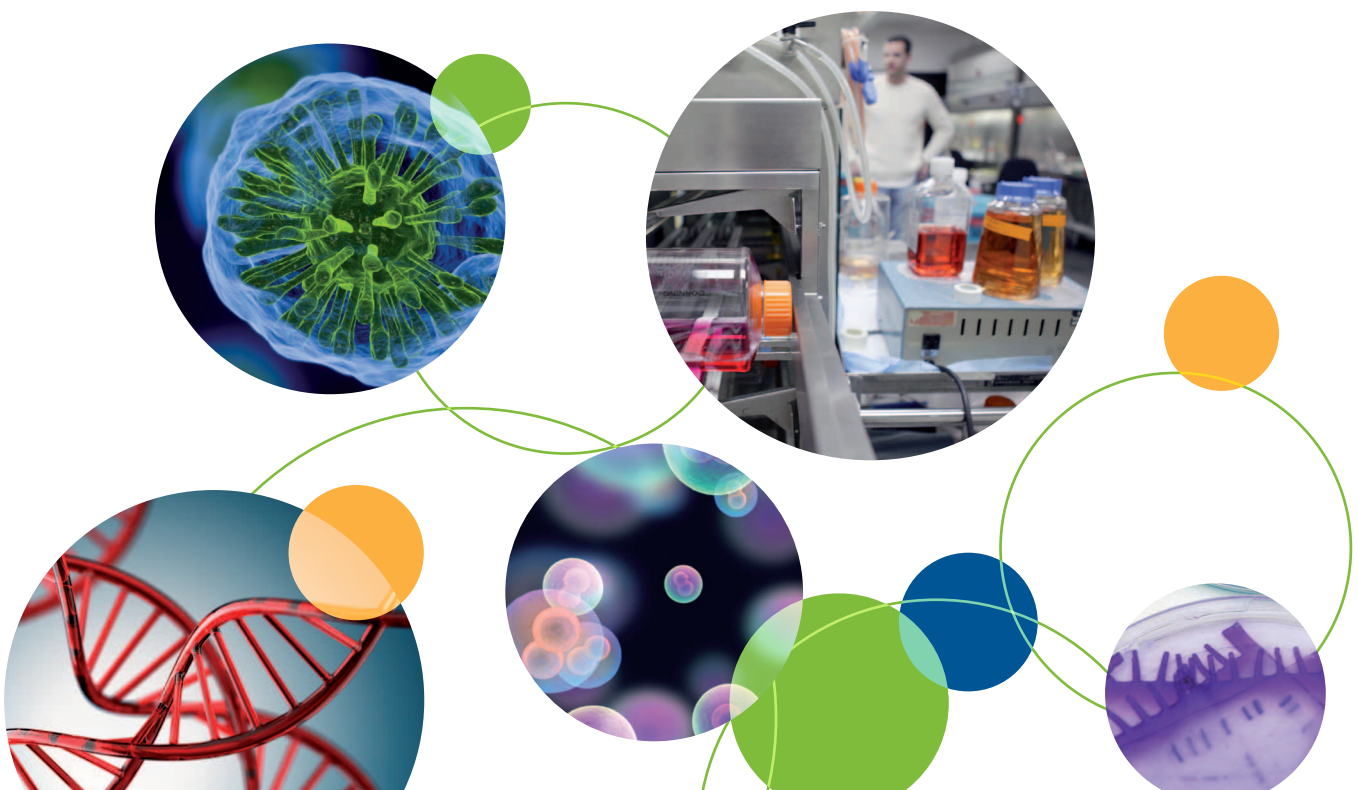
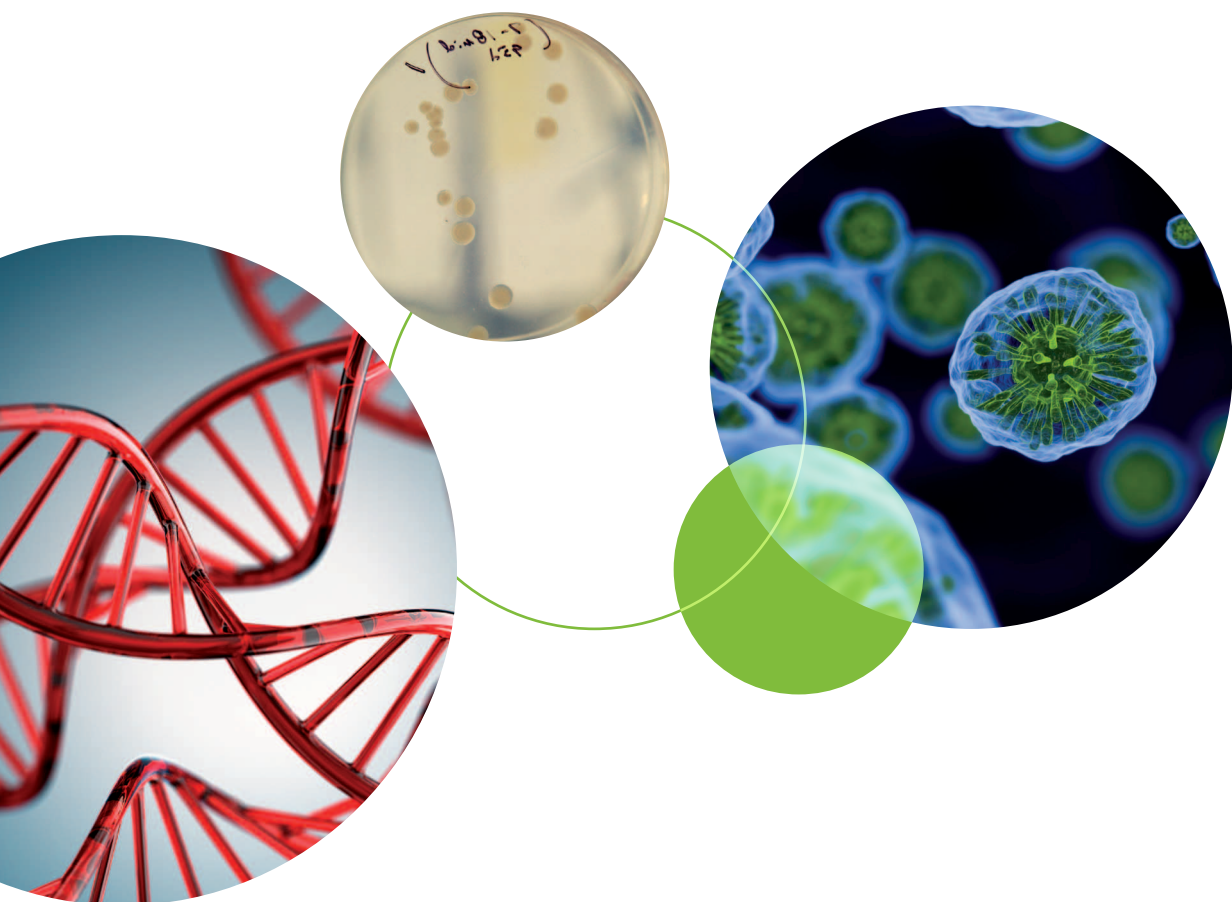


Relatório informativo sobre medicamentos biológicos e biossimilares





Nossos agradecimentos

A IAPO gostaria de agradecer a todos os envolvidos no planejamento deste Kit de ferramentas e àqueles que apoiaram seu desenvolvimento. A lista completa de agradecimentos está no final deste Relatório informativo.

O projeto da IAPO sobre medicamentos biossimilares só foi possível devido a bolsas educacionais concedidas pela Amgen e Lilly USA, LLC (para o Kit de ferramentas) e pela Merck Serono e Associação de Pesquisadores e Fabricantes Farmacêuticos dos Estados Unidos (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [PhRMA]) (para o Workshop da IAPO sobre medicamentos biossimilares em 2013).

© Novembro de 2013 IAPO. Todos os direitos reservados.

A IAPO está registrada como uma associação nos Países Baixos.

Número de registro: 30201854

Esta publicação é propriedade da IAPO e nenhuma parte pode ser reproduzida sem sua prévia permissão. As opiniões manifestadas pelos participantes neste Kit de ferramentas são pessoais e não necessariamente refletem as opiniões da IAPO. Referências a qualquer pessoa ou organização neste Kit de ferramentas não implica na sua aprovação ou recomendação pela IAPO.

Criado e produzido por Postscript Communications Ltd
www.wearepostscript.co.uk

Sumário

Apresentação: Kin-ping Tsang, Presidente da Aliança Internacional das Organizações de Pacientes (IAPO)	3
Resumo diretório	4
Primeira parte: Medicamentos biológicos e biossimilares	5
O que é biotecnologia?	5
O que é um medicamento biológico?	5
Como são produzidos?	5
Como os medicamentos biológicos diferem dos medicamentos sintéticos tradicionais?	6
Qual é o impacto dessas diferenças sobre o paciente?	7
O que é um medicamento biossimilar?	8
Por que os medicamentos biossimilares estão sendo produzidos?	9
Como garantir a qualidade, a segurança e a eficácia	9
Como são desenvolvidos os medicamentos biossimilares?	10
Como são regulamentados os biossimilares e quem os regula?	10
Vias regulatórias influentes e diretrizes para medicamentos biossimilares	11
Que categorias de biossimilares estão disponíveis atualmente?	12
Qual é o impacto dos medicamentos biossimilares?	12
Qual é o futuro dos biossimilares?	13
Segunda parte: O que é importante para os pacientes	15
O que os pacientes precisam saber sobre a segurança dos medicamentos biossimilares?	16
Pode haver efeitos adversos?	16
Que sistemas estão em vigor para monitorar a segurança dos medicamentos?	17
Aspectos importantes: o que os pacientes devem relatar em caso de efeito adverso?	18
O que está sendo prescrito para os pacientes?	19
Quando um biossimilar não é um biossimilar?	20
Quem pode ter acesso a medicamentos biológicos e biossimilares?	22
Que informações e apoio estão disponíveis para os pacientes?	23
Os pacientes devem se envolver?	25
Conclusões e recomendações	27
Processo de revisão e agradecimentos	29
Glossário	31
Referências	34
Apêndice	36



Apresentação

A International Alliance of Patients' Organizations (IAPO) (Aliança Internacional de Organizações dos Pacientes) tem como princípio central o envolvimento dos pacientes e das organizações de pacientes no debate e na formulação de políticas em âmbito internacional, regional, nacional e local. Para que as organizações de pacientes se envolvam de forma expressiva no debate e se tornem ativistas efetivas, é preciso que estejam bem informadas sobre assuntos que afetam ou afetarão as vidas dos pacientes.

Em 2006, a IAPO publicou um relatório informativo para educar e informar as organizações de pacientes sobre a introdução de medicamentos biológicos e biossimilares. Esse relatório informativo abordou assuntos para análise por parte dos pacientes e de suas organizações, além de unir perspectivas das partes interessadas quanto aos assuntos mais importantes relacionados à introdução de medicamentos biossimilares. O relatório foi fornecido gratuitamente a mais de 1.000 organizações de pacientes em todo o mundo e, na época, foi o único documento do tipo a ser desenvolvido especificamente para os pacientes e para suas organizações.

