxicológicos.</p> <p>A seção clínica os requisitos para os estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, de eficácia e segurança, bem como os aspectos de farmacovigilância.</p> <p>Abordagem gradual normalmente recomendada em todo o programa de desenvolvimento, e a extensão e a natureza do programa não clínico e clínico dependem do nível de evidência obtido nas etapas anteriores.</p> <p>Todos os estudos devem ser planejados com a intenção de detectar quaisquer diferenças potenciais entre medicamentos biossimilares e de referência e determinar a relevância de tais diferenças, caso estas ocorram.</p>	

Quadro 4: Principais guias utilizados para a elaboração do modelo proposto - Apêndice. Continua.

Guia (Guideline)	Título
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) <i>Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs).</i> WHO Technical Report Series n. 977; 2009.	Orientações sobre os produtos bioterapêuticos similares (SBP).
Sumário executivo	
Composto das seguintes partes iniciais: Introdução; finalidade; escopo; glossário; considerações científicas e conceito para o licenciamento de SBP; princípios fundamentais para o licenciamento de SBP; produto bioterapêutico de referência (RBP). Aspectos abordados: Qualidade; avaliação não clínica; avaliação clínica; farmacovigilância e informações em bulas e rótulos. Funções e responsabilidades dos agentes reguladores; autores; agradecimentos e referências.	
Guia (Guideline)	Título
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) <i>Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs);</i> 2017.	Orientações sobre os anticorpos monoclonais como produtos bioterapêuticos similares (SBP).
Sumário executivo	
Composto das seguintes partes iniciais: Introdução; finalidade e escopo e terminologia. Aspectos abordados: <ul style="list-style-type: none"> Considerações especiais para caracterização e avaliação de qualidade <ul style="list-style-type: none"> - Estratégia para avaliação da atividade biológica do mAb - Considerações para a seleção do sistema de expressão - Padrões internacionais para ensaios biológicos utilizados na caracterização Considerações especiais para avaliação não clínica <ul style="list-style-type: none"> - Estudos <i>in vitro</i> - Estudos <i>in vivo</i> Considerações especiais para avaliação clínica <ul style="list-style-type: none"> - Estudos de farmacocinética - Estudos de farmacodinâmica - Estudo comparativo de eficácia clínica - Extrapolação de Indicação - Farmacovigilância e consideração pós-aprovação. Autores e reconhecimentos e referências.	

De acordo com os modelos utilizados, o guia proposto é formado por uma parte não-clínica, que trata das exigências fármaco-toxicológicas, e uma parte clínica, que aborda as exigências para os estudos de farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e de segurança, assim como os aspectos de farmacovigilância, conforme observado na tabela a seguir.

Tabela 1: Aspectos abordados no modelo de guia proposto – Apêndice.

1. Introdução
2. Escopo
3. Considerações Gerais
4. Considerações quanto aos estudos não-clínicos
4.1 Estudos farmacodinâmicos
4.1.1 Estudos <i>in vitro</i>
4.1.2 Estudos <i>in vivo</i>
4.2 Estudos de Toxicologia
5. Considerações quanto aos estudos clínicos
5.1 Farmacocinética
5.2 Farmacodinâmica
5.3 Eficácia clínica
5.3.1 População do estudo
5.3.2 Delineamento e duração do estudo
5.3.3 Desfechos
5.4 Segurança clínica
5.4.1 Imunogenicidade
6. Extrapolação da Indicação
7. Plano de Farmacovigilância
8. Referências

O modelo proposto segue descrito no Apêndice deste volume.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acredita-se que a ideia proposta neste trabalho de elaboração de um guia para registro de medicamentos anti-TNF- α como produtos biossimilares no Brasil, oferecerá suporte ao registro desses produtos biológicos em território nacional; permitindo a orientação para o desenvolvimento dos produtos, bem como a padronização das análises de dossiês.

O texto proposto neste trabalho destina-se a servir como um “produto” ou como um “modelo” a ser apresentado à Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ressalta-se, porém, que para que o modelo proposto no Apêndice se traduzira na elaboração e efetivação de um guia publicado pela Agência, esse deve, primariamente, ser de interesse da área técnica e se adequar aos planos de orientação normativa dessa gerência. Ressalta-se ainda, que, a elaboração de quaisquer instrumentos regulatórios normativos ou não normativos, como o caso do guia proposto, deve seguir os devidos trâmites administrativos e observar as diretrizes e procedimentos dispostos na Portaria N° 1.741, de 12 de dezembro de 2018, que “Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária.”.

A elevada similaridade entre os produtos é o que se busca para assegurar, simultaneamente, a conservação da segurança e eficácia do medicamento biossimilar, já previamente comprovadas no fármaco de referência, produto comparador. O modelo proposto, uma vez concretizado em orientação formal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, oferecerá aos requerentes do registro do produto biológico, desenvolvedores dos biossimilares, diretrizes a serem seguidas que visam garantir a demonstração da comparabilidade entre o biossimilar e o produto de referência de maneira mais eficiente, padronizada e orientada.

Isto porque, o estabelecimento de detalhamentos do programa não-clínico e clínico de demonstração da biossimilaridade entre os produtos analisados resulta em direcionamento para a indústria farmacêutica, possibilitando desenhos de estudo capazes de detectar quaisquer diferenças potenciais entre o biossimilar e o medicamento de referência e de determinar a relevância de tais diferenças, caso ocorram. Modelos padronizados de estudos permitirão o plano de desenvolvimento e avaliação da similaridade entre as moléculas dos produtos biológicos, para os quais venham a ser pleiteados os registros como biossimilar, pelas indústrias farmacêuticas.

As orientações não normativas propostas no Apêndice visam proporcionar melhoria na eficácia da conclusão de processos de registro desse grupo de produtos no Sistema Único de Saúde; uma vez que padronizam o desenvolvimento da produção, por parte da indústria, e padronizam a análise, por parte do agente regulador, com previsível redução da variabilidade interprofissional.

Considera-se, em frente a esses resultados previstos, que o guia possa implicar ainda em ganhos para a população, devido à consequente disponibilidade dos produtos aprovados, em mercado nacional, em tempo mais reduzido e com qualidade, segurança e eficácia comprovadas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos>>. Acesso em 14 de março de 2019.

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):328–46.

ASCHENBRENNER, S. D., VENABLE, J. S. *Drug Therapy in Nursing*. 4th edition, Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2012 439.

AZEVEDO AB de, FERRAZ MB, CICONELLI RM. *Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. Value Health*. 2008. Sep-Oct;11(5):869-77.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia para a qualificação de transporte dos produtos biológicos**. Brasília, 2017. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3364738/%281%29GUIA+PARA+A+QUALIFICA%3%87%3%83O+DE+TRANSPORTE+DOS+PRODUTOS+BIOL%3%93GICOS+final.pdf/f4ac9ff6-6877-4880-99d8-19dd404bdaab>>. Acesso em 6 de março de 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia para Elaboração de Relatórios de Estudos Clínicos para Fins de Registro e/ ou Alterações Pós-registro de Produtos Biológicos**. Brasília, 2011. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/3062236/Relat%3%B3rio+Estudos+Cl%3%ADnicos+Produtos+Biol%3%B3gicos/7b43fc7e-0251-4671-a340-5c4bb22a193f>>. Acesso em 6 de março de 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia para Realização de Estudos não Clínicos e Clínicos para Registro de Alfainterferona como Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade**. Brasília, 2011. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/3062236/Realiza%3%A7%3%A3o+de+Estudos+N%3%A3o+Cl%3%ADnicos+e+Cl%3%ADnicos+Registro+Alfainterferona/5a87af57-db6c-46d6-8c21-7961c772de2a>>. Acesso em 12 de novembro de 2018.

