

Guia para Realização do Exercício de
Comparabilidade para Registro de
Produtos Biológicos



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Agência Nacional de Vigilância Sanitária | Anvisa

Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos biológicos

Brasília 2011

Copyright © 2011. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme Decreto n.º 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

1ª edição.

Diretor-Presidente

Dirceu Aparecido Brás Barbano

Adjunto do Diretor-Presidente

Luiz Roberto da Silva Klassmann

Diretores

Jaime César de Moura Oliveira

José Agenor Álvares da Silva

Maria Cecília Martins Brito

Adjuntos de Diretores

Luciana Shimizu Takara

Neilton Araujo de Oliveira

Luiz Armando Erthal

Chefe de Gabinete

Vera Maria Borralho Bacelar

Gerência Geral de Medicamentos

Norberto Rech

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

Laura Gomes Castanheira

Elaboração e edição

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

71205-050, Brasília – DF

Tel.: (61) 3462-6000

Home page: www.anvisa.gov.br

Lista de Abreviaturas

Anvisa- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PB- produto biológico

PBC- produto biológico comparador

Sumário

1 Introdução.....	4
2 Exercício de comparabilidade.....	5
3 Qualidade.....	5
4 Estabilidade.....	9
5 Processo De Fabricação.....	9
6 Determinação Da Similaridade.....	10
7 Organização Dos Dados.....	10
8 Referências.....	11

1 Introdução

O presente Guia é uma orientação para a realização do exercício de comparabilidade para registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade, conforme a legislação específica (RDC nº 55/10 e suas atualizações). O objetivo deste Guia é esclarecer os requisitos regulatórios para o exercício de comparabilidade no que diz respeito aos critérios de qualidade do produto, necessários para o registro de um produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade na Anvisa. São abordados neste Guia somente os requisitos para os estudos de comparabilidade em relação aos atributos de qualidade, sendo que todos os demais itens das normas específicas devem ser cumpridos para o registro sanitário do produto.

Caso o solicitante consiga comprovar a comparabilidade dos produtos por outros estudos científica e tecnicamente mais viáveis, os dados apresentados serão considerados e avaliados pela ANVISA.

As decisões tomadas com respeito ao licenciamento dos produtos biológicos devem ser cientificamente comprovadas. Desta maneira, a empresa que deseja registrar um produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade deve apresentar as evidências necessárias à comprovação de todos os aspectos necessários em relação à qualidade, segurança e eficácia do produto, no momento de uma solicitação de registro.

Como ocorre com qualquer programa de desenvolvimento de um medicamento, o desenvolvimento de um produto biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade inclui um enfoque gradual, começando com a caracterização e a avaliação dos atributos de qualidade do produto, seguido de estudos não-clínicos e clínicos. A caracterização e a comparação integrais no nível de qualidade são as bases para uma possível redução de dados no desenvolvimento não-clínico e clínico. Se diferenças entre o produto biológico (PB) e o produto biológico comparador (PBC) forem encontradas, em qualquer etapa, as razões fundamentais para as diferenças devem ser investigadas. Estas diferenças devem ser sempre explicadas e justificadas, sendo que dados adicionais, como por exemplo, dados de segurança, podem ser necessários.

Além dos dados de qualidade, o registro de PB requer dados não-clínicos e clínicos gerados com o produto propriamente dito. Os requisitos para apresentação de dados não-clínicos e clínicos não serão abordados neste guia e deverão seguir a norma vigente e demais guias específicos. A quantidade de dados não-clínicos e clínicos considerada necessária dependerá do produto ou da classe de produtos; do grau de caracterização possível empreendido, com modernos métodos analíticos; das diferenças observadas ou em potencial do PB e do PBC e da experiência clínica com a classe do produto. Uma análise caso a caso é claramente necessária para cada classe de produto.