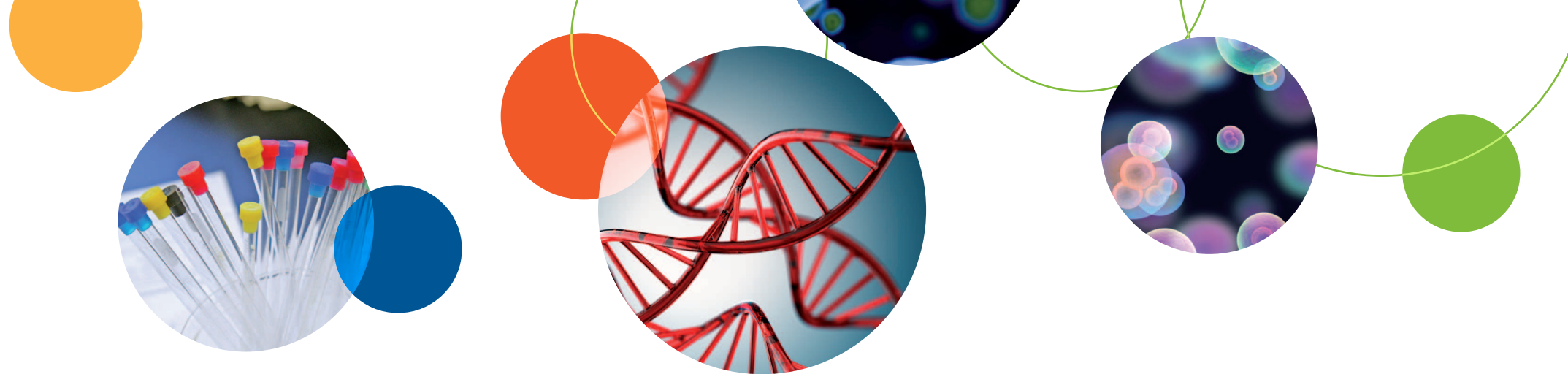
Desde 2006 vêm ocorrendo vários acontecimentos relativos aos medicamentos biológicos e biossimilares, com a chegada destes ao mercado em vários países. Isso faz com que os pacientes e suas organizações precisem estar informados quanto à situação e o que significa para eles. Nos próximos anos, mais medicamentos biológicos e biossimilares estarão disponíveis para os pacientes em todo o mundo, oferecendo uma excelente oportunidade para avaliar e oferecer informações novas e atualizadas sobre esses medicamentos aos pacientes. Também será necessário explorar assuntos como regulamentação e transparência, acesso, informações e apoio para os pacientes, além do envolvimento dos pacientes na tomada de decisão.

Este Relatório informativo tem o objetivo de oferecer às organizações de pacientes informações atualizadas e baseadas em evidências sobre os aspectos científicos, tecnológicos e regulatórios relevantes para os medicamentos biológicos e biossimilares. A IAPO espera que esses recursos permitam que os defensores dos pacientes tomem decisões informadas sobre o valor dos medicamentos biológicos e biossimilares, atuando ativamente em debates e discussões com outros interessados envolvidos na área da saúde.

Em maio de 2013, a IAPO promoveu um *Workshop* sobre medicamentos biossimilares que reuniu 19 representantes de organizações de pacientes e outros interessados da área da saúde do mundo todo numa programação intensa que analisou o impacto dos medicamentos biológicos e biossimilares sobre os cuidados com o paciente, incluindo questões de acesso e disponibilidade. Questões originadas a partir de discussões durante o *workshop* também contribuíram para o conteúdo deste Relatório informativo.

Este Relatório informativo faz parte de um Kit de ferramentas de informação e incentivo ao uso de medicamentos biológicos e biossimilares mais amplo, contendo um guia rápido sobre medicamentos biossimilares, um guia sobre o que as organizações de pacientes podem fazer, fichas informativas e vários outros recursos adicionais. Esperamos que esses recursos continuem a informar organizações de pacientes mundialmente.

Kin-ping Tsang
Presidente da Aliança Internacional das Organizações de Pacientes (IAPO)



Resumo diretório

Os **medicamentos biológicos** são feitos de organismos vivos utilizando técnicas de biotecnologia. Desde sua introdução na década de 1980, eles revolucionaram o tratamento de muitas doenças, como câncer, diabetes, doenças autoimunes como a artrite reumatoide, ataques cardíacos, derrames e esclerose múltipla, bem como vários distúrbios raros. Eles têm beneficiado milhões de pacientes em todo o mundo. Conforme as patentes de vários desses medicamentos biológicos originais foram vencendo, outros fabricantes puderam produzir versões altamente semelhantes. Essas versões altamente semelhantes de medicamentos biológicos são normalmente denominadas **medicamentos biossimilares**.

Numa época em que o fardo das doenças crônicas cresce mundialmente, garantir o acesso dos pacientes a medicamentos modernos e seguros, de qualidade e de preço acessível como os biológicos é essencial para a melhoria da saúde. Há várias barreiras ao acesso dos pacientes aos novos medicamentos, uma delas é o custo. Esperamos que na próxima década uma grande quantidade de medicamentos biossimilares se tornem disponíveis para os pacientes em todo o mundo. Tais medicamentos representarão uma alternativa para os pacientes, normalmente a um custo mais baixo, tornando esses medicamentos que salvam vidas mais acessíveis e ampliando as opções para médicos, pacientes e sistemas de saúde em geral.

“ Numa época em que o fardo das doenças crônicas cresce mundialmente, garantir o acesso dos pacientes a medicamentos modernos e seguros, de qualidade e de preço acessível como os biológicos é essencial para a melhoria da saúde. ”

Da mesma forma que ocorre com outros medicamentos, os pacientes precisam ser capazes de tomar uma decisão informada sobre tomar um medicamento biológico ou biossimilar ou não. Precisam também participar da decisão sobre que tratamento deve ser adotado junto com sua equipe de saúde. Portanto, é fundamental que os pacientes tenham acesso a informações claras e imparciais sobre o que são os medicamentos biológicos e biossimilares, e o que a sua crescente disponibilidade significa para os pacientes.

Este Relatório informativo da IAPO sobre Medicamentos biológicos e biossimilares, como parte de um Kit de ferramentas mais amplo, tem o objetivo de fornecer informações detalhadas sobre medicamentos biossimilares para organizações de pacientes e de explorar a visão dos pacientes revelada durante pesquisa.

- A **primeira parte** deste relatório oferece uma visão completa do que são os medicamentos biológicos e biossimilares, como eles diferem de outros medicamentos, como são desenvolvidos e regulamentados e seu impacto atual e possível impacto nos próximos anos.
- A **segunda parte** investiga o que realmente importa para os pacientes e para as organizações de pacientes, destacando as perguntas feitas por estes durante uma consulta online e durante entrevistas. Também investiga os pontos de vista de vários interessados na área de saúde.

Primeira parte: Medicamentos biológicos e biossimilares

O que é biotecnologia?

A biotecnologia está cada vez mais associada à produção de medicamentos. É a aplicação de métodos científicos e de engenharia para manipular organismos vivos, tais como bactérias ou leveduras, de forma a produzir produtos e serviços.¹ Ao longo dos anos, certos marcos da ciência, tais como o trabalho de Louis Pasteur na compreensão da microbiologia, a descoberta dos antibióticos, como a penicilina, e a descoberta da estrutura do DNA¹, permitiram que a biotecnologia fosse utilizada no desenvolvimento de novos medicamentos. Na década de 1970 os cientistas utilizaram técnicas de engenharia genética, as quais manipulavam os genes de organismos vivos como células vegetais ou animais, leveduras e vírus para fabricar proteínas terapêuticas², revolucionando o diagnóstico, a prevenção, a cura e o manejo de uma ampla gama de doenças graves e crônicas.

O que é um medicamento biológico?

Medicamentos biológicos contêm substâncias ativas (substâncias que produzem o efeito terapêutico desejado), produzidas ou extraídas a partir de organismos vivos. Em geral são feitas de proteínas produzidas naturalmente no corpo humano. Ao ser administrado a um paciente, um medicamento biológico funciona como a proteína natural, levando à resolução de sintomas e à prevenção ou tornando a progressão da doença mais lenta.

Desde a década de 1980, quando os primeiros medicamentos biotecnológicos foram disponibilizados para os pacientes, eles têm ajudado a tratar doenças como câncer, diabetes, esclerose múltipla, ataque cardíaco, AVC e doenças autoimunes como a artrite reumatoide.

Há uma ampla gama de medicamentos biológicos, tais como:³⁻⁵

- **hormônios** para deficiências hormonais, como, por exemplo, a insulina para diabetes e o hormônio do crescimento para distúrbios do hormônio do crescimento
- **anticorpos monoclonais** para o tratamento de doenças autoimunes e câncer
- **hemoderivados** para, por exemplo, o tratamento da hemofilia
- **imunomoduladores**, por exemplo, interferon beta para esclerose múltipla
- **enzimas** para, por exemplo, a remoção de coágulos sanguíneos
- **vacinas** para a prevenção de várias doenças.

Como são produzidos?

A maioria dos medicamentos biológicos é produzida com o uso de células geneticamente modificadas. São células cujos genes foram modificados utilizando técnicas de DNA recombinante para que produzam uma substância ou desempenhem uma determinada função, isto é, os genes para determinada proteína seriam introduzidos nos genes de uma célula hospedeira (como uma célula de bactéria ou levedura), a qual consequentemente produziria essa proteína. Cada fabricante de medicamentos biológicos tem seu próprio banco de células hospedeiras produzindo uma linhagem celular única, e cada um desses fabricantes desenvolve seu próprio processo de fabricação.⁶

É assim que tudo acontece:^{3,7}

1. Primeiro, o código genético (a sequência de DNA) da proteína escolhida (por exemplo, um hormônio, anticorpo, hemoderivado) é identificado e, então, é criada uma sequência funcional de DNA.
2. O código genético é inserido em várias linhagens de células hospedeiras (por exemplo, bactérias ou leveduras), de forma que as células hospedeiras produzam essa proteína.
3. Seleciona-se a linhagem de células hospedeiras que produz a proteína de maneira mais efetiva.
4. Essa linhagem de células é então cultivada em máquinas denominadas biorreatores; esse processo é denominado fermentação.
5. A proteína é separada fora do biorreator (por exemplo, por filtração).
6. Essa proteína é purificada, estabilizada e processada em um medicamento (por exemplo, injeções de insulina).

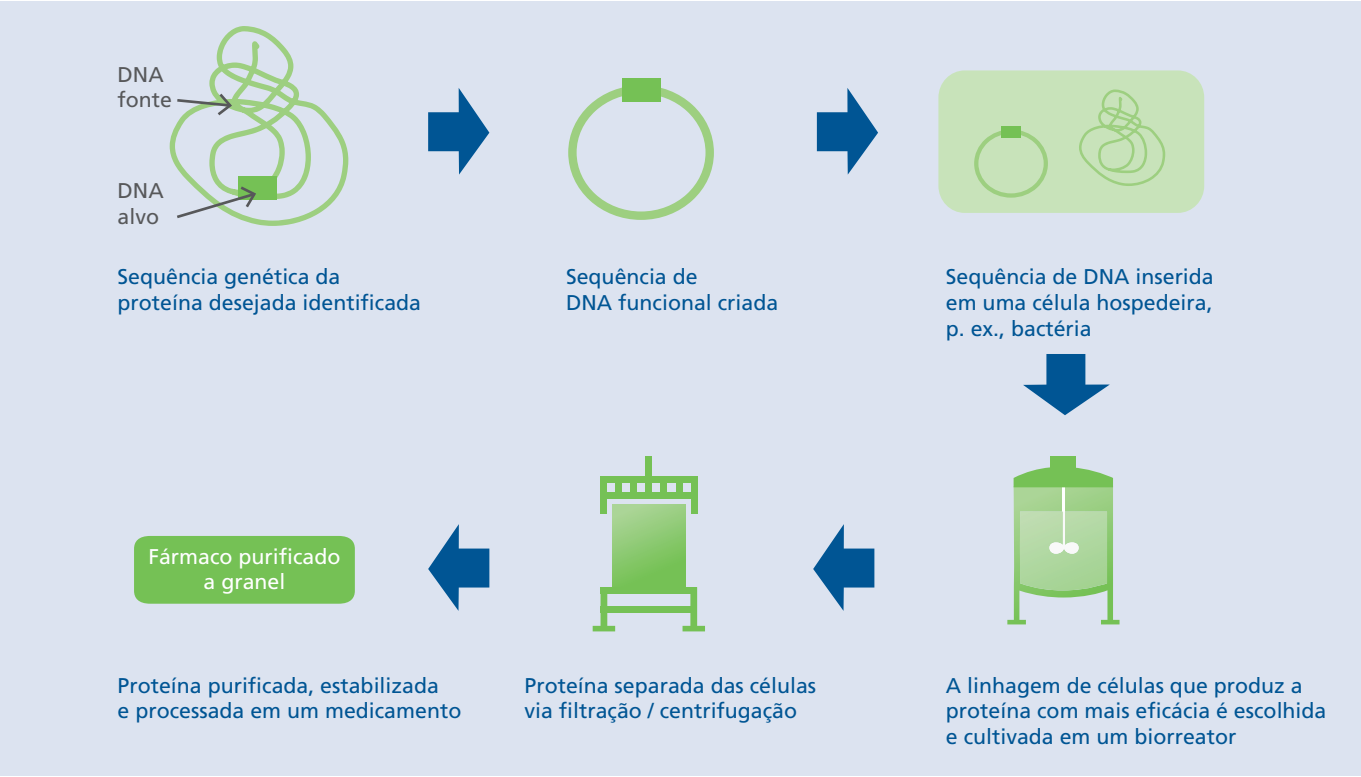


Figura 1. Etapas na produção de um medicamento biológico

Esse processo é complexo e sensível a mudanças. As propriedades físicas e químicas do medicamento final podem ser influenciadas por muitas variáveis, incluindo mudanças no processo de fabricação (o material do qual o biorreator é feito, por exemplo) e os processos de manuseio, embalagem, transporte e armazenamento. Essas mudanças podem tornar o medicamento menos eficiente. Pode ser difícil garantir a consistência entre diferentes ciclos de produção. Por esses motivos, a produção de medicamentos biológicos exige um alto nível de experiência técnica e o processo deve ser cuidadosamente controlado e monitorado para garantir a segurança, a eficácia e a qualidade do medicamento final.

