



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
CAMPUS DIADEMA



TAINÁ PREVITALLI COSTA

**REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM PAÍSES  
DA AMÉRICA LATINA: UM OLHAR CRÍTICO SOBRE OS  
DIFERENTES REQUERIMENTOS ADOTADOS**

DIADEMA

2020

TAINÁ PREVITALLI COSTA

**REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EM PAÍSES  
DA AMÉRICA LATINA: UM OLHAR CRÍTICO SOBRE OS  
DIFERENTES REQUERIMENTOS ADOTADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciência Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientador: Profa. Dra. Helena Onishi Ferraz

DIADEMA

2020

### **Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)**

Costa, Tainá Previtalli

Registro de medicamentos biológicos em países da América Latina: um olhar crítico sobre os diferentes requerimentos adotados / Tainá Previtalli Costa. -- Diadema, 2020.

76 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2020.

Orientadora: Helena Onishi Ferraz

1. Medicamentos Biológicos. 2. América Latina. 3. Registro. 4. Requerimentos. 5. Regulamentação. I. Título.

Tainá Previtalli Costa

Registro de medicamentos biológicos em países da América  
Latina: Um olhar crítico sobre os diferentes requerimentos  
adotados

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciência Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Helena Onishi Ferraz – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

---

Prof. Dr. Marcelo Dutra Duque – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

---

Prof. Dr. Fernando Luiz Affonso Fonseca – Universidade Federal de São Paulo –  
UNIFESP

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todas as pessoas que me ajudaram a chegar aonde cheguei, aos meus familiares, amigos e professores, especialmente à professora Helena, que tanto me apoiou nesse projeto.

## AGRADECIMENTOS

Embora a decisão de cursar Farmácia na UNIFESP tenha sido uma decisão relativamente fácil (graças ao apoio de alguns familiares), o que certamente não se mostrou tão fácil foi minha trajetória durante esses anos de curso. De cara, me deparei com um ambiente à primeira vista descompromissado, mais leve, sem controles como era no colégio. Porém, conforme o tempo foi passando e as exigências começaram a surgir, não de forma impositora, mas como uma oportunidade que depende somente de você para ser aproveitada, (o compromisso aqui é com você mesmo) pude entender com mais propriedade o sentido de comprometimento e dedicação.

Foram muitas reviravoltas, começando com o episódio da minha primeira prova, no qual não me esqueço de ter tirado uma péssima nota, por achar que seria tão simples como o período de colégio (e que estudar um dia antes da prova seria o suficiente).

Após alguns acontecimentos comecei a entender que o sentido da faculdade apesar de todo o esforço e dedicação individual, era muito mais benéfico quando havia compartilhamento de estudos e ideias, e tudo ficou mais fácil com as amigas que tive. Certamente, essas amigas me deram muita força e apoio durante essa jornada, pudemos compartilhar muito mais do que conteúdo sobre matérias apenas, mas também sobre a vida. Tantas risadas, tantas noites praticamente viradas estudando (muitas vezes juntas no Skype)... E que energia eu tinha para tudo isso!

Graças aos ótimos professores, empenhados em ensinar e comprometidos com a nossa boa formação, tive oportunidade de conhecer mais profundamente os conceitos acerca da farmácia, que abrange tantas e tantas áreas... Pude entender o mecanismo de ação de um medicamento, chegando no nível de detalhe de uma interação química entre fármaco e receptor, onde aliamos a tão mágica química, com a tão fascinante fisiologia humana. Certamente era um sonho meu entender tudo isso com profundidade.

E ainda, pelo fato da UNIFESP ter uma ótima reputação, tive maiores chances de conquistar uma entrada surpreendente e enriquecedora no mercado de trabalho, onde tive a oportunidade de trabalhar com pessoas incríveis e extremamente capacitadas, onde tanto aprendi e me desenvolvi, pessoal e profissionalmente. E esse período de grande evolução me serviu de inspiração para a realização deste trabalho de conclusão deste ciclo.

*Sua única limitação é aquela que você impõe  
em sua própria mente.*

Napoleon Hill



## RESUMO

Tendo em vista as inúmeras especificidades nos regulamentos de cada país, adentrar e permanecer no mercado de medicamentos biológicos na América Latina se mostra como um desafio para as indústrias farmacêuticas. Este trabalho discorreu sobre registro de medicamentos biológicos em países da América Latina, dispondo de um olhar crítico sobre os diferentes requerimentos adotados. É preciso reconhecer que, embora a região da América Latina não possua um procedimento totalmente harmonizado para o registro de medicamentos biológicos, esforços têm sido feitos para adotar/ adaptar as diretrizes do ICH, o que auxilia de certa forma a harmonizar os requisitos para o desenvolvimento e a aprovação de novos medicamentos. Apesar dessas tentativas, ainda existem muitas particularidades de requerimentos não justificáveis entre os países da região, o que se mostra como uma oportunidade para alinhamento e harmonização, a fim de garantir e acelerar o acesso da população em relação a estes medicamentos de tamanha importância, principalmente para o tratamento de câncer e doenças crônicas.

**Palavras-chave:** Medicamentos Biológicos; América Latina; Registro; Requerimentos; Regulamentação; Harmonização.

## **ABSTRACT**

In view of the numerous specificities in the regulations of each country, entering and remaining in the market for biological medicines in Latin America is a challenge for the pharmaceutical industries. This paper discusses the registration of biological medicines in Latin American countries, taking a critical look at the different requirements adopted. It must be recognized that, although the Latin American region does not have a fully harmonized procedure for registering biologic drugs, efforts have been made to adopt / adapt the ICH guidelines, which helps to harmonize requirements for development and approval of new drugs. Despite these attempts, there are still many peculiarities of unjustified requirements among countries in the region, which is an opportunity for alignment and harmonization, in order to guarantee and accelerate the population's access to these drugs of such importance, mainly for the treatment of cancer and chronic diseases.

**Keywords:** Biologic Drugs; Latin America; Requirements; Registration; Regulation; Harmonization.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Molécula de Aspirina® vs. estrutura de um anticorpo monoclonal.....	22
Figura 2 – Utilização da técnica de DNA recombinante para produção de insulina.....	24
Figura 3 – Localização geográfica do México e dos países da América Central e Caribe, e América do Sul.....	26
Figura 4 – O triângulo do CTD.....	55

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Exemplos de medicamentos biológicos.....	21
Quadro 2 - Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos.....	23
Quadro 3 - Principais autoridades sanitárias dos países da América Latina.....	30
Quadro 4 - Alguns requerimentos e considerações a fim de se obter registro de medicamentos biológicos em alguns países da América Latina.....	34
Tabela 1 - Diferentes zonas climáticas especificadas pela OMS.....	38
Quadro 5 - Algumas características relacionadas aos trâmites para registro de medicamentos biológicos em alguns países da América Latina.....	41
Quadro 6 - Extrapolação de indicação terapêutica por agências sanitárias de alguns países da América Latina.....	48
Quadro 7 - Principais órgãos internacionais que apresentam influência na harmonização de regulamentação de medicamentos biológicos na América Latina.....	50
Tabela 2 - Situação da ANVISA em relação à implementação dos guias do ICH..	58

## LISTA DE SIGLAS

AMS	Assembleia Mundial da Saúde
ANMAT	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARN	Agência Reguladora Nacional de Referência Regional
ARSA	<i>Agencia de Regulación Sanitaria</i>
ASEAN	Associação das Nações do Sudeste Asiático
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CAN	Comunidade Andina ou Pacto Andino
Caricom	Comunidade do Caribe ou Comunidade das Caraíbas
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CD	<i>Compact Disc</i>
CECMED	<i>Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos</i>
COFEPRIS	<i>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</i>
Comieco	América Central continental
CPP	<i>Certificate of Pharmaceutical Product</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DIGEMID	<i>Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DNM	<i>Dirección Nacional de Medicamentos</i>
EFTA	Associação Europeia de Livre Comércio
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>

IFA	Insumo farmacêutico ativo
IFPMA	Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas
INH-RR	<i>Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel</i>
INVIMA	<i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos</i>
ISP	<i>Instituto de Salud Pública</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Mercosul	Mercado Comum do Sul
NAFTA	<i>North American Free Trade Agreement</i>
NOM	<i>Norma Oficial Mexicana</i>
OECS	<i>Organisation of Eastern Caribbean States</i>
OECS/PPS	<i>Organization of Eastern Caribbean States / Pharmaceutical Procurement Service</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
P&D	pesquisa e desenvolvimento
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
Rede PARF	Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica
SUS	Sistema Único de Saúde
T-MEC	Tratado México, Estados Unidos, Canadá
<i>EU</i>	União Europeia
<i>USD</i>	<i>United States dollar</i>
UNIMED	<i>Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud</i>

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	18
3 METODOLOGIA.....	19
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
4.1 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	20
4.2 OS PAÍSES DA AMÉRICA LATINA.....	25
4.3 O FARDAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS NA REGIÃO LATINO-AMERICANA.....	27
4.4 MERCADO FARMACÊUTICO DA AMÉRICA LATINA.....	28
4.5 AUTORIDADES SANITÁRIAS NA AMÉRICA LATINA.....	29
4.6 DOSSIÊ REGULATÓRIO PARA REGISTRO DE MEDICAMENTO.....	31
4.7 REQUERIMENTOS PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NA AMÉRICA LATINA.....	32
4.7.1 Inspeção de local de fabricação por autoridade local.....	35
4.7.2 Certificado de produto farmacêutico (CPP).....	36
4.7.3 Estudo de estabilidade.....	37
4.7.4 Rotulagem.....	39
4.7.5 Verificação do primeiro lote.....	39
4.7.6 Tempo para concessão de registro e custo de taxas....	40
4.7.7 Desafios para a Indústria Farmacêutica.....	42
4.8 BIOSIMILARES.....	43
4.8.1 Intercambialidade e substituição automática.....	45
4.8.2 Extrapolação.....	46

4.9 INICIATIVAS DE HARMONIZAÇÃO E/OU CONVERGÊNCIA REGULATÓRIA.....	48
4.9.1 Organização Mundial da Saúde (OMS) e Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).....	50
4.9.2 Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PARF).....	52
4.9.3 Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH).....	53
4.9.3.1 O ICH e a América Latina.....	57
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62



## 1 INTRODUÇÃO

Medicamentos biológicos são substâncias terapêuticas baseadas em peptídeos e proteínas produzidas com a utilização de tecnologia recombinante em células de mamíferos, bactérias ou leveduras. Este tipo de composto é altamente atraente na medicina moderna devido à sua alta potência, associada a uma alta especificidade (ZELIKIN; EHRHARDT; HEALY, 2016).

O sequenciamento do genoma e os avanços da biotecnologia forneceram o conhecimento teórico, assim como ferramentas práticas para projetar e fabricar medicamentos biológicos a fim de tratar e/ou aliviar os sintomas de muitas doenças. Conseqüentemente, os medicamentos biológicos entraram na corrente principal da medicina moderna e agora são indispensáveis. No entanto, esses agentes terapêuticos possuem desvantagens, entre as quais o preço consideravelmente mais alto (de milhares a centenas de milhares de dólares, por paciente, por ano) em comparação com os medicamentos de pequenas moléculas orgânicas produzidas por síntese química (ZELIKIN; EHRHARDT; HEALY, 2016).

Outra questão importante em relação aos medicamentos biológicos é que praticamente todos os aspectos da disposição desses medicamentos são consideravelmente complexos. Esses agentes tipicamente apresentam baixa estabilidade no trato gastrointestinal e má absorção, resultando em uma capacidade quase sempre inaceitável de biodisponibilidade na administração oral. Além disso, a penetração tecidual de produtos biológicos é limitada, podendo causar respostas imunes indesejáveis. No tecido e no plasma, os medicamentos biológicos são degradados por proteases e, conseqüentemente, sua meia-vida é geralmente bastante curta (BROWN, 2005). Felizmente, os avanços no *design* de medicamentos pela engenharia biofarmacêutica são acompanhados pelos avanços em relação à otimização da administração de medicamentos em suas diferentes vias (ZELIKIN; EHRHARDT; HEALY, 2016).

Os medicamentos biológicos, assim como todas as outras tecnologias médicas, estão sujeitos a uma série de regulamentações, *marketing*, reembolso de financiamento, e outros obstáculos restritivos à demanda aplicados pelos prestadores de serviços de saúde. Um exemplo é o uso rotineiro de análises de custo-efetividade

ou avaliações de tecnologias de saúde para determinar quais tecnologias médicas oferecem uma relação custo-benefício. A maneira pela qual essas avaliações são conduzidas sugere que o valor econômico dos medicamentos biológicos pode ser determinado pelo quanto é gasto em sua produção e gerenciamento, que devem ser compensados pelas vendas (TETTEH; MORRIS, 2014).

Uma das maiores referências mundiais em regulamentação de medicamentos é o FDA (em inglês, *Food and Drug Administration*), que nos Estados Unidos da América (EUA) há muito tempo avalia os benefícios, riscos e incertezas de novas tecnologias na área da saúde. Isto é igualmente verdade para os medicamentos biológicos, que gera entusiasmo e preocupação devido à rápida evolução da ciência e à variedade de aplicações. As próprias mudanças nas propriedades biológicas, químicas e outras que tornam algumas aplicações tão interessantes também podem apresentar novas questões sobre como prever, identificar, medir e monitorar efeitos possivelmente nocivos (HAMBURG, 2012).

O FDA é responsável por supervisionar a segurança e a eficácia de medicamentos e dispositivos para humanos e animais, e de produtos biológicos para humanos, além da segurança de alimentos e seus aditivos. A agência conduz essas funções de supervisão sob uma variedade de leis e regulamentos, que estabelecem os mecanismos específicos de supervisão de pré-mercado e / ou pós-mercado aplicáveis a uma classe específica de produtos (HAMBURG, 2012).

Nos países da América Latina, são diferentes as agências responsáveis pela aprovação e controle de comercialização dos medicamentos biológicos, que em sua maioria adotam regulamentos e critérios bastante diversificados. Por exemplo, na Argentina, a agência regulatória é a ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*), no Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), no Chile, o ISP (*Instituto de Salud Pública*), na Colômbia, o INVIMA (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*), no México, a COFEPRIS (*Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*) e no Peru, a DIGEMID (*Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas*). Dadas as diferenças existentes entre as regras estabelecidas por estas agências regulatórias para registro de medicamentos biológicos, a proposta do

presente trabalho é levantar e comparar tais regulamentações, buscando trazer oportunidades para um cenário em que os requerimentos necessários para registro desses medicamentos sejam os mais harmonizados possíveis, permitindo uma entrada mais rápida e eficaz desses medicamentos nos países da América Latina.

## **2 OBJETIVO**

Discorrer sobre o registro de medicamentos biológicos em países da América Latina, dispondo de um olhar crítico sobre os diferentes requerimentos adotados.