Um PB deve ser semelhante ao PBC licenciado, para o qual segurança e eficácia são substancialmente comprovadas através da apresentação de um dossiê completo. A possibilidade de um PB ser autorizado, com base em dados não-clínicos e clínicos reduzidos, depende da evidência da sua similaridade a um PBC apropriado por meio do exercício de comparabilidade. Os fabricantes devem demonstrar uma compreensão completa da fabricação do seu produto, de sua fabricação uniforme e robusta, e apresentar um dossiê completo de qualidade que inclui uma caracterização completa do produto.

O exercício de comparabilidade entre o PB e o PBC no aspecto qualidade representa um elemento adicional ao tradicional dossiê completo de qualidade. A forma farmacêutica e a via de administração do PB devem ser as mesmas que as do PBC.

Os estudos devem ser de natureza comparativa com o emprego de métodos analíticos sensíveis à detecção das diferenças em potencial entre o PB e o PBC. Os principais estudos clínicos devem usar a formulação final derivada do material final do processo de fabricação do PB. Caso contrário, poderá ser exigida evidência adicional da comparabilidade para demonstrar que o PB a ser comercializado é comparável ao utilizado nos principais estudos clínicos.

O exercício de comparabilidade deve utilizar sempre o mesmo PBC, sendo que este deve ser a molécula registrada no Brasil com base em um dossiê completo.

2 Exercício de comparabilidade

O exercício de comparabilidade para um PB é estruturado para indicar que o PB tenha atributos de qualidade altamente semelhantes quando comparado ao PBC. Entretanto, também inclui os estudos não-clínicos e clínicos que fornecem uma coleção integrada de dados comparativos. Os dados de comparabilidade, no nível de qualidade, podem funcionar como um conjunto de dados extras àqueles normalmente exigidos para um produto originador desenvolvido como um produto novo e independente. Esta é a base para possibilitar a redução dos requisitos de dados não-clínicos e clínicos.

Para que o exercício de comparabilidade seja consistente, é preciso idealmente avaliar o produto durante as etapas do processo de fabricação mais apropriado para detecção de uma alteração dos atributos de qualidade. Na maioria dos casos, isso pode ser limitado ao princípio ativo e ao produto farmacêutico e poderia levar à avaliação desses últimos. O número de estudos necessários para demonstração da comparabilidade dependerá:

- da natureza do produto;
- da disponibilidade de técnicas de análise adequadas que permitam detectar possíveis divergências;
- da relação entre os atributos de qualidade com o perfil de eficácia e segurança do produto

Com o objetivo de demonstrar a comparabilidade de dois produtos, o fabricante deve avaliar, por exemplo:

- os dados de caracterização físico-químicos e biológicos pertinentes e relacionados aos atributos de qualidade;
- os resultados de análises sobre amostras pertinentes colhidas em etapas apropriadas do processo de fabricação (tanto do princípio ativo quanto do produto terminado)
- os dados sobre a estabilidade, inclusive dados obtidos após estudos de estabilidade acelerados ou sob condições de estresse, para compreender melhor as diferenças potenciais das vias de degradação do produto e as diferenças potenciais relativas às substâncias e impurezas associadas ao produto;
- os dados obtidos de inúmeros lotes do produto biológico e do produto biológico comparador para auxiliar na caracterização de possíveis diferenças. Isso não supõe que seja necessário realizar todos os ensaios para todos os lotes; um método matricial pode ser utilizado se for racionalizado.

Também se deve determinar se os resultados fornecem indicações sobre:

- os pontos de controle críticos do processo de fabricação que tenham influência sobre as características do produto;
- a precisão dos controles durante a fabricação, inclusive pontos de controle críticos e análises durante a fabricação
- o tipo e a abrangência dos dados que se deve obter após os estudos clínicos e não clínicos sobre o produto biológico.

Caso sejam detectadas, durante o exercício de comparabilidade, diferenças significativas e que não possam ser justificadas entre o PB e o PBC, haverá uma indicação de que os produtos não são semelhantes. Nestes casos o produto deverá seguir a via do desenvolvimento individual para registro e dados mais extensos não-clínicos e clínicos serão exigidos.