Disponível em <<file:///C:/Users/miwer/Downloads/Estudos%20N%3%A3o%20Cl%3%ADnicos%20e%20Cl%3%ADnicos%20Registro%20Heparinas.pdf>>. Acesso em 12 de novembro de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos biológicos.** Brasília, 2011. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351410/Guia+para+Realiza%C3%A7%C3%A3o+do+Exerc%C3%ADcio+de+Comparabilidade+para+Registro+de+Produtos+Biol%C3%B3gicos/af64c771-df3e-42a4-88ae-ba60c07d2113>>. Acesso em 2 de novembro de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). LEI 6.360, de 23 de setembro de 1976 (LEI ORDINÁRIA). **Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.** Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6360.htm>. Acesso em 2 de novembro de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Nota de Esclarecimento Nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – Revisada.** 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c>>. Acesso em 4 de novembro de 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018. **Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/PRT_1741_2018_COMP.pdf/4eebfd28-eafc-43d0-a4c7-1fdecf9e860e>. Acesso em: 21 de março de 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55, de 16 de dezembro de 2010. **Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html>. Acesso em 31 de maio de 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 704, de 8 de março de 2017. **Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos dos anexos a esta Portaria.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt0704_10_03_2017.html>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014. **Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 996, de 30 de setembro de 2015. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0996_30_09_2015.html>. Acesso em: 7 de junho de 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf>. Acesso em: 10 de maio de 2019.

Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGY IN HEALTH. *Biological Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis. Biological Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis.* 2011. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Biologics_for_RA_TRP_Final_Recommendations_e.pdf>. Acesso em: 30 de maio de 2017.

CASTANHEIRA LG, BARBANO DBA, RECH N., Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals* 2011;39(5):308–11.

CASTILHO, E. W. V. Patentes de produtos de origem biológica. Em **Política de patentes em saúde humana**, PICARELLI, M. F. S. São Paulo: Atlas, 2001.

CIMZIA: Certolizumabe pegol. **Bulário eletrônico.** Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Cimzia®. Registrado por UCB Biopharma Ltda, atualizado em 2019.

Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula /frmResultado.asp#>. Acesso em: 18 de março de 2019.

DECLERCK, P. *et al. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects*. *Adis*, Belo Horizonte, v. 77, issue 6, p. 671-677, abril 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40265-017-0717-1>>. Acesso em: 12 de novembro de 2018.

DÖRNER T, *et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):322-8.

DÖRNER T, ISAACS J, GONÇALVES J, *et al. Biosimilars already approved and in development. Considerations in Medicine* 2017;1:doi: 10.1136/conmed-2017-100004

ENBREL: Etanercepte. **Bulário eletrônico**. Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Enbrel[®] - etanercepte. Registrado por Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, atualizado em 2018. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1060432017&pIdAnexo=4700081>. Acesso em: 18 de março de 2019.

ENBREL PRODUCT MONOGRAPH. *Etanercept (PrEnbrel®)*. Amgen Canada Inc. for Immunex Corporation, Thousand Oaks, U.S.A., 2018. Disponível em: <http://www.amgen.ca/Enbrel_PM.pdf>. Acesso em: 13 novembro de 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Guideline on similar biological medicinal products*. CHMP/437/04 Rev 1. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. London: 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*. EMEA/CHMP/BWP/42832/2005 Rev1. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)*. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues*.

EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2012.

FINNISH MEDICINES AGENCY (FIMEA). *Interchangeability of Biosimilars – Position of Finnish Medicines Agency Fimea*. It is a recommendation to the healthcare system in Finland, 2015. Disponível em: < https://www.fimea.fi/documents/542809/838272/29197_Biosimilaarien_vaihtokelpoisuus_EN.pdf>. Acesso em: 13 de novembro de 2018.

GaBi Online - *Biosimilars of adalimumab*. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Pro Pharma Communications International, 2018. Disponível em <<http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-adalimumab>>. Acesso em: 18 de março de 2019.

GaBi Online - *Biosimilars of certolizumab pegol*. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Pro Pharma Communications International, 2017. Disponível em <<http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-certolizumab-pegol>>. Acesso em: 18 de março de 2019.

GaBi Online - *Biosimilars of etanercept*. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Pro Pharma Communications International, 2018. Disponível em <<http://gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-etanercept>>. Acesso em: 14 de novembro de 2018.

GaBi Online - *Biosimilars of infliximab*. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Pro Pharma Communications International, 2018. Disponível em < <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-infliximab>>. Acesso em: 19 de março de 2019.

GALLO, G., BROCK, F., KERKMANN, U., KOLA, B., HUIZINGA, T.W.J. *Efficacy of etanercept in combination with methotrexate in moderate-to-severe rheumatoid arthritis is not dependent on methotrexate dosage*. RMD Open. 2016; 2(1): e000186. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860865/>>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2017.

GASPARI, A.A, TYRIN, S.K. *Clinical and Basic Immunodermatology*. 4th edition, Londres: Springer, 2008.

GOELDNER, I., et al. **Artrite reumatoide: uma visão atual**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* (2011). 47(5): 495-503.

GOVERNMENT OF CANADA (HEALTH CANADA). *Fact Sheet: Biosimilars*. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologicsradio-pharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/fact-sheet-biosimilars.html>>. Acesso em 4 de novembro de 2018. Ottawa, 2017.

HUMIRA: Adalimumabe. **Bulário eletrônico**. Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Humira®. Registrado por Abbvie Farmacêutica Ltda, atualizado em 2019. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula_frmResultado.asp#>. Acesso em: 15 de março de 2019.

IMS HEALTH. *Shaping the biosimilars opportunity*: A global perspective on the evolving biosimilars landscape. The Weinberg Group Inc., Washington, 2011. Disponível em: <https://weinberggroup.com/pdfs/Shaping_the_biosimiliars_opportunity_A_global_perspective_on_the_evolution_biosimiliars_landscape.pdf>. Acesso em 14 de novembro de 2018.

KANGA, H.; KNEZEVIC, I. *Regulatory evaluation of biosimilars throughout their product life-cycle*. **Bull World Health Organ**. 2018 Apr 1; 96(4): 281–285. Publicado em fevereiro de 2018.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014.

KEARSLEY-FLEET, L., DAVIES, R., LUNT, M., SOUTHWOOD, T.R., HYRICH, K. L. *Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study*. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(5):840-847. doi:10.1093/rheumatology/kev434. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830911/pdf/kev434.pdf>>. Acesso em 9 de fevereiro de 2017.

MALOTTKI K, BARTON P, TSOURAPAS A, et al. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab and Abatacept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After the Failure of a Tumour Necrosis Factor Inhibitor: A Systematic Review and Economic Evaluation. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2011 Mar. (Health Technology Assessment, No.

15.14.) Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99675/>>. Acesso em 14 de março de 2019.

MARQUES NJ, GONÇALVES E, LANGEN L, CUNHA M, RADOMINSKI S, OLIVEIRA S. *Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples*. Rev Bras Reumatol. 1993;33:169-73.

MELLSTEDT, H., NIEDERWIESER, D. & LUDWIG, H. **The challenge of biosimilars**. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* / Volume 19, 411–9 (2008). Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdm345>>. Acesso em 11 de março de 2019.

MOTA L.M. da, CRUZ B.A., BRENOL C.V., PEREIRA I.A., REZENDE-FRONZA L.S., BERTOLO M.B., *et al.* **Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide**. Rev Bras Reumatol. 2012 Mar-Apr;52(2):152-74.

MOTA L.M. da, *et al.* **2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis**. *Advances in Rheumatology*. 2018. 58:2 <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS. **Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults**. London: Royal College of Physicians, February 2009.