### 3 METODOLOGIA

Para composição deste trabalho realizou-se um levantamento bibliográfico em periódicos de destaque, por meio de buscas diretamente nas bases de dados Scielo, ScienceDirect, PubMed, *Web of Science* e Google Acadêmico. Foram verificados também livros, teses de doutorado, dissertações de mestrado, e compêndios oficiais, assim como regulamentações e diretrizes nacionais e internacionais de órgãos como OMS, FDA, EMA, ANVISA, ANMAT, ISP, INVIMA, COFEPRIS, DIGIMED, entre outros, para avaliar e comparar as diferenças de requerimentos para obtenção das aprovações dos medicamentos biológicos, sem corte temporal, utilizando-se as seguintes palavras-chave, em português, inglês e espanhol, que constituíram a estratégia de busca: (biológicos OR biotecnológicos OR biossimilares) AND (regulamentação OR registro OR aprovação).

## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Medicamentos biológicos são aqueles cuja substância ativa é produzida por biotecnologia em um sistema vivo, como um microrganismo, célula vegetal ou animal ou inclusive isolado de fonte humana. Apresentam-se sob a forma de moléculas grandes, e são utilizados para diagnosticar, prevenir, tratar e curar doenças e condições médicas (FDA, 2018). O processo produtivo destes medicamentos é influenciado por muitas variáveis, como o tipo de sistema de expressão, bactérias, leveduras e células de mamíferos utilizados, as condições de crescimento, o processo de purificação, a formulação, entre outros fatores (DECLERCK, 2012). Esses medicamentos tendem a ser sensíveis ao calor e suscetíveis à contaminação microbiana, portanto, é necessário utilizar princípios assépticos nas etapas iniciais de fabricação, o que também contrasta com a maioria dos medicamentos convencionais (FDA, 2018). Sendo assim, é comum afirmar que, no caso de medicamentos biológicos, “o processo é o produto” (INTERFARMA, 2012, 2017).

Os medicamentos biológicos são uma classe diversa e heterogênea de produtos. Existem muitos tipos de medicamentos biológicos aprovados para uso, que geralmente necessitam ser administrados por via injetável ou por inalação, visto que, quando administrados por via oral, na maioria das vezes, são inativados pelas enzimas digestivas (INTERFARMA, 2012, 2017). São exemplos de medicamentos biológicos as proteínas terapêuticas (como filgrastim, empregado no tratamento de neutropenia)(FDA, 2018), hormônios, fatores de crescimento e de diferenciação celular, enzimas capazes de dissolver coágulos, e os modernos anticorpos monoclonais (como adalimumab, usado para o tratamento de artrite reumatoide), que vêm revolucionando o tratamento do câncer e doenças autoimunes (INTERFARMA, 2012, 2017).

Alguns exemplos de tipos de medicamentos biológicos estão indicados no Quadro 1.

**Quadro 1 - Exemplos de medicamentos biológicos.**

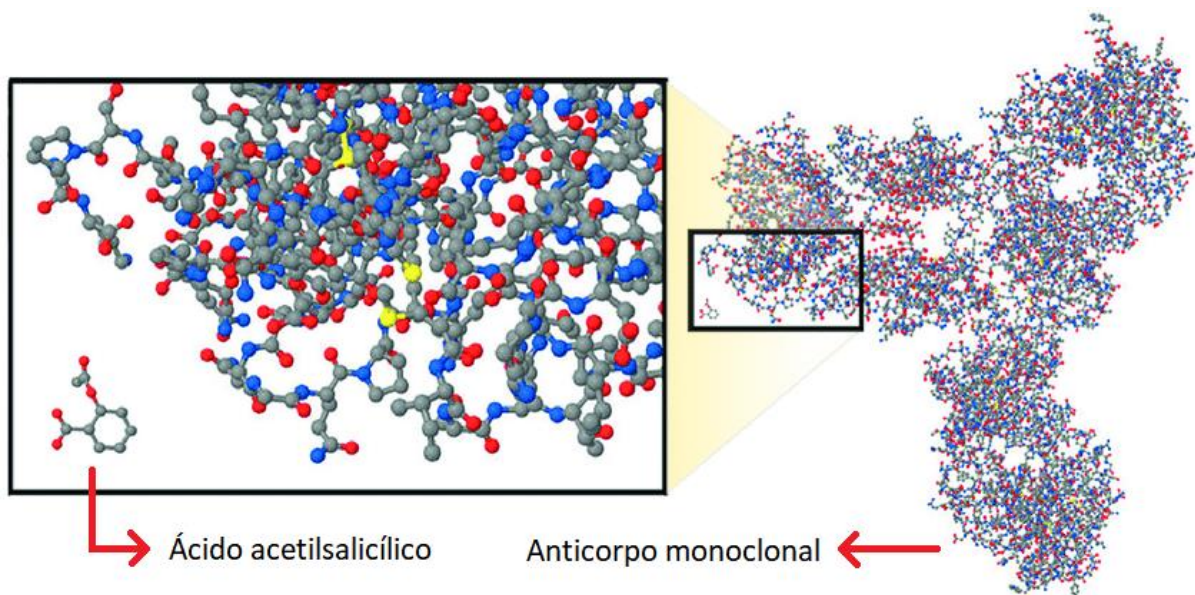
Exemplos de medicamentos biológicos	
Classe	Medicamento
Hormônios	Insulina, Hormônio de crescimento
Citocinas	Interferonas, Interleucinas
Fatores de crescimento	Eritropoietina, Fator de crescimento de leucócitos
Fatores de coagulação	Fatores anti-hemofílicos A e B
Heparinas	Heparina, enoxaparina, dalteparina
Trombolíticos	Ateplase, Reteplase
Anticorpos monoclonais	Trastuzumabe, Bevacizumabe
Proteínas de fusão	Etanercepte, Abatacepte

Fonte: Adaptado de INTERFARMA (2012, 2017).

Por serem misturas complexas, a variabilidade estrutural destes medicamentos é substancial, e pode ser muito sutil. As técnicas analíticas disponíveis atualmente são insuficientes para caracterizar completamente o produto final. Por outro lado, os medicamentos químicos tradicionais de baixo peso molecular são produzidos por reações químicas controladas altamente reprodutíveis e são moléculas com uma estrutura química pequena, bem definida e estável, que podem ser completamente caracterizadas por métodos analíticos (DECLERCK, 2012).

A Figura 1 apresenta um exemplo de um medicamento químico tradicional e de um medicamento biológico. Nela é possível notar que o anticorpo monoclonal (à direita) é uma molécula grande. Um único anticorpo monoclonal pesa mais de 800 vezes o peso de uma molécula de Aspirina® (à esquerda) (FDA, 2018).

**Figura 1 – Molécula de Aspirina® vs. estrutura de um anticorpo monoclonal.**



Fonte: Adaptado de Kozlowski et. al (2011).

A heterogeneidade dos medicamentos biológicos é ainda mais aumentada pelo fato de que estes produtos são bastante sensíveis às condições externas, podendo afetar a integridade e a estabilidade do produto, levando, por exemplo, a vários graus de desnaturação, agregação, oxidação e degradação de peptídeos. Tais modificações são menos prováveis de ocorrerem em medicamentos sintéticos, já que estes são muito menores, podem ser mais bem controlados e são mais previsíveis (DECLERCK, 2012).

Em contraste ainda com os medicamentos químicos tradicionais, os medicamentos biológicos são potencialmente imunogênicos. A esse respeito, é importante observar que diferenças estruturais sutis, como por exemplo, resultantes de pequenas diferenças no número e tipo de variantes do produto, podem afetar significativamente o potencial imunogênico do medicamento (KESSLER; GOLDSMITH; SCHELLEKENS, 2006; SAUERBORN et al., 2010). Além disso, as impurezas relacionadas a produtos ou processos também são capazes de provocar uma resposta imune (CROMMELIN; SINDELAR; MEIBOHM, 2013). As principais diferenças entre medicamentos de baixo peso molecular (sintéticos) e medicamentos biológicos estão resumidas no Quadro 2.



**Quadro 2 - Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos.**

Sintético	Biológico
Produzido por síntese química	Produzido por células vivas
Baixo peso molecular	Alto peso molecular
Estrutura bem-definida	Estrutura complexa, heterogênea
Na maioria das vezes, processo-independente	Fortemente processo-dependente
Caracterização simples e completa	Caracterização difícil e incompleta
Estável	Instável, sensível a condições externas
Processo de manufatura previsível, cópias idênticas podem ser feitas	Processo de manufatura variável, impossível de realizar cópias idênticas
Imunogenicidade ocasional	Imunogenicidade frequente

Fonte: Adaptado de Declerck (2012), e INTERFARMA (2012).

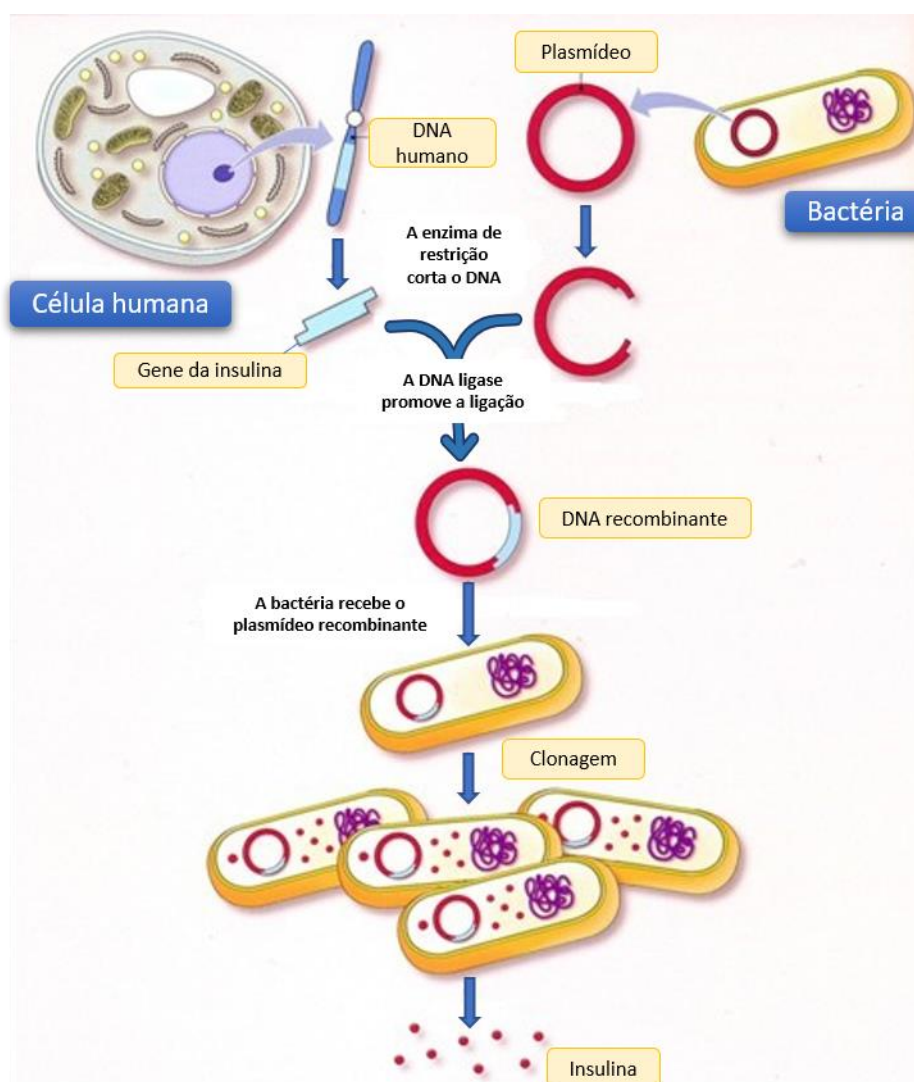
Graças aos avanços em diversas áreas como biologia molecular, bioinformática e engenharia de bioprocessos, ao invés de proteínas terapêuticas derivadas de animais, é possível produzir, por meio de processos *in vitro*, a sequência e estrutura genética completa de um anticorpo monoclonal humanizado por exemplo, ou seja, altamente similar com a estrutura genética de um anticorpo produzido por células humanas (CROMMELIN; SINDELAR; MEIBOHM, 2013).

Isto pôde ser possível devido à tecnologia do DNA recombinante, processo que envolve modificação direta do DNA, a fim de alterar ou introduzir novas características no organismo vivo. A partir de técnicas de clonagem molecular, amplifica-se a sequência de DNA de interesse em vetores de clonagem, sendo geralmente um plasmídeo ou um vírus. Após isso, é realizado o isolamento desse gene de interesse com a utilização de processos de purificação. Assim que isolado, este fragmento de DNA é inserido no genoma do organismo-alvo (por exemplo, uma bactéria), resultando em um organismo geneticamente modificado. Esse organismo contendo o DNA recombinante é então colocado em um meio apropriado para seu crescimento e

multiplicação, produzindo assim a molécula/proteína de interesse (FERRAZ; RODRIGUES, 2007)

Um exemplo da aplicação da técnica de DNA recombinante é a produção de insulina conforme esquema apresentado na Figura 2.

**Figura 2 - Utilização da técnica de DNA recombinante para produção de insulina.**



Fonte: Adaptado de GIMENIS (2020).

Os medicamentos biológicos celulares e baseados em genes, por exemplo, estão na linha de frente da pesquisa biomédica, e podem ser utilizados para tratar uma variedade de condições médicas para as quais nenhum outro tratamento está disponível (FDA, 2018). Assim, medicamentos biológicos tornaram-se recentemente

a maior fonte de inovação da indústria da pesquisa, criando uma nova dinâmica no mercado farmacêutico global. Diante deste cenário, discutir sobre os aspectos científicos, regulatórios e econômicos destes produtos é imprescindível (INTERFARMA, 2012).

Contudo, para viabilizar esses medicamentos aos pacientes, como quaisquer outros, se faz necessária a regularização perante a autoridade sanitária do país onde se pretende comercializá-los. Os países emergentes da América Latina estão se tornando cada vez mais importantes para indústrias farmacêuticas, considerando suas estratégias em relação ao registro global de novos medicamentos e seu acesso aos pacientes (CIRS, 2015).

## **4.2 OS PAÍSES DA AMÉRICA LATINA**

Com exceção do México, localizado na América do Norte, todos os países da América Latina estão localizados na América Central (Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicarágua e Panamá), América do Sul (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Guiana, Paraguai, Peru, Suriname, Uruguai e Venezuela), ou no Caribe (mais de 20 países e territórios incluindo Aruba, Bahamas, Cuba, República Dominicana, Haiti, Jamaica e Trinidad e Tobago) (CIA, 2020). A região possui cerca de 21.069.501 km<sup>2</sup>, ocupando aproximadamente 3,9% da superfície do globo, assim como 14,1% da superfície que não está submersa (PRAT, 2013). A população da América Latina atualmente soma pouco mais de 650 milhões de pessoas (WPR, 2020a), em comparação com aproximadamente 747 milhões na Europa (WPR, 2020b)(WIKIPÉDIA, 2020a), com 80-85% da população concentrada nas áreas metropolitanas. A América Latina é étnica e geograficamente muito diversa (PRAT, 2013; WIKIPÉDIA, 2020b).