Como os medicamentos biológicos diferem dos medicamentos sintéticos tradicionais?

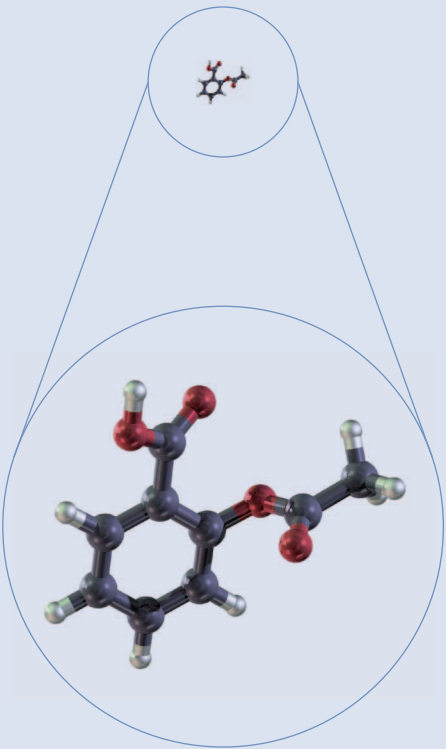
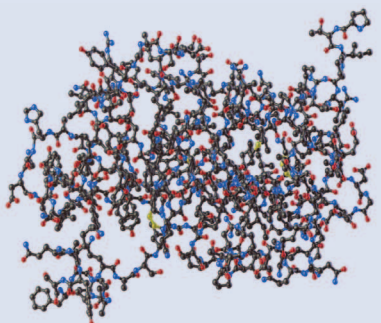
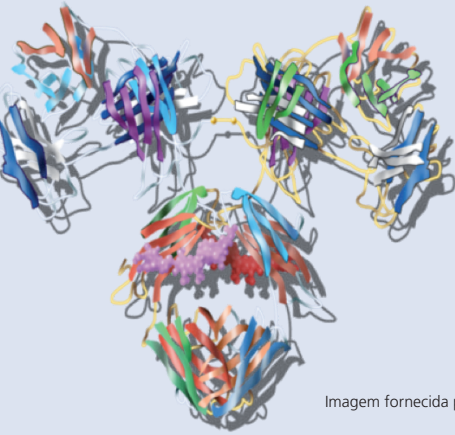
Um medicamento biológico é bem diferente de um medicamento tradicional sintético como o paracetamol ou a aspirina. Na condição de paciente, é importante entender as consequências dessas diferenças.

Os medicamentos tradicionais sintéticos são fabricados utilizando reações químicas que podem ser facilmente reproduzidas e bem controladas.⁸ Frequentemente trata-se de moléculas pequenas e estáveis. Sua estrutura pode ser completa e facilmente descoberta utilizando-se uma série de métodos analíticos.⁵

Conforme explicado acima, o processo de produção dos medicamentos biológicos é muito mais complicado. São moléculas maiores e mais complexas (veja a Tabela 1).⁹ Como são feitas em organismos vivos tais como células animais, leveduras ou bactérias, sempre haverá algumas diferenças na composição dos medicamentos biológicos.^{8,10} Quando comparados com um medicamento sintético, é muito mais difícil descobrir a estrutura e composição totais de um medicamento biológico.

Tabela 1. Principais diferenças entre medicamentos sintéticos tradicionais e medicamentos biológicos

[Nota: as imagens não correspondem à escala real]

Medicamentos sintéticos tradicionais	Medicamentos biológicos
Estrutura pequena e simples, fácil de caracterizar. 	Estrutura complexa de tamanho médio a grande, difícil de caracterizar.  Por exemplo, tamanho médio do hormônio de crescimento humano: 3.091 átomos  Imagem fornecida por Amgen
Por exemplo, tamanho médio da aspirina: 21 átomos	Por exemplo, tamanho médio de um anticorpo: > 20.000 átomos
Homogêneos: todas as estruturas são idênticas, bem definidas e têm estruturas/propriedades químicas previsíveis; fáceis de reproduzir de forma exata	Heterogêneos: estrutura mista, propriedades biológicas e estrutura menos previsíveis; difíceis de reproduzir de forma exata
Produzidos por meio de um processo de síntese química simples, passo a passo O medicamento pode ser produzido em dias	Produzidos por meio de um processo de síntese biológica utilizando células vivas modificadas através de processos de fermentação complexa e purificação. Ciclos de produção longos (semanas/meses)
Controles de qualidade necessários, mas somente no desempenho do produto final	Controles de qualidade são necessários durante o processo de fabricação e no desempenho do produto final
Geralmente estáveis durante períodos prolongados	Menos estáveis: mudanças nos processos de fabricação, tais como altas temperaturas ou armazenamento incorreto, podem levar à degradação do medicamento, afetando a segurança e/ou a eficácia

Qual é o impacto dessas diferenças sobre o paciente?

Os medicamentos biológicos são em geral administrados através de injeções ou infusões em ambiente hospitalar e precisam ser armazenados com muito cuidado para evitar deterioração.^{5,11} Além disso, todos os medicamentos podem induzir uma resposta imune no corpo, como hipersensibilidade ou alergia. Apesar dos medicamentos sintéticos poderem causar respostas imunes, estas tendem a ser raras. No entanto, os medicamentos biológicos podem com mais frequência causar uma resposta imune no organismo devido à sua estrutura extensa e complexa.⁵ Essa capacidade de provocar uma resposta imune é chamada de **imunogenicidade**.

Quaisquer mudanças nos métodos de produção ou impurezas podem causar alterações nos medicamentos biológicos, as quais podem afetar sua probabilidade de causar uma reação imune.^{12,13} Na maioria dos casos, isso não é relevante, mas em outros pode ser potencialmente fatal. A imunogenicidade será discutida em mais detalhes na página 16.

Tabela 2. Diferenças no impacto dos medicamentos sintéticos tradicionais e biológicos sobre os pacientes

Medicamentos sintéticos tradicionais	Medicamentos biológicos
Baixa probabilidade de causarem reação imune no corpo devido ao pequeno tamanho molecular	Maior probabilidade de causarem reação imune no corpo devido ao maior tamanho molecular e à composição
Frequentemente administrado por via oral ou na forma de cápsulas	Geralmente administrados através de injeção ou infusão, já que as proteínas são afetadas pelo sistema digestivo quando tomadas por via oral
Geralmente prescrito pelo clínico geral ou médico de cuidados primários	Geralmente usado para tratamento de doenças mais graves e frequentemente prescrito por especialistas
Em geral, pode ser autoadministrado pelo paciente em sua residência	Geralmente administrados no hospital com a ajuda de profissionais da saúde ou autoadministrados através de injeções subcutâneas

O que é um medicamento biossimilar?

Quando um medicamento é desenvolvido, a empresa que detém a patente controla quem pode fabricar e vender o medicamento. Entretanto, após o vencimento dessa patente, outras empresas também podem fabricar e vender o medicamento. Isso pode diminuir seu preço no mercado. Como os medicamentos sintéticos têm estruturas simples que são fáceis de descobrir, é relativamente fácil produzir uma versão considerada idêntica ao medicamento originador, tendo o mesmo princípio ativo, a mesma segurança e o mesmo perfil de eficácia.¹⁴ Cópias dos medicamentos sintéticos tradicionais são denominadas "**medicamentos genéricos**". Por exemplo, quando um paciente entra em uma farmácia para comprar ibuprofeno (um analgésico) ou para comprar sinvastatina mediante receita médica (para colesterol alto), ele pode comprar a versão de marca ou a versão genérica. A versão genérica é idêntica à de marca, porém, em geral é bem mais barata. Assim como os medicamentos genéricos, os biossimilares também podem ser fabricados uma vez vencida a patente original. Entretanto, eles não são medicamentos genéricos.

Um **medicamento biossimilar** é desenvolvido para ser **altamente semelhante** a um medicamento biológico que já foi aprovado e disponibilizado para os pacientes e que tem sua patente original expirada. O medicamento que já foi aprovado é muitas vezes chamado de "produto de referência" ou "produto originador".¹⁵ Várias terminologias são utilizadas para descrever medicamentos biossimilares em todo o mundo (consulte o Glossário). Neste Relatório informativo utilizaremos o termo "**medicamento biossimilar**", que é geralmente reduzido para "**biossimilares**", e o termo "**produto de referência**" para descrever o medicamento no qual o biossimilar se espelha.

Ao contrário dos medicamentos sintéticos, não é possível produzir uma cópia exata de um medicamento biológico. Isso se deve à estrutura grande e complexa dos medicamentos biológicos, ao fato de que são produzidos em organismos vivos e devido a serem altamente dependentes do processo de fabricação. Devido a esses fatores, nenhum medicamento biológico pode ser considerado idêntico a outro, e é comum haver um grau de variabilidade em todos os medicamentos biológicos. Essa variabilidade pode existir em diferentes lotes de qualquer medicamento biológico, quando os processos de produção são melhorados, alterados ou quando estes diferem entre fabricantes.¹⁶

Depois que o medicamento biossimilar passa por um processo regulatório rigoroso e é aprovado (consulte página 10), apesar de não ser idêntico ao seu produto de referência, ele é **altamente semelhante** ao produto de referência em termos de **qualidade, segurança e eficácia**. Em outras palavras, as diferenças entre o produto de referência e os medicamentos biossimilares não afetam sua qualidade, segurança e eficiência. Por ser impossível produzir cópias exatas de medicamentos biológicos, os órgãos regulatórios de medicamentos já reconheceram que os medicamentos biossimilares exigem um novo e rigoroso sistema de teste, aprovação e regulamentação, diferente daquele utilizado na aprovação de medicamentos genéricos e de novos medicamentos biológicos. O primeiro processo regulatório para medicamentos biossimilares foi desenvolvido em 2005 na Europa pela European Medicines Agency (EMA) (Agência Europeia de Medicamentos).¹⁷ Mais informações sobre a regulamentação de biossimilares estão disponíveis na página 10.

É importante lembrar que um medicamento biossimilar é um medicamento biológico em si. São fabricados utilizando exatamente as mesmas técnicas e processos de biotecnologia descritos nas páginas 5 e 6.

Por que os medicamentos biossimilares estão sendo produzidos?