3 Qualidade

A comparação de qualidade, mostrando semelhança molecular entre o PB e o PBC é imprescindível para justificar que a segurança clínica e o perfil de eficácia do PB seriam potencialmente similares ao PBC para que se possa reduzir o grau de dados não-clínicos e clínicos exigidos para o PB. Em condições ideais, o desenvolvimento de um PB envolve a caracterização completa

de vários lotes de representação do PBC e, depois, o desenho de um processo de fabricação que reproduzirá um produto altamente parecido com o PBC em todos os atributos de qualidade clinicamente relevantes; ou seja, aqueles atributos que poderiam repercutir no desempenho clínico. Um PB é, em geral, derivado de outro banco de célula-mestre que utiliza processos e controle de fabricação independentes. Estes devem ser selecionados e delineados para satisfazer os critérios necessários de comparabilidade. Um relatório técnico completo desde o princípio ativo até o produto biológico terminado será sempre requerido.

Um maior conhecimento da relação entre as propriedades bioquímicas, físico-químicas e biológicas do produto e dos resultados clínicos facilitará o desenvolvimento de um PB. Devido à natureza heterogênea das proteínas (especialmente aquelas com modificações extensas pós-traducionais, como as glicoproteínas), às limitações de algumas técnicas analíticas e à natureza geralmente imprevisível das consequências clínicas das pequenas diferenças nas propriedades estruturais/físico-químicas da proteína, a avaliação de comparabilidade terá que ser realizada independentemente para cada produto. Assim, todas as diferenças detectadas entre o PB e o PBC precisarão ser avaliadas e discutidas, assim como sua relevância clínica

Além do conjunto completo de dados sobre a química e a fabricação necessários, o conjunto de dados apresentado relativamente a um produto biológico a ser registrado pela via de desenvolvimento por comparabilidade deve comportar um grande número de dados visando a demonstração da similaridade com o PBC, inclusive uma caracterização detalhada do PB e PBC. Para que um produto biológico possa ser registrado pela via de desenvolvimento por comparabilidade, a similaridade deverá essencialmente ser determinada por meio de estudos de qualidade rigorosos e extensos. Para avaliar a comparabilidade, o fabricante deve realizar uma caracterização físico-química e biológica integral do PB em comparações diretas com o PBC. Todos os aspectos de qualidade e heterogeneidade do produto devem ser avaliados.

Devido à indisponibilidade do princípio ativo isolado para o PBC, o fabricante do PB, normalmente, estará usando um PBC acabado para o exercício de comparabilidade. O produto biológico terminado, por definição, estará na forma farmacêutica final contendo o(s) princípio(s) ativo(s) formulada(s) com os excipientes. Nos casos em que os excipientes não limitam a sensibilidade dos ensaios utilizados para a caracterização, poderá realizar-se o estudo de comparabilidade por meio do PBC terminado.

Porém, a realização de estudos comparando os princípios ativos pode apresentar algumas vantagens ou em alguns casos, ser a única opção científica. Se o princípio ativo comparador utilizado para a caracterização for isolado a partir de um PBC, é preciso demonstrar por meio de estudos adicionais, que o princípio ativo não foi alterado por ocasião do processo de isolamento. Uma das maneiras de qualificar o processo de isolamento consiste em submeter o PB formulado ao mesmo processo de extração do PBC e comparar o princípio ativo do PBC assim extraído (sem fórmula) ao princípio ativo do PB obtido antes da formulação. Todos os métodos utilizados devem ser justificados.

O alto grau de semelhança entre um PB e um PBC é a base para a redução dos requisitos não-clínicos e clínicos de licenciamento. No entanto, algumas diferenças provavelmente poderão ser encontradas, por exemplo, devido às diferenças em impurezas ou excipientes. Tais diferenças devem ser avaliadas com relação ao seu impacto em potencial na segurança e na eficácia clínica de um PB e uma justificativa, como por exemplo, os próprios resultados de estudo ou dados de bibliografia que permitam tais diferenças, deve ser fornecida. As diferenças desconhecidas de relevância clínica, particularmente as relacionadas à segurança, talvez tenham de ser abordadas em outros estudos antes ou após a comercialização. As diferenças nos atributos de qualidade que tenham um potencial impacto sobre a atividade clínica influenciarão na consideração de considerar tal produto para registro pela via de desenvolvimento por comparabilidade.