NIAZI, K. S. **Biosimilars and Interchangeable Biologics: Strategic Elements**. 1º. ed. NW Suite: CRC Press Taylor & Francis Group, 2016.

PAPP, K. A., BARBER, K., BISSONNETTE, R., *et al.* **Improvements in patient-reported outcomes in patients with psoriasis receiving etanercept plus topical therapies: results from REFINE**. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(8):1555-1561. doi:10.1111/jdv.12934. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5024053/pdf/JDV-29-1555.pdf>>. Acesso em 9 de fevereiro de 2017.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale. Farmacologia**. 8ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016.

REMICADE: Infliximabe. **Bulário eletrônico**. Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Remicade® - infliximabe. Registrado por Janssen Cilag Farmacêutica Ltda, atualizado em 2015. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br>

/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10652102015&pIdAnexo=2985744>. Acesso em 13 de março de 2019.

REMICADE PRODUCT MONOGRAPH. *Remicade® - Infliximab*. Cilag AG, Schaffhausen, Suíça, 2018. Disponível em: < https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/remicade_cpm.pdf >. Acesso em 13 março de 2019.

PERES, Beatriz Serrapio; PADILHA, Gabriela; QUENTAL, Cristiane. Questões relevantes para a aprovação de medicamentos biossimilares. **Rev. bras. epidemiol.** vol.15 no.4: 748-60. São Paulo. 2012.

SCHEINBERG, M. Tratamento da artrite reumatoide com o uso de terapias anti-TNF: a ótica do paciente. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 62, n. 3, p. 82-89, mar. 2005.

SCHEINBERG, M.A., AZEVEDO V.F., *Biosimilars in rheumatology: perspective and concerns, Rheumatology*, Volume 53, Issue 3, March 2014, Pages 389–390, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket210>.

SCHIESTL M, ZABRANSKY M, SÖRGEL F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1509-1515. Published 2017 May 16. doi:10.2147/DDDT.S130318.

SCHNEIDER, C.K. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 72, 315–8 (2013).

SCOTT DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2012;91(1):30-43.

SENNA, E.R., DE BARROS A. L. P. *et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach.* The Journal of Rheumatology, 2004; 31(3): 594-597. Disponível em: <<http://www.jrheum.org/content/31/3/594>>. Acesso em: 8 de maio de 2017.

SIMPONI: Golimumabe. **Bulário eletrônico.** Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Simponi® - golimumabe. Registrado por Janssen Cilag Farmacêutica Ltda, atualizado em 2018. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8114582018&pIdAnexo=10732289>. Acesso em 13 de março de 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Artrite Reumatoide: Tratamento medicamentoso**, 2016. Disponível em: <www.projetodiretrizes.org.br>. Acesso em: 30 de maio de 2017.

THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR BIOINDUSTRIES (EuropaBIO). **Guide on Biosimilars in Europe When Science Meets Policy**. 2014. Disponível em: <https://www.europabio.org/sites/default/files/europabio_guide_to_biosimilars_europe_2014.pdf>. Acesso em: 4 de novembro de 2018.

TORIGOE, Dawton Yukito; LAURINDO, Iêda Maria Magalhães. Artrite reumatoide e doenças cardiovasculares. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 46, supl. 1, p. 60-66, junho de 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042006000700010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 25 de março de 2019.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (FDA). **Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product** - Guidance for Industry. GUIDANCE, 2019. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/124907/download>>. Acesso em 10 de maio de 2019.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (FDA). **Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product**. Silver Spring, MD: FDA, CDER/CBER; April 2015

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Expert Committee on Biological Standardization. Annex 2. **Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)**. WHO Technical Report Series, No. 1004, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/WHO_TRS_1004_web_Annex_2.pdf?ua=1>. Acesso em 8 de março de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Expert Committee on Biological Standardization. Annex 2. **Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)**. WHO Technical Report Series n. 977. Geneva: World Health Organization; 2009. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1 [cited 2018 Feb 9]>. Acesso em 12 de novembro de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Expert Committee on Biological Standardization. Annex 4. *Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology*. WHO Technical Report Series n. 987. Geneva: World Health Organization; 2013. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/TRS_987_Annex4.pdf?ua=1[cited 2018 Feb 9]>. Acesso em 12 de novembro de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Expert Committee on Biological Standardization. Annex 2. *WHO Good manufacturing practices for biological products*. WHO Technical Report Series No. 999, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/Annex_2_WHO_Good_manufacturing_practices_for_biological_products.pdf>. Acesso em 8 de março de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Expert Committee on Biological Standardization. *WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products. Document to complement the WHO guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products, Annex 2, WHO TRS No. 977, adopted in 2009*. Disponível em: <https://www.who.int/biologicals/expert_committee/QA_for_SBP_s_ECBS_2018.pdf?ua=1>. Acesso em 8 de março de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (OPAS). **Red PARF Documento Técnico No. 7**. Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Red PARF, en 2011. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/en/>. Acesso em 13 de novembro de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Technologies Standards and Norms (TSN). **Biological Qualifier: an INN Proposal. Programme on International Nonproprietary Names (INN)**. Revised draft July 2014. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201407.pdf>. Acesso em 10 de março de 2019.

8 APÊNDICE

Guia para realização de estudos não clínicos e clínicos para registro de produtos biológicos com ação anti-TNF- α pela via de desenvolvimento por comparabilidade.

1. Introdução

A abordagem para verificação da similaridade deve ser baseada em etapas começando com a caracterização do produto biológico comparador (PBC), ou de referência, e o *design* do produto biológico que se pretende registrar como bioequivalente, bem como, com a caracterização do desenvolvimento do processo de fabricação. A demonstração da bioequivalência se baseia, primariamente, em um exercício de comparabilidade abrangente, o qual deve englobar extensa caracterização físico-química e biológica sempre comparativa, sendo este o pilar de sustentação para todo o exercício de comparabilidade entre produtos biológicos. Passada essa fase, pode ser necessária a realização de estudos comparativos em animais, passando-se então para os estudos clínicos comparativos (WHO, 2009), etapa considerada essencial, segundo o § 2º, Art. 46, da RDC nº 55/2010, uma vez que “Os estudos clínicos comparativos são necessários para demonstrar a comparabilidade dos perfis de eficácia e segurança entre o produto biológico e o produto biológico comparador.”.

Ainda que sendo necessária a realização de estudos clínicos para o registro de produtos bioequivalentes no Brasil, é possível a realização de um programa clínico reduzido, pois, com a demonstração de que os produtos são altamente comparativos em termos de caracterização molecular, qualidade e parâmetros clínicos, pode ser concedida a extrapolação de indicações terapêuticas. Isso significa a possibilidade da aprovação regulatória para uma ou mais indicações terapêuticas adicionais àquela que foi submetida a estudo clínico, sem terem sido realizados estudos clínicos específicos, mas que são indicações já aprovadas na bula do biológico de referência. Dessa forma, as indicações terapêuticas de medicamentos bioequivalentes são geralmente as previamente testadas e aprovadas para o produto de referência (MS/Anvisa, 2010).

2. Escopo

O presente guia estabelece as exigências não-clínicas e clínicas para o registro de produtos biológicos com ação anti-TNF- α pela via de desenvolvimento por comparabilidade na Anvisa. A seção não-clínica trata das exigências fármaco-toxicológicas, e a seção clínica aborda as

exigências para os estudos de farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD), eficácia e de segurança, assim como os aspectos de farmacovigilância.