Os **medicamentos biológicos** revolucionaram o tratamento de várias doenças que antes não podiam ser tratadas. Entretanto, o acesso dos pacientes em termos globais pode ser limitado ou difícil devido aos altos custos, incluindo desenvolvimento, materiais e custos de fabricação, os quais são bem mais altos do que aqueles dos medicamentos sintéticos tradicionais.³

A disponibilidade dos medicamentos biossimilares pode promover a concorrência e derrubar os preços dos medicamentos biológicos para o consumidor, além de proporcionar a diminuição de custos.³ Isso significa que os pacientes podem ter acesso a medicamentos que salvam vidas, mas que eram caros demais tanto para os sistemas de saúde quanto para os pacientes. Por exemplo, quando combinações de medicamentos são necessárias para o tratamento de uma doença, caso um desses medicamentos estivesse disponível na forma biossimilar, o custo do tratamento cairia. A disponibilidade de medicamentos biossimilares de custo mais baixo também poderia liberar recursos nos sistemas de saúde, possibilitando sua realocação em outras áreas necessárias. Além disso, a disponibilidade de medicamentos biossimilares no mercado poderia aumentar a concorrência¹⁸ e estimular o desenvolvimento de medicamentos biológicos inovadores.

Principais definições

Biotecnologia: A United Nations Convention on Biological Diversity (Convenção sobre Diversidade Biológica das Nações Unidas) define biotecnologia como “qualquer aplicação tecnológica que utiliza sistemas biológicos, organismos vivos ou seus derivados para produzir ou modificar produtos ou processos para um uso específico”.

Medicamentos biológicos (também denominados medicamentos biofarmacêuticos, biotecnológicos ou produtos medicinais bioterapêuticos): O princípio ativo de um medicamento biológico é uma substância biológica. Uma substância biológica é uma substância produzida por uma fonte biológica ou dela extraída. Para caracterizar e determinar a qualidade de uma substância biológica é necessário combinar testes físicos, químicos e biológicos ao processo de produção e controle.

Medicamento biossimilar: Um medicamento biossimilar é uma versão muito semelhante a um medicamento biológico já aprovado, em termos de qualidade, segurança e eficácia.

Definição da Organização Mundial da Saúde (também denominado produto bioterapêutico similar): Um produto bioterapêutico que é similar, em termos de qualidade, segurança e eficácia, a um produto bioterapêutico de referência já aprovado.

Definição da Agência Europeia de Medicamentos: Um medicamento biológico desenvolvido para ser similar a um medicamento biológico já existente. Quando aprovado, as diferenças entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência não afetam sua qualidade, segurança ou eficácia.

Definição da US Food and Drug Administration (FDA) (Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos): Produto biológico altamente similar a um produto biológico de referência aprovado para uso nos EUA, independentemente de pequenas diferenças entre o produto biológico e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência.

Como garantir a qualidade, a segurança e a eficácia

Como podemos saber se um medicamento biossimilar é altamente semelhante ao produto de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia? O princípio básico por trás do desenvolvimento e aprovação de um medicamento biossimilar é a possibilidade de compará-lo com o produto de referência. Isso é avaliado por meio de um "**exercício de comparabilidade biossimilar**", no qual o produto biológico é comparado com o produto de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia (consulte as páginas 9 e 10 para dados completos).¹³ Esse exercício de comparabilidade não é realizado para estabelecer o benefício terapêutico do medicamento biossimilar, e sim para mostrar que este é altamente semelhante ao produto de referência e que não há diferenças significativas em sua qualidade, segurança e eficácia.¹⁴

Um rápido olhar sobre os biossimilares

- Um medicamento biossimilar é uma versão **altamente semelhante** de um medicamento biológico de referência (isto é, um que já foi aprovado).
- Sua **qualidade, segurança e eficácia** são comparáveis às do produto de referência.
- Isso fica demonstrado através de um **exercício de comparabilidade biossimilar**.
- São desenvolvidos para oferecerem uma alternativa de custo geralmente mais baixo e **ampliam as opções para médicos, compradores e sistemas de saúde em geral**.
- Assim como todos os medicamentos biológicos, eles precisam ser cuidadosamente regulamentados, já que são **moléculas complexas, grandes e estruturalmente instáveis** produzidas em **organismos vivos**.

Como são desenvolvidos os medicamentos biossimilares?

Os medicamentos biossimilares são desenvolvidos por meio de uma abordagem sistemática e passo a passo. O objetivo dessa abordagem é garantir que um medicamento biossimilar seja altamente semelhante ao produto de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia.^{14,19}

Primeiro o produto de referência é definido utilizando-se ferramentas sofisticadas de análise e o conhecimento clínico existente. Emprega-se um processo de desenvolvimento e fabricação para o medicamento biossimilar buscando igualar a variabilidade do produto de referência. Depois que o produto é fabricado, ele é comparado com o de referência em um exercício de comparabilidade biossimilar.

Há três passos no exercício de comparabilidade. O primeiro busca mostrar que a qualidade é comparável. Nesse estágio, as qualidades físico-químicas e biológicas são comparadas por meio de uma série de testes analíticos.

O segundo passo é a comparabilidade não clínica. Isso inclui estudos de dosagem e a análise do que o organismo faz com o medicamento e o que este faz com o organismo em modelos animais adequados. O objetivo é detectar qualquer diferença entre o medicamento biossimilar e o produto de referência.

O terceiro passo é a comparabilidade clínica, no qual o medicamento biossimilar é testado em seres humanos em um ensaio clínico. Nesse estágio, também deve ser mostrado um perfil de segurança comparável em termos de gravidade e frequência de efeitos colaterais.

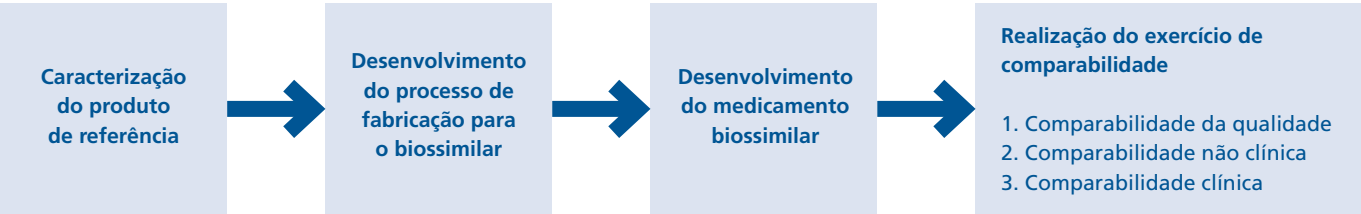


Figura 2. Estágios do desenvolvimento de um medicamento biossimilar

As comparabilidades não clínica e clínica dão a segurança de que qualquer diferença observada na esfera da comparabilidade de qualidade não terá impacto sobre a segurança e eficácia do medicamento biossimilar. Os dados clínicos não têm como objetivo mostrar os benefícios do medicamento, e sim garantir que qualquer diferença não terá impacto sobre sua qualidade e segurança.²⁰ A quantidade de dados não clínicos e clínicos necessários depende do quanto esses dados são completos e do produto ou tipo de produto.¹⁴ Muitas vezes os estudos clínicos para medicamentos biossimilares são menores e mais curtos do que aqueles sobre os produtos de referência.

Depois que todos os dados do exercício de comparabilidade tiverem sido coletados, são apresentados ao órgão regulador competente, junto com um plano de gestão de risco. Esse plano descreve o perfil de segurança do medicamento e esboça como o fabricante vai monitorar em mais detalhes e preencher qualquer lacuna nos dados com relação à segurança e eficácia.¹⁹ O órgão regulador avaliará os dados de comparabilidade, o plano de gestão de risco e os planos de monitoramento depois que o medicamento for disponibilizado para decidir se o biossimilar deve ser aprovado.¹

Como são regulamentados os biossimilares e quem os regulamenta?

Os medicamentos biossimilares precisam de uma via regulatória diferente da via de um novo medicamento biológico ou de um genérico. A via é muitas vezes chamada de uma via abreviada de licenciamento, já que é uma versão mais curta da via utilizada para aprovar um medicamento biológico novo.²¹ A União Europeia abriu o caminho para a regulamentação e aprovação dos medicamentos biossimilares. Desde o Relatório informativo da IAPO de 2006 houve vários avanços em sua regulamentação mundialmente.

Principais perguntas a serem respondidas pelos reguladores ao considerarem a aprovação de um medicamento biossimilar:

- Foram fornecidos os dados de todos os passos do exercício de comparabilidade (qualidade, não clínicos, clínicos)?
- Foram realizados testes para possíveis reações imunes?
- Foi elaborado um plano para gestão de risco após a aprovação?
- Há um plano de farmacovigilância em vigor para detectar efeitos adversos?

Vias regulatórias influentes e diretrizes para medicamentos biossimilares

Europa: A União Europeia foi a primeira região a estabelecer uma estrutura jurídica e uma via regulatória para a aprovação de medicamentos biossimilares.⁶ Na Europa, a European Medicines Agency (EMA) (Agência Europeia de Medicamentos) é responsável por avaliar todos os pedidos tanto para medicamentos biológicos quanto para biossimilares, e por várias atividades pós-autorização. A EMA publicou suas diretrizes regulatórias iniciais em 2005.¹⁷ As diretrizes explicavam como comparar o produto de referência e o biossimilar. A agência desenvolveu diretrizes abrangentes e específicas de acordo com o produto e relativas a qualidade e problemas não clínicos e clínicos para os biossimilares.¹⁷ Essas diretrizes são revistas regularmente pelo Grupo de Trabalho de Medicamentos Biossimilares (BMWP) da EMA para garantir que estejam atualizadas e que levem em conta a experiência com biossimilares e avanços na ciência e tecnologia.

Organização Mundial da Saúde: Em abril de 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou suas Diretrizes para a avaliação de produtos bioterapêuticos similares.¹⁴ Essas diretrizes tinham o objetivo de fornecer uma série de princípios aceitáveis mundialmente para a aprovação dos medicamentos biossimilares e que garantissem a qualidade, a segurança e a eficácia. A OMS sugeriu que as diretrizes fossem adotadas como um todo, parcialmente ou que servissem de base para a elaboração de uma via regulatória.

América do Norte: Os Estados Unidos têm uma via jurídica em vigor para a aprovação de medicamentos biossimilares desde março de 2010.²² Entretanto, foi somente em fevereiro de 2012 que a Food and Drug Administration (FDA) lançou três documentos preliminares de orientação para o desenvolvimento de medicamentos biossimilares. Essa orientação tem como objetivo ajudar a definir a via para a aprovação de medicamentos biossimilares por meio de um Requerimento de Licença Biológica abreviado, o qual permite que um produto biossimilar seja avaliado em comparação com um único produto de referência.²²

No Canadá, a Health Canada finalizou as diretrizes para medicamentos biossimilares em março de 2010.²³ As diretrizes canadenses incluem diretrizes específicas para diferentes tipos de medicamentos biossimilares, e um documento de perguntas e respostas.²⁴

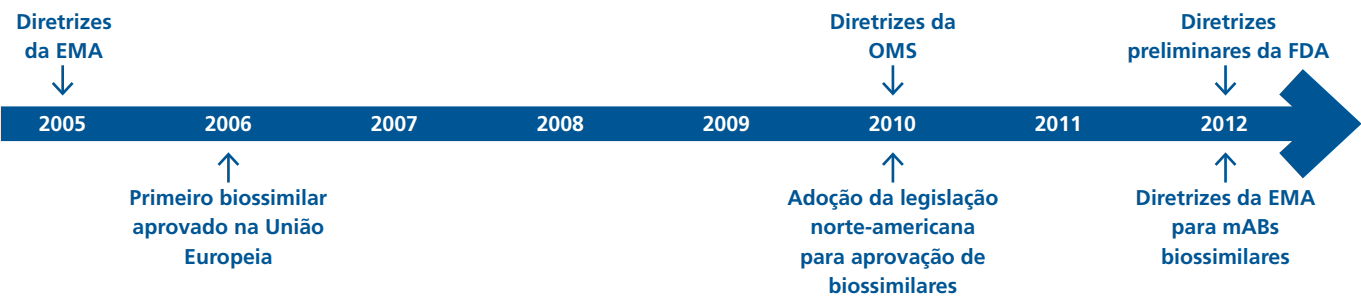


Figura 3. Principais marcos para os reguladores de medicamentos biossimilares [mABs = anticorpos monoclonais]

Resto do mundo: A estrutura regulatória da União Europeia e as diretrizes da OMS mostraram ser modelos úteis para a regulamentação de medicamentos biossimilares e ajudaram muitos países em todo o mundo a desenvolverem suas próprias estruturas regulatórias. Conforme ilustrado na Figura 4, muitos países já desenvolveram ou estão em processo de desenvolvimento de estruturas e diretrizes para o desenvolvimento e aprovação de medicamentos biossimilares.