3.1 Considerações Relativas à Qualidade:

3.1.1 Técnicas de análise:

Embora o poder dos métodos analíticos para a caracterização das proteínas tenha aumentado drasticamente durante as últimas décadas, ainda há obstáculos para se caracterizar completamente os produtos biológicos complexos. É necessária uma série de análises modernas para determinar a estrutura, a função, a pureza e a heterogeneidade dos produtos. Os métodos empregados devem separar e analisar diferentes variantes do produto com base em diferentes propriedades químicas, físicas e biológicas subjacentes das moléculas protéicas. Por exemplo, PAGE, cromatografia de troca iônica, focalização isoeletrica e eletroforese capilar, todos esses separam proteínas baseando-se na carga, mas o fazem sob diferentes condições e levando em conta diferentes propriedades físico-químicas. Como resultado, um método pode detectar variantes que outro método não detecta. O objetivo da investigação de comparabilidade é ser o mais integral possível, a fim de minimizar a possibilidade de diferenças não detectadas entre o PBC e o PB que poderiam repercutir na atividade clínica. As limitações analíticas de cada técnica (por exemplo, os limites da sensibilidade, poder de resolução) devem ser consideradas ao se determinar a semelhança entre o PB e o PBC.

A série de ensaios a serem efetuados no âmbito do exercício de comparabilidade deverá ser escolhida meticulosamente e otimizada de modo a maximizar a detecção de diferenças nos atributos de qualidade entre o PB e o PBC. Poderá ser oportuno modificar os ensaios então utilizados no processo de elaboração do PB ou acrescentar novos ensaios. No intuito de examinar a gama completa de propriedades físico-químicas ou de atividades biológicas, pode ser necessário empregar mais de uma técnica

de análise para avaliar um mesmo atributo de qualidade. Nesses casos, será preciso usar técnicas baseadas em diferentes princípios físico-químicos ou biológicos para colher os dados associados a um mesmo parâmetro de modo a maximizar a detecção das diferenças potenciais entre o PB e PBC.

Tanto os métodos usados para medir os atributos de qualidade por liberação de lotes quanto os métodos utilizados no exercício de comparabilidade devem ser validados de acordo com as normas vigentes. Na solicitação do registro, deve ser fornecida uma descrição completa das técnicas analíticas empregadas para a liberação e a caracterização do produto.

3.1.2 Caracterização

Caracterização completa tanto do PB como do PBC deverá ser realizada com técnicas bioquímicas, biofísicas e analíticas biológicas modernas e apropriadas. Para o(s) princípio(s) ativo(s), devem ser proporcionados detalhes sobre a estrutura de ordem primária e maior, as modificações pós-traducionais (incluindo, mas não se limitando às glicofomas), a atividade biológica, a pureza, as impurezas, as substâncias (variantes) relacionadas com produto (ativo) e as propriedades imunoquímicas, quando pertinente.

Durante um exercício de comparabilidade, exigem-se estudos de caracterização direta que comparem o PB ao PBC. A estrutura primária do PB e do PBC devem ser idênticas.

Se forem encontradas diferenças entre o PB e o PBC, seus impactos em potencial na segurança e eficácia do PB devem ser avaliados. Os limites pré-definidos devem ser considerados com antecedência. A avaliação dos resultados deve incluir a investigação das diferenças encontradas entre o PB e o PBC. Esta determinação será baseada no conhecimento da relação entre os atributos de qualidade do produto e a atividade clínica do PBC e produtos relacionados, na história clínica do PBC e nas diferenças de cada lote do PB para os lotes comerciais do PBC. Por exemplo, deve-se justificar os atributos de qualidade, como a composição e o perfil da glicosilação, a atividade biológica que sabe-se estar relacionada com atividade clínica e a atividade de ligação do receptor. Entretanto, uma caracterização adicional pode ser necessária em certos casos. Portanto, quando os perfis de caracterização são diferentes, é preciso avaliar a importância dessas diferenças.