A primeira língua da maioria dos latino-americanos é o espanhol, exceto brasileiros, que falam português. Outros idiomas são falados (por exemplo, inglês em Trinidad e Tobago, francês na Guiana Francesa, e holandês no Suriname, em uma fração menor da população). O idioma espanhol varia acentuadamente entre os

países, especialmente a língua falada (PRAT, 2013; WIKIPÉDIA, 2020b). A Figura 3 traz a localização geográfica do México (parcialmente), e dos países da América Central e Caribe, e América do Sul.

**Figura 3 – Localização geográfica do México e dos países da América Central e Caribe, e América do Sul.**



Fonte: EZILON (2020).

### 4.3 O FARDO DAS DOENÇAS CRÔNICAS NA REGIÃO LATINO-AMERICANA

O cenário da saúde na América Latina está mudando rapidamente. A região está passando por uma transição demográfica e epidemiológica, na qual os problemas de saúde estão altamente concentrados nas doenças crônicas (ANAUATI; GALIANI; WEINSCHELBAUM, 2015). As doenças crônicas tornaram-se a causa mais importante de morte, morbidade e incapacidade nos países da América Latina e do Caribe (LOTUFO, 2018).

Nos últimos 20 anos, a região registrou um aumento na obesidade, diabetes, doenças cardíacas e outras doenças crônicas. Doenças cardiovasculares, respiratórias, renais, doenças mentais e osteoarticulares tornaram-se a causa mais importante de morte, morbidade e deficiência na América Latina (MORAGA; COLLABORATORS, 2017). Estima-se que doenças cardiovasculares, a maioria dos cânceres, diabetes e doenças respiratórias crônicas serão responsáveis por aproximadamente 81% das mortes na América Latina e no Caribe até 2030 (PRB, 2013).

Estima-se que em 2009, 65 bilhões de dólares eram gastos anualmente, sendo custos diretos e indiretos, em diabetes na América Latina e no Caribe (PAHO, 2009). O custo do tratamento dessas doenças crônicas tende a ser excessivamente alto se o tratamento iniciar tardiamente, o que demanda hospitalização e, posteriormente, implica no uso mais intensivo de tecnologias avançadas e medicamentos de preço elevado (SADDI, 2009). Por exemplo, em 2014, a hospitalização por diabetes e condições relacionadas no Brasil foi aproximadamente 19% maior quando comparado a pacientes sem a doença (QUARTI MACHADO ROSA et al., 2018).

No Caribe, o diabetes e obesidade estão mudando o fardo da saúde. Diabetes está classificado entre as cinco principais causas de enfermidades em muitos países do Caribe, enquanto na Jamaica, mais de 60% das mulheres adultas (35 a 54 anos) têm sobrepeso ou obesidade (WB, 2013).

Em 2017, o Brasil era o quarto país com o maior número de pessoas entre 20 e 79 anos com diabetes, seguido do México, em quinto lugar. Os gastos desses países com tratamento do Diabetes mellitus no mesmo ano, somaram 24 bilhões de dólares

para o Brasil e 19 bilhões de dólares para o México, ocupando a sexta e oitava posições, respectivamente, em relação aos outros países do mundo (IDF, 2015).

#### **4.4 MERCADO FARMACÊUTICO DA AMÉRICA LATINA**

O mercado farmacêutico da América Latina tem crescido constantemente nos últimos 15 anos, mas sofreu domínio de empresas multinacionais sediadas na Europa e nos EUA, que se espalharam para economias emergentes, principalmente para expandir seus negócios ou encontrar pacientes sem tratamento prévio para ensaios clínicos (PRAT, 2013).

A terceirização de ensaios clínicos para países da América Latina vem aumentando constantemente, principalmente devido às demandas por um maior número de participantes nos estudos. Esforços significativos foram realizados pelas empresas locais para adequar os programas pré-clínicos e clínicos, em conformidade com as diretrizes de alto padrão do ICH (Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para uso Humano) e atualmente estão executando protocolos de todas as fases de alto padrão na região (RODRIGUES, 2007). A região continuará sendo um local importante para pesquisa clínica, já que uma de suas vantagens é o fato de possuir áreas densamente povoadas, com maior probabilidade de os pacientes atenderem aos pré-requisitos para os estudos (NIEVAS; SCHEFLER, 2010).

A venda mundial de medicamentos biológicos em 2016 foi de aproximadamente US \$ 263,7 bilhões. Na América Latina, o mercado de anticorpos monoclonais, neste mesmo ano, valia US \$ 7000 milhões, tendo o Brasil como o maior mercado, seguido do México como o segundo neste segmento (LÓPEZ-MORALES et al., 2018).

O Brasil é o único país da América Latina com níveis de investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e produção científica equivalente à das economias emergentes. No entanto, as empresas farmacêuticas do país têm baixos níveis de investimento em P&D e encontram dificuldades em trazer inovações ao mercado. O Sistema Único de Saúde (SUS) divide a aquisição de medicamentos em três grupos,

sendo eles o básico, o estratégico e o especializado. Para medicamentos especializados, o financiamento é exclusivo do governo brasileiro, atingindo gastos em torno dos R\$ 7,1 bilhões em 2016. Além de muitos medicamentos sintéticos, essa subdivisão contém a maioria dos medicamentos biológicos, à exceção das vacinas, que se enquadram no grupo estratégico. Mais de 50% dos gastos do SUS foram em medicamentos biológicos, apesar de representarem apenas 4% da quantidade total de medicamentos adquiridos (PIMENTA et al., 2019).

Essa discrepância destaca a necessidade de produção nacional de medicamentos biológicos, além disso, a produção nacional diminuiria a dependência do mercado externo. Frequentemente observa-se falta de suprimento nacional de medicamentos devido a questões comerciais. Por exemplo, em agosto de 2012, a empresa Oso Biofarmacêutica informou vários países sobre a suspensão da produção de L-asparaginase, levando à falta desse medicamento essencial para o tratamento da leucemia no Brasil (PIMENTA et al., 2019).

Essa tendência de expansão do mercado também influenciou na crescente preocupação com a implementação de regulamentações locais acerca de medicamentos na região da América Latina. Com a rápida introdução de medicamentos de alta tecnologia nas redes de importação, exportação e distribuição, tornou-se crítico para as autoridades sanitárias de cada país latino-americano garantir que os produtos possam alcançar os pacientes locais em conformidade com padrões específicos de qualidade, segurança e eficácia (WHO, 2003).

#### **4.5 AUTORIDADES SANITÁRIAS NA AMÉRICA LATINA**

Exceto alguns países do Caribe, todos os países da América Latina possuem autoridades regulatórias responsáveis pela regulamentação dos seus respectivos países, bem como pela autorização de comercialização de medicamentos. As autoridades sanitárias da região são em sua maioria setores do Ministério da Saúde. São consideradas agências, apenas as autoridades representantes dos países Argentina, Brasil, Colômbia, Honduras e México (PAUPÉRIO, 2014). A seguir, no

Quadro 3, estão listadas as principais autoridades sanitárias dos países da região latino-americana.

**Quadro 3 - Principais autoridades sanitárias dos países da América Latina.**

País	Autoridade sanitária
Argentina	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
Brasil	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)
Chile	Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) - Instituto de Salud Pública
Cuba	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)
Colômbia	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)
México	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)
Peru	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
Bolívia	Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED)
Venezuela	Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INH-RR)
Paraguay	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Uruguai	Ministerio de Salud Pública
Costa Rica	Ministerio de Salud
El Salvador	Dirección Nacional de Medicamentos (DNM)
Guatemala	Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines
Honduras	Agencia de Regulación Sanitaria (ARSA)
Nicarágua	Dirección General de Regulación Sanitaria
Panamá	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

Fonte: Adaptado de PAHO (2020).



Existem algumas cooperações na América Latina que acabam apresentando algumas semelhanças a nível de regulamentação sanitária (PAUPÉRIO, 2014). Algumas dessas cooperações são as seguintes:

- Mercosul, para os países Argentina, Brasil, Paraguai, Uruguai, Bolívia.
- CAN (Comunidade Andina ou Pacto Andino), para os países Bolívia, Colômbia, Equador e Peru.
- Caricom (Comunidade do Caribe ou Comunidade das Caraíbas), formado por 14 países e 6 territórios da região do Caribe.
- OECS (Organisation of Eastern Caribbean States), para países da zona das Caraíbas (Antígua e Barbuda, Dominica, Granada, Montserrat, São Cristóvão e Névis, St. Lúcia e São Vicente e Granadinas).

Uma observação a ser feita é que os países da OECS não possuem autoridades sanitárias constituídas, o que implica que não existe legislação que regulamente o registo de produtos farmacêuticos. Nestes países não há qualquer controle dos medicamentos vendidos no mercado privado. Em relação ao mercado público, uma agência foi criada com a finalidade de centralizar a compra de medicamentos e produtos médicos, a OECS/PPS (*Organization of Eastern Caribbean States / Pharmaceutical Procurement Service*) (PAUPÉRIO, 2014).

No caso do México, sua harmonização é feita através do bloco econômico do Acordo de Livre Comércio da América do Norte (NAFTA) em português (MADRID; VELÁZQUEZ; FEFER, 1998), que recentemente foi substituído pelo Tratado México, Estados Unidos, Canadá (T-MEC, 2019).

#### **4.6 DOSSIÊ REGULATÓRIO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO**

Um dossiê regulatório trata-se do conjunto de documentos que devem ser enviados a uma autoridade de saúde para registro de um produto ou para outras atividades de manutenção de seu ciclo de vida, como renovação de registro ou mudanças chamadas “variações” ou “pós-registro” (LATHAMFARMARA, 2020).

Os requisitos variam muito de país para país, mas, em geral, um dossiê de

registro contém documentos administrativos (como formulários), documentos legais (contratos, autorizações, cartas de representação, documentos de propriedade intelectual etc.), documentos técnicos sobre química, manufatura e controles (especificações de qualidade e padrões de testes, lista de ingredientes, processo de fabricação, validações etc.) documentos clínicos e/ou pré-clínicos (protocolos clínicos, resultados de ensaios clínicos, documentos de consentimento dos pacientes participantes etc.) documentos de rotulagem (bula do paciente, arte da embalagem e rotulagem, bula do profissional da saúde) (LATHAMFARMARA, 2020).

Alguns países solicitam que o dossiê seja estruturado com um formato e *layout* específico, como o *Common Technical Document* (CTD), enquanto outros pedem apenas uma lista de documentos sem especificação quanto à sua apresentação. Alguns países exigem ou preferem o envio físico (em papel e/ou CD) ou eletrônico (através de sistema) (LATHAMFARMARA, 2020).

#### **4.7 REQUERIMENTOS PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NA AMÉRICA LATINA**

É razoável dizer que a maior parte das informações necessárias para submeter um dossiê de registro em qualquer país da América Latina pode ser obtida trabalhando com o CTD do ICH como base. No entanto, não se deve presumir que os regulamentos locais estejam totalmente alinhados com as diretrizes do ICH, já que em muitos países seu total cumprimento não é algo necessário de acordo com as regulamentações locais. Além disso, a maioria dos países exige uma quantidade adicional e substancial de informações que podem ser difíceis de serem obtidas (por exemplo, dados brutos do processo de fabricação ou testes). Frequentemente, é necessário incluir no dossiê uma quantidade significativa de informações específicas do país (como a rotulagem e/ou documentos legais) (BENGRE et al., 2019).

Em muitos países da região, todos os produtos farmacêuticos, sejam pequenas moléculas ou produtos biológicos, são regulados pelo mesmo conjunto de regulamentos ou diretrizes. Fatores como tratados comerciais regionais, acesso a informações de agências de referência e a evolução do conhecimento e da

experiência dos países nas complexidades de fabricação e controle de qualidade de produtos biológicos (especialmente produtos produzidos por tecnologia recombinante de DNA), provocaram uma onda relativamente recente de regulamentos para produtos biológicos, assim como legislações distintas relacionadas a populações de pacientes mais específicas, como por exemplo, medicamentos órfãos para pacientes com doenças raras (PRAT, 2013).

A região da América Latina não possui um procedimento centralizado ou harmonizado para registro de medicamentos. Existem diferenças críticas entre os países da região. Além disso, a maioria dos países exige documentação adicional que não faz parte dos Módulos 2 a 5 do CTD (Figura 4), alguns dos quais também podem ser difíceis de obter. O Quadro 4 traz alguns desafios observados ao se trabalhar com processos de registro de medicamentos biológicos na América Latina. O conhecimento de todas as características pertinentes aos processos de registro de medicamentos de cada país da América Latina é essencial para o planejamento e a execução eficazes da estratégia regulatória global por parte da indústria (PRAT, 2013).

**Quadro 4 - Alguns requerimentos e considerações para obtenção de registro de medicamentos biológicos em alguns países da América Latina.**

<b>Requerimento/ Consideração</b>	<b>Argentina (ANMAT)</b>	<b>Brasil (ANVISA)</b>	<b>Chile (ISP)</b>	<b>Colômbia (INVIMA)</b>	<b>México (COFEPRIS)</b>	<b>Peru (DIGEMID)</b>
<b>Requer inspeção realizada por sua própria autoridade sanitária?</b>	Não [1]	Sim [1]	Não [1]	Não [1]	Não [1]	Não [1]
<b>CPP* é requerido na submissão?</b>	Sim [2]	Sim [3]	Sim [4]	Sim [5]	Sim [6]	Sim [7]
<b>Existe regulamento para registro específico para medicamento biológico?</b>	<i>Disposición N° 7075/11</i>	RDC 55/2010	<i>Decreto Supremo N° 3 de 2010</i>	<i>Decreto 1782 de 2014</i>	<i>NOM-257-SSA1-2014</i>	<i>Ley N° 29459</i>
<b>Estudo de estabilidade</b>	Zona climática II [8]	Zona climática IVb [8]	Zona climática II [8]	Zona climática IVb [8]	Zona climática II [8]	Zona climática IVb [8]
<b>Requerimentos de bula e rotulagem específicos</b>	Sim [9]	Sim [9]	Sim [9]	Sim [9]	Sim [9]	Sim [9]
<b>É possível requerer priorização de análise do dossiê?</b>	Não [10]	Sim [10]	Não [10]	Sim [10]	Não [10]	Não [10]

Fonte: Adaptado de [1] (VITA, 2020); [2] *Disposición N° 7075/11*; [3] RDC 55/2010; [4] *Decreto Supremo N° 3 de 2010*; [5] *Decreto 1782 de 2014*; [6] *NOM-257-SSA1-2014*; [7] *Ley N° 29459*; [8] (WHO, 2009); [9] (PRAT, 2013) e [10] (PATEL; MCAUSLAN; LIBERTI, 2019).