“É amplamente aceito que as diretrizes da OMS, EMA e FDA oferecem uma base sólida e completa para a aprovação de medicamentos biossimilares. Entretanto, apesar de algumas autoridades regulatórias seguirem as diretrizes da EMA ou da OMS como referência, nem todas as diretrizes mundiais atendem a todos os requisitos da OMS (como um exercício de comparabilidade completo), o que possivelmente comprometa a segurança dos pacientes.”

É amplamente aceito que as diretrizes da OMS, EMA e FDA oferecem uma base sólida e completa para a aprovação de medicamentos biossimilares. Entretanto, apesar de algumas autoridades regulatórias seguirem as diretrizes da EMA ou da OMS como referência, nem todas as diretrizes mundiais atendem a todos os requisitos da OMS (como um exercício de comparabilidade completo), o que possivelmente comprometa a segurança dos pacientes. Da mesma forma, há uma grande preocupação de que em alguns países em desenvolvimento o processo de aprovação e o controle de qualidade pós-aprovação precisem ser aprofundados. Essa questão é aprofundada nas páginas 20-21.



Figura 4. Desenvolvimento mundial de diretrizes/regulamentação de biossimilares
[Adaptado conforme histórico disponibilizado pela Amgen. Fonte: informações disponíveis publicamente junto às autoridades de saúde e às diretrizes regulatórias da OMS]

Para saber se ou como os medicamentos biossimilares são regulamentados em um país específico, entre em contato com sua agência ou órgão nacional regulador de medicamentos. Essas informações devem estar disponíveis na internet no site do ministério ou departamento de saúde correspondente.

Que categorias de biossimilares estão disponíveis atualmente?

Na União Europeia, há atualmente quatro categorias de medicamentos biossimilares sendo comercializados. Eles são: hormônios de crescimento humano (somatropina); fator estimulador de colônias de granulócitos (filgrastim); eritropoietinas (para a produção de glóbulos vermelhos); e anticorpos monoclonais (infiximabe) (consulte o Apêndice para mais detalhes).²⁵

Os medicamentos biossimilares estão disponíveis em países altamente regulamentados, como o Japão e a Austrália. Os Estados Unidos ainda não aprovaram um medicamento biossimilar. É importante notar que em todo o mundo há vários medicamentos biológicos disponíveis chamados de "biossimilares". Entretanto, esses medicamentos biológicos podem não necessariamente ter passado por um processo regulatório rigoroso, nem cumprido todos os passos para a aprovação conforme detalhado pela OMS ou pela EMA, para que sejam chamados de biossimilares.²⁶ Eles têm várias denominações mundialmente, mas frequentemente são chamados de "produtos biológicos de seguimento não comparáveis" ou de "produtos biológicos de seguimento não inovadores".^{26,27} A qualidade desses produtos pode variar bastante, com diferentes implicações para a segurança do paciente.²⁸

Qual é o impacto dos medicamentos biossimilares?

O desenvolvimento de medicamentos genéricos proporcionou uma redução de custos de 80 a 90%, já comparando com biossimilares, espera-se que a disponibilidade de medicamentos biossimilares traga reduções de custo 15 a 30%.²⁹ Isso ocorre devido aos altos custos de desenvolvimento e fabricação e à longa duração do desenvolvimento. O processo de desenvolvimento pode levar de 5 a 9 anos (em comparação com três anos em média para os genéricos)³⁰ e pode custar entre 75 a 250 milhões de dólares (em comparação com 2 a 3 milhões de dólares para os genéricos).³¹

Entretanto, os ganhos gerais provavelmente serão significativos, sobretudo conforme os medicamentos biossimilares se tornem disponíveis nos mercados em todo o mundo. Estima-se que se as versões biossimilares de somente sete medicamentos biológicos de referência de alto custo estejam disponíveis na Europa, podendo haver uma economia de até **2 bilhões de euros**, liberando recursos para outras áreas do sistema de saúde.¹⁹ O tratamento de quimioterapia para pacientes com câncer pode acarretar uma queda dos glóbulos brancos no corpo (os glóbulos brancos são essenciais para ajudar o corpo a lutar contra infecções). Isso pode ser evitado e tratado com filgrastim como o Neupogen (um produto de referência), o qual estimula a produção de glóbulos brancos. Devido ao seu alto preço, o Neupogen é muitas vezes utilizado na profilaxia secundária, isto é, depois do início da quimioterapia, após a queda dos glóbulos brancos. No Reino Unido, a disponibilidade de um filgrastim biossimilar permitiu que os médicos o utilizassem na profilaxia primária, isto é, a partir do primeiro ciclo de quimioterapia para prevenir infecções e readmissões hospitalares.⁸

O mercado de medicamentos biossimilares está dando seus primeiros passos mundialmente. Atualmente a União Europeia representa 80% dos gastos com medicamentos biossimilares. Entretanto, mesmo na Europa há diferenças da entrada no mercado e no consumo. A Alemanha representa 34% dos gastos atuais com biossimilares e a França representa 17%. Entretanto, os gastos em outros países como o Reino Unido estão aumentando.³² Um projeto desenvolvido pela Comissão Europeia para definir as condições necessárias para o acesso e o consumo adequados de medicamentos biossimilares revelou que havia variações de volume e de crescimento dentro dos três mercados para os três tipos de medicamentos biossimilares disponíveis (hormônio de crescimento, eritropoietina e fator estimulador de colônias de granulócitos).³³

Os gastos e o consumo de medicamentos biossimilares dependem de vários fatores, como preço local, políticas de reembolso, influência de diferentes interessados e as percepções sobre os biossimilares.³² Argumenta-se que as diferenças de preço entre o produto de referência e o biossimilar também possam afetar o tamanho de sua participação de mercado, ou seja, quanto maior a diferença de preço dos biossimilares, maior sua participação de mercado.⁸

Desde seu desenvolvimento na década de 1980, os medicamentos biológicos evoluíram tornando-se um mercado mundial de 138 bilhões de dólares (2010).³² Conforme mais medicamentos biossimilares são desenvolvidos, como os anticorpos monoclonais (consulte a próxima seção), o potencial de crescimento no mercado mundial de biossimilares nos próximos 10 a 20 anos vai se tornando enorme. No primeiro semestre de 2011, as vendas de biossimilares totalizaram 378 milhões de dólares. E a previsão é de que as vendas atinjam 1,9 a 2,6 bilhões de dólares até 2015.³² Estima-se que tenha havido um crescimento de 23% nas vendas de biossimilares desde 2011 em sete principais mercados, incluindo a Europa e os Estados Unidos.³⁴ Com a publicação das diretrizes para o desenvolvimento de biossimilares nos EUA em 2012, a previsão é de que até 2020 os EUA tenham um setor de biossimilares avaliado em 11 a 25 bilhões de dólares.³²

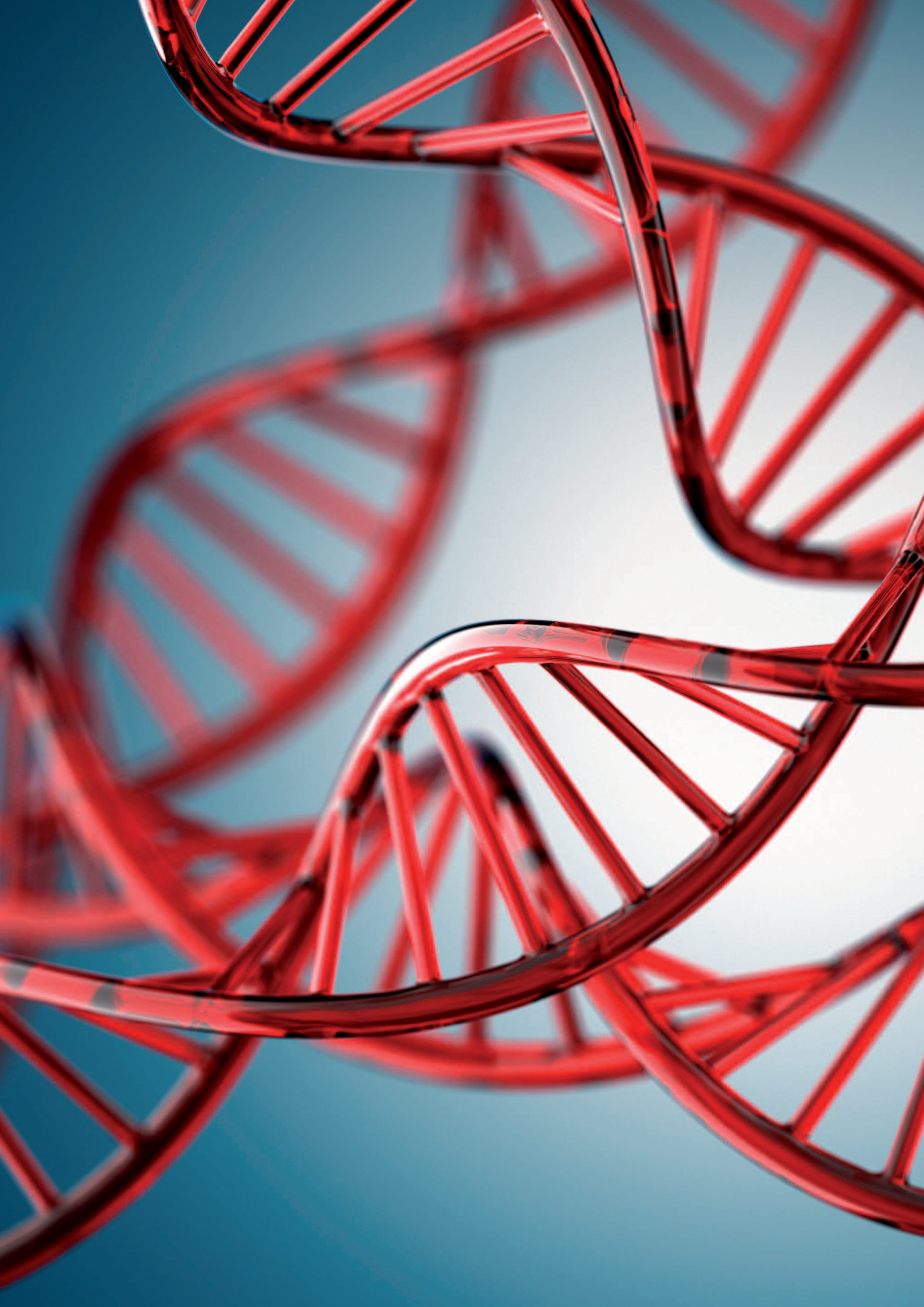
Qual é o futuro dos biossimilares?

À medida que as patentes sobre vários medicamentos biológicos com altas receitas irem vencendo nos próximos cinco anos, espera-se ver o desenvolvimento de biossimilares para o tratamento de **câncer, diabetes, artrite reumatoide e esclerose múltipla**.³²

A previsão é de que os **anticorpos monoclonais (mABs)** representem uma grande fatia do mercado de biossimilares. Os anticorpos monoclonais são proteínas de anticorpos altamente específicas e podem ser desenvolvidas para atingirem uma molécula específica de forma muito precisa. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais permitiu a elaboração de tratamentos para vários tipos de câncer, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes e testes diagnósticos mais potentes. Devido à alta complexidade das moléculas de anticorpos, a EMA decidiu que havia a necessidade de diretrizes específicas para os mABs biossimilares, e em 2012 a agência adotou as diretrizes finais para os anticorpos monoclonais biossimilares. Em junho de 2013 a EMA aprovou dois anticorpos monoclonais biossimilares do infiximabe (para o tratamento da artrite reumatoide).^{35,36} Agora que há diretrizes para os mABs, espera-se que vários anticorpos monoclonais biossimilares sejam disponibilizados no mercado europeu e mundial nos próximos anos.