O conhecimento das limitações analíticas de cada técnica utilizada para caracterizar o produto (por exemplo, os limites da sensibilidade, o poder de resolução) deve ser aplicado na determinação da semelhança. Devem ser fornecidos dados brutos representativos para todos os métodos analíticos complexos (por exemplo, reproduções de alta qualidade dos géis, cromatogramas etc.), além de dados tabulares resumindo o conjunto completo de dados e mostrando os resultados de todas as análises de liberação e de caracterização realizados com o PB e o PBC.

A caracterização de um produto biológico/biotecnológico por meio de técnicas apropriadas envolve a determinação das propriedades físico-químicas, da atividade biológica, das propriedades imunoquímicas (se for o caso), da pureza, das impurezas, dos contaminantes e da quantidade.

Cada um dos critérios seguintes deveria ser visto como sendo essencial à realização do exercício de comparabilidade:

3.1.3 Propriedades físico-químicas

O fabricante, quando elabora e realiza um exercício de comparabilidade, deve considerar o conceito do produto desejado (e de suas variações). Ele deverá considerar também a complexidade da entidade molecular, a saber, o grau de heterogeneidade molecular. O fabricante deverá tentar demonstrar que as estruturas de ordem superior (secundária, terciária e quaternária, se for o caso) são comparáveis por meio da utilização de métodos analíticos apropriados (por exemplo, espectrometria de massa, RMN). Se não for possível obter os dados necessários relativos às estruturas de ordem superior, um ensaio de atividade biológica pertinente poderá permitir a verificação de uma conformação correta.

Um grau inerente de heterogeneidade estrutural pode ocorrer nas proteínas, devido ao processo de biossíntese, sendo que o PB e o PBC provavelmente conterão uma mistura das formas modificadas pós-traducionalmente. Tais formas e suas potenciais diferenças devem ser devidamente investigadas, identificadas, caracterizadas e quantificadas e seu impacto analisado.

3.1.4 Atividade biológica

A atividade biológica é a habilidade ou a capacidade específica do produto de conseguir um efeito biológico definido. Utiliza-se para diversos fins na avaliação da qualidade do produto e é necessária à caracterização e análise de lotes. Em condições ideais, a avaliação biológica refletirá o mecanismo compreendido da ação da proteína e, portanto, servirá de vínculo à atividade clínica. A avaliação biológica é uma medida de qualidade da "função" do produto protéico e pode ser usado para determinar se uma variante de um produto possui o nível adequado da atividade (ou seja, uma substância relacionada ao produto), ou é inativa (o que, por isso, é definida como uma impureza). A avaliação biológica também complementa as análises físico-químicas ao confirmar a correta estrutura de ordem maior da molécula. Assim, o uso de um ensaio biológico relevante, com a precisão apropriada, consiste em um meio importante de confirmar que uma diferença significativa funcional não existe entre o PB e o PBC.

O fabricante deverá levar em conta os limites dos testes biológicos, como o forte nível de variabilidade, que podem impedir a detecção de diferenças entre dois produtos muito similares.

Nos casos em que os testes biológicos são utilizados como complemento às análises físico-químicas, por exemplo, enquanto teste de substituição para a análise das estruturas de ordem superior, um teste biológico pertinente, suficientemente preciso e exato pode constituir um meio aceitável de confirmar a ausência de alteração nas estruturas de ordem superior. Nos casos em que os testes físico-químicos e biológicos não sejam considerados como meios aceitáveis para confirmar que a estrutura de ordem superior é conservada, é possível utilizar dados provenientes de estudos clínicos ou não clínicos. Entretanto, caso seja necessário utilizar tais estudos, deve-se considerar se realmente é viável registrar o produto pela via de desenvolvimento por comparabilidade.

Quando os produtos comparados têm atividades biológicas múltiplas, os fabricantes deverão efetuar uma série de testes funcionais pertinentes concebidos para avaliar o leque das atividades. Essas atividades podem resultar de inúmeros campos funcionais. Nessas situações, todas as atividades funcionais deverão ser avaliadas no âmbito do estudo de comparabilidade.

