

Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação

Biopharmaceuticals in Brazil: a review of the regulatory process

Marta Bellodi Privato¹, Luis Lopez Martinez¹, Charles Schmidt¹

Resumo

Introdução: Medicamentos biológicos são produzidos utilizando-se a tecnologia do DNA recombinante. São classificados em hormônios, hemoderivados, fatores de coagulação e anticoagulantes, fatores de crescimento hematopoiético, enzimas, citocinas, medicamentos imunológicos variados, anticorpos monoclonais e terapêuticas de base celular. Esses produtos aparecem como a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica, destacando-se como medicamentos essenciais para o tratamento de doenças graves ou raras. O vencimento de patentes de medicamentos biológicos proporciona a incorporação de biotecnologias por meio do desenvolvimento da produção brasileira de biossimilares, contribuindo para o crescimento do mercado destes produtos no Brasil, com custos reduzidos. A Resolução da Diretoria Colegiada RDC 55/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o principal marco regulatório brasileiro sobre registro de medicamentos biológicos e biossimilares. **Objetivos:** Este trabalho de revisão bibliográfica descreve as etapas da produção de medicamentos biológicos e biossimilares e sua introdução no mercado brasileiro. **Método:** Foi realizada uma busca de informações na literatura científica utilizando-se as seguintes bases de dados: NCBI, Scielo, Google Scholar e ANVISA. **Resultados:** A aprovação dos biossimilares no Brasil possibilitou uma mudança no cenário global no tratamento de doenças crônicas e raras, notadamente em benefício a pacientes oncológicos. Conceitos científico-regulatórios, como o plano de desenvolvimento por comparabilidade, extrapolação de indicações, substituição, intercambialidade e imunogenicidade atualmente devem ser conhecidos por todos os profissionais de saúde para que o uso dos medicamentos biológicos originadores e biossimilares

se estabeleça por meio de práticas adequadas e racionais. **Conclusão:** A regulamentação de produtos biológicos e biossimilares no Brasil, pela ANVISA, é robusta e está muito bem alinhada com as agências reguladoras da Europa (EMA) e dos Estados Unidos (FDA).

Palavras Chave: Biofármacos, Medicamentos biológicos, Biossimilares, Produção de medicamentos, Regulamentação, Brasil

Abstract

Introduction: Biological drugs are produced using recombinant DNA technology. They are classified into hormones, blood products, coagulation factors and anticoagulants, hematopoietic growth factors, enzymes, cytokines, various immunological drugs, monoclonal antibodies and cell-based therapies. These products appear as the major source of innovation in the pharmaceutical industry, standing out as essential medicines for the treatment of serious or rare diseases. The expiration of patents for biological medicines provides the incorporation of biotechnologies through the development of the Brazilian production of biosimilars, contributing to the growth of the market of these products in Brazil, with reduced costs. Resolution RDC 55/2010 Collegiate Board of the National Health Surveillance Agency (ANVISA) is the main Brazilian regulatory framework on registration of biological and biosimilar medicines. **Objectives:** This literature review describes the stages of production of biological and biosimilar medicines, until the introduction in the Brazilian market. **Method:** A search for information was carried out in the scientific literature using the following databases: NCBI, Scielo, Google Scholar and ANVISA. **Results:** The approval of biosimilars in Brazil enabled a change in the global scenario in the treatment of chronic and rare diseases, notably for the benefit of cancer patients. Scientific-regulatory concepts, such as the development plan for comparability, extrapolation of indications, substitution, interchangeability and immunogenicity, must be known by all health professionals so that the use of originating and biosimilar biological drugs is established through appropriate and rational practices. **Conclusion:** The regulation of biologicals and biosimilars in Brazil, by ANVISA, is robust and it is very well aligned

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo – SP - Brasil

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo – SP - Brasil

Endereço para correspondência: Marta Bellodi Privato. Rua Ceará, 449 apto 131 – Higienópolis – 01243-010 – São Paulo – SP - Brasil. E-mail: marta.privato@me.com

with the regulatory agencies in Europe (EMA) and the United States (FDA).

Keywords: *Biopharmaceuticals, Biological medicines, Biosimilars, Products production, Regulation, Brazil*

Introdução

Medicamentos biológicos são produzidos e isolados a partir de sistemas vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos, recorrendo à tecnologia do ácido desoxirribonucléico (DNA) recombinante. Os medicamentos biológicos podem ser classificados, de forma geral, em hormônios (insulina, eritropoietina), hemoderivados, fatores de coagulação e anticoagulantes recombinantes, fatores de crescimento hematopoiético, enzimas, citocinas (interferon, interleucinas), medicamentos imunológicos variados (soros, vacinas recombinantes), anticorpos monoclonais, proteínas recombinantes, e terapêuticas de base celular⁽¹⁻²⁾. Atualmente, esses produtos aparecem como a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica, apontando soluções para inúmeras doenças não sensíveis a terapias tradicionais e se destacando como medicamentos essenciais ao arsenal terapêutico existente para o tratamento de doenças graves ou raras como câncer, diabetes, anemia, artrite reumatoide e esclerose múltipla⁽³⁾.

O vencimento de patentes de medicamentos biológicos vem abrindo uma janela de oportunidade importante para o avanço da aquisição de competências e da incorporação de biotecnologias por meio do desenvolvimento da produção brasileira de biossimilares⁽⁴⁾. A crescente incorporação de medicamentos biológicos e centralização das compras governamentais, contribuiu para o crescimento do mercado destes produtos no Brasil. A importância dos biossimilares se deve no contexto de saúde pública, aos altos custos dos medicamentos biológicos originadores ou inovadores⁽⁵⁾.

Para fomentar a produção destes produtos no país, foram estabelecidas as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), que consistem em parcerias público-privadas para a produção de um medicamento considerado estratégico⁽⁶⁾, fomentada com recursos originados no âmbito do programa BNDES - Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social/PROFARMA. Dentre as várias parcerias estabelecidas até o momento, vale ressaltar o financiamento para instalação das fábricas de duas grandes empresas, Bionovis e Orygen, para produção de medicamentos biossimilares. O crescimento do setor no Brasil segue tendência mundial, mostrando que os medicamentos biológicos representaram 24% das vendas do mercado farmacêutico mundial em 2015, com previsão de chegar a 27% em 2020⁽⁷⁾.

Para a aprovação de um biossimilar é necessário demonstrar, através de estudos de comparabilidade, que as eventuais diferenças existentes em relação ao biofármaco de referência não comprometem a farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia ou segurança⁽⁸⁾.

Analogamente à indústria farmacêutica de genéricos baseada na síntese química, a expiração das patentes dos medicamentos biológicos condiciona o surgimento de um novo segmento na indústria farmacêutica. Seu advento acarreta a transposição de inúmeras barreiras, não somente regulatórias, de propriedade intelectual, bem como de processos e domínio da expertise tecnológica⁽⁹⁾. Esse nível de complexidade impõe às novas empresas que assumam a produção de biossimilares, o mesmo patamar estratégico das empresas originadoras ou detentoras das patentes⁽⁹⁾.

A Resolução da Diretoria Colegiada RDC 55/2010, o principal marco regulatório brasileiro sobre registro de biológicos, estipula que um produto original/inovador/referência é chamado de produto biológico novo; já um produto não novo/similar é denominado produto biológico⁽¹⁰⁾. O mesmo marco estipula duas vias de desenvolvimento: a de comparabilidade, que é o biossimilar e a via individual, que não é biossimilar. Pode-se dizer então, que os “produtos biológicos registrados pela via da comparabilidade correspondem aos biossimilares; enquanto aqueles aprovados pela via individual, são alternativas não biossimilares, pois não passam pelo exercício da comparabilidade⁽¹¹⁾.

A imunogenicidade levanta a questão da intercambialidade entre biossimilares de produtores diferentes, que é uma questão central do marco regulatório desses produtos. Os medicamentos biológicos são frequentemente utilizados em mais do que uma indicação terapêutica⁽¹²⁾. Portanto, é possível a extrapolação dos dados clínicos de eficácia e de segurança a outras indicações do medicamento de referência que não tenham sido especificamente estudadas durante o desenvolvimento clínico do medicamento biossimilar, tendo por base a evidência global obtida sobre a comparabilidade, resultante do exercício de comparabilidade e com uma justificativa científica adequada⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Este trabalho de revisão bibliográfica buscou descrever as etapas da produção de medicamentos biológicos e biossimilares e sua introdução no mercado brasileiro.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo de revisão bibliográfica. A pesquisa foi realizada considerando-se artigos científicos, dissertações de mestrado, teses de doutorado e textos gerais, publicados em Inglês e Português.