Insulinas biossimilares também devem entrar em cena nos próximos anos à medida que as patentes para os principais produtos de insulina comecem a vencer.³⁷

Conforme mais medicamentos biossimilares forem se tornando disponíveis, haverá oportunidade para que os fabricantes melhorem os métodos de embalagem e administração. Por exemplo, um filgrastim biossimilar produzido atualmente vem com um "Kit de apoio para o paciente" que permite a autoadministração do medicamento em casa.³⁸ Isso pode permitir que os medicamentos biossimilares sejam administrados em ambientes de atenção primária ou em casa em vez do ambiente hospitalar, melhorando a adesão ao medicamento.



Segunda parte: O que é importante para os pacientes

Em dezembro de 2012, a IAPO fez uma consulta online junto aos seus membros para entender o nível de conhecimento sobre os medicamentos biológicos e biossimilares, sua regulamentação e seu uso, e quais seriam as questões e preocupações mais importantes para as organizações de pacientes. No total, foram recebidas 35 respostas. Após essa consulta online, foram realizadas algumas entrevistas aprofundadas de acompanhamento com organizações de pacientes em todo o mundo.

Além disso, vários interessados foram consultados quanto às questões que julgavam ser importantes com relação aos medicamentos biossimilares. Dentre esses interessados estavam fabricantes de medicamentos biológicos e biossimilares, agências reguladoras, associações do setor comercial, associações médicas e pesquisadores.

A lista completa dos entrevistados está disponível na página 29. As seções a seguir apresentam as principais questões identificadas pelas organizações de pacientes durante a consulta online e também durante as entrevistas, levando em conta as opiniões de outros interessados e questões adicionais identificadas.

Constatações da consulta online

- O conhecimento sobre medicamentos biossimilares variou entre os entrevistados (veja a Figura 5). A alta proporção de entrevistados com pouco ou nenhum conhecimento sobre medicamentos biossimilares pode explicar a taxa de respostas mais baixa do que o normal na consulta da IAPO.

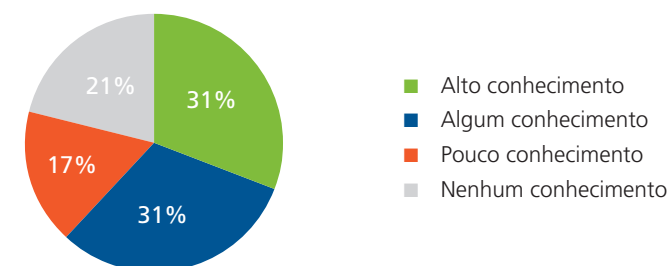


Figura 5. Conhecimento dos entrevistados sobre medicamentos biossimilares

- 54% das organizações de pacientes que responderam à consulta representavam pacientes que estavam utilizando medicamentos biológicos para tratamento de suas doenças.
- 20% dos entrevistados representavam pacientes que estavam utilizando medicamentos biossimilares.
- 60% das organizações que responderam à consulta não sabiam se seus pacientes estavam utilizando medicamentos biossimilares.
- A maioria dos entrevistados tinha algum (32%) ou nenhum conhecimento (36%) sobre como os medicamentos biossimilares são regulamentados em seu país ou região (veja a Figura 6).

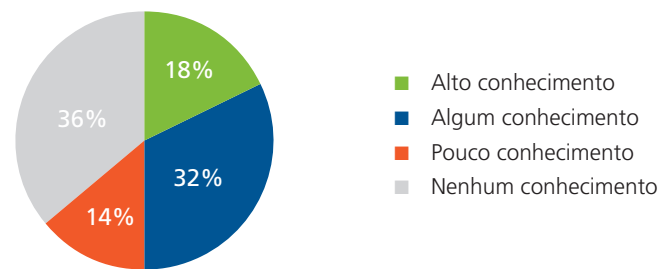


Figura 6. Conhecimento dos entrevistados sobre como os medicamentos biossimilares são regulados

- De acordo com as organizações de pacientes, as questões a seguir foram categorizadas como as mais importantes para os pacientes com relação aos medicamentos biossimilares:
 - **segurança (efeitos colaterais, confiabilidade, regulamentação);**
 - **informações e conhecimento do paciente sobre os medicamentos biossimilares;**
 - **comutabilidade entre o medicamento biossimilar e o produto de referência (transparência da prescrição);**
 - **monitoramento e acompanhamento dos biossimilares (farmacovigilância);**
 - **disponibilidade e acesso a medicamentos biossimilares.**
- A maioria das organizações de pacientes que responderam à consulta tem sede na Europa, América do Norte ou Austrália. Seus níveis de conhecimento variaram. Os entrevistados da América Latina geralmente tinham certo conhecimento sobre o assunto, enquanto os africanos não tinham qualquer conhecimento. Houve somente um entrevistado na região Pacífico-asiática. Este não tinha qualquer conhecimento sobre medicamentos biossimilares.

O que os pacientes precisam saber sobre a segurança dos medicamentos biossimilares?

A garantia de segurança dos medicamentos biossimilares é uma questão importante para as organizações de pacientes. A segurança inclui uma ampla variedade de questões, dentre elas como os biossimilares são definidos e nomeados, sua capacidade de causar reações imunes, regulamentação e farmacovigilância. Essas questões são discutidas a seguir em maiores detalhes.

Pode haver efeitos adversos?

Medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, têm o potencial de causarem uma reação imune no organismo. Essa é uma preocupação constante tanto para pacientes quanto para médicos.⁹

As consequências dos efeitos adversos dos medicamentos biológicos podem variar desde a ausência total de efeitos clínicos sobre o corpo até efeitos adversos bem mais graves causados pela perda de eficácia ou pela neutralização do medicamento, tornando-o menos eficaz ou totalmente ineficaz.^{4,39} O efeito mais comum é a perda de eficácia, isto é, o medicamento não funciona tão bem quanto antes, o que pode levar a reações imunes gerais tais como reações alérgicas ou anafilaxia.³⁹ Em alguns casos, os anticorpos produzidos no organismo neutralizam o medicamento, fazendo com que pare de funcionar completamente, o que pode ser perigoso.³⁹ Em outros casos, a autoimunidade pode ocorrer quando os anticorpos que são produzidos para neutralizar a proteína no medicamento se misturam e também neutralizam a própria proteína do corpo.^{13,40}

Vários fatores irão determinar se um medicamento biológico, incluindo os biossimilares, causarão uma reação imune ou não:^{5,39}

- o estágio da doença;
- fatores relacionados ao medicamento, tais como partículas agregadas, impurezas ou contaminantes;
- fatores relacionados ao paciente, tais como idade e sexo;
- fatores relacionados ao tratamento, por exemplo, outros medicamentos utilizados ou a forma de administração.

“A possibilidade de um medicamento biossimilar produzir uma reação imune deve ser avaliada criteriosamente durante seu desenvolvimento.”

O caso EPREX

Os pacientes em tratamento com eritropoietina (EPO), um medicamento biológico, podem desenvolver aplasia pura de células vermelhas (APCV), um tipo de anemia causada pela neutralização da eritropoietina do próprio corpo. Entre 2000 e 2002 houve um aumento significativo no número de casos de APCV nos pacientes. Esses casos foram associados ao desenvolvimento de um anticorpo neutralizador da eritropoietina administrada aos pacientes, o qual também neutralizava a eritropoietina do próprio corpo. Com o tempo descobriu-se que essa reação imune e o aumento dos casos de APCV na verdade eram causados por uma pequena mudança de fabricação na formulação de um medicamento biológico bastante conhecido e amplamente utilizado chamado Eprex.¹³

O Eprex não era um medicamento biossimilar, e sim um medicamento biológico original. Com uma alteração do processo de fabricação, o caso Eprex mostra claramente como uma pequena mudança pode afetar a capacidade de um medicamento biológico produzir uma reação imune. Essas relações são difíceis de prever, podem surgir depois do paciente já estar tomando um medicamento há bastante tempo, e podem continuar depois de o paciente haver suspenso seu uso.^{19,41}

Os fatores descritos acima significam que a possibilidade de um medicamento biossimilar produzir uma reação imune deve ser avaliada criteriosamente durante o desenvolvimento do medicamento, antes de ser disponibilizado para os pacientes. Apesar de existirem métodos que podem ajudar a prever isso antes dos ensaios clínicos,⁴² tais métodos em geral são insuficientes. Portanto, os ensaios clínicos são essenciais. Às vezes, quando se sabe que certa resposta imune é rara no produto de referência e, portanto, pouco provável de ser detectada em um estudo clínico antes da disponibilização para os pacientes, podem ser necessários estudos adicionais após o medicamento estar sendo utilizado no tratamento de pacientes.⁹

Um documento informativo de consenso publicado recentemente pela Comissão Europeia afirma que, até a sua publicação, o Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Comitê para Produtos Médicos de Uso Humano) e o CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) (Grupo de Trabalho de Farmacovigilância do CHMP) da European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos) não haviam identificado nenhuma preocupação de segurança para medicamentos biossimilares aprovados e comercializados.¹⁸ Além disso, um estudo recente que usou todas as evidências de segurança disponíveis para duas eritropoietinas biossimilares aprovadas (na Europa) constatou que ambas tinham perfis de segurança semelhantes e que uma não era mais ou menos segura do que a outra. Também descobriram que, estatisticamente, a incidência de efeitos adversos conhecidos aos dois biossimilares não era mais alta do que a incidência conhecida para as eritropoietinas em geral.⁴³

Que sistemas estão em vigor para monitorar a segurança dos medicamentos?

"A ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou a qualquer outro problema relacionado a medicamentos" é definida como "**farmacovigilância**", segundo a OMS.⁴⁴ A farmacovigilância é vital para garantir a segurança de todos os medicamentos, especialmente os biológicos. Como todos os medicamentos biológicos têm o potencial para causar uma resposta imune após sua aprovação, a vigilância e o monitoramento são absolutamente essenciais para acompanhar qualquer efeito adverso causado pelo medicamento.^{6,13}

Os ensaios clínicos incluem uma quantidade limitada de pacientes e são realizados durante um período limitado.⁴⁵ Portanto, alguns efeitos adversos podem não ser observados até que uma grande quantidade de pessoas tenha recebido o medicamento, e isso pode ocorrer após o encerramento do ensaio. Além disso, os ensaios clínicos podem não refletir como um medicamento é utilizado no mundo real.

Todas as empresas farmacêuticas são obrigadas a ter sistemas de farmacovigilância em vigor para cada medicamento que fabricam. Na Europa e nos Estados Unidos, os planos de farmacovigilância e de gestão de riscos são obrigatórios para todos os medicamentos, inclusive os biossimilares, e podem ser disponibilizados para os pacientes.⁴⁰ Um plano de gestão de riscos inclui informações de farmacovigilância relativas ao que se sabe sobre a segurança de um medicamento biossimilar antes de sua disponibilização, de que forma as informações sobre segurança serão coletadas quando o medicamento estiver disponível para os pacientes e como o risco será administrado se ocorrer uma reação adversa.⁴⁶ Para que se possa coletar informações sobre o perfil de segurança de um medicamento biossimilar, podem ser realizados amplos estudos que detectem qualquer evento adverso que ocorra ao longo do tempo.¹⁹

Tanto os produtos de referência quanto os medicamentos biossimilares podem mudar com o tempo em decorrência de alterações de fabricação ou ambientais. Essas mudanças podem afetar a forma como o medicamento funciona. Isso destaca a importância de um bom monitoramento e da farmacovigilância. É importante que os fabricantes monitorem cuidadosamente seus produtos biológicos para controlar efetivamente as mudanças que ocorrem com o tempo.