Potência é a medida quantitativa da atividade biológica. Um exame relevante e validado de potência deve fazer parte da especificação do princípio ativo e/ou do produto terminado, assim como do exercício de comparabilidade.

Os resultados do exame de potência devem ser fornecidos e expressos nas unidades da atividade. Quando possível (por exemplo, para análises bioquímicas *in vitro*, como exames da enzima ou exames de ligação), os resultados podem ser expressos em atividades específicas (por exemplo, unidade/mg da proteína). Os exames devem ser calibrados por um padrão nacional ou internacional ou padrão de referência, quando disponível e apropriado. Por isso, padrões internacionais ou nacionais e reativos de referência devem ser usados para determinar a potência e para expressar resultados em IU ou U. Esses padrões não são concebidos para uso como um PBC durante o exercício de comparabilidade.

As análises biológicas podem ser usadas para outros fins que não o de determinação da potência. Por exemplo, um exame biológico relevante é essencial à determinação de se os anticorpos que se desenvolvem em resposta ao produto possuem atividade neutralizante que repercute na atividade biológica do produto e/ou nas contrapartes endógenas, se presentes.

Quando os produtos comparados têm atividades biológicas múltiplas, os fabricantes deverão efetuar uma série de testes funcionais pertinentes concebidos para avaliar o leque das atividades. Essas atividades podem resultar de inúmeros campos funcionais. Nessas situações, todas as atividades funcionais deverão ser avaliadas no âmbito do estudo de comparabilidade.

3.1.5- Propriedades imunoquímicas

Quando a caracterização abrange também as propriedades imunoquímicas (ex.: nos casos de anticorpos ou produtos a base de anticorpos) o fabricante deverá confirmar que o PB é equivalente ao PBC, em termos de especificidade, afinidade, cinética de ligação, atividade funcional de Fc, quando pertinente.

3.1.6-Pureza e impurezas

As impurezas relacionadas ao processo e ao produto deverão ser identificadas, quantificadas com tecnologia de ponta e comparadas entre o PB e o PBC. Algumas diferenças serão esperadas, porque as proteínas são produzidas por diferentes processos de fabricação. Se diferenças significativas forem observadas no perfil de impureza entre o PB e o PBC, seu potencial impacto na eficácia e na segurança, incluindo imunogenicidade, deve ser avaliado e discutido. É fundamental conduzir exames apropriados para verificar as impurezas relacionadas ao processo, específicos para a linha celular usada para produção.

A combinação das técnicas de análise escolhidas deverá gerar dados que permitem avaliar as diferenças pertinentes no que diz respeito aos perfis de pureza.

Se forem observadas diferenças em nível do perfil de pureza e do perfil de impurezas do PB com relação ao PBC, essas diferenças deverão ser avaliadas e justificadas para que se possa determinar a incidência potencial sobre a inocuidade e a eficácia. Quando o PB apresenta um perfil de impurezas diferente, essas impurezas deverão ser identificadas e caracterizadas. Segundo o tipo e a quantidade das impurezas, a realização de estudos clínicos e não clínicos permitirá confirmar que não há efeito negativo no que tange à inocuidade ou à eficácia do produto biológico que se pretende registrar.

3.1.7- Especificações

Os testes e análises escolhidos para definir as especificações da substância medicamentosa ou do produto terminado não são considerados, isoladamente, como adequados para a avaliação das diferenças, pois são escolhidos para servir de controle de qualidade de rotina e não para efetuar uma caracterização completa. O fabricante deve confirmar que as especificações escolhidas para o PB podem garantir a qualidade do produto de maneira adequada.

São empregadas especificações para comprovar a qualidade atual do princípio ativo e do produto biológico terminado, em vez de plenamente caracterizá-los. As especificações para o PB devem ser fixadas segundo descrito nas diretrizes e monografias estabelecidas, quando estas existirem. Deve-se notar que as monografias farmacopéicas podem conter apenas um conjunto mínimo de requisitos para um produto particular e parâmetros de teste adicionais podem ser requeridos. Referência aos métodos analíticos usados e aos limites de aceitação para cada parâmetro do teste do PB deve ser fornecida e justificada. Todos os métodos analíticos referidos na especificação devem ser validados; a validação correspondente deve ser documentada.