O modelo proposto estabelece detalhamentos dos requisitos estabelecidos na RDC nº 55/2010 no que tange à demonstração da similaridade entre os produtos candidatos a biossimilares e o produto biológico comparador em estudos não clínicos e estudos clínicos, com o foco na demonstração da semelhança da eficácia clínica e da segurança entre esses produtos. Todos os demais itens das normas específicas devem ser cumpridos para o registro sanitário do produto. Os dados apresentados serão avaliados pela Anvisa e eventuais desvios das orientações do guia deverão sempre serem justificados.

As orientações propostas são dirigidas principalmente aos desenvolvedores dos produtos, como também relevantes aos pesquisadores, profissionais de saúde, e usuários (pacientes); e objetivam estabelecer requisitos através dos quais a qualidade, segurança e eficácia desse grupo de produtos biossimilares possam ser avaliadas de forma padronizada e eficiente; buscando a eficácia em todo o processo de autorização da comercialização dos biossimilares.

3. Considerações gerais

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é um grupo de citocinas pró-inflamatórias capaz de provocar a morte de células tumorais (apoptose), que desempenha papel chave na resposta imune, na defesa contra microrganismos e no processo inflamatório.

O reconhecimento de importantes citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e interleucinas (IL) 1 e IL6, possibilitou o surgimento de terapias dirigidas contra essas citocinas alvos no controle do processo inflamatório de diversas doenças, principalmente no tratamento da artrite reumatoide (AR) e outras doenças inflamatórias e imunológicas.

A introdução de agentes biológicos que inibem o TNF- α para o tratamento de doenças reumáticas melhorou significativamente os resultados dos pacientes. Atualmente, estão disponíveis no mercado brasileiro, cinco os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos com ação anti-TNF- α : adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Esses medicamentos biológicos são considerados eficazes na redução da atividade e no retardo do dano estrutural articular na artrite reumatoide, em especial nas formas refratárias aos tratamentos convencionais como medicamentos sintéticos.

O alto custo desses medicamentos permanece, entretanto, como o principal fator limitante para sua ampla utilização no tratamento da AR e demais afecções. De forma que a aprovação de biossimilares podem melhorar o acesso a esses agentes biológicos considerados caros e impactantes, principalmente para o Sistema Único de Saúde (SUS), no qual esses produtos biológicos são oferecidos para o tratamento da AR e demais doenças para as quais são indicados.

A introdução e utilização dos biossimilares com ação anti-TNF- α representa maior avanço no controle da AR, pois com a redução do custo de tratamento, ocorre a ampliação do acesso à população, com importantes efeitos sobre a resposta clínica, radiológica, bem como, nos parâmetros de qualidade de vida dos pacientes. Os produtos biológicos que foram aprovados no Brasil e suas diversas indicações terapêuticas, estão citados a seguir a título de ilustração visto que o guia não se limita a esses produtos, uma vez que outros produtos biológicos novos (comparadores ou de referência) podem surgir com mecanismos de ações semelhantes e que venham a ser registrados pela Anvisa.

O **adalimumabe** é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos (MS/Anvisa/Bulário, 2019). O produto foi desenvolvido a partir de técnica utilizando um fago contendo regiões variáveis de cadeias leves e pesadas totalmente humanas e sequências de cadeias pesadas e de cadeias leves capa (κ) de IgG1 humana, o que confere especificidade ao fator de necrose tumoral (TNF- α), mas não à linfotóxina (TNF- beta). O seu mecanismo de ação é de imuno-neutralização, de forma que a molécula se liga especificamente ao TNF, neutralizando sua função biológica através do bloqueio de sua interação com os receptores de superfície de TNF (p55 e p75) presentes na superfície celular (KATZUNG, 2014). O produto contendo a substância ativa adalimumabe foi aprovado no Brasil, até o momento, para as seguintes indicações terapêuticas: artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite psoriásica, artrite relacionada à entesite, artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa hidradenite supurativa, espondiloartrite axial, espondiloartrite axial não radiográfica, psoríase em placas e uveíte (MS/Anvisa/Bulário, 2019).

O **certolizumabe pegol** é um fragmento Fab de anticorpo monoclonal (Ac) recombinante conjugado ao um polietilenoglicol (PEG) com especificidade para o TNF- α humano (MS/Anvisa/Bulário, 2019). O seu mecanismo de ação é de imuno-neutralização, de forma que neutraliza as membranas TNF- α solúvel, de um modo dependente da dose. O certolizumabe

não contém uma região Fc, que está normalmente presente em um anticorpo completo, encontrada em um anticorpo, e não fixa complemento nem causa citotoxicidade *in vitro* anticorpo-dependente mediada por células (KATZUNG, 2014). O produto contendo a substância ativa certolizumabe pegol foi aprovado no Brasil, até o momento, para as seguintes indicações terapêuticas: artrite psoriásica, artrite reumatoide, doença de Crohn e espondiloartrite axial (MS/Anvisa/Bulário, 2019).

O **etanercepte** é um medicamento constituído por uma proteína recombinante, composta por duas frações: uma forma dimérica solúvel do receptor do tipo fator de necrose tumoral (TNFR) e outra parte do IgG1 humano (MS/Anvisa/Bulário, 2018). É uma molécula produzida por engenharia genética, em um sistema de expressão de células de ovário de hamster chinês (CHO) constituída por 934 resíduos de aminoácidos e tem um peso molecular de aproximadamente 150 quilodaltons (ASCHENBRENNER, 2012). O mecanismo de ação é considerado de neutralização (RANGE, 2016), sendo que a forma dimérica solúvel do receptor p75 do TNF pode ligar-se a duas moléculas diferentes: TNF- α e linfotóxina-alfa (LT- α 3), também conhecido como fator de necrose tumoral beta (TNF- β), tornando o TNF biologicamente inativo e impedindo as respostas celulares mediadas pelo mesmo. O produto contendo a substância ativa etanercepte foi aprovado no Brasil para as seguintes indicações terapêuticas: artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial, espondiloartrite axial não radiográfica e psoríase em placas (MS/Anvisa/Bulário, 2018).

O **infiximabe** é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino (RANG, 2016), que neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do TNF- α e inibe a ligação deste a estes receptores. Essa ligação é seletiva, pois não neutraliza a TNF- β (linfotóxina alfa). O mecanismo de ação é por imuno-neutralização, de forma que o infiximabe inibe a atividade funcional do TNF-alfa e forma complexos estáveis com essa molécula, um processo paralelo à perda da bioatividade do TNF-alfa. O produto contendo a substância ativa infiximabe foi aprovado no Brasil para as seguintes indicações terapêuticas: artrite reumatoide, artrite psoriásica, colite ulcerativa ou retocolite, doença de Crohn, espondiloartrite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e psoríase em placas (MS/Anvisa/Bulário, 2018).

O **golimumabe** é um anticorpo monoclonal humano IgG1kappa produzido por uma linhagem celular de hibridoma murino com tecnologia de DNA recombinante, com alta afinidade para o TNF- α solúvel e ligado à membrana (KATZUNG, 2014). Por meio de um mecanismo de

imuno-neutralização, a molécula forma complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranais do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação deste com seus receptores (RANG, 2016). Essa ação é afinidade é seletiva, de forma que o golimumabe não se liga à linfotoxina humana nem a neutraliza, bem como não se liga a outros ligantes da superfamília TNF. O produto contendo a substância ativa golimumabe, foi aprovada no Brasil para as seguintes indicações terapêuticas até o momento: artrite psoriásica, artrite reumatoide e espondiloartrite anquilosante (MS/Anvisa/Bulário, 2019).