As bases eletrônicas de dados utilizadas na revisão da literatura foram as seguintes: NCBI, SCIELO, Google Scholar e ANVISA. Foram consideradas as seguintes palavras chave: Biofármacos, Medicamentos biológicos, Biossimilares, Produção e regulamentação brasileiras.

Resultados

Com base no levantamento realizado, destacamos os pontos mais relevantes no processo de biofármacos no Brasil desde a produção à regulamentação de registro, além dos conceitos gerais de medicamentos biológicos e biossimilares de acordo com as normas brasileiras.

No Brasil, existem duas categorias de medicamentos biológicos: os produtos inovadores, que são denominados produtos biológicos novos e as cópias, que são denominados produtos biossimilares. Produto biológico novo é o medicamento biológico que contém uma molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrada no Brasil e que tenha passado por toda as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso)⁽¹⁵⁾. Um produto biossimilar é aquele que, quando comparado ao originador biológico aprovado (produto biológico novo) é: a) utilizado da mesma maneira e tratamento; b) produzido por meio de um processo com padrões de segurança, pureza e eficácia, e; c) os dados clínicos comprovem sua alta similaridade⁽¹⁶⁾. De acordo com a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA)⁽¹⁷⁾ a biossimilaridade é “uma propriedade de um produto em relação a outro produto, considerado como referência e atestada pelo chamado exercício de comparabilidade”. A terminologia, inclusive no Brasil, pode variar. No entanto, há um consenso em relação ao que seja biossimilaridade: um produto biológico que é similar – não o mesmo – a um produto de referência comercializado no mercado. A European Medicines Agency (EMA) aprovou o marco regulatório em 2007, reconhecendo que eles são “similares, porém não idênticos” aos de referência e requerem estudos comparativos, a fim de demonstrar que não existem diferenças significativas de segurança e eficácia entre o medicamento de referência e o biossimilar⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Diferenças entre medicamentos biológicos, biossimilares, de síntese química e genéricos

Medicamentos biológicos são produzidos a partir de organismos vivos, constituídos por macromoléculas (proteínas) e os medicamentos sintéticos são caracterizados por pequenas moléculas obtidas por reações

de síntese química. Assim, a diferença principal entre um medicamento biológico e um medicamento de síntese está na sua origem⁽²⁰⁻²¹⁾.

Os medicamentos biológicos são suscetíveis a uma variabilidade intrínseca associada a estes organismos que deram origem ao medicamento. Pequenas alterações relacionadas às condições de conservação e armazenamento podem surgir devido à instabilidade dessas macromoléculas⁽²⁰⁻²¹⁾. Por outro lado, os medicamentos de síntese possuem estruturas químicas bem definidas, característica esta associada à sua elevada estabilidade permitindo que os medicamentos de síntese sejam replicados de modo idêntico⁽²²⁾. A composição e elevado tamanho molecular dos medicamentos biológicos pode representar um risco para o organismo humano, uma vez que podem desencadear reações indesejáveis pelo sistema imune. Normalmente, estas reações imunológicas não são desencadeadas pelos medicamentos de síntese, pois estes apresentam dimensões muito pequenas e, portanto, não são reconhecidos pelo sistema imune⁽¹⁴⁾. Em relação à via de administração, os medicamentos biológicos raramente estão disponíveis para administração por via oral, devido ao risco de inativação pela ação das enzimas digestivas. São principalmente administrados via parentérica (injetáveis ou perfusão) e em alguns casos, pela via inalatória⁽²⁰⁻²¹⁾.

Contrariamente aos medicamentos biossimilares, os medicamentos genéricos podem apresentar diferenças em relação ao seu medicamento de síntese de referência, como por exemplo, os excipientes usados na formulação. Estas variações não acontecem da mesma maneira nos medicamentos biossimilares, pois nestes medicamentos, pequenas diferenças estão associadas ao fato destes serem produzidos a partir de organismos vivos. Assim, o conceito de medicamento genérico não se aplica aos biossimilares⁽²³⁻²⁴⁾.

Assim sendo, um medicamento genérico é produzido com a finalidade de ser idêntico a um medicamento de síntese previamente autorizado, que é conhecido como o seu medicamento de referência⁽¹⁷⁾. Desse modo, contém a(s) mesma(s) dose(s) de substância(s) ativa(s) e é desenvolvido com o mesmo objetivo terapêutico do seu medicamento de referência. As diferenças estão associadas ao nome do produto (que difere do medicamento de marca para o genérico), à aparência (em tamanho, cor ou forma) e à embalagem⁽¹⁷⁾.

A principal diferença entre genéricos e biossimilares, reside no tipo de ensaios utilizados para demonstrar a equivalência no caso dos medicamentos genéricos e similaridade no caso dos biossimilares, em relação ao medicamento de referência. As diferenças entre um medicamento biossimilar e um medicamento genérico assemelham-se bastante às diferenças entre um medicamento biológico e um medicamento de origem química⁽²⁵⁾.

Etapas da produção de medicamentos biológicos e biossimilares

Os processos envolvidos em transformar proteínas – que são macromoléculas complexas – em medicamentos eficazes são altamente complexos, uma vez que são produzidos em células vivas e, portanto, muito sensíveis às condições de cultivo⁽²⁶⁾. Portanto, pequenas variações nas etapas podem resultar em alterações do produto, prejudicando assim a eficácia ou segurança do medicamento⁽²⁷⁾.

Atualmente, os sistemas utilizados são aqueles baseados em cultura de células, tanto bacterianas, geneticamente mais simples, como células mais complexas, como leveduras e células de mamíferos⁽⁵⁾. O sistema de expressão bacteriano mais utilizado é baseado na bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*) que possui vantagens de crescimento celular rápido e altos rendimentos. Estes sistemas são geralmente utilizados para a produção de proteínas mais simples, não glicosiladas, incluindo alguns anticorpos monoclonais, hormônios, citocinas e enzimas⁽²⁷⁾. No que diz respeito às proteínas complexas e glicosiladas, as células de mamíferos, como as células CHO (*Chinese Hamster Ovary*), são as mais frequentemente utilizadas⁽²⁸⁾. Devido à similaridade entre as células de mamíferos e as células humanas, principalmente em relação ao padrão de glicosilação, uma ampla variedade de proteínas recombinantes é produzida utilizando-se estas células, de modo que praticamente 90% dos medicamentos biológicos e biossimilares são produzidos em *E. coli* e células CHO⁽²⁹⁾.

A complexidade existente na produção de medicamentos biológicos também se aplica na produção de biossimilares. Um medicamento biossimilar tem uma variabilidade inerente associada ao sistema biológico utilizado e ao processo de produção⁽²⁹⁾. A fim de averiguar esta pequena variação (micro-heterogeneidade), é realizada uma avaliação minuciosa sobre todas as particularidades físicas e funcionais do medicamento biossimilar e do medicamento biológico de referência⁽³⁰⁾. Caso haja alguma alteração mínima, esta deve ser claramente justificada para que, posteriormente, não exerça nenhum efeito no desempenho do medicamento biossimilar^(23-24,30).

O processo básico de produção pode ser dividido esquematicamente em duas etapas: *upstream*, que corresponde à geração da linhagem produtora, expansão do volume e caracterização da linhagem celular produtora (banco celular), escalonamento do processo fermentativo e *downstream*, que corresponde às etapas de centrifugação, filtração, purificação, concentração e formulação final do medicamento biológico/biossimilar⁽⁶⁾. De um modo geral, as etapas de produção são as seguintes^(29,31):

1) A geração da linhagem produtora é realizada

inicialmente com a identificação da sequência genética da proteína desejada. Essa sequência genética é inserida em várias linhagens de células hospedeiras (bactérias, leveduras ou células animais) por meio de vetores específicos (plasmídeos ou vírus).

2) A cultura e caracterização do banco celular é realizada através da seleção da linhagem de células hospedeiras que produz a proteína de maneira mais eficaz. Neste sentido, os vetores, em geral, contêm controles ou restrições como genes para resistência a certos antibióticos, úteis em sistemas bacterianos para selecionar as células que realmente incorporaram o DNA.