\* CPP: "Certificate of Pharmaceutical Product" ou Certificado de Produto Farmacêutico.

#### **4.7.1 Inspeção de local de fabricação por autoridade local**

A maioria dos países da América Latina segue os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (VITA, 2020).

O principal instrumento de harmonização no quesito de BPF tem sido o guia do Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), que é derivado do guia de BPF da OMS e foi desenvolvido de forma mais aprofundada, para, além de cumprir os requisitos de fabricação rigorosos em seus países membros, cobrir novas áreas como por exemplo, medicamentos biológicos e radiofármacos, a fim de se adaptar à tecnologia científica e industrial mais recente (biotecnologia, liberação paramétrica entre outros) (PICS, 2020a).

O PIC/S trata-se de um acordo cooperativo informal não vinculativo entre as autoridades sanitárias no campo de BPF de medicamentos para uso humano ou veterinário. Seu objetivo é a harmonização dos procedimentos de inspeção em todo o mundo e está aberto a qualquer autoridade com um sistema de inspeção de BPF comparável (PICS, 2019).

Atualmente, as autoridades latino-americanas participantes do PIC/S são a ANMAT da Argentina e COFEPRIS do México (PICS, 2020b), sendo que o Brasil se encontra em processo de adesão, graças à aprovação no novo marco regulatório de BPF no país em 2019 (ANVISA, 2019a).

Em relação à inspeção de local de fabricação para concessão de registro de medicamento biológico, o Brasil é o único país que requer Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido por sua autoridade sanitária, a ANVISA. O restante dos países acima comparados aceita CBPF emitido por agências reconhecidas por cada um como referência. Por exemplo, para a ANMAT da Argentina, as autoridades reconhecidas como referências são as dos seguintes países: Alemanha, Áustria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos da América, França, Japão, Estados Unidos da América, Holanda, Israel, Itália, Reino Unido, Suécia e Suíça. Neste cenário, o Chile se apresenta como exceção, já que aceita o CBPF emitido pela autoridade do país fabricante, ou seja, do país onde está localizada a planta fabril

(VITA, 2020).

Um fato interessante em relação aos países membros do Mercado Comum do Sul (Mercosul) - Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai (MERCOSUL, 2020) - deve ser destacado. Para empresas localizadas nos países do Mercosul que tenham interesse em comercializar medicamentos, produtos para a saúde ou medicamentos biológicos em outro país membro, existe um acordo de cooperação no qual há a troca de relatórios de inspeção. Desta forma, a inspeção é realizada apenas em último caso, ou seja, quando o conteúdo do relatório for considerado insuficiente e restar questionamentos não respondidos. Entretanto, cada autoridade do Mercosul emite seu próprio certificado atestando as boas práticas de fabricação do local, não havendo reconhecimentos mútuo de certificados (MERCOSUL, 2012).

Vale ressaltar que no caso do Brasil, essa exigência de ser mandatória a emissão de um CBPF próprio, envolvendo países fora do Mercosul, traz um tempo adicional ao processo, considerando-se que a inspeção do local de fabricação deve ser realizada ao menos em paralelo à submissão do dossiê, devendo-se aguardar a emissão do CBPF para a concessão do registro (ASCOM, 2014).

#### **4.7.2 Certificado de produto farmacêutico (CPP)**

O CPP, "Certificate of Pharmaceutical Product" ou Certificado de Produto Farmacêutico, é o documento principal de um acordo voluntário internacional desenvolvido no final dos anos 1960 pela OMS com o objetivo de fornecer garantia aos seus membros sobre a qualidade dos produtos farmacêuticos que circulam no comércio internacional. O CPP contém informações resumidas da situação regulatória do medicamento, de seu fabricante no país emissor do CPP, assim como da situação de comercialização do produto no país emissor do CPP. Este documento é amplamente exigido por países emergentes em processos de submissão de novos medicamentos, alterações pós-aprovação e renovação de registros de medicamentos (CPP, 2018).

A exigência de um CPP para muitos países, que geralmente deve ser notariado ou apostilado pode adicionar tempo e complexidade significativos para introdução do produto no mercado e manutenção de autorização de comercialização durante a vida útil do produto (WHO, 2018).

Em quase todos os países da região latino-americana, tem-se como obrigatório a apresentação do CPP (emitido pelo país de origem ou autoridade sanitária reconhecida) no momento da submissão do dossiê de registro ou durante sua avaliação. Isso significa que, o medicamento que se pretende registrar deve estar aprovado por outra autoridade sanitária. Isto implica ter passado pelas etapas de compilação do dossiê pela empresa, submissão à autoridade, análise pela autoridade (incluindo tempo de resposta para possíveis questionamentos gerados durante a análise) até o seu momento de aprovação e emissão de CPP. Sendo assim, a apresentação do CPP pode ser considerada se não obstáculo, ao menos um atraso considerável em relação ao registro de um determinado produto e seu acesso à população local, tendo em vista que o tempo que este processo leva, em média de 1 a 2 anos (PAUPÉRIO, 2014).

Esse requerimento pode ir além, no caso no Equador, por exemplo, onde se faz necessária a apresentação da autorização de comercialização do medicamento (ANRCVS, 2020). Neste caso o atraso é ainda maior, já que existem as etapas adicionais como aprovação de preço e lançamento do produto (PAUPÉRIO, 2014). No caso do Brasil, apesar de não ser obrigatória a apresentação do CPP no momento da submissão - podendo este ser apresentado posteriormente, assim que disponível - a aprovação só poderá ser concedida após a submissão deste documento à ANVISA. A vantagem dessa flexibilidade é a otimização do tempo total do processo de registro (ANVISA, 2010).

#### **4.7.3 Estudo de estabilidade**

Durante o processo de registro do produto, é necessário comprovar a estabilidade do produto nas condições climáticas locais através de estudos de estabilidade. O objetivo desses estudos é fornecer evidências de como a qualidade

de uma substância ou medicamento varia com o tempo, sob a influência de vários fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, e assim estabelecer um prazo de validade para o medicamento e as condições de armazenamento recomendadas ao usuário. Como países diferentes têm condições climáticas diferentes, cada autoridade de saúde exige que estudos de estabilidade sejam conduzidos nas condições correspondentes à sua zona climática. Existem diretrizes da ICH para testes de estabilidade, que devem ser seguidas para garantir ampla aceitação dos estudos (LATHAMFARMARA, 2020).

Na Tabela 1 encontram-se a categorização das diferentes zonas climáticas mundiais de acordo com a OMS, utilizadas para determinar qual tipo de estudo de estabilidade deve ser realizado a fim de comprovar a estabilidade do medicamento.

**Tabela 1 - Diferentes zonas climáticas especificadas pela OMS.**

Zonas climáticas	Definição	Temperatura cinética média	Umidade relativa (%)
I	Clima temperado	21	45
II	Clima subtropical e mediterrâneo	25	60
III	Clima quente e seco	30	35
IVa	Clima quente e úmido	30	65
IVb	Clima quente e muito úmido	30	75

Fonte: Adaptado de WHO (2009).

Estudos de estabilidade são essenciais para garantir uma vida útil adequada tanto no período de comercialização do medicamento como durante estudos clínicos, porém, algumas autoridades sanitárias possuem requisitos diferentes para demonstrar estabilidade. Algumas empresas podem enfrentar desafios quando seus estudos de estabilidade durante o desenvolvimento representaram apenas zonas climáticas da primeira onda de países planejados para o registro do produto. Assim, posteriormente, o fabricante deverá repetir os estudos de estabilidade sob novas condições, uma vez que os dados originais não serão aceitáveis para algumas autoridades sanitárias. A falta de visibilidade inicial das condições de estudo de



estabilidade necessárias do produto pode causar atraso na introdução de medicamentos em alguns países em pelo menos 6 meses, além de custos adicionais (WHO, 2018).

#### **4.7.4 Rotulagem**

Em muitos casos, no dossiê de registro, deve ser incluído um modelo da rotulagem proposta, isso inclui rótulo de embalagem primária e cartucho/ embalagem secundária. Por mais que uma empresa prefira harmonizar a rotulagem para a região, essa intenção é frequentemente contestada pela diversidade de regulamentações locais, bem como por análises independentes de cada autoridade de saúde. Assim, é extremamente difícil implementar uma rotulagem harmonizada. Alguns países, por exemplo o Peru, aceitam apenas indicações alinhadas com as de outra agência de referência (por exemplo, FDA e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA)). As agências geralmente exigem que a rotulagem inclua informações locais (número de registro, fabricante, farmacêutico responsável, distribuidor, importador etc.). Uma vez aprovados, os países também podem exigir a implementação de códigos de barras locais, dispositivos de rastreabilidade e braile (PRAT, 2013).

A introdução inicial de um medicamento global pode sofrer atraso e envolve custos adicionais em fabricação já que existem diferentes requisitos por país, incluindo idioma e conteúdo da rotulagem, além do tamanho – alguns países permitem embalagens que contenham quantidade de medicamento suficiente para o tratamento completo enquanto outros só aceitam embalagens para tratamento mensal, a fim de facilitar o reembolso. Além disso, os compradores muitas vezes têm especificações para o tamanho do pacote de um produto para ser elegível para compra (WHO, 2018).

#### **4.7.5 Verificação do primeiro lote**

Uma particularidade que a autoridade sanitária argentina exige (ARGENTINA, 2019) que atrasa a introdução do produto e traz custos adicionais (WHO, 2018) é a verificação de qualidade do primeiro lote do medicamento que teve seu registro

concedido pela ANMAT, válido tanto para empresas fabricantes locais e internacionais (ARGENTINA, 2019). Antes da liberação do primeiro lote para fins comerciais, a empresa fabricante ou importadora deve solicitar a verificação do primeiro lote, mediante apresentação do formulário correspondente, cronograma de fabricação e/ou controle de qualidade, informações técnicas pertinentes e pagamento de taxa. A ANMAT irá, então, inspecionar fisicamente os processos de fabricação e/ou controle nas datas fornecidas no cronograma, ou revisar os registros de fabricação e/ou controle posteriormente como uma verificação documental. Somente após um resultado positivo, a autorização de introdução no mercado será concedida (LATHAMFARMARA, 2020). Similarmente, a autoridade peruana também adota esse requerimento de verificação de primeiro lote de medicamentos fabricados no país ou importados (PERU, 2018).

#### **4.7.6 Tempo para concessão de registro e custo de taxas**

O Quadro 5 traz algumas características relacionadas aos trâmites para registro de medicamentos biológicos em alguns países da América Latina, considerando o tempo entre a submissão do dossiê de registro e o parecer final (aprovação ou indeferimento), além do custo das taxas que devem ser pagas para registrar o medicamento perante a autoridade sanitária do país.

**Quadro 5 - Algumas características relacionadas aos trâmites para registro de medicamentos biológicos em alguns países da América Latina.**

<b>Característica</b>	<b>Argentina (ANMAT)</b>	<b>Brasil (ANVISA)</b>	<b>Chile (ISP)</b>	<b>Colômbia (INVIMA)</b>	<b>México (COFEPRIS)</b>	<b>Peru (DIGEMID)</b>
<b>Tempo para concessão de registro</b>	18 meses [1]	12 meses [2]	6-12 meses [3]	12 meses [4]	12 meses* [5]	12 meses [6]
<b>Custo das taxas (total)**</b>	981,41 USD [7]	28.789,11 USD (para medicamento novo) [8]	1.789,11 USD [9]	12.522,00 USD [10]	6.703,10 USD [11]	967,30 USD [12]

Fonte: Adaptado de [1] (ARGENTINA, 2020); [2] (BRASIL, 2016); [3] (PRAT, 2013); [4] (COLÔMBIA, 2019); [5] (MÉXICO, 1984); [6] (PRAT, 2013); [7] (ARGENTINA, 2020); [8] (BRASIL, 2017a); [9] (CHILE, 2001); [10] (INVIMA, 2020); [11] (MÉXICO, 2020); [12] (PERU, 2019).

\* Sem contar o tempo para aprovação pelo Comitê de Nova Molécula para avaliar e incluir a nova molécula no banco de dados mexicano. Este processo pode levar cerca de 18 meses e tem que ser concluído antes da submissão do dossiê de registro (LIBERTI; ALANIS, 2020).

\*\* Os valores das taxas foram convertidos em USD pelo “Conversor de moedas” do Banco Central do Brasil. Disponível em <<https://www.bcb.gov.br/conversao>> Acesso em: 28 ago 2020.

Acerca do quesito tempo de análise do dossiê pela autoridade sanitária, as vezes, algumas medidas se tornam necessárias para oferecer maior previsibilidade ao processo. Como é o caso do Brasil, em que foi decretada a Lei nº 13.411 de dezembro de 2016, que em linhas gerais, estabelece prazos máximos à autoridade sanitária brasileira, a ANVISA, para a concessão de registro de medicamentos, sendo 365 dias para categoria ordinária (comum) ou 120 dias para categoria prioritária (BRASIL, 2016).

A fim de acelerar a revisão de certos produtos para permitir uma aprovação mais rápida, as autoridades brasileira e colombiana, ANVISA e INVIMA adotaram, para determinados casos, um modelo de revisão prioritária. Neste modelo, o tempo de revisão do dossiê é substancialmente menor do que o tempo de revisão padrão. A decisão sobre qual medicamento é concedida a revisão prioritária é normalmente baseada em sua importância para os aspectos de saúde pública (PATEL; MCAUSLAN; LIBERTI, 2019). Para a ANVISA, por exemplo, alguns dos critérios de

enquadramento são: medicamento para doença negligenciada, medicamento novo destinado à população pediátrica e medicamento para emergências em saúde pública (BRASIL, 2017b).

#### **4.7.7 Desafios para a Indústria Farmacêutica**

A região oferece muitas oportunidades tanto para a indústria farmacêutica, quanto para pacientes locais, porém, as frequentes mudanças no processo de registro de medicamentos causam obstáculos demorados, dispendiosos e custosos para as empresas. Além disso, uma quantidade significativa de documentação obrigatória e altamente específica dos países (relacionadas à infraestrutura, documentos legais, estudos de estabilidade, rotulagem etc.) requerem planejamento e alocação estratégica de recursos para obter sucesso nas aprovações locais (PRAT, 2013).

Diferentemente dos países da União Europeia (UE) ou da Associação das Nações do Sudeste Asiático (ASEAN), os processos de registro de medicamentos da América Latina não são harmonizados. Apesar de algumas iniciativas de harmonização estarem em andamento nos últimos anos, em termos práticos, todo país tem seus próprios requisitos regulatórios, não havendo um modelo de submissão regional. Desta forma, cada submissão de registro precisa ser bem planejada e executada de acordo com os requisitos da autoridade de cada país, o que traz desafios específicos às empresas que buscam penetração de comercialização na região (PRAT, 2013).