4. Considerações quanto aos estudos não-clínicos

Antes de iniciar o desenvolvimento clínico, devem-se realizar estudos não-clínicos para apoiar a biossimilaridade entre os produtos. Os estudos não-clínicos devem ser de natureza comparativa e projetados para detectar diferenças na resposta farmacológica, farmacocinética e toxicológica entre o produto biológico candidato a biossimilar e o PBC, e não apenas para avaliar a resposta propriamente dita. A abordagem adotada, descrevendo a estratégia dos testes não clínicos, precisará ser completamente justificada.

Assume-se uma manutenção consistente dos parâmetros do processo de fabricação desde a fase inicial até a fase tardia de desenvolvimento do produto biossimilar proposto. Se as características principais do biossimilar proposto mudarem durante o desenvolvimento, estudos não clínicos adicionais poderão ser necessários para avaliar o impacto destas mudanças na segurança e na eficácia.

4.1 Estudos farmacodinâmicos

4.1.1 Estudos *in vitro*

A fim de comparar as alterações na atividade biológica entre o produto biológico biossimilar que se pretende registrar e o PBC, deve-se fornecer dados de uma série de testes *in vitro* comparativos, sendo que vários destes ensaios já farão parte do dossiê de qualidade no exercício de comparabilidade. Os estudos *in vitro* são os estudos de ligação e os estudos funcionais ou de atividade biológica (bioensaios baseados em células).

Para obter resultados inequívocos, os métodos utilizados devem ser suficientemente sensíveis e específicos e estarem validados e adequados para o seu propósito. O número de lotes testados deve ser suficiente para que se possa concluir sobre a variabilidade do parâmetro avaliado entre o biossimilar e o produto de referência.

Os estudos de ligação a serem apresentados são listados a seguir:

- Atividade de ligação relacionadas ao domínio Fab: ensaio de ligação ao TNF- α e ensaio de ligação ao TNF- β (apenas para etanercepte);
- Atividades de ligação relacionadas ao domínio Fc: afinidade a receptores Fc Gama (painel de Fc γ RI, Fc γ RIIa e Fc γ RIIIa), C1q e afinidade pelo receptor Fc neonatal (FcRn).

Os bioensaios celulares a serem apresentados são:

- Avaliação da potência por ensaio de neutralização TNF- α por gene repórter;
- Avaliação da potência por ensaios funcionais relacionados a Fc de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e de citotoxicidade dependente de complemento (CDC);
- Avaliação da indução e da inibição da apoptose;
- Avaliação da ligação utilizando células recombinantes com fator de necrose tumoral alfa (mTNF- α).

4.1.2 Estudos *in vivo*

Após os estudos *in vitro*, deve-se avaliar a necessidade de maiores elucidações quanto à similaridade entre os produtos, como por exemplo, quando se observa diferenças de atributos de qualidade potencialmente relevantes que não foram detectados no produto de referência, tais como, novas estruturas de modificação pós-traducional ou a presença de diferenças quantitativas potencialmente relevantes nos atributos de qualidade entre o bioequivalente e o produto de referência.

Dessa forma, deve-se considerar a necessidade de comparar a atividade farmacodinâmica *in vivo* do produto biológico que se pretende registrar e do PBC em um modelo farmacodinâmico de artrite ou outro modelo relevante de doença no qual o TNF tenha papel central em sua fisiopatologia molecular, utilizando-se de animais transgênicos, como ratos com super-expressão de TNF α , ou modelos transplantados. Esses estudos podem vir a avaliar marcadores de PD ou medidas de eficácia.

Outra necessidade a ser considerada é a realização de estudo de farmacocinética comparativa. Os parâmetros farmacocinéticos podem ser comparados em um estudo de dose única em modelos animais de ratos, coelhos ou macacos.

4.2 Estudos de Toxicologia

A realização de estudos toxicológicos em espécies não-relevantes ou primatas não-humanos não é necessária. Eventuais diferenças qualitativas ou quantitativas, principalmente causadas pelas diferenças do processo de fabricação, como por exemplo, pureza, padrões de glicosilação e variações de carga, devem, preferencialmente, ser detectadas e avaliadas através dos estudos *in vitro*. Entretanto, essas diferenças de qualidade podem afetar o potencial imunogênico e o potencial para causar hipersensibilidade. Ainda que estes efeitos sejam difíceis de prever a partir de estudos em animais, não sendo preditiva da imunogenicidade em humanos, deve se considerar necessária a interpretação de estudos de segurança em animais com espécies relevantes, como primatas.

Se houver a necessidade de informações adicionais, uma abordagem flexível deve ser considerada para os estudos de segurança *in vivo*, e devem ser realizados preferencialmente em espécies relevantes, ou seja, espécies que são farmacologicamente ou toxicologicamente responsivas ao PBC.

Dessa forma, comumente, os perfis toxicológicos não-clínicos podem ser comparados por meio de um estudo de toxicidade de dose repetida, em espécies relevantes, tais como macacos *Cynomolgus*. Dentre as medições devem-se considerar a avaliação dos sinais clínicos, o peso corporal, as funções vitais e as avaliações toxicocinéticas; incluindo, a determinação e caracterização de respostas de anticorpos, títulos de anticorpos anti-medicação, reatividade cruzada com proteínas endógenas homólogas e capacidade de neutralização do produto. A duração dos estudos deve ser suficientemente longa para permitir a detecção de diferenças potenciais na toxicidade e nas respostas de anticorpos entre os produtos.

Se o foco do estudo for uma avaliação das potenciais diferenças qualitativas no perfil de toxicidade entre o candidato a biossimilar e o PBC, a dose ideal a ser selecionada deve estar na extremidade superior do intervalo de dose conhecido do PBC. Quando o foco do estudo é uma avaliação de potenciais diferenças quantitativas em relação ao perfil de toxicidade conhecido do PBC, o nível de dose mais provável para revelar potenciais diferenças entre os produtos deve ser escolhido e justificado com base na toxicidade ou na resposta farmacodinâmica do PBC.

Dependendo da via de administração, a tolerância local deve ser avaliada, se possível, como parte do estudo de toxicidade de dose repetida. Nos casos em que forem introduzidos

excipientes com os quais não haja experiência prévia suficiente na via de administração utilizada na prática clínica, os estudos de tolerância local deverão ser realizados.

Estudos de farmacologia de segurança, toxicologia de reprodução, mutagenicidade e carcinogenicidade não são exigências de rotina para os testes não-clínicos para esses produtos biológicos biossimilares.

5. Considerações quanto aos estudos clínicos

O objetivo geral do programa clínico para aprovação de um biossimilar não está em estabelecer a eficácia e segurança do produto em uma determinada indicação, mas sim em estabelecer a confirmação que qualquer incerteza residual sobre atributos de qualidade ou relacionada à avaliação pré-clínica não resultaria em diferenças clinicamente significativas. Portanto, os estudos clínicos de PK/PD comparativos são considerados pivotais para o exercício de comparabilidade. O programa clínico deve conter ao menos um estudo clínico de fase 3, desenhado para avaliar a segurança e a eficácia comparativas.

5.1 Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas dos produtos biológicos anti-TNF que se pretende registrar e do PBC devem ser comparadas em um estudo randomizado de dose única, *cross-over*, em voluntários saudáveis preferencialmente.

O objetivo primário do estudo é a avaliação da bioequivalência farmacocinética dos produtos. Os parâmetros farmacocinéticos primários recomendados são a área sob a curva de concentração plasmática/tempo do tempo zero ao tempo t (AUC_{0-t}) e do tempo zero ao infinito (AUC_{inf}) e concentração plasmática máxima (C_{max}). Os parâmetros secundários são: área sob a curva do tempo zero ao tempo da última concentração mensurável (AUC_{last}), tempo para alcançar a concentração máxima (T_{max}), tempo de meia vida da substância ($T_{1/2}$), volume de distribuição (V_d) e *clearance* total aparente (CL/F).