3) A colônia de células modificadas é mantida em estoque perene sob baixíssimas temperaturas, constituindo o chamado Banco de Células Mestre (BCM).

4) A partir do BCM são extraídas alíquotas que são cultivadas para a produção e constituem o Banco de Células de Trabalho (BCT). O escalonamento do processo fermentativo consiste em cultivar a linhagem de células hospedeiras em biorreatores de alta capacidade para a produção do biofármaco.

Após a produção, a fase seguinte é a purificação da proteína e trata-se de uma etapa que envolve o isolamento da proteína sem nenhum outro contaminante da célula (como DNA,) e utiliza procedimentos de filtração e centrifugação⁽⁶⁾.

As etapas seguintes à purificação referem-se ao isolamento da proteína a partir do meio de cultura a fim de eliminar possíveis contaminantes (DNA, impurezas diversas e proteínas agregadas). Este processo inclui vários procedimentos de separação, purificação e tratamentos de resíduos entre outros. Na finalização desse processo, a proteína purificada é processada (formulação farmacêutica) como medicamento para comercialização⁽⁶⁾.

Uma análise profunda sobre o medicamento biológico original durante o desenvolvimento de um medicamento biossimilar é necessária com o objetivo de realizar e identificar os Atributos Críticos de Qualidade (ACQ), que caracterizam as propriedades físicas, químicas, microbiológicas e biológicas a fim de garantir a eficácia e a segurança dos biossimilares⁽³²⁾. Neste sentido, a determinação dos intervalos dos ACQs do medicamento biológico de referência, são cruciais para o estabelecimento dos critérios de comparabilidade para o medicamento biossimilar⁽²⁹⁾.

Com a finalidade de produzir um produto semelhante ao medicamento biológico de referência, as culturas celulares e as etapas de produção são definidas e elaboradas, independentemente, pelos fabricantes de biossimilares, uma vez que ambas são consideradas propriedade intelectual^(5,8).

O processo de produção de um medicamento biossimilar (Figuras 1 e 2) pode durar em média oito anos⁽¹⁾ e em se tratando de um medicamento biológico inovador, pode levar, desde a sua descoberta até ao término dos ensaios clínicos, 12 anos para ser introduzido no mercado⁽³³⁾. Essa diferença de tempo se deve a muitos fatores, dentre eles: estudos pré-clínicos *in vivo*, estudos de farmacocinética, farmacodinâmica, imunogenicidade, segurança, eficácia clínica, apre-

sentação e aprovação do biossimilar pelas agências regulatórias⁽³⁴⁾.

Cenário brasileiro de medicamentos biossimilares: a política de desenvolvimento produtivo

Os medicamentos biossimilares destacam-se como medicamentos essenciais ao arsenal terapêutico existente para o tratamento de doenças graves ou raras

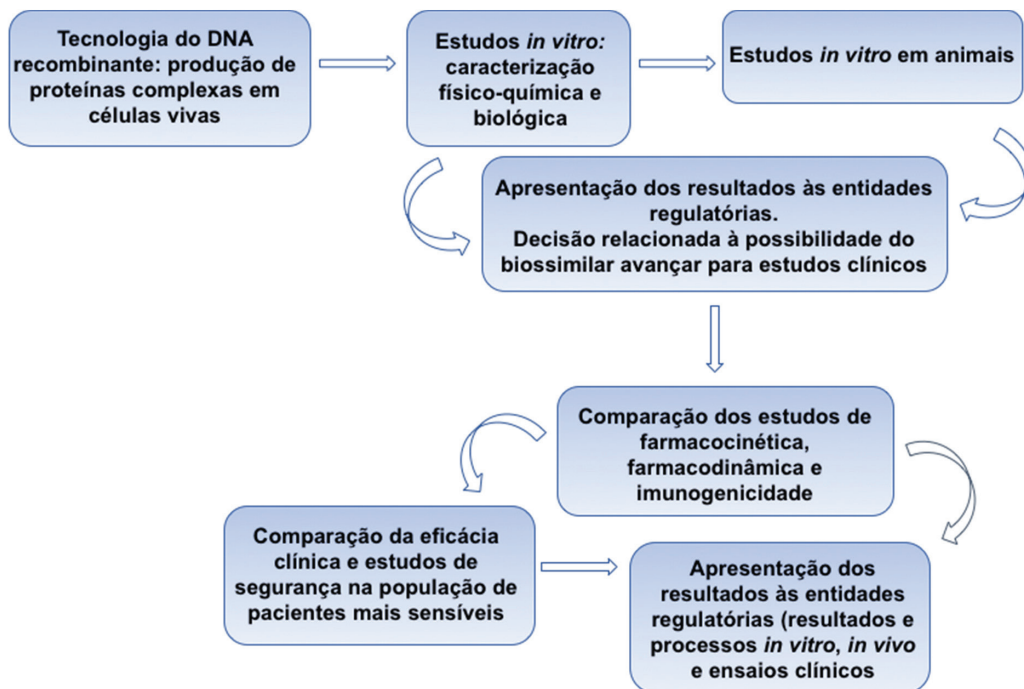


Figura 1 - Processo de desenvolvimento dos medicamentos biossimilares. Fonte: adaptado de Rugo et al, 2016⁽³⁴⁾.

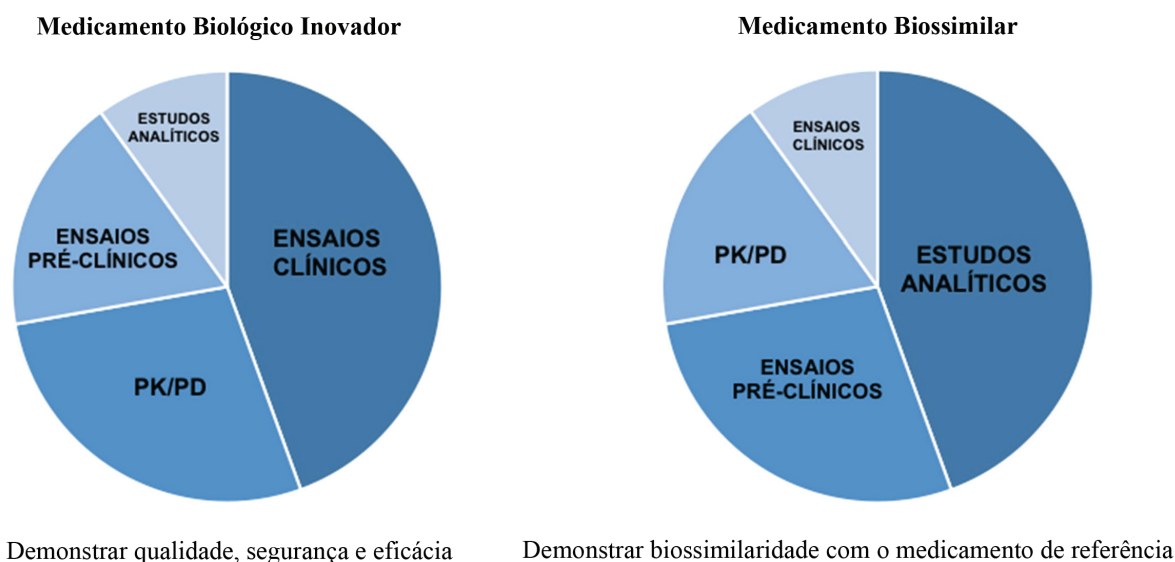


Figura 2 - Medicamento biológico inovador e medicamento biossimilar: comparação entre os critérios de desenvolvimento dos medicamentos biológicos de referência e dos medicamentos biossimilares. PK/PD: Farmacocinética/Farmacodinâmica. Fonte: Adaptado de Madeira, 2016⁽²⁾.

como câncer, diabetes, anemia, artrite reumatoide e esclerose múltipla, apontando soluções para inúmeras doenças não sensíveis a terapias tradicionais⁽¹⁷⁾.

No Brasil, as empresas foram mobilizadas para o seu desenvolvimento e produção, por uma política pública denominada PDP, caracterizada como parcerias público-privadas para a produção de um medicamento biossimilar⁽³⁵⁾.