A fim de atender todos esses requisitos, em relação à capacitação de pessoal pela indústria, é crucial que profissionais de assuntos regulatórios com experiência a respeito da região, sejam envolvidos no início da fase de desenvolvimento de um produto. Esses especialistas podem ser tanto internos ou externos à empresa, mas devem se apresentar como parceiros estratégicos trabalhando inclusive juntamente com profissionais de outras áreas da empresa. É preciso que estes profissionais estejam cientes das nuances e expectativas regulatórias práticas das autoridades sanitárias, assim como devem se manter atualizados diante às alterações que os ambientes regulatórios da região sofrem, para garantir um processo de submissão

eficaz, evitando possíveis atrasos, por falta de documentação, por exemplo, ou até mesmo indeferimentos (PRAT, 2013).

Os desafios regulatórios tanto para as agências reguladoras quanto para empresas farmacêuticas poderão crescer no futuro, e as duas partes precisarão continuar construindo confiança, facilitando a cooperação, o compartilhamento de informações e o alinhamento (IOM, 2013).

Vale destacar que, em meio a este cenário, a grande maioria dos países da América Central e Caribe não possui regulamentos para medicamentos biológicos e biossimilares. Somente o Panamá (2007), Costa Rica (2010) e Guatemala (2015), publicaram regulamentos. Os três países têm as diretrizes da OMS como base para seus regulamentos, especialmente suas diretrizes para o exercício da biossimilaridade (GARCIA; ARAUJO, 2016).

#### **4.8 BIOSSIMILARES**

Um medicamento biológico similar, comumente referido como biossimilar, é uma versão de medicamento biológico que contém uma molécula de ação biológica semelhante ao original aprovado, cuja patente já se encontra expirada (WEISE et al., 2012). Já o termo “genérico” é utilizado para medicamentos que são idênticos aos medicamentos de marca ou “referência”, que possuem a substância ativa, na mesma quantidade ou concentração, e na mesma forma de dosagem, devendo ser administrados pela mesma via que os medicamentos de marca (DIGHE, 1999). A demonstração de bioequivalência com um medicamento de referência por estudos de biodisponibilidade adequados, como é realizado para medicamentos sintéticos quimicamente, não é normalmente aplicado para medicamentos biológicos. Devido à complexidade dos medicamentos biológicos, a abordagem “genérica” não é cientificamente apropriada, assim, a abordagem “medicamentos biológicos similares”, com base em um exercício de comparabilidade, acaba sendo seguida (EMA, 2017).

Na América Latina, as autoridades reguladoras começaram a estabelecer caminhos regulatórios bem definidos, permitindo que os biossimilares recebam

registro de mercado (AZEVEDO et al., 2014). Com a disponibilidade crescente de biossimilares, as disparidades entre os países, em relação as vias regulatórias e a qualidade das evidências necessárias para obter a autorização de comercialização tornaram-se claras. Para ajudar os formuladores de políticas e autoridades sanitárias, foram desenvolvidas uma série de recomendações para a regulamentação de biossimilares e sua implementação na região. Porém, nem todos os países aderem às recomendações da OMS ou seguem práticas regulatórias semelhantes às do FDA ou EMA (AZEVEDO et al., 2019).

De maneira geral, a via de registro para medicamentos biossimilares é mais simplificada em termos de documentação e outras questões regulatórias quando comparada ao medicamento de referência (WANG; AVORN; KESSELHEIM, 2013). O guia publicado pela OMS sobre avaliação de produtos bioterapêuticos similares (WHO, 2010), é utilizado como base para a construção da regulamentação pelas agências regulatórias de muitos países, e estabelece os critérios para a avaliação da biossimilaridade de um medicamento, que por sua vez, deve ser comprovada através do exercício da comparabilidade. Aspectos acerca da qualidade, segurança e eficácia de um biossimilar devem ser similares ao medicamento de referência. Desta forma, deve ser apresentada documentação sobre processo de manufatura, caracterização físico-química, comparação de estudos pré-clínicos em animais, estudos clínicos incluindo para avaliar perfil de farmacocinética e farmacodinâmica, além de avaliação de imunogenicidade (SCHEINBERG et al., 2018).

O risco de disponibilizar produtos biológicos sem uma avaliação adequada de suas características clínicas pode ser ilustrado pelo exemplo de Kikuzubam, um medicamento biossimilar ao rituximabe. Este produto para tratamento de linfoma não-Hodkin de baixo grau, foi aprovado pela COFEPRIS sem ter dados clínicos disponíveis suficientes para sustentar uma avaliação de biossimilaridade com a molécula inovadora. Após ter sido amplamente comercializado no país, foi retirado do mercado pela Comissão Federal Mexicana de Proteção contra Riscos à Saúde em 2014 devido a questões de segurança (AZEVEDO et al., 2019).

#### **4.8.1 Intercambialidade e substituição automática**

Durante o tratamento medicamentoso, é possível que o paciente substitua o medicamento biológico, seja por razões médicas para minimizar uma reação adversa, por exemplo, ou por outros motivos não-médicos, como por redução de custo. Este processo envolve dois conceitos distintos: a substituição automática e a intercambialidade (ASCEF et al., 2019).

A substituição automática é quando há a troca do medicamento biológico de referência por um biossimilar, sem recomendação médica, no ato da dispensação na farmácia. Já a intercambialidade trata-se do conceito de que determinado medicamento biológico de referência pode ser substituído por um biossimilar, e vice e versa, sem a consulta do médico prescritor, uma vez que existe comprovação de que essa troca não representa riscos quanto à segurança e eficácia. A demonstração da intercambialidade, no entanto, não faz parte dos requerimentos do registro do medicamento, o que fica a critério da agência sanitária local. Por mais que a biossimilaridade tenha sido comprovada, o medicamento não pode ser considerado intercambiável (ASCEF et al., 2019).

A ANVISA, por exemplo, emitiu uma nota sobre o assunto, demonstrando um posicionamento alinhado com a EMA (GARCECEARA, 2019), esclarecendo que a intercambialidade está mais diretamente ligada à prática médica de troca de um medicamento por outro equivalente, em um contexto clínico, tendo o consentimento ou sob iniciativa do médico prescritor, do que um aspecto regulatório (ANVISA, 2017).

O FDA, por sua vez, tem uma posição distinta da EMA, em que a intercambialidade pode ser considerada uma característica regulatória, passível de aprovação, mas para tanto, requer estudos adicionais, principalmente clínicos, que vão além do exigido para a biossimilaridade. Porém, vale ressaltar que, embora tenham sido registrados inúmeros biossimilares para comercialização pelas agências sanitárias ao redor do mundo, nenhuma delas aprovou algum biossimilar como intercambiável (ASCEF et al., 2019).

Por causa do cenário regulatório muito heterogêneo na América Latina, a substituição no ato da dispensação e a intercambialidade de medicamentos tornam-

se uma possibilidade realista (AZEVEDO et al., 2019). Tendo isso em vista, um fator de extrema importância é a monitorização dos eventos adversos, inclusive relacionados à imunogenicidade, e características relacionadas à eficácia do medicamento. No entanto, essa monitorização pode ser prejudicada devido à ausência de definição da nomenclatura dos biossimilares, que dificulta a rastreabilidade dos eventos adversos (SCHEINBERG et al., 2018). Em alguns países, como por exemplo, na Colômbia, é obrigatório que os médicos prescrevam medicamentos no sistema público de saúde usando apenas a denominação comum do IFA. No Brasil, as prescrições podem não ter o nome de referência no SUS. Assim, o uso de nomes distintos de marcas ou do próprio IFA torna-se crucial para implementar uma farmacovigilância eficaz para esses medicamentos (PINEDA et al., 2015).

Tendo isso em vista, a OMS e o FDA recomendam a adição de um qualificador biológico, para haver uma distinção entre o biológico de referência e o similar (FDA, 2015; WHO, 2016). Isso porque a denominação comum do IFA é pública e não possui proprietário, já o qualificador biológico consiste em um código alfabético aleatório específico para cada fabricante. Essa proposta seria aplicável a todas os IFAs biológicos, não se restringindo apenas aos biossimilares, sendo um elemento adicional que otimizará a prescrição, identificação, dispensação e monitoramento dos eventos adversos (WHO, 2015).

Sugere-se, então, que os países da região devem intensificar seus esforços para melhorar sua farmacovigilância e incluir treinamento de profissionais da saúde, aumentar a conscientização pública e profissional sobre a importância de relatar eventos adversos, assim como desenvolver melhores sistemas para capturar e analisar os dados coletados (AZEVEDO et al., 2014).

#### **4.8.2 Extrapolação**

Extrapolação é o processo regulatório e científico de concessão de uma indicação clínica a um medicamento sem dados próprios de eficácia clínica e segurança para sustentar essa indicação (WEISE et al., 2014). Extrapolar a aprovação



de um biossimilar para todas as indicações autorizadas para o medicamento referência, mas para as quais os dados clínicos do biossimilar não estão disponíveis, é uma prática comum de muitas autoridades de saúde (AZEVEDO et al., 2019).

O FDA e a EMA permitem a extrapolação para as demais indicações, desde que o mecanismo de ação do medicamento seja o mesmo nas indicações consideradas, e que a indicação extrapolada não seja direcionada à população pediátrica. Entretanto, este fato gera distintas opiniões entre os países, isso porque, grande parte das doenças tratadas com medicamentos biológicos não possui patogenia totalmente elucidada, o que impossibilita demonstrar que o mecanismo de ação é o mesmo para as diferentes indicações (SCHEINBERG et al., 2018). Além disso, mesmo quando é conhecida a patogenia da doença, no caso em que diferentes receptores das células-alvo estão envolvidos nas diferentes indicações terapêuticas, ou se o perfil de segurança do produto de referência difere qualitativamente entre as diferentes indicações terapêuticas, dados adicionais precisam ser gerados para justificar a extrapolação dos dados de segurança e eficácia (WEISE et al., 2014).

Um exemplo de diferenças no comportamento dos órgãos reguladores da América Latina acerca da extrapolação das indicações pode ser observado no caso do biossimilar do infliximabe, o primeiro anticorpo monoclonal biossimilar aprovado mundialmente, o Remsima, desenvolvido pela empresa coreana Celltrion. Esse medicamento possui diversas indicações: doença de Crohn, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase. Essas diferenças são ilustradas pela ANVISA, que concedeu a extrapolação das demais indicações para o medicamento coreano, a exemplo da EMA, com base em ensaio clínico fase III desenvolvido para apenas uma das indicações aprovadas, a artrite reumatoide, bem como estudo fase I para a espondilite anquilosante. De acordo com sua regulamentação, é prevista a possibilidade de extrapolação de indicações na via de comparabilidade, desde que demonstradas evidências científicas sobre cada indicação aprovada. No entanto, na regulamentação mexicana, em que não existem regras específicas para a extrapolação de indicações na regulamentação mexicana, após a avaliação da COFEPRIS, foi concedido o registro de comercialização à Remsima apenas para a indicação de artrite reumatoide. Já no Chile, a ISP concedeu ao registro do medicamento somente as indicações de artrite reumatoide e espondilite

anquilosante (GARCIA; ARAUJO, 2016).

O Quadro 6 demonstra as diferenças referentes à prática regulatória de extrapolação de indicações terapêuticas em alguns países da América Latina.

**Quadro 6 - Extrapolação de indicação terapêutica por agências sanitárias de alguns países da América Latina.**

País	Argentina (ANMAT)	Brasil (ANVISA)	Chile (ISP)	Colômbia (INVIMA)	México (COFEPRIS)	Peru (DIGIMED)
<b>Extrapolação de indicações é permitida por regulamentação?</b>	Não. Dados científicos devem ser estar disponíveis para sustentar cada indicação [1]	Sim, apenas pela via de registro da comparabilidade [2]	Sim, é possível assim que a biossimilaridade é estabelecida [3]	Não. A eficácia deve ser demonstrada para as indicações adicionais [4]	Não existem regras específicas sobre extrapolação na regulamentação local, sendo avaliadas caso a caso [5]	Sim, é possível assim que a biossimilaridade é estabelecida [6]

Fonte: Adaptado de [1] Disposição 7729/2011; [2] RDC 55/2010; [3] Norma Técnica 170/2014; [4] Decreto 1782/2014; [5] NOM-257-SSA1-2014 e [6] Decreto Supremo nº 013-2016-SA.

Por fim, é evidente que a disponibilidade e acesso dos medicamentos biossimilares aos pacientes tende a ser cada vez maior, tanto pelos custos mais baixos quanto pela via regulatória simplificada. Portanto, se faz necessárias diretrizes claras para estabelecer a biossimilaridade destes medicamentos nos países da América Latina, para que se obtenha aprovações de medicamentos propriamente eficazes e seguros (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012), assim como uma maior conscientização sobre este tópico, para que os profissionais de saúde nacionais e sociedades científicas possam desempenhar seu papel com mais propriedade e segurança (AZEVEDO et al., 2019).

#### 4.9 INICIATIVAS DE HARMONIZAÇÃO E/OU CONVERGÊNCIA REGULATÓRIA

Harmonização de regulamentações farmacêuticas é definida como um processo de integração de padrões internacionais a fim de facilitar um

desenvolvimento global eficiente, assim como procedimentos de registro locais. Esse processo engloba requerimentos técnicos e científicos, formato e conteúdo de dossiês e a avaliação e revisão de práticas. Existe também a chamada “convergência regulatória”, que se refere a uma abordagem por meio da qual os requisitos regulatórios entre países ou regiões se tornam mais similares ou alinhados com o tempo, como um resultado de adoção gradual de diretrizes de documentação técnica, padrões e boas práticas reconhecidos internacionalmente. Esta abordagem ainda mantém autonomia para os membros elaborarem suas normas de acordo com suas peculiaridades (LEZOTRE, 2013).

Ambos os objetivos de harmonização e convergência buscam eliminar a duplicação de requerimentos semelhantes e garantir a eficiência em uso dos recursos, a fim de acelerar o acesso à medicamentos seguros e eficazes e de boa qualidade. A harmonização da regulamentação farmacêutica requer uma forte cooperação entre os órgãos reguladores, além de Ministérios da Saúde, agências governamentais e outros departamentos governamentais em nível nacional ao redor do mundo (LEZOTRE, 2013).

No âmbito da América Latina, diferente do que ocorre na União Europeia com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), não há uma autoridade central responsável por harmonizar a regulamentação sanitária, tampouco centralizar o procedimento de registro de medicamentos na região. Entretanto, algumas iniciativas podem ser apontadas em sub-regiões que caminham em direção a certa harmonização, como os blocos econômicos Mercosul (Mercado Comum do Sul, CAM (Comunidade Andina) e Comieco (América Central continental) (VITA, 2020).