As margens de equivalência devem ser pré-especificadas e apropriadamente justificadas; em geral são consideradas margens razoáveis de 80 a 125% para os parâmetros primários e o intervalo de confiança (IC) de 90% para as razões das médias geométricas dos parâmetros primários. O tamanho da amostra de participantes deve ser adequado.

Os objetivos secundários do estudo de PK devem envolver parâmetros de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade, incluindo neste a determinação de anticorpos anti-medicação (ADA) e anticorpos neutralizantes (NAb).

5.2 Farmacodinâmica

Recomenda-se que os parâmetros de PD sejam investigados no contexto de estudos combinados de PK/PD, sempre que possível.

Os marcadores de PD devem ser selecionados com base em sua relevância para o desfecho clínico e uma margem de equivalência deve ser pré-definida e justificada. Os marcadores PD devem ser sensíveis o suficiente para detectar pequenas diferenças e serem medidos com precisão suficiente. O uso de múltiplos marcadores PD, se existirem, é recomendado.

Em geral, os princípios relativos ao desenho do estudo, conduta, análise e interpretação que são relevantes para os estudos de equivalência com um desfecho clínico são aplicáveis aos testes de equivalência com um marcador PD como desfecho primário.

Após o tratamento com produtos biológicos anti-TNF, observa-se rápida diminuição nos níveis de reagentes de inflamação da fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS); bem como nos níveis de citocinas séricas, tais como a interleucina-6 (IL-6). Entretanto, até o momento, não foram encontrados marcadores específicos de PD bem estabelecidos para os inibidores de TNF.

Dessa forma, considerando a ausência de marcadores específicos de PD, não é necessário um estudo de PD planejado de forma adicional para avaliar a comparabilidade entre os produtos. A ênfase pode se dar em avaliações não clínicas de PD, nos testes *in vitro*, por exemplo.

Na ausência de marcadores específicos substitutos para eficácia, como no caso dos produtos biológicos anti-TNF, se faz necessário demonstrar eficácia clínica comparável do biossimilar e do medicamento de referência em ensaios clínicos comparativos.

5.3 Eficácia clínica

O estudo clínico de eficácia comparativa do produto biossimilar e do PBC é o último passo do exercício de comparabilidade e deverá ser demonstrada em ensaio clínico de fase 3, desenhado adequadamente de forma controlada, randomizado, duplo-cego e de poder estatístico suficiente para avaliar parâmetros de eficácia como desfechos primários.

Se diferenças clinicamente relevantes forem encontradas, o novo produto não deve ser considerado similar ao produto biológico comparador e deve ser desenvolvido como um produto biológico autônomo, ou seja, deve ser petitionado para registro pela via individual descrita na RDC nº 55/2010.

5.3.1 População do estudo

A população a ser escolhida para o estudo deve ser representativa das indicações terapêuticas aprovadas para o produto de referência e deve ser suficientemente sensível para detectar quaisquer diferenças potenciais entre o produto que se pretende registrar e o PBC.

Pacientes que não receberam tratamento anterior são considerados um grupo mais homogêneo é preferível a pacientes que receberam anteriormente várias ou diferentes linhas de terapia. Idealmente, os efeitos clínicos observados devem ser desencadeados pela ação direta dos produtos em estudo sem a interferência de outros medicamentos, uma vez que medicações concomitantes podem afetar ou mascarar diferenças na PK/PD, eficácia, segurança e imunogenicidade do anticorpo testado. Quando aplicável, deverá ser administrado o co-tratamento padrão juntamente com o produto biológico etanercepte ou com o PBC. Se uma população heterogênea for selecionada, a estratificação deve ser realizada de acordo com as características de avaliação inicial que possam impactar nos resultados.

Os produtos biológicos com ação anti-TNF, principalmente os anticorpos monoclonais (MAb), podem atuar no organismo através de vários mecanismos de ação, incluindo: atividade agonista ou bloqueio do receptor, indução de apoptose, liberação de uma substância ou agente citotóxico e mecanismos imunomediados. Como os mecanismos envolvidos em uma doença podem diferir daqueles envolvidos em outra, deve-se considerar extensivamente o cenário no qual a comparabilidade clínica deve ser testada, particularmente se diferenças funcionais forem identificadas em ensaios sensíveis e, especialmente, onde se intenciona a extrapolação a outras indicações. O estudo deve ser realizado em pacientes acometidos por uma doença com indicação aprovada para uso do PBC original, salvo com justificativa do contrário.

Estudos clínicos em populações especiais, como a população pediátrica ou idosos, normalmente não são necessários, uma vez que o objetivo geral do programa de desenvolvimento é estabelecer comparabilidade e, portanto, a seleção da população primária de pacientes é motivada pela necessidade de homogeneidade e sensibilidade.

Detalhes dos cálculos do tamanho da amostra devem ser fornecidos no protocolo do estudo.

5.3.2 Delineamento e duração do estudo

Estudos de equivalência são preferíveis para garantir que o candidato a biossimilar não seja clinicamente menos ou mais eficaz que o PBC quando usado na mesma dosagem. Para produtos com ampla margem de segurança, os ensaios de não inferioridade também podem ser aceitáveis; porém, somente quando a possibilidade de aumento significativo e clinicamente relevante da eficácia puder ser excluída por razões científicas e mecanicistas, de forma a não contrariar o princípio da similaridade.

O desenho específico selecionado para um estudo em particular deve ser claramente indicado no protocolo do estudo e justificado.

Independente do desenho do estudo selecionado, as margens de comparabilidade devem ser especificadas durante o desenho do estudo e claramente documentada no protocolo do estudo. A justificativa das margens deve se basear em orientações estatísticas e significância clínica. Para um estudo de equivalência, as margens inferior e superior se baseiam no uso de intervalos de confiança tipicamente de 95%, para a diferença entre os tratamentos. Enquanto, para um ensaio de não-inferioridade apenas uma margem é necessária e deve ser baseada em um intervalo de confiança unilateral no nível de 97,5%. A análise estatística de dados é tipicamente baseada na comparação indireta do intervalo de confiança, que requer, por sua vez, a especificação dos limites de equivalência.

A posologia (dose, via de administração e metodologia de administração) deve ser a mesma para o PBC original.

O estudo deve ser elaborado de modo a permitir a realização da análise de eficácia primária em um ponto de tempo adequado, que precisa ser adequadamente justificado. Este ponto de tempo deve estar na parte mais inclinada da curva de resposta pelo tempo, e não no platô. Recomenda-se a condução de um estudo randomizado e paralelo, para comparação dos produtos biológicos, pelo menos 52 semanas, de forma a permitir a avaliação minuciosa não somente da eficácia, mas também da segurança e da imunogenicidade.

5.3.3 Desfechos

O objetivo dos estudos de eficácia dos biossimilares não é demonstrar a eficácia em si, mas sim, confirmar o desempenho clínico comparável do biossimilar ao do produto de referência. Dessa forma, os desfechos selecionados devem ser clinicamente relevantes e sensíveis que

apresentem capacidade de detectar potenciais diferenças entre o candidato a biossimilar e o PBC. Em geral, desfechos clínicos, desfechos substitutos ou uma combinação de ambos podem ser usados como desfechos primários.

A escolha dos mesmos desfechos usados para os estudos dos produtos inovadores mostra-se vantajosa, pois geralmente possuem um grande volume de dados históricos disponíveis em domínio público, o que facilita a definição da margem de equivalência e o cálculo do tamanho da amostra. Entretanto, os desfechos do estudo podem desviar-se daqueles que levaram à aprovação do produto de referência para a indicação específica, desde que os desfechos primários sejam sensíveis à detecção de diferenças clinicamente significativas entre o produto candidato a biossimilar e o PBC. Seja qual for a abordagem adotada, deve-se sempre justificar a seleção dos desfechos, independente de seguir ou não a abordagem adotada inicialmente pelo PBC.