A PDP é constituída basicamente por três entidades, sendo elas: um laboratório público, uma empresa farmacêutica privada nacional ou estrangeira, com instalações no país, e um produtor nacional de insumos biológicos⁽³⁶⁾. No entanto, quando uma mesma empresa nacional produz tanto medicamentos como insumos farmacêuticos, podem ocorrer variações no modelo⁽³⁶⁾.

As propostas do PDP são elaboradas em conjunto entre a empresa detentora da tecnologia e o laboratório público, sendo apresentadas pelo laboratório público ao setor de insumos do Ministério da Saúde (Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos)⁽⁶⁾. Essencialmente, esta parceria tem por objetivo a obtenção de conhecimento, capacitação profissional e transferência de tecnologia, visando a produção nacional de medicamentos biossimilares considerados estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) com custos reduzidos a fim de atender à necessidade de economia do Ministério da Saúde⁽³⁷⁾.

Estima-se que os benefícios financeiros deste programa sejam altamente relevantes, visto que 50% do orçamento público anual de medicamentos do Ministério da Saúde são consumidos por este grupo de medicamentos⁽³⁸⁾. Assim sendo, a curto e médio prazos, as indústrias farmacêuticas nacionais têm a oportunidade de dominar o *expertise* de produção dos biossimilares e progressivamente, a tecnologia envolvida na produção deve ser transferida ao laboratório público parceiro, substituindo-se assim os insumos farmacêuticos importados por nacionais⁽³⁹⁾.

Normalmente, as PDPs oferecem um acordo de vantagens mútuas, tanto para o governo quanto para o laboratório privado. De parte do governo, estabelece-se um fluxo de desenvolvimento biotecnológico, possibilitando redução de custos e a autossuficiência na produção. No que diz respeito ao laboratório privado, a exclusividade da venda do produto é garantida durante a transferência da tecnologia dentro do prazo pré-estabelecido⁽⁴⁾.

O regulamento do programa de PDP foi revisado (Portaria 2.531/2014) com a redefinição de critérios e as regras para o estabelecimento e monitoramento de PDP⁽⁶⁾. Dentre as principais atualizações destacam-se: a duração da PDP estendida para dez anos; e a obrigatoriedade da transferência do banco de células-mestre do produto original à instituição pública participante

na PDP, para armazenamento e futura utilização na produção do medicamento biossimilar⁽³⁷⁾.

A produção nacional de biossimilares teve uma grande alavanca pelo apoio das concessões de financiamento do BNDES. Subsequentemente, outras ações foram implementadas a fim de incentivar o estabelecimento das PDPs, tais como: o ajuste da regulamentação de registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos; a articulação entre setor público e setor privado na produção e transferência de tecnologia e, a centralização no Ministério da Saúde na compra de medicamentos de alto custo e daqueles considerados estratégicos, garantindo assim a demanda dos medicamentos produzidos no Brasil⁽⁴⁰⁾.

Pela Lei de Licitações n. 12751 (Artigo 73), de 17 de setembro de 2012, tornou-se possível, entre outras medidas, a dispensa de licitação para a compra de medicamentos estratégicos para a saúde (no caso, os biossimilares) pelo SUS dos produtores oficiais (laboratórios públicos credenciados), desde que haja a transferência de tecnologia⁽⁴¹⁾.

A regulamentação de registro para medicamentos biológicos e biossimilares no Brasil

O término do período de proteção de patentes de vários medicamentos biológicos permitiu que diversas empresas desenvolvessem e comercializassem os medicamentos biossimilares. Devido às particularidades do processo de produção, as agências reguladoras mundialmente enfrentam o desafio de estabelecer regras para a determinação do grau de similaridade de um biossimilar com seu produto de referência, a fim de garantir que apresentem o mesmo perfil de qualidade, eficácia e segurança, permitindo sua aprovação e comercialização⁽³¹⁾.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2009, publicou o *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products* (SBPs) utilizado por diversas agências reguladoras como base para elaboração de suas regulamentações⁽⁴²⁾. Para a OMS o exercício de comparabilidade é "a comparação direta de um produto biológico (candidato a biossimilar) com o produto biológico inovador (referência), já aprovado, com o propósito de estabelecer similaridade em qualidade, segurança e eficiência"^(4,17).

No Brasil, A ANVISA definiu, através da publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 55/2010, de 16 de dezembro de 2010, o principal marco regulatório brasileiro sobre registro de biológicos. Esta categoria abrange vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos, (obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal e/ou obtidos por procedimentos biotecnológicos), anticorpos monoclonais e medicamentos contendo micro-organismos vivos, atenuados ou mortos⁽¹⁰⁾.

Em 2010 a RDC 55/2010 substituiu a RDC no 315/2005, uma vez que estava defasada em relação à regulação americana do *Food and Drug Administration* (FDA) e da União Europeia, elaborada pela EMA⁽²⁷⁾. Em relação à nomenclatura utilizada para os biossimilares, a RDC 55/2010 preconiza o biossimilar de “produto biológico” (não novo/similar) e o produto de referência “biológico novo” (original/innovador/referência)^(11,43). Outra atualização a partir da RDC 55/2010 foi que a aprovação de biossimilaridade, passou a considerar duas vias distintas a partir de dossiês reduzidos: uma denominada “comparabilidade” e outra, “desenvolvimento individual”⁽¹¹⁾.

Neste aspecto, a via da comparabilidade demonstra não somente que o medicamento submetido tem como ponto de partida um produto conhecido, mas que são similares. A via de desenvolvimento individual, é aplicada quando um produto conhecido for obtido a partir de um processo de biotecnologia novo. Neste último caso, exigem-se a apresentação de dados referentes a questões de qualidade, não comparativos; estudos não-clínicos e clínicos reduzidos a depender dos conhecimentos de propriedades farmacológicas, segurança e eficácia do medicamento de referência; obrigatoriedade de ao menos um estudo comparativo na fase III (equivalência ou não-inferioridade) com o referência e interdição de extrapolação de indicações⁽¹¹⁾.

O exercício de comparabilidade para os medicamentos biossimilares é realizado basicamente em três etapas, conforme descritas abaixo⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾:

Etapa 1. Comparabilidade de qualidade (físico-química e biológica)

A comparabilidade de qualidade, realizada entre o medicamento biológico de referência com o biossimilar, é estabelecida a partir de uma comparação entre as características físico-químicas e biológicas, pureza, estrutura molecular, funcionalidade e análise farmacológica da molécula.

Etapa 2. Comparabilidade não-clínica (ensaios pré-clínicos)

A realização de ensaios pré-clínicos é realizada em uma primeira fase (ensaios *in vitro*) e, numa segunda fase (ensaios *in vivo*). Na presença ou suspeita de não similaridade são realizados estudos *in vivo*, em modelos animais adequados, de toxicidade, farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD), associados a testes de tolerância local. Com o intuito de estabelecer a comparabilidade do medicamento biossimilar com o medicamento biológico de referência, os parâmetros de PK/PD, assim como o nível de similaridade pré-definido, precisam ser cientificamente justificados.

Etapa 3. Comparabilidade clínica (ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados)

O teste final de biossimilaridade será sempre considerado com a realização de estudos clínicos⁽¹⁰⁾. Considerando-se que haja proximidade dos perfis e similaridade demonstrada através de estudos de qualidade e pré-clínicos entre o medicamento biossimilar e o de referência, assim como a experiência clínica adquirida, a eficácia estabelecida e o perfil de segurança do medicamento de referência, fazem com que os ensaios clínicos de medicamentos biossimilares não sejam tão exigentes como os dos medicamentos biológicos inovadores (ou referência). Desse modo, os requerimentos para sua aprovação são reduzidos⁽⁴⁾.

A comparabilidade clínica geralmente inicia-se com estudos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos, podendo ser seguidos por ensaios para comparação da eficácia clínica e de segurança, quando se avalia a gravidade e frequência dos diferentes efeitos adversos) em uma ou mais indicações⁽³⁰⁾. O perfil de imunogênico do biossimilar e do medicamento biológico de referência também é considerado na comparação clínica⁽⁴⁶⁾. Com relação à prova positiva de comparabilidade não-clínica e clínica entre um medicamento biossimilar de referência e um medicamento biossimilar, é demonstrada quando qualquer diferença ao nível da qualidade, não afeta a segurança e a eficácia do medicamento biossimilar⁽²⁵⁾.