A consulta online com os membros da IAPO sobre os medicamentos biossimilares revelou que:

- 50% dos entrevistados tinham um conhecimento médio a elevado sobre o sistema de farmacovigilância em seu país;
- 33% tinham pouco conhecimento;
- 19% não tinham qualquer conhecimento.

Entretanto, várias organizações de pacientes, tanto dos países desenvolvidos quanto dos países em desenvolvimento, destacaram a importância de um sistema forte de farmacovigilância e a falta deste em seus países.

"Precisamos ter sistemas ativos para a coleta e estudo das informações. A questão é de rotulagem e de acompanhamento. Nós precisamos saber o que está causando um efeito adverso."

Marc Boutin, National Health Council, USA (Conselho Nacional de Saúde dos EUA)

Sistemas de farmacovigilância fracos foram destacados como um problema por outros interessados:

"Existe um problema real aqui [na América Latina] com a farmacovigilância – o relato de efeitos adversos é muito incipiente, especialmente nos países onde não há nenhuma regulamentação de biossimilares."

Dr. Ricardo Garcia, CLAPBio, Brasil

Stephen Murby, do Consumer Health Forum of Australia (Fórum de Saúde do Consumidor da Austrália), explica que em seu país os pacientes que apresentam efeitos adversos frequentemente não os comunicam, sobretudo se esses efeitos passam após uma ou duas semanas, e que os clínicos gerais podem até tratar o efeito adverso que ocorre, mas não necessariamente o comunicam. Ele também explicou que a forma como os medicamentos biossimilares são definidos também pode criar problemas:

"Uma questão real fundamental é que nós temos a tendência de usar o termo genérico para incluir os biossimilares, o que é problemático, já que nós não estamos trazendo à tona todos os problemas relacionados ao consumidor que podem ocorrer."

Stephen Murby, Consumer Health Forum of Australia (Fórum de Saúde do Consumidor da Austrália)

Ele enfatizou que à medida que os medicamentos biossimilares se tornam disponíveis globalmente, as organizações de pacientes devem aproveitar a oportunidade para defender que os sistemas de farmacovigilância em todo o mundo sejam melhorados, e que seja desenvolvido de um sistema de comunicação de efeitos adversos mais unificado mundialmente.

Aspectos importantes: o que os pacientes devem relatar em caso de efeito adverso?

A farmacovigilância depende da capacidade de acompanhar e rastrear os medicamentos biológicos e biossimilares. Isso depende da capacidade de médicos, farmacêuticos e pacientes distinguirem os dois medicamentos.³ Os fabricantes podem solicitar inclusão de nomes junto à OMS na Denominação Comum Internacional (DCI). A DCI facilita a identificação de substâncias farmacêuticas ou princípios ativos nos medicamentos.⁴⁷ Cada DCI é um nome único diferente da marca registrada de forma a evitar confusão e garantir a segurança dos pacientes.

A mesma DCI pode ser utilizada para mais de um medicamento. Por exemplo, na Europa há eritropoietinas biossimilares disponíveis cujas marcas são Binocrit, Epoetin alfa Hexal e Abseamed. A DCI dessas três eritropoietinas biossimilares é "alfaepoetina". O medicamento originador para esses biossimilares foi o Eprex, cuja DCI também é "alfaepoetina". A DCI para um novo biossimilar pode ser a mesma de um produto de referência e as múltiplas marcas do próprio biossimilar.

Vários medicamentos com a mesma DCI podem causar problemas de rastreamento. Se os médicos ou farmacêuticos utilizarem somente a DCI ao prescrever um medicamento biológico ou biossimilar, e se vários produtos tiverem a mesma DCI, não se saberá exatamente qual medicamento o paciente estará recebendo. Portanto, em caso de efeito adverso, não se saberá com certeza qual medicamento o causou.³ Isso pode ser problemático ao garantir a segurança do paciente.

A segurança do paciente também pode ser afetada pelas práticas comuns de prescrição em um país. Por exemplo, alguns médicos tendem a prescrever medicamentos usando a marca e outros usam somente a DCI. A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido recomenda como boa prática utilizar o nome da marca ao prescrever todos os medicamentos biológicos, inclusive biossimilares, e afirma que apesar de alguns medicamentos de referência e biossimilares terem a mesma DCI, isso não significa que sejam idênticos.⁴⁸

Esse problema tem sido amplamente reconhecido por todos os interessados na área e várias sugestões foram feitas para garantir a segurança dos pacientes e acompanhamento e rastreabilidade seguros.

Medicamentos biossimilares devem ser prescritos através de sua marca registrada e não somente pela DCI, para que fique totalmente claro qual é o medicamento exato que o paciente está tomando. Na Europa, muito já foi feito com relação a essa questão buscando garantir farmacovigilância e identificação rigorosas. A EMA recomenda que, para evitar confusão, sejam utilizados a **marca registrada**, o **nome do fabricante** e o **número do lote** ao relatar qualquer efeito adverso causado por medicamento biológico.⁴⁹

Os esforços mais recentes para fortalecer a farmacovigilância na União Europeia (UE) levaram à implementação de uma nova Diretiva de Farmacovigilância (2010/84/EC) em 2012. Ela se tornou lei e foi implementada em todos os Estados-Membros da UE. Ela está em conformidade com as recomendações da EMA, que exigem que sejam informados o nome da marca e o número do lote, e permite que os pacientes comuniquem qualquer efeito adverso diretamente às autoridades locais.⁴⁹ Na Europa, um estudo recente investigou a rastreabilidade de medicamentos biológicos aprovados e constatou o reconhecimento correto de 96,2% dos medicamentos biossimilares disponíveis na Europa durante a comunicação de efeitos adversos.⁵⁰

Também na Europa, onde os pacientes podem comunicar os efeitos adversos diretamente, o estudo constatou que 40% dos relatos diretos feitos por pacientes incluíram o número de lote do medicamento, destacando o papel importante dos pacientes na garantia de que os medicamentos biológicos sejam rastreáveis.⁵⁰

Como os medicamentos são prescritos no seu país? Ao receberem uma prescrição de medicamentos biológicos ou biossimilares, os pacientes devem verificar se conhecem a marca e onde podem encontrar o número de lote de seu medicamento.

O que está sendo prescrito para os pacientes?

O conhecimento do que estava sendo prescrito e a comutação entre os medicamentos foram identificados como motivos de preocupação para várias organizações de pacientes. Isso também foi mencionado por alguns reguladores e representantes do ramo.

A maior parte dos medicamentos genéricos são intercambiáveis com o produto original de marca, isto é, um paciente poderia substituir um pelo outro sem diferença no efeito.⁶ Isso acontece porque os medicamentos genéricos são bioequivalentes com relação aos seus originais e, portanto, não importa qual medicamento o paciente está tomando. Como os medicamentos genéricos são intercambiáveis, podem ser substituídos pelo medicamento original de marca na farmácia pelo farmacêutico sem a necessidade de informar o médico ou o paciente.³

Principais definições

Intercambialidade: prática de trocar um medicamento por outro que espera-se que atinja o mesmo efeito clínico em determinada situação clínica e para qualquer paciente, com o consentimento do prescritor.

Substituição: prática segundo a qual a farmácia distribui um medicamento em vez de outro equivalente e intercambiável, sem consultar o prescritor.

Substituição automática: prática segundo a qual um farmacêutico é obrigado a distribuir um medicamento em vez de outro equivalente e intercambiável devido a exigências nacionais ou locais, sem consultar o prescritor.

Comutação: decisão do médico responsável pelo tratamento de trocar um medicamento por outro com o mesmo objetivo terapêutico em pacientes submetidos a tratamento.

Substituições e substituições automáticas podem ser feitas para cortar custos. Também pode haver uma ligação com o reembolso, já que algumas empresas de plano de saúde só cobrem os custos do medicamento genérico mais barato em vez do medicamento de marca.^{3,40}

Medicamentos biossimilares são *semelhantes* ao seu produto originador em termos de qualidade, segurança e eficácia. Portanto, se devemos ou não considerar os biossimilares como *intercambiáveis* ainda é assunto de debate.

Receios quanto à substituição automática e comutações feitas pelos pacientes entre produtos de referência e biossimilares, ou entre diferentes biossimilares, baseiam-se nas questões de rastreamento e relato.

Se um medicamento biossimilar foi substituído pelo produto de referência e o médico desconhece o fato, pode haver problemas de comunicação caso ocorra um efeito adverso. Para o monitoramento da segurança, os médicos devem ter total ciência do medicamento exato que seus pacientes estão tomando. Além disso, reações imunes a um medicamento biológico podem acontecer depois que um paciente utiliza o medicamento há bastante tempo. Se a substituição automática ou comutações repetidas entre medicamentos ocorreram durante o tratamento, pode ser difícil identificar qual foi o produto responsável pelo efeito adverso.^{3,40,51}

"Eu não incentivo a substituição automática porque nós temos convicção de que o médico é quem deve tomar a decisão, já que ele é quem conhece melhor o paciente. Além disso, vai ser difícil rastrear qual medicamento o paciente de fato tomou; e como é que você pode fazer uma farmacovigilância adequada dessa forma?"
Thomas Schreitmuller, Roche

O Presidente do Grupo de Bioterapêutica da International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) (Federação Internacional de Fabricantes & Associações Farmacêuticas) destacou que não se trata somente de uma questão de farmacovigilância. Garantir a transparência na prescrição e distribuição de medicamentos é importante e os pacientes devem saber quais medicamentos estão tomando.

As organizações de pacientes temiam a comutação depois de uma versão biossimilar de um medicamento ser disponibilizada para os pacientes. Vários interessados consideravam adequado que um paciente iniciasse um tratamento pela primeira vez recebendo uma versão biossimilar do medicamento (caso disponível) que foi prescrito. Entretanto, a maioria das organizações de pacientes concordou que um paciente sendo tratado com um medicamento biológico não deve ter esse medicamento trocado para uma versão biossimilar sem seu conhecimento ou sem o conhecimento de seu médico.

"Esperamos que a disponibilidade de um medicamento biossimilar não leve as pessoas que estão tomando os biológicos a trocá-los, mas para um paciente que inicia com o biológico, uma alternativa mais barata ao medicamento original é um grande benefício".
Marc Boutin, National Health Council, USA (Conselho Nacional de Saúde dos EUA)

Na Europa, a EMA não avalia a intercambialidade ou substituição automática; a decisão é tomada individualmente por cada Estado-Membro.¹⁵ Vários Estados-Membros europeus forneceram orientação e vários criaram legislações para proibir a substituição automática sem o conhecimento de quem prescreve.⁵²

A OMS atualmente não oferece orientações quanto à intercambialidade ou substituição automática em suas diretrizes para a aprovação de medicamentos biossimilares e, mais uma vez, essa decisão deve ser tomada por cada país individualmente.

“Medicamentos biossimilares são semelhantes ao seu produto originador em termos de qualidade, segurança e eficácia. Portanto, se devemos ou não considerar os biossimilares como intercambiáveis ainda é assunto de debate. ”

Quando um biossimilar não é um biossimilar?
A boa regulamentação de todos os medicamentos é essencial para garantir a segurança do paciente, e os medicamentos biossimilares têm uma via regulatória diferente daquela de um novo medicamento biológico ou genérico. Um medicamento biológico só pode ser considerado biossimilar se tiver passado por um processo regulatório rigoroso, conforme descrito pela EMA ou de acordo com as diretrizes da OMS. É amplamente aceito que qualquer medicamento que se pretenda biossimilar e que não tenha sido aprovado através de uma via regulatória rigorosa pode estar comprometido em termos de qualidade, segurança e eficácia.

Algumas organizações de pacientes informaram que havia uma regulamentação fraca dos medicamentos biossimilares em seus países, e que isso representava uma preocupação para a segurança dos pacientes.