As especificações para um PB poderão não ser as mesmas que para o PBC, já que os processos de fabricação serão diferentes e procedimentos analíticos e laboratórios diferentes para os exames serão usados. Todavia, as especificações devem captar e controlar os atributos importantes de qualidade conhecidos do produto para o PBC (por exemplo, a identidade correta; a pureza, potência; heterogeneidade molecular, em termos de tamanho, carga e hidrofobicidade, se relevante; o grau de sialilação; o número de cadeias de polipeptídeos individuais; glicosilação de um domínio funcional; os níveis de agregamento; as impurezas, tais como a proteínas e DNA da célula hospedeira); as especificações devem ser baseadas na experiência do fabricante com o PB (por exemplo, a história de fabricação; capacidade do exame; perfil da segurança e eficácia do produto), e os resultados experimentais obtidos, mediante o teste, e comparando o PB com o PBC. Lotes suficientes do PB devem ser empregados nas especificações estabelecidas. O fabricante deve demonstrar, sempre que possível, que os limites fixados para uma dada especificação não sejam significativamente maiores do que o alcance da variabilidade do PBC durante o período máximo de armazenamento do produto, a menos que justificado.

4 Estabilidade

No caso de certos processos de fabricação, até mesmo variações mínimas entre as etapas da fabricação do PB e do PBC podem provocar diferenças na estabilidade dos produtos.

Em casos excepcionais, poderá ser útil ou necessário efetuar ensaios de estabilidade comparativos em tempo real/condições reais de conservação com PB e o PBC para comparar a estabilidade dos dois produtos nas mesmas condições de estocagem. Em certos casos, pode ser possível e vantajoso realizar estudos de estabilidade lado a lado sobre amostras que foram combinadas, na medida do possível, em função da data de fabricação. Entretanto, estas situações se apresentam raramente e não são obrigatórias. Os ensaios de estabilidade comparativos em tempo real só serão necessários em situações excepcionais e específicas, no caso em que seja necessário utilizar o estudo de estabilidade como ferramenta para detectar diferenças sutis entre o PB e o PBC onde os estudos de caracterização não permitam esta avaliação. Por exemplo, a presença de vestígios de uma protease só pode ser detectada por uma degradação do produto que ocorre por um longo período. Em certos casos, o perfil de estabilidade pode ser alterado se íons divalentes passarem pelo sistema de fechamento do recipiente, pois haverá ativação dos vestígios de proteases. Os estudos em tempo real realizados apenas com o produto biológico que se pretende registrar serão sempre necessários.

Por sua vez, os estudos de degradação acelerada e os estudos em condições de estresse são recomendados e se mostram frequentemente como ferramentas úteis para estabelecer perfis de degradação e podem, então, contribuir para a comparação direta do PB e do PBC. Os resultados assim obtidos podem revelar diferenças entre os produtos que justificariam a realização de avaliações adicionais. É preciso considerar a realização de estudos apropriados para garantir que as amostras e as condições de estocagem sejam adequadas.

Os estudos de estabilidade realizados durante o exercício de comparabilidade devem ser conduzidos de acordo com a RDC nº 50/11 e suas atualizações.

5 Processo De Fabricação

A elaboração de um PB deve ser baseada em um processo de produção integralmente desenhado que considere todas as diretrizes relevantes. O fabricante precisa demonstrar a uniformidade e a robustez do processo de fabricação executando as Boas Práticas de Fabricação, os procedimentos modernos de controle e garantia da qualidade, os controles internos do processo e validação de processos. O processo de fabricação deve cumprir com as normas vigentes para Boas Práticas de Fabricação e deve ser otimizado para minimizar as diferenças entre o PB e o PBC e qualquer impacto previsível na segurança e na eficácia clínica do produto. Algumas diferenças entre o PB e o PBC são esperadas e seriam aceitáveis, desde que se apresente justificativa apropriada com respeito ao impacto negativo no desempenho clínico.