Extrapolação de indicações e farmacovigilância

Apesar de todo rigoroso processo descrito acima, além da comprovação de biossimilaridade, existem ainda algumas questões controversas, tais como a extrapolação de indicações, a intercambiabilidade e a nomenclatura da nova medicação⁽⁴⁾.

Extrapolação é a aprovação de um biossimilar para uso em todas as indicações mantidas pelo medicamento biológico de referência que não seja a indicação original para a qual o biossimilar foi inicialmente desenvolvido e aprovado⁽⁵⁾. Portanto, o estudo de bioequivalência dos medicamentos para demonstrar comparabilidade e um relatório clínico completo deve ser submetido à ANVISA⁽⁴⁷⁾.

Argumentos que sustentam a extrapolação incluem a semelhança biológica entre doenças, drogas que compartilham o mesmo alvo terapêutico (por exemplo, mAbs), testes em populações suscetíveis e indicações do medicamento de referência⁽⁵⁾. Por outro lado, diferenças na imunogenicidade, ativação de vias biológicas diferentes daquelas associadas ao medicamento de referência e prováveis efeitos adversos das terapias combinadas são alguns dos argumentos contra a extrapolação automática⁽⁴⁾.

Com um cenário com diferentes alvos ou isotipos de receptores envolvidos nos mecanismos de ação de um biossimilar em múltiplas indicações, torna-se a extrapolação mais difícil, necessitando de dados clínicos e pré-clínicos de alta qualidade. Com o intuito de viabilizar esse complexo processo está sendo construído um consenso sobre como extrapolar as indicações sem comprometer a segurança ou a eficácia desses medicamentos⁽⁴⁸⁾. No entanto, é de suma importância que a confiabilidade dos biossimilares não seja comprometida pela urgência de fornecer acesso aos tratamentos⁽⁴⁸⁾.

Com base nessas premissas, no Brasil, a decisão de permitir a extrapolação de indicações para um dado biossimilar é tomada por uma equipe de consultores especialistas consultivos da ANVISA⁽²⁷⁾.

Seguindo este consenso, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) acredita que a extrapolação para cada indicação proposta deve ser idealmente apoiada por evidências científicas de um ensaio clínico randomizado de fase III, sendo que as decisões sobre a extrapolação devem ser tomadas caso a caso, porque as evidências científicas atuais não são suficientes para apoiar automaticamente a extrapolação entre o medicamento de referência e seu (s) biossimilar (es)⁽⁴⁴⁾.

De acordo com a Nota de Esclarecimento 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA, revisada e publicada originalmente em junho de 2017⁽⁴⁹⁾, a ANVISA não considera a intercambialidade uma questão regulatória, mas uma atribuição de médicos e Ministério da Saúde. De acordo com essa orientação, deve-se levar em consideração as especificidades de cada caso, evitando-se trocas sucessivas, a fim de comprometer a farmacovigilância e rastreabilidade desses medicamentos⁽⁴⁹⁾. Essa conduta está em harmonia com o que preconizam outras importantes agências regulatórias internacionais como a EMA e o FDA⁽⁴⁴⁾.

A questão mais crucial dos dados clínicos é provar a eficácia e segurança comparáveis, sendo que em ambos os casos, as reações adversas mais raras são avaliadas pelos dados de pós-comercialização de farmacovigilância⁽⁴⁴⁾. Conforme consta na RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano⁽⁵⁰⁾ ainda indica que as notificações de eventos adversos graves, ocorridas em território nacional durante a realização de estudos clínicos pós-comercialização (Estudos de Fase IV), devem ser encaminhadas pelo sistema eletrônico de notificação, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)⁽⁵¹⁾.

O processo de farmacovigilância pode ser bastante afetado devido a não definição da nomenclatura dos produtos biossimilares. Por esse motivo, o FDA publicou uma diretriz exigindo que haja um sufixo

com quatro letras após a nomenclatura internacional (INN – *International Nonproprietary Names*)⁽⁵²⁾, sendo que essas letras não podem remeter ao nome do fabricante e não podem ter significado, sendo escolhida pela agência regulatória dentre uma lista de opções fornecidas pelo fabricante⁽⁵³⁾. No Brasil, assim como na Europa, os medicamentos biossimilares têm o mesmo INN de seus medicamentos originadores/comparadores visando a intercambialidade e conseqüentemente, a substituição automática, embora, até o presente momento, as agências regulatórias não vislumbrem a necessidade de distinguir os medicamentos biossimilares em duas categorias, como será o caso dos Estados Unidos da América⁽⁵⁴⁾.

Ainda dentro de um consenso internacional, tanto a OMS quanto o FDA recomendam que seja adicionado um qualificador biológico (QB) ao nome genérico do produto de referência, possibilitando a distinção entre o medicamento referência e o medicamento biossimilar. Essa nomenclatura propõe-se a facilitar a farmacovigilância e rastreabilidade^(53,55).

Dessa forma, para uma adequada prática da farmacovigilância, a partir da chegada dos biossimilares, deve-se atentar para que os relatos constem também, além da nomenclatura internacional, o nome comercial do biológico, nome do fabricante e lote^(54,56).

A Tabela 1 apresenta um comparativo geral entre as vias pela RDC 55/2010 e aquelas recomendadas no documento da OMS.

As solicitações de registro de produtos biológicos na ANVISA são referenciadas por códigos, conforme descrito na Tabela 2.

Para o registro de produtos biológicos novos é necessária a submissão de dossiê completo, enquanto que para os produtos biológicos (biossimilares; não novos) podem ser encaminhados segundo a via de desenvolvimento escolhida pela empresa para comprovação (comparativa ou completa) dos atributos de qualidade, segurança e eficácia do produto⁽⁵⁷⁾. A Figura 3 resume as vias para registro de produtos biológicos no Brasil.

Discussão

Os medicamentos biológicos e biossimilares constituem uma das realidades mais inovadoras no campo da terapêutica⁽²⁷⁾. No que concerne ao tratamento do câncer, notadamente os anticorpos monoclonais, tais como: rituximabe, bevacizumabe e trastuzumabe, têm apresentado resultados muito vantajosos para o paciente, seja pela possibilidade de extrapolação de resultados dos estudos do medicamento biológico de referência, seja pela ausência de obrigatoriedade de realização de determinados estudos, que se tornam dispensáveis assim que comprovada a similaridade

Tabela 1

Comparação das recomendações da Organização Mundial da Saúde e as exigências brasileiras, nas duas vias de aprovação para medicamentos biossimilares.

Quesitos	OMS	BRASIL	
		Individual	Vias de Aprovação Comparabilidade
Química, produção e controle da documentação	Somente dados comparativos	De acordo com os padrões de desenvolvimento	Somente dados comparativos
Estudos pré-clínicos	Somente dados comparativos com o produto de referência	Dados comparativos, com algumas exceções	Dados comparativos com o produto de referência
Estudos clínicos de fase I	Dados comparativos de farmacocinética	Não há exigência de ser comparativo	Dados comparativos de farmacocinética
Estudos clínicos de fase III	Dados comparativos de eficácia e segurança, testes em uma doença considerada modelo de sensibilidade para fins comparativos	Dados comparativos, com algumas exceções	Dados comparativos de eficácia e segurança, similar às orientações da OMS
Extrapolação de indicações	Sim	Não	Sim
Intercambialidade	Sugere avaliação de dados para intercambialidade	Não	Não se manifesta
Nomenclatura de biossimilares	Sugere Denominação Comum Internacional seguido de quatro letras aleatórias	Não definido	Não definido
Farmacovigilância	Robusto, similar ao produto de referência	De acordo com os padrões de desenvolvimento	Robusto, similar ao produto de referência

OMS: Organização Mundial da Saúde. **Fonte:** Adaptado de Scheinberg et al, 2008⁽⁴⁾.

Tabela 2

Códigos de Assunto para petição de solicitações de registro de produtos biológicos na ANVISA.