Os principais órgãos internacionais que apresentam influência na regulamentação de medicamentos biológicos na América Latina estão apresentados no Quadro 7.

**Quadro 7 - Principais órgãos internacionais que apresentam influência na harmonização de regulamentação de medicamentos biológicos na América Latina.**

<b>Sigla</b>	<b>Significado</b>
WHO/OMS	<i>World Health Organization</i> / Organização Mundial de Saúde
PAHO/OPAS	Pan American Health Organization/ Organização Pan-Americana da Saúde
PANDRH/Rede PARF	Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization/ Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica
ICH	International Council for harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use/ Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para uso Humano

Fonte: Adaptado de Bendiner e Ferrer (2015).

#### **4.9.1 Organização Mundial da Saúde (OMS) e Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)**

A OMS foi estabelecida em 1948 como uma agência especializada em saúde das Organização das Nações Unidas (ONU). Além dos trabalhos conhecidos como coordenação das atividades de vigilância e monitoramento da gripe, assistência emergencial às pessoas afetadas por desastres, campanhas de imunização em massa ou ação contra o HIV, tuberculose e malária, a OMS tem um papel na regulamentação farmacêutica de extrema importância. Suas responsabilidades se baseiam no desenvolvimento de normas, padrões e diretrizes internacionalmente reconhecidos, firmados através de resoluções da Assembleia Mundial da Saúde (AMS). Adicionalmente, a OMS provém orientação, assistência técnica e treinamento, a fim de permitir que os países implementem diretrizes globais para atender às suas necessidades e seu ambiente regulatório específico de medicamentos (WHO, 2020a).

Assim que identificada a necessidade de melhoria ou desenvolvimento de um padrão, as atividades de harmonização são realizadas por meio de um vasto processo de consulta global envolvendo os Estados Membros da OMS, autoridades nacionais e regionais, agências internacionais e especialistas da indústria, instituições nacionais, organizações não governamentais, dentre outros. Para garantir a disseminação global e o intercâmbio de orientações oficiais sobre questões de saúde, a OMS assegura a ampla divulgação de suas publicações, incentivando sua tradução e distribuição (SAHOO; CHOUDHURY; MANCHIKANTI, 2009).

No âmbito dos medicamentos biológicos, para assegurar a qualidade e equivalência entre fabricantes, é necessário que haja uma estruturada padronização internacional. Isto é especialmente verdade devido ao aumento da globalização na produção e distribuição desses medicamentos (SAHOO; CHOUDHURY; MANCHIKANTI, 2009).

Nos últimos 50 anos, a OMS trabalhou para padronizar materiais biológicos, estabelecendo materiais de referência internacional, bem como o desenvolvimento de diretrizes e recomendações sobre a produção e controle de produtos biológicos e tecnologias, fornecendo importantes informações às autoridades sanitárias e fabricantes nacionais. A OMS também dispôs de muitos outros documentos sobre tópicos gerais, como regulamentação e licenciamento de produtos biológicos, além de boas práticas de fabricação em países com autoridades reguladoras recém-desenvolvidas, para facilitar o controle desses produtos biológicos em nível mundial (WHO, 2009b).

A OMS é responsável por seus Estados Membros (ao total são 194 países), os quais estão agrupados em seis regiões, cada uma delas com seu escritório regional (WHO, 2020b). No caso das Américas, seu escritório regional, da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) está localizado em Washington DC, Estados Unidos (PAHO, 2020). A OPAS, principalmente através da Rede PARF, desempenha um papel fundamental na implementação das normas e padrões da OMS, garantindo que as necessidades do país e da região sejam levadas em consideração no momento de desenvolvimento normas e padrões, e que as diretrizes globais são adequadamente

implementadas (no contexto de seu próprio ambiente regulatório e desafios), fornecendo orientação, assistência técnica e treinamento (VALDES, 2016).

#### **4.9.2 Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PARF)**

A Rede PARF foi criada em 1999 pela OPAS com o objetivo de promover eficiência, transparência e padronização da função regulatória, por meio da participação ativa e da cooperação com as Agências Reguladoras Nacionais de Referência Regional (ARNs) na região da América Latina. Periodicamente define estratégias e mecanismos para convergência regulatória, apoia sua disseminação, adoção e implementação pelas ARNs, assim como gera recomendações sobre vários tópicos importantes como farmacovigilância e farmacopeias. Promove ainda o fortalecimento de competências em Boas Práticas Regulatórias e Ciências Regulatórias, e o intercâmbio de experiências e conhecimento regulatório entre as ARNs da Rede PARF, bem como com as ARNs fora da região (USC, 2020).

Na América Latina, algumas cooperações de integração econômica, como CARICOM, MERCOSUL, CAN e a antiga NAFTA, participam, com representação regulatória, das conferências da rede PARF (VALDES, 2016).

A OPAS apoia as autoridades reguladoras nacionais para que possam se beneficiar dos processos e da informação das autoridades reguladoras nacionais de referência, promove a difusão de informações sobre os resultados e processos de regulamentação e fiscalização de medicamentos, produtos biológicos e outras tecnologias sanitárias, promove o intercâmbio e a cooperação técnica entre países e participa ativamente da Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PARF) (COUNCIL, 2010). Existem cinco autoridades nacionais de referência na região da América Latina, reconhecidas pela OPAS: Argentina, Brasil, Colômbia, Cuba e México (OPAS; WHO, 2020).

Através do diálogo, grupos de trabalho e desenvolvimento de documentos técnicos, a Rede PARF tem desempenhado um papel importante e significativo na

promoção da harmonização e convergência regulatória da região e tem contribuído para o alinhamento de requerimentos à nível regional (POMBO et al., 2016).

#### **4.9.3 Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH)**

O Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para uso Humano (ICH) é uma iniciativa criada em 1990, estabelecida com o objetivo de promover a saúde pública através da harmonização internacional de requisitos técnicos que contribuam para a introdução de novos medicamentos e sua disponibilidade para os pacientes, registro e fabricação de medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade, de maneira eficiente, econômica e mais rápida. Além disso, objetivos importantes considerados desde sua criação foram, por exemplo, evitar a duplicação desnecessária de ensaios clínicos em humanos e minimizar o uso de testes em animais sem comprometer segurança e eficácia de medicamentos (ICH, 2020a).

O ICH foi fundado inicialmente pelas agências regulatórias da União Europeia, Japão e Estados Unidos da América, além de seus membros representantes do setor de pesquisa/indústria (ICH, 2020a). Desde a sua criação, foram adicionados os membros regulatórios permanentes: Associação Europeia de Livre Comércio (EFTA) atualmente representada no ICH pela *Swiss Medic* (Suíça) e o Canadá, representado pela *Health Canada*. Como observadores permanentes tem-se a OMS e a Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas (IFPMA) - Organização fundada para representar os setores farmacêutico, biotecnológico e de vacinas, composto por empresas internacionais e nacionais, - além de associações industriais que abrangem países desenvolvidos e em desenvolvimento) (ICH, 2020a).

A missão do ICH inclui manter um fórum para um diálogo construtivo entre as autoridades reguladoras e indústria farmacêutica sobre as diferenças nos requisitos técnicos para registro de produtos na União Europeia, EUA e Japão, a fim de garantir a introdução de novos medicamentos e sua disponibilidade para os pacientes, além de monitorar e atualizar os requisitos técnicos harmonizados, levando a uma maior

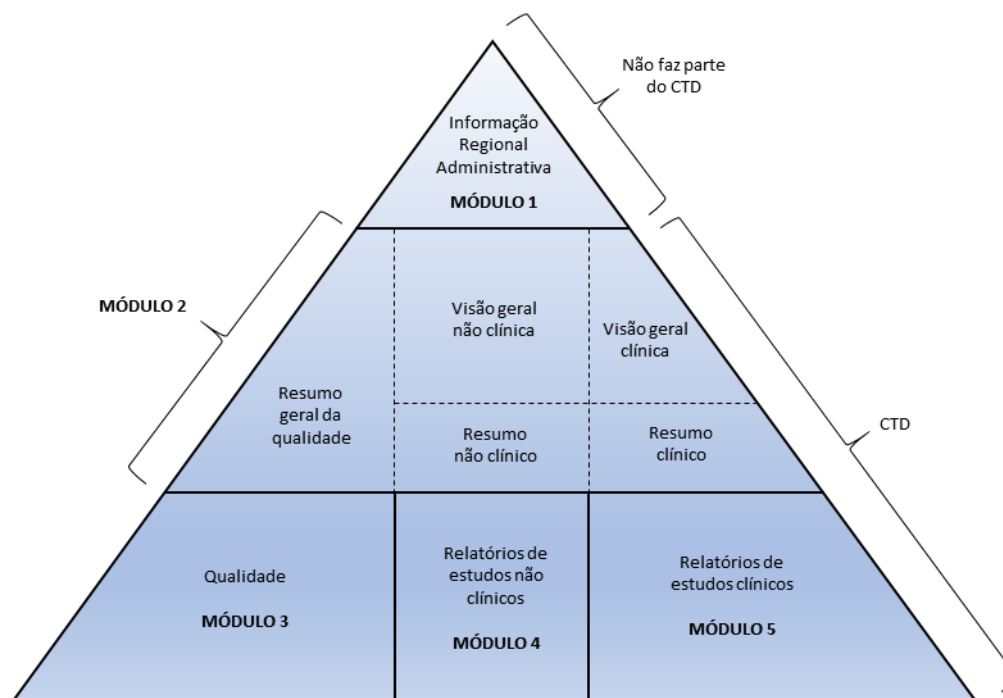
aceitação de dados de pesquisa e desenvolvimento contribuindo para a proteção da saúde pública em uma perspectiva internacional (LEZOTRE, 2013).

O ICH desenvolveu mais de 60 guias referentes a aspectos de qualidade, segurança, eficácia e assuntos multidisciplinares (ICH, 2020b), podendo-se destacar o dicionário padronizado de terminologia médica da ICH, MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* ou Dicionário Médico para Atividades Regulatórias) e a padronização do formato de submissão de registro de medicamento, Common Technical Document – CTD (ou Documento Técnico Comum) (ICH, 2020c).

A Figura 4 mostra o “triângulo do CTD”, ilustração da padronização da organização e formato dos diferentes tipos de documentos em módulos. O CTD é dividido em 5 módulos, no qual o módulo 1 corresponde ao conteúdo específico administrativo da região e o restante dos módulos é comum para todas as regiões. Essa padronização facilitou processos de revisão regulatória pelas autoridades e, para as indústrias, eliminou a necessidade de reformatar as informações para submissão às diferentes autoridades reguladoras da ICH. Em 2003, o CTD tornou-se o formato obrigatório para registro de medicamentos na União Europeia e no Japão, e um formato fortemente recomendado pelo FDA, nos Estados Unidos (ICH, 2019).



**Figura 4 - O triângulo do CTD.**



Fonte: Adaptado de ICH (2019).

O módulo 1 do CTD contém apenas informações consideradas administrativas e de prescrição, assim como documentos específicos da região, se for o caso, como por exemplo, formulários de inscrição ou o rótulo proposto para uso na região (ICH, 2019).

O módulo 2 contém a visão geral e resumos dos módulos 3 a 5, incluindo uma introdução geral ao medicamento, com informações como classe farmacológica, modo de ação e uso clínico proposto. Além disso, fornece o resumo geral das informações de "qualidade" fornecidas, a visão geral não clínica e a visão clínica, bem como os resumos escritos não clínicos e os resumos tabulados e o resumo clínico. Seus resumos enfatizam os principais parâmetros críticos do produto, e contêm discussões de questões-chave que integram informações das seções no módulo qualidade e informações de suporte de outros módulos (ICH, 2019).

O módulo 3 contém informações sobre tópicos de qualidade, como por exemplo descrição do processo de manufatura, propriedades da molécula e sua atividade biológica, validação de processos, caracterização da molécula, assim como impurezas, especificação, estabilidade da substância ativa e do produto acabado (ICH, 2019).

O módulo 4 contém os relatórios de estudos não clínicos (in vitro e em animais) e abrange aspectos farmacológicos do produto como sua farmacodinâmica, farmacocinética e toxicologia, ou seja, é o módulo que ilustra a segurança do medicamento, assim como a lista das referências bibliográficas utilizadas (ICH, 2019).

O módulo 5 contém os relatórios de estudos clínicos, ou seja, os resultados dos ensaios clínicos realizados em humanos, ou seja, estudos de farmacocinética, farmacodinâmica de eficácia e segurança. - é o módulo que ilustra a eficácia do medicamento, além da segurança, que é suportada por dados também presentes neste módulo (ICH, 2019).

Desde a sua criação, o ICH tem evoluído de modo a responder à face cada vez mais global do desenvolvimento de medicamentos, evitando requisitos futuros divergentes tendo em vista os avanços terapêuticos e o desenvolvimento de novas tecnologias para a produção de medicamentos. Para que os benefícios da harmonização para uma melhor saúde global possam ser realizados em todo o mundo, o ICH facilita a divulgação e a comunicação de informações sobre suas diretrizes, de modo a incentivar a implementação e a integração de padrões comuns (LEZOTRE, 2013).

A nível organizacional, o Comitê Gestor é o órgão que governa o ICH, determina as políticas e procedimentos, seleciona tópicos para harmonização e monitora o progresso das iniciativas de harmonização. Esse comitê, reúne-se pelo menos duas vezes por ano com o local alternando entre três regiões (UE, Japão e EUA). Durante esses comitês, novos tópicos são considerados para adoção, relatórios são recebidos sobre o andamento tópicos existentes, e a manutenção e implementação das diretrizes são discutidas (ICH, 2020d).

#### **4.9.3.1 O ICH e a América Latina**

Dentre os países da região o país que se destaca em relação a seu empenho quanto a adoção das diretrizes do ICH é o Brasil. Em 2015, a ANVISA começou como observadora do ICH e em 2016, passou a ser membro regular (ANVISA, 2018a).

Atualmente, o Comitê Gestor do ICH é composto por membros permanentes (Estados Unidos, União Europeia, Japão, Canadá e Suíça), e possui quatro vagas para membros eleitos, três destas vagas foram ocupadas em 2018 pela China, Coreia do Sul e Singapura. Após ter sido reconhecida por cumprir os requisitos estabelecidos para ser um membro gestor, em 2019, a agência brasileira conquistou esta última vaga, o que coloca a ANVISA como única autoridade sanitária da América Latina membro do ICH e participante do Comitê Gestor do ICH (ANVISA, 2019b).

Com isso, a Anvisa obtém, além dos poderes decisórios junto ao órgão, um maior alinhamento da regulamentação de medicamentos brasileira às práticas aceitas internacionalmente. Isso favorece inclusive seu mercado nacional, o deixando mais competitivo, uma vez que os medicamentos registrados pela Anvisa atenderão ao mesmo padrão de qualidade daqueles registrados nos principais mercados internacionais, trazendo maior segurança para a população brasileira (ANVISA, 2019b).