A artrite reumatoide e a psoríase são consideradas indicações razoáveis a serem selecionadas para um estudo clínico comparativo. Tanto os desfechos que demonstram resultados contínuos, como por exemplo, mudanças na pontuação de atividade da doença, ou *Disease Activity Score (DAS)*²⁸ em relação aos valores basais, quanto os desfechos dicotômicos, tais como o índice de resposta do *American College of Rheumatology (ACR)*, são considerados adequados nesses estudos para determinar a comparabilidade clínica em produtos biológicos anti-TNF.

O desfecho primário a ser escolhido deve ser medido em um tempo no qual seria mais provável detectar uma diferença (isto é, de preferência, não em um tempo no platô da curva de resposta pelo tempo), referente ao tempo de tratamento. No entanto, a designação de similaridade clínica deve estar baseada na totalidade da evidência, razão pela qual os desfechos secundários são de grande importância.

A seguir são apresentados exemplos de desfechos e de diferentes pontos de tempo que podem ser utilizados em diferentes indicações:

- Artrite reumatoide:

- Desfecho primário: Índice de resposta do *American College of Rheumatology (ACR)* 20.
- Desfechos secundários: ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, avaliação do índice clínico de atividade de doença, *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*, proporção de pacientes com resposta de acordo com critérios definidos pela *European League Against*

Rheumatism (EULAR) e avaliação do estado de saúde por meio do questionário de avaliação da Saúde, *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).

- Pontos de tempo importantes: Semanas 12, 24 e 48.

- Psoríase:

- Desfecho primário: Área de Psoríase e Índice de Gravidade (*Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 75).
- Desfechos secundários: PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI100, percentual de mudança na PASI em relação à linha de base (tempo inicial), questionário de avaliação da Saúde (HAQ), avaliação global do pesquisador ou *Investigator's Global Assessment* (IGA) e escores de qualidade de vida relacionados à saúde, tais como o HAQ-D e o índice de qualidade de vida em dermatologia, *Dermatology Quality of Life Index* (DLQI).
- Pontos de tempo importantes: Semanas 12, 16 e 24.

Outras indicações terapêuticas podem ser utilizadas para o desenvolvimento clínico, com seus desfechos primário e secundários específicos, desde que devidamente justificadas.

5.4 Segurança clínica

Mesmo se for demonstrado que a eficácia é comparável entre o produto biológico e o PBC, o produto biológico a ser registrado pode ainda exibir uma diferença no perfil de segurança quando comparado ao PBC. Portanto, devem-se obter dados de segurança em um número de pacientes suficiente para determinar os perfis de efeito adverso de os ambos produtos biológicos em teste. Dados comparativos de segurança devem ser coletados de pacientes tanto no estudo de PK/PD, em voluntários sadios, quanto nos estudos de eficácia clínica, em voluntários não sadios. Dependendo de seu tamanho e duração, os testes de eficácia podem ser suficientes ou podem precisar ser estendidos, para fornecer um banco de dados de segurança adequado.

A comparação do perfil de segurança deve-se incluir o tipo, a frequência e a gravidade das reações adversas entre o produto biológico que se pretende registrar e o PBC. Dentre os desfechos avaliados devem-se incluir os seguintes:

- Avaliação da incidência de eventos adversos (EA) mais comuns, graduados em leve, moderados e severos, incluindo as classes de sistemas mais comumente afetados pelos produtos biológicos de ação anti-TNF- α , tais como: infecções/infestações (principalmente, infecções no trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções

na pele), desordens da pele e tecido subcutâneo (tais como dermatite alérgica e prurido), distúrbios gastrointestinais (principalmente dor abdominal, diarreia e dor de dente), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (principalmente artralgia e dor nas costas) e desordens no sistema nervoso (tais como, dor de cabeça e sonolência).

- Avaliação da incidência de eventos adversos sérios (EAS), como os que levam à descontinuação do tratamento e intervenções, à hospitalização e à morte
- Avaliação dos eventos adversos de interesse especial (EAIE), incluindo os distúrbios hepatobiliares e infecções / infestações.
- Reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, coceira, vermelhidão e sangramento no local da punção).
- Avaliações laboratoriais bioquímicas, incluindo as aminotransferases, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP); hematológicas e urinálise.
- Avaliações das anormalidades nos sinais vitais.

Diferenças na incidência de eventos de segurança raros têm baixa probabilidade de serem detectadas em estudos clínicos e precisam ser avaliadas durante a vigilância pós-comercialização.

5.4.1 Imunogenicidade

Assim como os demais aspectos da segurança, a imunogenicidade dos produtos bioterapêuticos deve sempre ser investigada previamente ao registro; pois, mesmo se a eficácia e a segurança de um biossimilar e o produto comparador forem semelhantes, a imunogenicidade ainda pode ser diferente.

Deve-se justificar a estratégia de testes de anticorpos, incluindo a seleção, avaliação e caracterização de ensaios, identificação de pontos de amostragem apropriados incluindo linha de base, volumes de amostra e processamento / armazenamento de amostras, bem como seleção de métodos estatísticos para análise de dados. Os ensaios de anticorpos precisam ser validados para o propósito pretendido.

Os dados comparativos de imunogenicidade devem ser coletados durante todo o período do estudo de eficácia e com acompanhamento, normalmente, por um ano, período considerado apropriado para avaliar a incidência de anticorpos e possíveis implicações clínicas para tratamentos crônicos.

Devem-se estabelecer como desfechos de segurança do estudo a incidência, títulos e persistência de anticorpos anti-medicação (ADA), a incidência de anticorpos neutralizantes (Nab) e o potencial impacto na eficácia do produto. A correlação entre os anticorpos e a resposta ao tratamento deve ser feita (correlação farmacocinética e clínica). O estado da imunogenicidade deve ser avaliado em pacientes que não respondem ao tratamento, pacientes que mostram perda de resposta ao tratamento primário e pacientes que apresentam reações adversas inesperadas ou eventos imunomediados. Os dados devem ser coletados durante o período do estudo, e também durante qualquer período de acompanhamento após a descontinuação do medicamento.

6. Extrapolação da Indicação

O conceito de extrapolação é quando se dá a aprovação de um produto biossimilar para as mesmas indicações do produto biológico comparador (PBC) original, quando o produto biossimilar (PBS) não foi diretamente avaliado para todas estas indicações em estudos clínicos comparativos. Embora estudos clínicos comparativos possam não existir, a extrapolação da indicação é sustentada por suficiente justificativa científica, baseada na totalidade da evidência.

A princípio, a extrapolação de indicações terapêuticas é possível quando o mecanismo de ação e/ou os receptores são os mesmos para os quais a similaridade clínica foi estabelecida através do estudo clínico comparativo e quando a comparabilidade geral entre o produto biológico que se pretende registrar e o PBC foi demonstrada em sua totalidade através dos estudos físico-químico, biológico, não clínico e clínico conduzidos. Para isso, faz-se necessário ter sido utilizado um modelo de estudo clínico sensível e capaz de detectar diferenças potenciais entre o PBS e o PBC.

Preferencialmente, o estudo clínico deve ter sido realizado como o desenho de equivalência. Se o estudo de eficácia usou um desenho de não-inferioridade e demonstrou segurança e eficácia aceitáveis do SBP em comparação com o RBP, o requerente deve fornecer argumentos convincentes de que este achado pode ser aplicado às indicações extrapoladas.