Código	Descrição do Assunto
1529	Produto Biológico – Registro de Produto
1528	Produto Biológico – Registro de Produto Novo
10370	Produto Biológico – Registro de Produto pela via de Desenvolvimento Individual
10369	Produto Biológico – Registro de Produto pela via de Desenvolvimento por Comparabilidade
10566	Produto Biológico – Registro de Produto (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10568	Produto Biológico – Registro de Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento Individual (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10567	Produto Biológico – Registro de Produto Novo (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
10569	Produto Biológico – Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)

Fonte: Adaptado de Braga, 2016⁽⁵⁷⁾.

com o medicamento de referência⁽⁵⁸⁾. Além disso, a introdução de anticorpos monoclonais melhorou significativamente a sobrevida global de pacientes com câncer. O maior número de indicações para anticorpos monoclonais refere-se ao linfoma não-Hodgkin - LNH (linfoma folicular e linfoma difuso de grandes células B)⁽⁵⁹⁾.

Ao contrário dos medicamentos de síntese, a produção dos medicamentos biológicos apresenta inúmeras variáveis biológicas, inerentes à diversidade associada aos organismos vivos. Por este motivo, o processo de introdução no mercado dos medicamentos biossimilares não pode ser comparado ao dos medicamentos genéricos, que se baseia apenas na similaridade de que estes medicamentos apresentam relativamente ao medicamento de referência⁽⁶⁰⁾.

A expiração das patentes dos principais medicamentos biológicos fez com que, à semelhança da indústria de genéricos de síntese química, possibilitasse a emergência de produtores de biossimilares⁽⁴⁾.

A grande maioria dos países estabeleceu programas para o desenvolvimento de biossimilares, dentre eles o Brasil. Baseando-se na demanda, pelo SUS, dos principais medicamentos biológicos, o governo estabeleceu a prioridade sobre vários medicamentos biológicos, a serem produzidos como biossimilares,

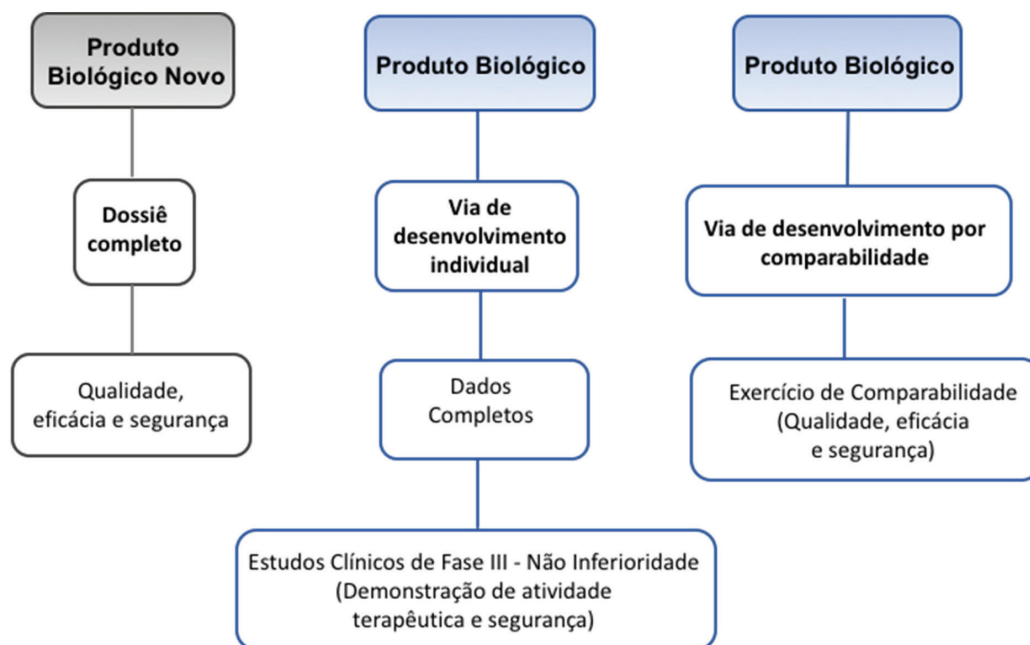


Figura 3 - Vias regulatórias para aprovação de produtos biológicos. A ANVISA, de acordo com os requisitos estabelecidos na RDC 55/2010, denomina o biossimilar de “produto biológico” (não novo/similar) e o produto de referência “biológico novo” (original/inovador/referência). Os produtos biológicos (não-novos) podem ser aprovados por uma via sem o exercício de comparabilidade, chamada via individual, mediante a apresentação de um dossiê reduzido. Os produtos biológicos registrados pela via de comparabilidade correspondem aos biossimilares, enquanto que aqueles aprovados pela via individual são alternativas não-biossimilares, pois não passaram pelo exercício da comparabilidade. **Fonte:** Adaptado de Brasil, 2020⁽¹¹⁾, Braga, 2016⁽⁵⁷⁾.

mediante parcerias público privadas conhecidas como PDPs. Esta parceria, envolve a participação de laboratórios públicos e privados e transferidores de tecnologia. Apesar de todas as dificuldades inerentes à sua implementação, o programa é uma oportunidade única de estabelecer, num primeiro momento, o desenvolvimento da indústria farmacêutica de biotecnologia da saúde no país, e posteriormente com o domínio da expertise, inovar criando medicamentos biológicos inovadores⁽¹⁴⁾. A partir de 2014, houve um aumento da participação dos produtos biossimilares na lista de produtos estratégicos do SUS, contribuindo com uma participação de mais de 50% nos medicamentos para saúde em relação aos medicamentos sintéticos. A implementação das PDPs permite uma avaliação positiva da lista de produtos estratégicos, pois considera não só a redução da vulnerabilidade do SUS, mas também o potencial de compra pública⁽⁴⁰⁾. Uma variedade considerável de medicamentos biossimilares foi aprovada pela ANVISA em diferentes classes terapêuticas, tais como: antidiabéticos, anti-inflamatórios, antineoplásicos, hematológicos e hormônios de crescimento (Tabela 3).

Vários fatores, tais como: informações sobre medicamentos biológicos e biossimilares para pacientes, médicos, governos e ministérios da saúde; o registro de possíveis eventos adversos em sistemas de far-

Tabela 3		
Principais medicamentos biossimilares aprovados no Brasil, a partir do desenvolvimento de parcerias público-privadas.		
Classe Terapêutica	Princípio ativo	Data de aprovação ANVISA
Antidiabético	Insulina humana	17/07/2017
	Adalimumabe	24/02/2014
Anti-inflamatório	Etanercepte	03/04/2017
	Infliximabe	27/04/2015
Antineoplásico	Aflibercepte	10/06/2019
	Bevacizumabe	11/02/2019
	Nivolumabe	04/04/2016
	Panitumumabe	20/04/2015
	Rituximabe	01/04/2019
Hematológico	Trastuzumabe	06/01/2014
	Alfaepoetina	22/10/2018
	Fator IX	05/08/2019
Hormônio de crescimento	Filgrastim	20/10/2015
	Somatropina	22/10/2018

Fonte: Adaptado de Brasil, 2020⁽⁶¹⁾

macovigilância a fim de monitorar a segurança dos pacientes; e uma constante revisão e atualização dos processos regulatórios e científicos, são imprescindíveis para garantir o acesso a medicamentos biológicos e biossimilares de alta qualidade⁽²⁾.

O alto custo dos tratamentos oncológicos resulta em dificuldades cada vez maiores para o acesso aos tratamentos mais adequados, não somente nos países em desenvolvimento⁽⁶²⁾ mas também nos países com maior capacidade financeira⁽⁶²⁾. Desta forma, considerando que os biológicos oncológicos cujas patentes estarão expiradas até 2020 correspondem a gastos globais anuais maiores que 20 bilhões de dólares, estima-se que, para vários desses produtos, os biossimilares poderão ser líderes de mercado, além de serem uma alternativa viável para aumentar o acesso, com economias estimadas em cerca de 54 bilhões de dólares entre 2017 e 2026⁽⁶³⁾.

Além das regulamentações para aprovação e monitoramento, o Ministério da Saúde desenvolveu um plano para melhorar o acesso aos produtos, em que a nacionalização da produção de um medicamento biológico poderá trazer economia ao país, possibilitando sua aquisição a um preço reduzido. Mais importante ainda será o impacto sobre a cadeia produtiva, envolvendo fornecedores de insumos, matérias-primas, equipamentos, geração de empregos, qualificação de mão de obra local para garantir a qualidade na produção do medicamento, bem como investimentos em infraestrutura⁽⁴⁾.