Neste período de mandato, a Anvisa terá maior participação nas atividades do ICH, a fim de consolidar sua posição como autoridade reguladora de referência para a região. Atualmente, a ANVISA já implementou cerca de 44% dos guias do ICH, conforme demonstrado na Tabela 2.

**Tabela 2 - Situação da ANVISA em relação à implementação dos guias do ICH.**

TÓPICO DO GUIA	Número total de guias do ICH	Status	
		Em processo de implementação	Implementado
<b>Eficácia</b>	28	6	12
<b>Multidisciplinar</b>	15	4	9
<b>Qualidade</b>	44	9	13
<b>Segurança</b>	16	0	12
<b>TOTAL</b>	<b>103</b>	<b>19</b>	<b>46</b>

Fonte: ANVISA (2019b).

Além do CTD, a ANVISA também implementou um procedimento de otimização de análise para submissões de registro e pós-registro, especialmente para produtos biológicos, exceto para biossimilares, a fim de reduzir o tempo gasto com a análise das documentações enviadas pelas empresas (ANVISA, 2018b). A otimização de análise acontece assim que a empresa envia documentos adicionais à ANVISA, como relatórios de análises elaboradas pelas agências FDA ou EMA, assim como informações sobre qualidade, segurança e eficácia, entre outras informações estabelecidas pela norma (ANVISA, 2018c).

Em relação aos demais países da América Latina, existem quatro países cujas autoridades sanitárias são “observadores” do ICH: ANMAT, Argentina; CECMED, Cuba; COFEPRIS, México; e INVIMA, Colômbia (ICH, 2020e).

Muitos países da região têm feito esforços para adotar ou adaptar os guias internacionais do ICH, o que ajuda a harmonizar os requisitos para o desenvolvimento e a aprovação de novos medicamentos (PRAT, 2013). Porém, apesar destes esforços de harmonização realizados pelos principais mercados latino-americanos, o caminho para a harmonização total, se possível, parece um tanto complicado. As principais razões para isso são o tamanho da região e o grande número de países incluídos na área, cada um deles com diferentes regulamentações e sistema regulatório, histórico

político e diferentes abordagens políticas para a saúde e produtos farmacêuticos (IHS, 2012).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O rápido crescimento da população, especialmente dos mais idosos, vem acontecendo em diversas regiões ao redor do globo, incluindo a América Latina, aumentando também a incidência de doenças crônicas. Graças ao avanço da tecnologia do DNA recombinante, foi possível o desenvolvimento de medicamentos altamente específicos e eficazes, os medicamentos denominados biológicos, utilizados no tratamento de diversas enfermidades crônicas. Com isso, a preocupação pelo acesso a novas terapias para pacientes da região se torna evidente.

Este trabalho permitiu concluir que, tendo em vista as inúmeras especificidades nos regulamentos de cada país, adentrar e permanecer no mercado de medicamentos biológicos na América Latina se mostra como um desafio para as indústrias farmacêuticas. Mesmo considerando que as características dos medicamentos biológicos são de grande complexidade, este fato não pode justificar tamanha diferença nos processos de registro quando os países da região são comparados. Portanto, devem ser incentivados os alinhamentos das atividades regionalmente, reforçando iniciativas de harmonização. As empresas farmacêuticas e as autoridades sanitárias precisarão continuar construindo confiança, facilitando a cooperação, o compartilhamento de informações e o alinhamento entre as partes.

É preciso reconhecer que, embora a região da América Latina não possua um procedimento totalmente harmonizado para registro de medicamentos, esforços têm sido feitos para adotar/ adaptar as diretrizes do ICH, o que auxilia de certa forma a harmonizar os requisitos para o desenvolvimento e a aprovação de novos medicamentos. É importante mencionar também outras iniciativas de harmonização como a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) por meio da Rede Pan-Americana de Harmonização Regulatória de Medicamentos (Rede PARF), acordos entre o Mercosul, entre outros.

Apesar dessas tentativas, ainda existem muitas particularidades de requerimentos entre os países da região, o que se mostra como uma oportunidade para alinhamento e harmonização, a fim de garantir e acelerar o acesso da população

a estes medicamentos de tamanha importância, principalmente para o tratamento de câncer e doenças crônicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAUATI, M. V.; GALIANI, S.; WEINSHELBAUM, F. The rise of noncommunicable diseases in Latin America and the Caribbean: challenges for public health policies. **Latin American Economic Review**, v. 24, n. 1, p. 11, 2015.

ANRCVS. **Inscripción de Registro Sanitario de Medicamentos Biológicos (Fabricación Extranjera) – Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria**. Disponível em: <<https://www.controlsanitario.gob.ec/inscripcion-de-registro-sanitario-de-medicamentos-biologicos-fabricacion-extranjera/>>. Acesso em: 31 ago. 2020.

ANVISA. **Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária – RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA –RDC Nº55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010**, 2010.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos –GPBIONOTA DE ESCLARECIMENTO Nº 003 /2017/GPBIO/GGMED/ANVISA-REVISADA**, 2017. 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>>

ANVISA. **Anvisa apresenta harmonização do Brasil ao ICH - Notícias - Anvisa**. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich/219201](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich/219201)>. Acesso em: 6 jul. 2020a.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Definido procedimento para análise de biológicos - Notícias**. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/os-define-procedimento-para-analise-de-biologicos/219201/pop\\_up?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/os-define-procedimento-para-analise-de-biologicos/219201/pop_up?inheritRedirect=false)>. Acesso em: 1 set. 2020b.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ORIENTAÇÃO DE SERVIÇO Nº 45, DE 16 DE FEVEREIRO DE 2018**. Dispõe sobre o detalhamento dos



**procedimentos de análise das petições de registro e pós-registro de produtos biológicos no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, em conformidade com o que dispõem as Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, e RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011, 2018c.**

**ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprovado novo marco regulatório de BPF.** Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=5601167&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=219201&\\_101\\_urlTitle=aprovado-novo-marco-regulatorio-de-bpf&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_3\\_advancedSearch%3Dfalse%26\\_3\\_groupId%3D0%26\\_3\\_keywords%3DLaboratoire%2BNational%2Bde%2BM%25C3%25A9tologie%26\\_3\\_assetCategoryIds%3D34506%26\\_3\\_delta%3D200%26\\_3\\_resetCur%3Dfalse%26\\_3\\_cur%3D2%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\\_3\\_format%3D%26\\_3\\_assetTagNames%3Dpics%26\\_3\\_andOperator%3Dtrue%26\\_3\\_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5601167&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=aprovado-novo-marco-regulatorio-de-bpf&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DLaboratoire%2BNational%2Bde%2BM%25C3%25A9tologie%26_3_assetCategoryIds%3D34506%26_3_delta%3D200%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_cur%3D2%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_assetTagNames%3Dpics%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true)>. Acesso em: 31 ago. 2020a.

**ANVISA. Anvisa conquista vaga no Comitê Gestor do ICH - Notícias.** Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-conquista-vaga-no-comite-gestor-do-ich/219201/pop\\_up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp\\_p\\_id%3D101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dpop\\_up%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_r\\_p\\_564233524\\_tag%3Dich](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-conquista-vaga-no-comite-gestor-do-ich/219201/pop_up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dpop_up%26p_p_mode%3Dview%26p_r_p_564233524_tag%3Dich)>. Acesso em: 6 jul. 2020b.

**ARGENTINA. República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional. VISTO la Disposición ANMAT Nº 5743/09 y el Expediente EX-2019-52843864-APN-**

**DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional**, 2019. Disponível em: <[http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/septiembre\\_2019/Dispo\\_MSYS\\_7425-19.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2019/Dispo_MSYS_7425-19.pdf)>

ARGENTINA. **Boletín oficial República Argentina - administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica**. Disponível em: <<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/222604>>. Acesso em: 1 set. 2020.

ASCEF, B. DE O. et al. Intercambialidade e substituição de biossimilares: seria a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) um instrumento para tomada de decisão? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00087219, 2019.

ASCOM. **Certificação de produtos de saúde do exterior será mais ágil - Notícias**. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/certificacao-de-produtos-de-saude-do-exterior-sera-mais-agil/219201/pop\\_up?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/certificacao-de-produtos-de-saude-do-exterior-sera-mais-agil/219201/pop_up?inheritRedirect=false)>. Acesso em: 31 ago. 2020.

AZEVEDO, V. F. et al. Recommendations for the regulation of biosimilars and their implementation in Latin America. **Generics and Biosimilars Initiative Journal**, v. 3, n. 3, p. 143–149, 2014.

AZEVEDO, V. F. et al. Practical Guidance on Biosimilars, With a Focus on Latin America: What Do Rheumatologists Need to Know? **Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases**, v. 25, n. 2, p. 91–100, mar. 2019.

BENDINER, S.; FERRER, F. Pharma Strategies in Latin America. **Mapi, FDANEWS Webinar**, 2015.

BENGRE, P. et al. Pharmaceutical Drug Product Registration and Requirements in Latin American Countries. **Research & Reviews: A Journal of Drug Formulation, Development and Production**, v. 1, n. 3, p. 22–29, 2019.

BRASIL. **Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. LEI Nº 13.411, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2016.** Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2016/Lei/L13411.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2016/Lei/L13411.htm)>. Acesso em: 1 set. 2020.

BRASIL. **Portaria Interministerial Nº 45 DE 27/01/2017 - Federal - LegisWeb.** Disponível em: <<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=336733>>. Acesso em: 1 set. 2020a.

BRASIL. **Imprensa Nacional. Diário Oficial da União. RESOLUÇÃO - RDC Nº 204, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2017 - Imprensa Nacional.** Disponível em: <<https://www.in.gov.br/materia>>. Acesso em: 1 set. 2020b.

BRIDGES, E. M. **Response to Land Degradation.** New York: CRC Press, 2019.

BROWN, L. R. Commercial challenges of protein drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 2, n. 1, p. 29–42, 2005.

CHILE. **Prestaciones | Instituto de Salud Pública de Chile.** Disponível em: <[http://www.ispch.cl/prestaciones?page=1&field\\_codigo\\_value=&title=registro%20or dinario](http://www.ispch.cl/prestaciones?page=1&field_codigo_value=&title=registro%20or%20dinario)>. Acesso em: 1 set. 2020.

CIA. **Central Intelligence Agency - Regional and World Maps — The World Factbook.** Disponível em: <<https://www.cia.gov/library/publications/resources/the-world-factbook/docs/refmaps.html>>. Acesso em: 31 ago. 2020.

CIRS. **Centre for Innovation in Regulatory Science. The changing regulatory environment in Latin America,** 2015. Disponível em: <<https://docplayer.net/26425484-The-changing-regulatory-environment-in-latin-america-focus-on-good-review-practices-key-points.html>>

COLÔMBIA. **Presidência da República. Departamento Administrativo de la función pública. Decreto número 2106 de 2019. Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública,** 2019. Disponível em:

<<https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%202106%20DEL%2022%20DE%20NOVIEMBRE%20DE%202019.pdf>>

COSTA RICA. **Ministerio de Salud. Reglamento Técnico: RTCR 440:2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos**, 2010.

COUNCIL, T. 49TH D. 50th DIRECTING COUNCIL. **World Health Organization**, n. October, p. 2008–2010, 2010.

CPP. **CPP Requirements for Medicines Registration in the Region of the Americas**. Disponível em: <<https://globalforum.diaglobal.org/issue/may-2018/cpp-requirements-for-medicines-registration-in-the-region-of-the-americas/>>. Acesso em: 31 ago. 2020.

CROMMELIN, D. J.; SINDELAR, R. D.; MEIBOHM, B. **Pharmaceutical biotechnology: fundamentals and applications**. New York: Springer Science & Business Media, 2013.

DECLERCK, P. J. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. **Generics and Biosimilars Initiative Journal**, v. 1, n. 1, p. 13–16, 2012.

DIGHE, S. V. A review of the safety of generic drugs. **Transplantation Proceedings**, v. 31, n. 3a, p. 23S–24S, 1999.

EMA. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals. p. 34–34, 2017.

EZILON. **South American Map - Political Map of South America**. Disponível em: <<https://www.ezilon.com/maps/south-american-continent-maps.html>>. Acesso em: 27 jul. 2020.

FDA. **Food and Drug Administration. Nonproprietary naming of biological products. Guidance for Industry. Silver Spring**, 2015. Disponível em: <<https://www.biologicsblog.com/content/uploads/2016/09/ucm459987.pdf>>

FDA, C. FOR B. E. AND. US Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Licensed Biological Products with Supporting Documents. **FDA**, 2018.

FERRAZ, A. I.; RODRIGUES, A. **Introdução à biotecnologia. Portugal. Ano 1, s1**, 2007. Disponível em: <<http://www.ci.esapl.pt/sofia/apontamentos.pdf>>. Acesso em: 27 jul. 2020

GARCECEARA. **Grupo de Apoio aos Pacientes Reumáticos do Ceará. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre os Biossimilares e Intercambialidade.** Disponível em: <<https://garce.org.br/posicionamento-da-sociedade-brasileira-de-reumatologia-sobre-os-biossimilares-e-intercambialidade/>>. Acesso em: 1 set. 2020.

GARCIA, R.; ARAUJO, D. V. The regulation of biosimilars in Latin America. **Current Rheumatology Reports**, v. 18, n. 3, p. 1–8, 2016.

GIMENIS, F. **Tecnologia do DNA recombinante e técnicas de hibridização de ácidos nucleicos. Universidade Federal do Rio de Janeiro**, 2020. Disponível em: <<http://flaviogimenis.com.br/wp-content/uploads/2018/12/Aula-8-Tecnologia-do-DNA-recombinante-e-t%C3%A9cnicas-de-hibridiza%C3%A7%C3%A3o-de-%C3%A1cidos-nucleicos.pdf>>

GUATEMALA. **República de Guatemala. Ministério de Salud Pública y Asistencia Social. Registro Sanitario de Referencia de Productos Biológicos y Biotecnológicos.**, 2015. Disponível em: <<http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/normas-tecnicas?start=20>>

HAMBURG, M. A. FDA's Approach to Regulation of Products of Nanotechnology. **Science**, v. 336, n. 6079, p. 299–300, 2012.

ICH. **International Council for Harmonisation. The Common Technical Document (CTD).** Disponível em: <<https://www.ich.org/page/ctd>>. Acesso em: 6 jul. 2020.

ICH. **International Council for Harmonisation. Harmonisation for Better health. Official web site.** Disponível em: <<https://www.ich.org/page/ctd>>. Acesso em: 27 jul. 2020a.

ICH. **International Council for Harmonisation. Index of ICH Guidelines.** Disponível em: <<http://development.ich-public.dev8.penceo.com/page/index-ich-guidelines>>. Acesso em: 1 set. 2020b.

ICH. **International Council for Harmonisation. ICH Guidelines.** Disponível em: <<https://www.ich.org/page/ich-guidelines>>. Acesso em: 1 set. 2020c.