Entende-se que um fabricante desenvolvendo um PB não tem acesso aos detalhes confidenciais do processo de fabricação do PBC, de tal maneira que o processo diferirá do processo licenciado para o PBC (a menos que haja uma disposição contratual com o fabricante do PBR). O processo de fabricação para um PB deve empregar ciência e tecnologia de ponta para se conseguir um PB de alta qualidade que seja o mais semelhante possível ao PBC. Isto envolverá uma avaliação ampla do PBC, antes do desenvolvimento do processo de fabricação para o PB. O fabricante do PB deve reunir todo conhecimento disponível do PBC com respeito ao tipo de célula hospedeira, à formulação e ao sistema de fechamento de containers usados para a comercialização do PBC. Conforme seja o caso, o fabricante do PB, deve determinar o impacto potencial na alteração de qualquer desses elementos, na qualidade, segurança e eficácia do produto, com base em evidências disponíveis de informação pública e experiência em uso anterior do PBC. O fabricante do PB deve aplicar este conhecimento ao desenhar o processo de fabricação. A justificativa para a aceitação dessas diferenças tem de ser demonstrada com base em concretas experiências científicas e clínicas, tanto com o PB quanto com o PBC.

Como regra geral, o produto deve ser expresso e produzido no mesmo tipo de célula hospedeira que o PBC a fim de minimizar o potencial de importantes mudanças nos atributos críticos de qualidade da proteína, e evitar a introdução de certos tipos de impurezas relacionadas ao processo que poderiam repercutir nos resultados clínicos e na imunogenicidade. Caso o tipo da célula hospedeira para a fabricação do PB apenas seja trocado o produto deverá ser registrados pela via do desenvolvimento individual e deverá ser demonstrado convincentemente que o perfil clínico do produto não será alterado.

Deve ser apresentado um pacote completo com descrição e dados delineando o processo de fabricação, iniciado com o desenvolvimento de vetores de expressão e bancos de células, cultivo/fermentação de células, colheita, reações de purificação e modificação, inserção em containeres a granel ou finais, e armazenamento. Os estudos de desenvolvimento realizados para estabelecer e validar a forma e a formulação da dosagem, e o sistema de fechamento do container (incluindo de integridade para prevenir contaminação microbiana), e instruções de uso, devem ser também documentados.

6 Determinação Da Similaridade

A determinação final da similaridade deve ser fundamentada nos seguintes elementos: análises, ensaios biológicos e dados provenientes de estudos clínicos e de estudos não clínicos. Entretanto, para que um determinado produto seja considerado como um produto biológico passível de registro pela via de comparabilidade, será preciso que a maioria dos dados resulte de uma caracterização analítica e biológica semelhante ao PBC.

É possível que não seja adequado considerar um produto como viável para registro através da via de desenvolvimento por comparabilidade nas situações seguintes:

- i) as técnicas de análise utilizadas não permitem distinguir diferenças pertinentes que podem ter uma incidência sobre a inocuidade e a eficácia do produto;
- ii) o vínculo entre certos atributos de qualidade, como a inocuidade e a eficácia não foi estabelecido e é provável que haja diferenças entre os atributos de qualidade do PB e do PBC.

Nestes casos deve se utilizar a via de desenvolvimento individual para registro do produto, realizando todas as etapas necessárias para comprovação de sua qualidade, eficácia e segurança conforme norma vigente.

7 Organização Dos Dados

Embora as comparações de qualidade sejam empreendidas em diversos pontos em toda a aplicação/o dossiê de qualidade, uma distinção deve ser feita entre requisitos de dados de qualidade usuais e aqueles apresentados como parte dos exercícios de comparabilidade. O ideal é que todos os dados de comparabilidade sejam apresentados em uma seção separada e devidamente identificada no módulo de qualidade.

8 Referências

- Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SEBs). WHO, http://www.biosimilars.ca/docs/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf ; 2009 Oct..
- Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs). Health Canada; 2010 Mar.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