As características inerentes dos medicamentos biológicos não permitem que a experiência adquirida com os medicamentos genéricos seja utilizada na disponibilização dos biossimilares. Diversas questões surgiram ao longo do tempo, e ainda não estão claramente resolvidas. Enquanto se espera que a comercialização dos biossimilares reduza os custos usualmente altos dos tratamentos com produtos biológicos, esta deve ser feita de maneira que não haja impacto negativo para o paciente, em termos de segurança e eficácia. Ao mesmo tempo, as agências reguladoras estão se adaptando à medida que novos dados ficam disponíveis, e o Brasil também vem atualizando suas regulamentações, não sendo muito diferente das internacionalmente implantadas^(36,64).

O estudo, desenvolvimento e produção de um medicamento biossimilar tem por base o princípio de que este será aplicado no mesmo tipo de tratamento, para as mesmas doenças, na mesma dosagem e na mesma via de administração que o medicamento biológico de referência. A aprovação para introdução de um medicamento desta classe no mercado nem sempre necessita contemplar a totalidade das aplicações do medicamento biológico de referência, isto é, pode apenas incluir um conjunto selecionado de aplicações de acordo com a finalidade pretendida para o medicamento.

Um medicamento biossimilar apenas é introduzido no mercado após comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, comparativamente ao medicamento biológico de referência. No entanto, existe a possibilidade de extrapolar as indicações terapêuticas do medicamento biológico de referência para o medicamento biossimilar, desde que seja comprovado que o mecanismo de ação é idêntico, assim como o perfil de segurança e eficácia⁽⁶⁵⁾.

A aprovação dos biossimilares no Brasil possibilitou uma mudança no cenário global, notadamente no que diz respeito à dependência externa destes medicamentos anteriormente à aprovação, pelos altos custos devido às exclusividades de mercados estabelecidas durante a vigência das patentes⁽⁶⁶⁾. Pelo lado científico, os biossimilares são responsáveis por possibilitar a discussão de vários conceitos regulatórios, antes restritos a pesquisadores e a especialistas das agências governamentais. Conceitos científico-regulatórios, como o plano de desenvolvimento por comparabilidade, extrapolação de indicações, substituição, intercambialidade e imunogenicidade atualmente devem ser conhecidos por todos os profissionais de saúde para que o uso dos medicamentos biológicos originadores e biossimilares se estabeleça por meio de práticas adequadas e racionais⁽⁵⁶⁾.

É importante ressaltar que a alta complexidade dos medicamentos biotecnológicos, sobretudo dos aprovados para o uso em oncologia, reforça ainda mais esses aspectos regulatórios. Isso se dá pelo mesmo motivo que se discute a intercambialidade de biossimilares. Uma vez que, na prática, é impossível que seja produzido um produto biológico idêntico a outro, de modo que qualquer mudança mínima de processo pode ser responsável por diferenças estruturais e de conformação que podem significar uma diferença na imunogenicidade, por exemplo. Considerando-se os anticorpos monoclonais, não existem evidências robustas de que a intercambiabilidade entre medicamentos biológicos e seus biossimilares poderá acarretar problemas clínicos relevantes, prejudicando assim, a implementação desta prática rotineiramente⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Na próxima década esperamos que uma grande quantidade de medicamentos biossimilares se tornem disponíveis em todo o mundo. Tais medicamentos representarão uma alternativa para os pacientes, normalmente a um custo mais baixo, e ampliarão as opções para médicos, pacientes e sistemas de saúde em geral, notadamente o SUS.

Conclusão

A aprovação e comercialização de anticorpos biossimilares no Brasil devem ser consideradas como marcos importantes na questão do acesso a tratamen-

tos de alto custo, uma vez que ocorre a transição de um cenário comercial de exclusividade dos medicamentos originadores, para outro cenário onde estarão disponíveis produtos equivalentes terapêuticos, promovendo a competição, com a esperada redução dos custos.

A regulamentação de biológicos e biossimilares no Brasil pela ANVISA é robusta e está muito bem alinhada às agências regulatórias na Europa e nos Estados Unidos. Para ser registrado pela ANVISA, EMA ou FDA, um medicamento biossimilar deve obrigatoriamente possuir qualidade, segurança e eficácia comparáveis às do medicamento biológico originador.

A intercambiabilidade de biossimilares é essencial para que o Ministério da Saúde possa ter mais opções de fornecedores do mesmo biofármaco, promovendo o acesso de mais pacientes a tratamentos de alto custo, notadamente os oncológicos. Neste quesito, a ANVISA preconiza que a intercambiabilidade é uma atribuição de médicos e do Ministério da Saúde, não sendo, portanto, uma questão regulatória. No entanto, os registros de farmacovigilância e de rastreabilidade podem ser comprometidos se trocas sucessivas não forem adequadamente monitoradas. Adicionalmente, pelo fato da possibilidade de ocorrência, com o tempo, da variação de atributos de qualidade do produto, o processo de farmacovigilância para os biossimilares é o mesmo exigido para os medicamentos biológicos originadores. Em relação às agências regulatórias internacionais, FDA e EMA, essas se posicionam de modo similar à ANVISA, orientando-se de acordo com as normas vigentes de farmacovigilância locais, ou seja, a intercambiabilidade e extrapolação de indicações consideram cada caso clínico individualizado, ciência dos profissionais de saúde e rastreamento adequado dos registros de farmacovigilância.

Referências bibliográficas

1. Sekhon BS. Biopharmaceuticals: an overview. *Thai J Pharm Sci*. 2010; 34:1-19.
2. Madeira AFVC. Medicamentos biossimilares - panorama atual e desafios futuros. universidade lusófona de humanidades e tecnologias. Tese (Mestrado). Lisboa: Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde; 2016.
3. Kaida-Yip F, Deshpande K, Saran T, Vyas. D Biosimilars: Review of current applications, obstacles, and their future in medicine. *World J Clin Cases*. 2018; 6(8): 161-6.
4. Scheinberg MA, Felix PA, Kos IA, Andrade MA, Azevedo VF. Parceria para o desenvolvimento produtivo com produtos biossimilares: perspectivas de acesso a produtos biológicos no mercado brasileiro. *Einstein (São Paulo)*. 2018; 16(3):1-6.
5. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol*. 2008; 19(3):411-9.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. [Internet]. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2019. [citado 2020 Fev 17]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/581-sctie-raiz/decis/l2-decis/12090-parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>
7. Investe SP - Agência Paulista de Promoção de Investimentos e Competitividade. Empresas. Projetos da Orygen e Bionovis recebem recursos do BNDES. Valor Econômico. [Internet]. 04 Fev 2016. [citado 2020 Fev 17]. Disponível em: <https://valor.globo.com/empresas/noticia/2016/02/04/projetos-da-orygen-e-bionovis-recebem-recursos-do-bndes.ghtml>
8. Jozala AF, Galdes DC, Tundisi LL, Feitosa VA, Breyer CA, Cardoso SL, et al. Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. *Braz J Microbiol*. 2016; 47(Suppl 1):51-63.
9. Tanaka RL, Amorim MCS. O mercado e as possibilidades da indústria de biofármacos no Brasil. *Rev Fac Ciênc Méd. Sorocaba*. 2014; 16(2):86-92.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. [Internet]. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2010. [citado 2020 Fev 17]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Estabelece os requisitos mínimos para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos no país, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. [Internet]. Brasília (DF); 2010. [citado 2020 Fev 17]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618
12. Karalis VD. From bioequivalence to biosimilarity: the rise of a novel regulatory framework. *Drug Res(Stuttg)*. 2016; 66(1):1-6.
13. Garcia R. Intercambiabilidade entre medicamentos biológicos. *J Bras Econ Saúde*. 2016; 8(1):61-4.
14. Gomes EBP, Rosseto R, Pinheiro L, Hasenclever L, Paranhos J. Desenvolvimento de biossimilares no Brasil. *Fronteiras J Soc Technol Environ Sci*. 2016 5:31-42.
15. Muller GG. Avaliação técnico-regulatória dos requisitos de qualidade para registro de medicamentos biológicos e biossimilares humanos: perspectivas e desafios no Brasil. Tese (Mestrado). São Paulo: Universidade de São Paulo; 2019.
16. Christl LA. FDA's overview of the regulatory guidance for the development and approval of biosimilar products in the US [Internet]. [citado 2020 Fev 17]. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/FDA%E2%80%99s-Overview-of-the-Regulatory-Guidance-for-the-Development-and-Approval-of-Biosimilar-Products-in-the-US.pdf>
17. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA). Entendendo os medicamentos biológicos. [Internet]. São Paulo: INTERFARMA; 2012. [citado 2020 Fev 17]. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>
18. Ellery T, Hansen N. Pharmaceutical lifecycle management: making the most of each and every brand. New Jersey: John Wiley & Sons, Hoboken; 2012. 412p.
19. Friedman Y. Building biotechnology. Washington DC: Logos Press; 2014. 367p.
20. Bui LA, Hurst S, Finch GL, Ingra B, Jacobs IA, Kirchoff CF, et al. Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discov Today*. 2015; 20(1):3-15.
21. Olech E. Biosimilars: rationale and current regulatory landscape. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(5):S1-S10.
22. Pagani E. Por que os biossimilares são tão mais complexos do que os genéricos? *Einstein (São Paulo)*. 2019; 17(1):eED4836.
23. Rak Tkaczuk KH, Jacobs IA. Biosimilars in oncology: from development to clinical practice. *Semin Oncol*. 2014; 41:S3-S12.