ICH. **International Council for Harmonisation. Management Committee.** Disponível em: <<https://www.ich.org/page/management-committee-0>>.

ICH. **International Council for Harmonisation. Current Members and Observers.** Disponível em: <<https://www.ich.org/page/members-observers>>. Acesso em: 6 jul. 2020e.

IDF. **International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.**

IHS. **Pharmaceutical Regulatory Affairs in Latin America: Harmonization or Convergence of Regulations? To make better decisions, you need to see the big picture.** Disponível em: <<https://ihsmarkit.com/research-analysis/pharmaceutical-regulatory-affairs-in-latin-america-harmonization-or-convergence-of-regulations.html>>. Acesso em: 1 set. 2020.

INTERFARMA. Entendendo os Medicamentos Biológicos. **Interfarma: Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa**, p. 26–26, 2012.

INTERFARMA. **Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Entendendo os Medicamentos Biológicos**, 2017. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>>

INVIMA. **Tarifas - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.** Disponível em: <<https://www.invima.gov.co/es/web/guest/tarifas>>. Acesso em: 1 set. 2020.

IOM. **Institute of Medicine. International Regulatory Harmonization Amid Globalization of Drug Development: Workshop Summary. Washington, DC: The**

**National Academies Press USC Department of Regulatory & Quality Sciences | USC Department of Regulatory & Quality Sciences | USC**, 2013. Disponível em: <[https://regulatory.usc.edu/?gclid=CjwKCAjw4rf6BRAvEiwAn2Q76gghxl4rHfU3Ko1lGbIY3-z9yfryha-nmUxc2Eh4XI1qMSEGPslEOBoCOR0QAvD\\_BwE](https://regulatory.usc.edu/?gclid=CjwKCAjw4rf6BRAvEiwAn2Q76gghxl4rHfU3Ko1lGbIY3-z9yfryha-nmUxc2Eh4XI1qMSEGPslEOBoCOR0QAvD_BwE)>. Acesso em: 1 set. 2020

KESSLER, M.; GOLDSMITH, D.; SCHELLEKENS, H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. suppl\_5, p. v9–v12, 2006.

KOZLOWSKI, S. et al. Developing the nation's biosimilars program. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 5, p. 385–388, 2011.

LATHAMFARMARA. **The Submission Dossier | Regulatory Affairs in Latin America**. Disponível em: <<https://latamfarmara.com/fundamentals-of-regulatory-affairs/the-submission-dossier/>>. Acesso em: 31 ago. 2020.

LEZOTRE, P.-L. **International Cooperation, Convergence and Harmonization of Pharmaceutical Regulations: A Global Perspective**. USA: Academic Press, 2013.

LIBERTI, L.; ALANIS, M. **CIRS R&D Briefing 76 – The impact of recent regulatory developments on the Mexican therapeutic landscape**. Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), London, UK, 2020.

LÓPEZ-MORALES, C. A. et al. Regulatory pathway for licensing biotherapeutics in Mexico. **Frontiers in Medicine**, v. 5, n. SEP, p. 1–8, 2018.

LOTUFO, P. A. Launching the Latin American Epidemiological Cooperation relating to Noncommunicable Diseases. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 136, n. 3, p. 189–191, 2018.

MADRID, I.; VELÁZQUEZ, G.; FEFER, E. **Pharmaceuticals and health sector reform in the Americas: an economic perspective** Pan American Health Organization. Division of Health Systems and Services, 1998.

MERCOSUL. **Resolução Mercosul/GMC/RES. N° 034/12MERCOSUL**, 2012. Disponível em: <<https://www.mercosur.int/pt-br/documentos-e-normativa/resolucoes/>>. Acesso em: 27 jul. 2020

MERCOSUL. **Países do MercosulMERCOSUL**, 2020. Disponível em: <<https://www.mercosur.int/pt-br/quem-somos/paises-do-mercosul/>>. Acesso em: 27 jul. 2020

MÉXICO. **CÁMARA DE DIPUTADOS DEL H. CONGRESO DE LA UNIÓN**Secretaría GeneralSecretaría de Servicios Parlamentarios. **LEY GENERAL DE SALUD**Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, 1984. Disponível em: <[http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf\\_mov/Ley\\_General\\_de\\_Salud.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf)>

MÉXICO. **Ayuda para la Generación Del Formato de Pago de Derechos**. Disponível em: <<http://187.191.75.170/e5cinco/Tramites/Tramites.aspx>>. Acesso em: 1 set. 2020.

MORAGA, P.; COLLABORATORS, G. 2016 C. OF D. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1151–1210, 2017.

NIEVAS, O. R.; SCHEFLER, S. G. Trials in Latin America. **Applied Clinical Trials**, v. 19, n. 7, p. 52, 2010.

OPAS; WHO. **Pan American Health Organization / World Health Organization - OPAS coordena discussão das Autoridades Reguladoras das Américas em Washington - OPAS/OMS**. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3146:op-as-coordena-discussao-das-autoridades-reguladoras-das-americas-em-washington&Itemid=838](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3146:op-as-coordena-discussao-das-autoridades-reguladoras-das-americas-em-washington&Itemid=838)>. Acesso em: 27 jul. 2020.

PAHO. **Pan American health organization - Fact sheet: chronic diseases in the Americas**, 2009. Disponível em:



<[https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/fact\\_sheet\\_July\\_09\\_CNCDs\\_Capitol\\_Hill.pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/fact_sheet_July_09_CNCDs_Capitol_Hill.pdf)>

**PAHO. System for Evaluation of the National Regulatory Authorities for Medicines.** Disponível em:

<[https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=en)>. Acesso em: 5 ago. 2020.

**PAHO. Who We Are - PAHO/WHO | Pan American Health Organization.** Disponível em: <<http://www.paho.org/en/who-we-are>>. Acesso em: 1 set. 2020.

**PANAMÁ. República de Panamá. Ministerio de Salud. Decreto Ejecutivo 340 de 2007,** 2007. Disponível em: <[from:http://panama.justia.com/federales/decretos-ejecutivos/340-de-2007-sep-6-2007/gdoc](http://panama.justia.com/federales/decretos-ejecutivos/340-de-2007-sep-6-2007/gdoc)>

**PATEL, P.; MCAUSLAN, N.; LIBERTI, L. Trends in the Regulatory Landscape for the Approval of New Medicines in Latin America - PDF Free Download.** Disponível em: <<http://docplayer.net/146295622-Trends-in-the-regulatory-landscape-for-the-approval-of-new-medicines-in-latin-america.html>>. Acesso em: 31 ago. 2020.

**PAUPÉRIO, I. Requisitos e procedimentos para obtenção de uma AIM nos países da América Latina - Perspectiva de uma empresa farmacêutica europeia de medicamentos genéricos.** Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Assuntos Regulamentares) — Portugal: Colégio da Especialidade de Assuntos Regulamentares - Ordem dos Farmacêuticos, 2014.

**PERES, B. S.; PADILHA, G.; QUENTAL, C.** Questões relevantes para a aprovação de medicamentos biossimilares. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, p. 748–760, 2012.

**PERU. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos Insumos Y Drogas. LEY N.º 29459 - LEY DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.** Disponível em: <<http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=474>>. Acesso em: 1 set. 2020.

PERU. Disponen la simplificación de los requisitos de veintisiete procedimientos administrativos a cargo de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID y aprueban otras disposiciones. **RESOLUCIÓN MINISTERIALN° 668-2019/MINSA**, 2019.

PICS. **Introduction**. Disponível em: <<https://picscheme.org/en/about>>. Acesso em: 31 ago. 2020.

PICS. **GM(D)P Harmonisation**. Disponível em: <<https://picscheme.org/en/activites-gmdp-harmonisation>>. Acesso em: 31 ago. 2020a.

PICS. **Members**. Disponível em: <<https://picscheme.org/en/members>>. Acesso em: 31 ago. 2020b.

PIMENTA, M. V. et al. The production of biopharmaceuticals in Brazil: current issues. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, p. e17823, 2019.

PINEDA, C. et al. Recommendations on how to ensure the safety and effectiveness of biosimilars in Latin America: a point of view. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 4, p. 635–640, 2015.

POMBO, M. L. et al. Regulatory convergence and harmonization: barriers to effective use and adoption of common standards. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 39, p. 217–225, 2016.

PRAT, A. G. A practical overview of requirements for drug registration in Latin America. **Regulatory Rapporteur**, v. 10, n. 9, p. 5–11, 2013.

PRB. **Noncommunicable Diseases in Latin America and the Caribbean: Youth Are Key to Prevention – Population Reference Bureau**, 2013. Disponível em: <<https://www.prb.org/noncommunicable-diseases-latinamerica-youth-datasheet/>>. Acesso em: 31 ago. 2020

QUARTI MACHADO ROSA, M. et al. Disease and economic burden of hospitalizations attributable to diabetes mellitus and its complications: a nationwide study in Brazil.

**International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.

RODRIGUES, D. G. Clinical research and drug development in Latin America: weighing the pros and cons, talking about the future. **Journal of investigative Medicine**, v. 55, n. 5, p. 223–229, 2007.

SADDI, F. DA C. **Chronic diseases in Latin America: Problems and Solutions for health systems**, 2009. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/264545118\\_Chronic\\_diseases\\_in\\_Latin\\_America\\_Problems\\_and\\_Solutions\\_for\\_health\\_systems](https://www.researchgate.net/publication/264545118_Chronic_diseases_in_Latin_America_Problems_and_Solutions_for_health_systems)>. Acesso em: 31 ago. 2020

SAHOO, N.; CHOUDHURY, K.; MANCHIKANTI, P. Manufacturing of biodrugs. **BioDrugs**, v. 23, n. 4, p. 217–229, 2009.

SAUERBORN, M. et al. Immunological mechanism underlying the immune response to recombinant human protein therapeutics. **Trends in pharmacological sciences**, v. 31, n. 2, p. 53–59, 2010.

SCHEINBERG, M. A. et al. Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the Brazilian market. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 16, n. 3, p. eRW4175–eRW4175, 2018.

TETTEH, E. K.; MORRIS, S. Evaluating the administration costs of biologic drugs: development of a cost algorithm. **Health Economics Review**, v. 4, n. 1, p. 26, 2014.

T-MEC. **Trump chama acordo com México e Canadá de “revolucionário”**. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/tags/t-mec>>. Acesso em: 31 ago. 2020.

USC. **USC Department of Regulatory & Quality Sciences | USC Department of Regulatory & Quality Sciences | USC**, 2020. Disponível em: <[https://regulatory.usc.edu/?gclid=CjwKCAjw4rf6BRAvEiwAn2Q76jrXpi7ZXQDAZtEWfvbUa6QYHK\\_NpVYKSJTCLEDEzPRiyMDIF7OyqBoCMbQQAuD\\_BwE](https://regulatory.usc.edu/?gclid=CjwKCAjw4rf6BRAvEiwAn2Q76jrXpi7ZXQDAZtEWfvbUa6QYHK_NpVYKSJTCLEDEzPRiyMDIF7OyqBoCMbQQAuD_BwE)>. Acesso em: 1 set. 2020

VALDES, A. **PAHO/WHO | About the PANDRH Network**. Disponível em: <[https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11824:objetivos-estrutura-red-paf&Itemid=41777&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11824:objetivos-estrutura-red-paf&Itemid=41777&lang=en)>. Acesso em: 1 set. 2020.

VITA. **Requerimentos de certificação de Boas Práticas de Fabricação nas submissões de registro de medicamentos na América Latina**. Disponível em: <<https://www.vitaraconsulting.com/noticias-pt/2019-09-20-bpf-latam>>. Acesso em: 27 jul. 2020.

WANG, B.; AVORN, J.; KESSELHEIM, A. S. Clinical and regulatory features of drugs not initially approved by the FDA. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 94, n. 6, p. 670–677, 2013.

WB. **The World Bank - Latin Americans live longer, but not healthier, lives**. Text/HTML. Disponível em: <<https://www.worldbank.org/en/news/feature/2013/09/04/latin-america-burden-of-health-longer-life>>. Acesso em: 31 ago. 2020.

WEISE, M. et al. Biosimilars: What clinicians should know. **Blood**, v. 120, n. 26, p. 5111–5117, 2012.

WEISE, M. et al. Biosimilars: the science of extrapolation. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 124, n. 22, p. 3191–3196, 2014.

WHO. **World Health Organisation. Biological Qualifier. An INN Proposal. Programme on International Nonproprietary Names (INN)**. Revised draft June 2015. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/services/inn/bq\\_innproposal201506.pdf.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201506.pdf.pdf?ua=1)>. Acesso em 07 ago. 2020.

WHO. **World Health Organisation. WHO policy perspectives on medicines - Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality.**, 2003. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_EDM\\_2003.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_EDM_2003.2.pdf)>. Acesso em: 27 jul. 2020

WHO. World Health Organization. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. **WHO Technical Report Series**, v. 953, p. 87–123, 2009.

WHO. **World Health Organization. Technical Report Series: biological products: general recommendations. ECBS 994; Reference: TRS no 858, Annex 1.** Disponível em: <[https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological\\_products/en/](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_products/en/)>. Acesso em: 27 jul. 2020b.

WHO. **World Health Organization (WHO). Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs).** Geneva: WHO, 2010.

WHO. **World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-sixth report.** Geneva, 2016. Disponível em: <[www.who.int/biologicals/expert\\_committee/WHO\\_TRS\\_999\\_FINAL.pdf](http://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_999_FINAL.pdf)>

WHO. **Regulatory Requirements. An Assessment of Global Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) Regulatory Requirements in Low and Middle Income Countries. WHO Drug Information Vol. 32, No. 3,** 2018. Disponível em: <[https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/WHO\\_DI\\_32-3\\_Reg-Requirements.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/WHO_DI_32-3_Reg-Requirements.pdf?ua=1)>

WHO. **World Health Organization. History.** Disponível em: <<https://www.who.int/about/who-we-are/history>>. Acesso em: 1 set. 2020a.

WHO. **About WHO.** Disponível em: <<https://www.who.int/about>>. Acesso em: 1 set. 2020b.

WIKIPÉDIA. **Europa**, 2020a. (Nota técnica).

WIKIPÉDIA. **América Latina**, 2020b. (Nota técnica).

WPR. **World Population Review. Latin America Population (Demographics, Maps, Graphs),** 2020a. Disponível em:

<<https://worldpopulationreview.com/continents/latin-america-population>>. Acesso em: 31 ago. 2020

WPR. **Europe Population (Demographics, Maps, Graphs)**. Disponível em: <<https://worldpopulationreview.com/continents/europe-population>>. Acesso em: 31 ago. 2020b.

ZELIKIN, A. N.; EHRHARDT, C.; HEALY, A. M. Materials and methods for delivery of biological drugs. **Nature chemistry**, v. 8, n. 11, p. 997, 2016.