A segurança e a imunogenicidade do PBS devem ter sido suficientemente caracterizadas e não haver problemas de segurança adicionais esperados para as indicações extrapoladas. De todo modo, é importante ressaltar que a imunogenicidade está relacionada com múltiplos fatores incluindo a via de administração, regime de dosagem, fatores relacionados com o paciente e

relacionados com a doença (por exemplo, co-medicação, tipo de doença, estado imunológico). Assim, a imunogenicidade pode diferir entre as indicações.

Dentre o grupo de produtos biológicos com ação anti-TNF- α , particularmente, os MAb possuem ambas as funções efetoras Fab e Fc e podem exercer seu efeito clínico através de uma variedade de mecanismos, como por exemplo, bloqueio de ligante, bloqueio de receptor, regulação negativa de receptor, depleção celular (via ADCC, CDC ou apoptose) e indução de sinalização. De forma que, quando um MAb é indicado para uma variedade de doenças, vários mecanismos de ação podem ser importantes e estar envolvidos, dependendo da indicação em questão. Portanto, para apoiar a extrapolação, os mecanismos que contribuem para a eficácia do MAb em cada indicação devem ser bem compreendidos e claramente definidos.

Nesta situação, é importante explorar a comparabilidade das funções *in vitro* do MAb. Os testes devem ser selecionados de acordo com sua relevância para um determinado produto e indicação terapêutica e, se possível, adaptados adequadamente (por exemplo, ensaios ADCC sob condições diferentes). Nos casos em que existir diferenças funcionais significativas ou se diferenças menores de qualidade forem encontradas e o mecanismo afetado não for considerado ativo na indicação estudada, são necessários dados clínicos ou não clínicos adicionais para apoiar a extrapolação.

Dados adicionais, com justificativa científica de suporte apropriada, podem incluir dados de qualidade, pré-clínicos e / ou PK / PD e podem ter impacto na seleção do estudo clínico, de segurança e eficácia final.

Medidas especiais de pós-comercialização podem ser usadas para monitorar aspectos de segurança e / ou imunogenicidade nas indicações terapêuticas extrapoladas.

Deverá ser apresentada uma justificativa para a extrapolação de todas as indicações pretendidas, que deverá ser construída levando em consideração todas as evidências produzidas durante o exercício de comparabilidade realizado.

7. Plano de Farmacovigilância

Os dados dos estudos clínicos de pré-autorização são geralmente muito limitados para identificar todos os potenciais efeitos indesejáveis de um produto biológico, ainda mais quando se trata de efeitos adversos raros. Por conseguinte, faz-se necessária uma monitorização

rigorosa da segurança clínica dos produtos biossimilares em todas as indicações aprovadas e uma avaliação continuada da relação benefício-risco na fase pós-comercialização.

Dentro do procedimento de autorização, deve ser apresentado um plano de farmacovigilância e um plano de minimização de risco de acordo com a legislação vigente e as diretrizes de farmacovigilância em vigor no Brasil.

Os dados de segurança devem ser reunidos a partir de pacientes acometidos por doenças que abrangem todas as indicações aprovadas para o PBS. O perfil de segurança do PBC deve ser levado em consideração para a definição da extensão de dados de segurança a serem coletados do produto biológico e deve-se considerar ainda aqueles aplicáveis ao biossimilar proposto.

Além dos riscos identificados e potenciais conhecidos, deve-se prestar especial atenção aos eventos adversos e questões relacionadas à imunogenicidade e imunomodulação em todos os pacientes; bem como em eventos adversos sérios tardios em pacientes sob administração crônica do produto.

Em muitos casos, eventos adversos clinicamente importantes ocorrem em uma frequência relativamente baixa e a probabilidade de serem observados durante o período do estudo clínico também é baixo. Além disso, devido ao seu tamanho de amostra relativamente pequeno, os estudos clínicos dos biossimilares podem ter o poder estatístico de detectar apenas eventos adversos comuns. Assim, como para qualquer medicamento biológico, a farmacovigilância é essencial para detectar potenciais problemas de segurança específicos para o biossimilar, novos ou raros, e para permitir a identificação e avaliação de potenciais riscos pós-comercialização.

Além disso, como para todos os produtos biológicos, é necessário um sistema adequado para assegurar a identificação específica dos biossimilares, ou seja, a rastreabilidade. É essencial registrar o nome da marca do produto, o número do lote e o nome do fabricante.

O plano de farmacovigilância deve conter atividades adicionais de farmacovigilância e de rotina concebidas para coletar informações sobre cada um dos riscos, com base na especificação de segurança. Em alguns casos, medidas de minimização de riscos, como material educacional para pacientes ou médicos, podem aumentar o uso seguro do PBS.

8. Referências

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Orientação de Serviço nº 30, de 4 de maio de 2017. **Determina os trâmites para elaboração e aprovação de Guias.** Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/461058/OS+30_2017+GUIAS.pdf/0b43d800-b30f-46c9-a6af-682157072642>. Acesso em 11 de abril de 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55, de 16 de dezembro de 2010. **Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html>. Acesso em 31 de maio de 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 996, de 30 de setembro de 2015. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.** Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0996_30_09_2015.html>. Acesso em: 7 de junho de 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.160, de 3 de maio de 2018. **Institui Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).** Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/outubro/19/PORTARIA-N-1160-DE-3-DE-MAIO-DE-2018.pdf>>. Acesso em: 11 de abril de 2019.

CIMZIA: Certolizumabe pegol. **Bulário eletrônico.** Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Cimzia®. Registrado por UCB Biopharma Ltda, atualizado em 2019. Disponível em: < [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula /frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)>. Acesso em: 18 de março de 2019.

ENBREL: Etanercepte. **Bulário eletrônico.** Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Enbrel® - etanercepte. Registrado por Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, atualizado em 2018. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1060432017&pIdAnexo=4700081>. Acesso em: 18 de março de 2019.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Guideline on similar biological medicinal products*. CHMP/437/04 Rev 1. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. London: 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues*. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2012.

HUMIRA: Adalimumabe. **Bulário eletrônico**. Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Humira®. Registrado por Abbvie Farmacêutica Ltda, atualizado em 2019. Disponível em: < [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula /frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)>. Acesso em: 15 de março de 2019.

REMICADE: Infliximabe. **Bulário eletrônico**. Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Remicade® - infliximabe. Registrado por Janssen Cilag Farmacêutica Ltda, atualizado em 2015. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10652102015&pIdAnexo=2985744>. Acesso em 13 de março de 2019.

SIMPONI: Golimumabe. **Bulário eletrônico**. Brasil, Ministério da Saúde. Bula para o profissional de saúde do Simponi® - golimumabe. Registrado por Janssen Cilag Farmacêutica Ltda, atualizado em 2018. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8114582018&pIdAnexo=10732289>. Acesso em 13 de março de 2019.

TORIGOE, Dawton Yukito; LAURINDO, Iêda Maria Magalhães. Artrite reumatoide e doenças cardiovasculares. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 46, supl. 1, p. 60-66, junho de 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042006000700010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 25 de março de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Expert Committee on Biological Standardization. Annex 2. ***Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)***. WHO Technical Report Series, No. 1004, 2017. Disponível em: < https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/WHO_TRS_1004_web_Annex_2.pdf?ua=1>. Acesso em 8 de março de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Expert Committee on Biological Standardization. Annex 2. ***Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)***. WHO Technical Report Series n. 977. Geneva: World Health Organization; 2009. Disponível em: <https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf>. Acesso em 26 de março de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Expert Committee on Biological Standardization. Annex 2. ***Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology***. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814. Geneva: World Health Organization; 2013. Disponível em: < https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf>. Acesso em 26 de março de 2019.