24. Buske C, Ogura M, Kwon HC, Yoon SW. An introduction to biosimilar cancer therapeutics: definitions, rationale for development and regulatory requirements. *Future Oncol*. 2017; 13(15s):5-16.
25. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). [Internet]. London: EMA; 2012. [citado 2020 Feb 17]. Disponível em: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/WC500020062.pdf>
26. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part I: what are they and where do they come from? *Can Pharm J*. 2010; 143(3):134-9.
27. Salerno MS, Matsumoto C, Ferraz I. Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. Brasília(DF): IPEA; 2018. 78p. (Textos para discussão. 2398)
28. Hossler P, Khattak SF, Li Z. J. Optimal and consistent protein glycosylation in mammalian cell culture. *Glycobiology*. [Internet]. 2009; 19(9):936-49.
29. Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(suppl. 4):iv14-iv29.
30. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012; 120(26):5111-7.
31. Azevedo VF, Sandorff E, Siemak B, Halbert RJ. Potential regulatory and commercial environment for biosimilars in Latin America. *Value Health Reg*. 2012; 1(2):228-34.
32. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*. 2011; 29(4):310-2.
33. Tsuruta L, Santosa M, Moro A. Biosimilars advancements: moving on the future. *Biotechnol Prog*. 2015; 31(5):1139-49.
34. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, Rosenberg JA, Jacobs I. A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treat Rev*. 2016; 46:73-9.
35. Sundfeld CA, Souza RP. Parcerias para o desenvolvimento produtivo em medicamentos e a lei de licitações. *RDA - Rev Direito Admin*. 2013; 264:91-133.
36. Rezende KS. As parcerias para o desenvolvimento produtivo e estímulo à inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas. Tese (Mestrado). Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. [citado 2020 Feb 17]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html
38. Brasil. Ministério da Saúde. Balanço das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo. [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015. [citado 2020 Feb 17]. Disponível em: <http://portal.arquivos.sau.gov.br/images/pdf/2015/julho/14/13-07-2015-BALAN--O-PDP-FINAL-FINAL.pdf>
39. Gomes EBP. Clusters e biotecnologia para a superação da imitação: estudo de caso da indústria farmacêutica brasileira. Tese (Doutorado). Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2014.
40. Varrichio PC. As Parcerias para o desenvolvimento produtivo da saúde. In: Rauen AT. Políticas de inovação pelo lado da demanda no Brasil. Brasília (DF): IPEA; 2017. p. 179-234.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Lei de Licitações n. 12751 (Artigo 73), de 17 de setembro de 2012. Dispensa de licitação para a compra de medicamentos estratégicos para a saúde. [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012. [citado 2020 Feb 17]. Disponível em: <http://www.sau.gov.br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos>
42. World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). [Internet]. Geneva: WHO; 2009. [citado 2020 Feb 17]. Disponível em: https://nmra.gov.lk/images/PDF/guideline/guidelines_upload_2019_07_30/who_guideline_01.pdf
43. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Biológicos: mais tecnologia a um custo menor. [Internet]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2015. [citado 2020 Feb 17]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/1052-biologicos-mais-tecnologia-aumcusto-menor>
44. Fernandes GS, Sternberg C, Lopes G, Chammass R, Gifoni MAC, Gil RA, et al. The use of biosimilar medicines in oncology – position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). *Braz J Med Biol Res*. 2018; 51(3):e7214.
45. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Notícias: A chegada dos biossimilares à oncologia brasileira. São Paulo: SBOC; 2018.
46. Schellekens H. The immunogenicity of therapeutic proteins. *Discov Med*. 2010; 9(49):560-4.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia para realização do exercício de comparabilidade para registro de produtos biológicos. Internet]. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2011. [citado 2020 Feb 17]. 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=2873340&_101_type=document
48. Gifoni MAC, Fernandes GS, Chammass R. Biosimilar drugs: what would be a reasonable extrapolation? *J Glob Oncol*. 2018; 4:1-5.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota de esclarecimento003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA-REVISADA. Intercambialidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador. [Internet]. Brasília (DF); 2018. [citado 2020 Feb 17]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017++Medicamentos+Bio%3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efd21790c>
50. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. [Internet]. Brasília(DF):Ministério da Saúde; 2009. [citado 2020 Feb 17]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_04_2009_.pdf/2a9ef165-c3aa-4b0c-b3a5-0ac1f4baad41
51. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia para Elaboração de Relatórios de Estudos Clínicos para fins de Registro e/ou Alterações Pós-registro de Produtos Biológicos [Internet]. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2011. [citado 2020 Feb 17]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/3062236/Relat%C3%B3rio+Estudos+C1%C3%ADnicos+Produtos+Bio%3%B3gicos/7b43fc7e-0251-4671-a340-5c4bb22a193f>
52. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Nonproprietary

- Naming of Biological Products - Guidance for industry. [Internet]. Silver Spring; 2017. [citado 2020 Fev 17]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/93218/download>
53. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Nonproprietary naming of biological products: guidance for industry. [Internet]. Silver Spring, MA: FDA; 2015. [citado 2020 Fev 17]. Disponível em: <https://www.biologicsblog.com/content/uploads/2016/09/ucm459987.pdf>
54. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs*. 2017; 31(2):83-91.
55. Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, Gladman DD, Ho V, Meibohm B, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals*. 2014; 42(4):177-83.
56. Pimentel FF. Biossimilares em oncologia. In: Santos M, Corrêa TS, Faria LDBB, Siqueira GSM, Reis PED, Pinheiro RN. Diretrizes oncológicas 2. São Paulo: Doctorpress; 2019. p.607-18.
57. Braga TGP. Análise do impacto de estudos clínicos no registro de produtos biológicos no Brasil. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso). Brasília (DF): Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde; 2016.
58. Vidal TJ, Figueiredo TA, Pepe VLE. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. *Cad Saúde Pública*. 2018; 34(12):e00010918.
59. Jacobs I, Petersel D, Shalinkne LG, Ng CK, Kirchoff C, Finch G, et al. Monoclonal antibody and fusion protein biosimilars across therapeutic areas: a systematic review of published evidence. *BioDrugs*. 2016; 30(6):489-523.
60. Eleryan MG, Akhiyat S, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Biosimilars: potential implications for clinicians. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9:135-42.
61. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). [Internet]. [citado 2020 Abr 17]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
62. Cherny NI, Sullivan R, Torode J, Saar M, Eniu A. ESMO International Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in countries outside of Europe. *Ann Oncol*. 2017; 28(11):2633-47.
63. Lyman GH, Zon R, Harvey RD, Schilsky RL. Rationale, opportunities, and reality of biosimilar medications. *N Engl J Med*. 2018; 378(21):2036-44.
64. Guimarães R. Política industrial na saúde: a política de desenvolvimento produtivo. In: Simpósio Nacional de Saúde. 2015; Brasília(DF): Câmara dos Deputados; 2015.
65. Silva CF, Silva MV, Osorio-de-Castro CGS. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2016; 39(3):149-56.
66. Debiasi M, Pimentel FF, Pereira PJS, Barrios CH. Biosimilars in Brazil: the beginning of an era of broader access. *J Cancer Ther*. 2017; 8(9):814-26.
-

Trabalho recebido: 20/02/2020

Trabalho aprovado: 13/05/2020

Trabalho publicado: 14/05/2020