"A regulamentação é um problema. Não há uma política global. Não há regulamentação aqui, nem estudos de farmacovigilância.
Eva Maria Ruiz de Castilla, Esperantra, Peru

"Muitas agências reguladoras em diferentes países seguem a orientação de seus governos, e o governo quer reduzir custos, então pode ser que não haja uma regulamentação em vigor. A política não pode vir antes de assuntos técnicos e colocar os pacientes em risco."
Dr. Dirceu Raposo, Abrale, Brasil

A regulamentação de medicamentos biossimilares aumentou bastante em âmbito mundial desde que o primeiro relatório da IAPO foi publicado em 2006. Muitos países desenvolveram ou estão em processo de desenvolvimento de leis e diretrizes. É importante considerar se essas leis e diretrizes foram desenvolvidas de acordo com padrões internacionais, isto é, os padrões da OMS. O Dr. Ricardo Garcia, do CLAPBio, Centro Latino Americano de Pesquisas em Biológicos, mostrou em uma apresentação recente que apesar de muitos países na América Latina terem lançado diretrizes, estas podem eventualmente não cumprir com todas as exigências para a aprovação de biossimilares, tais como todas as etapas em um exercício de comparabilidade.⁵³ Os países podem ter regulamentos em vigor, mas pode haver diferenças com relação a como os estágios no processo regulatório são interpretados.²⁷

"Para os países em desenvolvimento o problema é que o procedimento de aprovação para medicamentos biossimilares não é tão rígido e bem estabelecido quanto na União Europeia e nos Estados Unidos; você também tem que ter controle de qualidade depois da aprovação. Não há um procedimento real de aprovação de alta qualidade, então é possível que as pessoas não saibam o que estão comprando."
Dra. Ursula Gundert-Remy, German Medical Association (Associação Médica Alemã)

Alguns países, como por exemplo o Brasil, têm utilizado as diretrizes da OMS como base para suas próprias diretrizes regulatórias, mas com algumas diferenças. As diretrizes brasileiras incluem duas vias de aprovação com diferentes níveis de dados exigidos.⁵⁴ Isso serve para incentivar a produção local de medicamentos biológicos e reduzir os custos desses medicamentos.⁵⁵

O consenso geral dita que um medicamento só pode ser chamado de biossimilar se for autorizado com base em um exercício de comparabilidade completo, descrito nas diretrizes da OMS.²⁷ Entretanto, há vários medicamentos em todo o mundo que são cópias de um biológico original e que não foram autorizados com base em um exercício de comparabilidade completo e que, portanto, não podem ser chamados de biossimilares. Esses são geralmente chamados de "**produtos biológicos de seguimento não comparáveis**".²⁶ Por exemplo, um medicamento chamado Reditux, que é uma cópia do anticorpo monoclonal rituximabe utilizado no tratamento da artrite reumatoide e de alguns tipos de câncer, está disponível na Índia desde 2007.⁵⁶ Ele custa aproximadamente metade do preço do medicamento original.⁵⁷ Entretanto, sua aprovação baseou-se em menos indícios do que o necessário para aprovação na Europa ou nos Estados Unidos, e não se sabe se foi submetido a ensaios de comparabilidade clínica.^{32,58}

Há preocupações quanto à qualidade e a segurança dos medicamentos cuja aprovação não seguiu uma via regulatória rigorosa conforme descrito pela EMA e OMS.⁵⁹ Apesar de alguns serem cópias de alta qualidade do medicamento biológico original, outros podem não ser tão bons ou mesmo ser de má qualidade.

"Eles [medicamentos biológicos de seguimento não comparáveis] podem ser produtos inferiores e estão disponíveis em todo o mundo, especialmente na América Latina, na Ásia e no Oriente Médio. Muitas vezes, se o verdadeiro produto de referência também estiver disponível em um país, os pacientes podem não saber qual estão recebendo devido à prescrição por DCIs, e se você não consegue identificar o biossimilar verdadeiro de sua cópia, você não consegue identificar que produto é a fonte em caso de efeito adverso."
Fermin Ruiz de Erenchun, Grupo de Bioterapêutica, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations

Conforme mais países começam a desenvolver vias regulatórias para medicamentos biossimilares, surge a questão do que fazer com os produtos biológicos de seguimento não comparáveis que foram aprovados antes do desenvolvimento das vias. Por exemplo, o Reditux, mencionado anteriormente, foi aprovado na Índia em 2007. Entretanto, a Índia só publicou suas diretrizes sobre biológicos similares em 2012.⁶⁰

"Países como o Peru, Chile e Colômbia aprovaram produtos biológicos de seguimento não comparáveis antes de haver qualquer regulamentação. Agora temos que analisar o que acontece com o produto já que há uma regulamentação. Acho que eles devem pedir aos fabricantes que apresentem todos os dados necessários [qualidade, clínicos e não clínicos] e devem dar a eles um limite de tempo para apresentar as informações."

Dr. Ricardo Garcia, CLAPBio, Brasil

Apesar de já ter havido bastante progresso em termos de regulamentação, ainda é preciso muito esforço para harmonizar os padrões de medicamentos biossimilares junto às agências reguladoras mais rigorosas, como a EMA, a OMS ou a US Food and Drug Agency (FDA). Isso serve para garantir que todos os pacientes recebam produtos que sejam de alta qualidade, seguros e eficazes.

- Um medicamento biológico só pode ser denominado biossimilar se tiver sido submetido a uma regulamentação rigorosa e a um **teste de comparabilidade biossimilar completo incluindo testes de qualidade e estudos não clínicos e clínicos**.
- São esperados efeitos adversos para todos os medicamentos, sintéticos ou biológicos; entretanto, **sistemas rigorosos de farmacovigilância** e planos para a gestão de risco são **imprescindíveis** para garantir a segurança dos pacientes.

Quem pode ter acesso a medicamentos biológicos e biossimilares?

O acesso insuficiente a medicamentos biológicos e biossimilares foi destacado como um problema na consulta online e nas entrevistas por parte das organizações de pacientes em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

"Em países de baixa renda, como o Peru, temos médicos que tratam com biossimilares e estão muito satisfeitos, mas as pessoas responsáveis pela parte financeira não têm interesse em continuar a usar esses medicamentos, já que são caros demais. Às vezes os biossimilares nem estão na lista de medicamentos aprovados. É muito difícil ter acesso. Então mesmo que o paciente receba o diagnóstico correto, não receberá o medicamento. Na minha opinião, precisamos defender maior acesso, mostrando que os tratamentos com biossimilares estão funcionando."

Eva Maria Ruiz de Castilla, Esperantra, Peru

Os seguintes aspectos estão entre as barreiras ao acesso a medicamentos biológicos e biossimilares que atendem aos requisitos da EMA, OMS e FDA:

- alto preço dos medicamentos
- pouco conhecimento e compreensão por parte de governos, médicos e pacientes sobre que são os medicamentos biológicos e qual o seu valor terapêutico
- regulamentação inexistente ou insuficiente referente a medicamentos biológicos e biossimilares
- vontade política inexistente ou insuficiente de garantir o acesso a esses medicamentos
- métodos mais complexos de administração desses medicamentos
- dificuldades para diagnóstico, rastreamento e avaliação corretos.

Marc Boutin, do National Health Council (Conselho Nacional de Saúde) nos Estados Unidos, afirmou que, em seu país, apesar de os biossimilares poderem reduzir os custos, na maioria dos casos, essa redução não necessariamente beneficia o paciente, e sim a seguradora ou o responsável pelo pagamento. Despesas pessoais com medicamentos biossimilares ainda permanecem bastante altas. Durhane Wong-Rieger, da Consumer Advocare Network (Rede de Defesa do Consumidor) no Canadá, declarou que a disponibilidade de um hormônio do crescimento biossimilar no Canadá não necessariamente aumentou o acesso ao medicamento pelos pacientes:

"Isso é muito triste, já que muitas pessoas também não têm direito ao hormônio do crescimento biossimilar, pois o seu hormônio do crescimento endógeno não é baixo o suficiente. A barreira não tem qualquer ligação com o biossimilar em si."

Durhane Wong-Rieger, Consumer Advocare Network (Rede de Defesa do Consumidor), Canadá

A redução dos custos de um medicamento biossimilar pode depender de como o preço e o reembolso de um medicamento são decididos em um país específico, e da concorrência de preço entre os produtos que essas condições de acesso sustentam.⁴⁰

Na Europa, cada país decide de forma independente o valor terapêutico de um medicamento, seu preço e como ocorrerá o reembolso.⁴¹

Em seu documento de perguntas frequentes (FAQs), a Associação de Genéricos da Europa (EGA) explica que além de um acordo quanto a preços e reembolsos, é importante "garantir que médicos e pacientes compreendam por completo os benefícios do uso dos biossimilares como parte de sua prática e tratamento. O acesso dos pacientes aos medicamentos biossimilares não é automático; ele exige que atitudes proativas sejam tomadas por todos os interessados".⁶¹

Fatores geográficos e culturais também afetam a disponibilidade dos medicamentos biossimilares. Por exemplo, em algumas regiões ou países em desenvolvimento, as práticas de prescrição e distribuição de genéricos não são amplamente aceitas. Isso significa que marcas mais caras são geralmente prescritas e distribuídas em vez de versões mais baratas que poderiam possibilitar o acesso de mais pacientes.⁴¹

Entrevistas com organizações de pacientes também revelaram que em muitos países em desenvolvimento a disponibilidade e regulamentação de medicamentos biológicos e biossimilares é uma questão política em vez de uma questão técnica. Muitas vezes os governos fornecem a opção mais barata de um medicamento, independentemente de este ser um medicamento biossimilar ou um medicamento biológico de seguimento não comparável. Apesar de muitas organizações de pacientes terem explicado que o acesso a medicamentos não deve ser decidido somente com base em redução de custos, também destacou-se que os pacientes estão dispostos a tomar qualquer medicamento disponível para eles. Em situações nas quais o acesso aos medicamentos é limitado e o paciente tem uma doença potencialmente fatal, é provável que ele tome um medicamento que lhe foi oferecido mesmo que seja de baixa qualidade. Isso levanta a pergunta: ter algum acesso a medicamentos biológicos possivelmente de baixa qualidade é melhor do que não ter nenhum acesso?

Além disso, Eva Maria Ruiz de Castilla, do Peru, explica que a falta de instrução e conhecimento sobre medicamentos biológicos e biossimilares entre todos os interessados representava uma barreira ao acesso no Peru. Ela explicou que as autoridades enxergam todos os medicamentos biológicos, inclusive os biossimilares, como caros demais e não diferenciam entre os dois. Ela afirma ainda que as organizações de pacientes precisam defender o acesso a medicamentos biológicos e biossimilares buscando informações neutras para os responsáveis pela atenção em saúde.

Apesar de serem muitas vezes mais baratos que seu produto originador, os medicamentos biossimilares ainda são caros demais para vários países em desenvolvimento. É importante que as empresas farmacêuticas levem em consideração que diferentes abordagens de precificação são essenciais para os mercados em países em desenvolvimento e em países desenvolvidos para garantir o acesso a medicamentos biológicos e biossimilares.

O Dr. Ricardo Garcia, da CLAPBio no Brasil, observou também que deveria haver mais investimento local em tecnologia. Isso possibilitará que os países desenvolvam seus próprios medicamentos biológicos e biossimilares de alta qualidade, seguros e eficazes.

Que informações e apoio estão disponíveis para os pacientes?

Da mesma forma que ocorre com outros medicamentos, a capacidade de tomar uma decisão informada sobre tomar ou prescrever um medicamento biológico ou biossimilar é importante para pacientes, médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Os pacientes devem participar da decisão sobre o tratamento a ser adotado junto com sua equipe de atenção em saúde. Os pacientes precisam conhecer e compreender o medicamento que estão tomando, as possíveis reações que podem ter e como ele será administrado. Também devem monitorar sua resposta ao medicamento.

Uma falta significativa de conhecimento sobre os medicamentos biossimilares foi revelada em consultas com organizações de pacientes. Muitos pacientes não tinham ouvido falar sobre os medicamentos, inclusive aqueles que poderiam ter sido prescritos para eles.

"Os biossimilares não são uma questão importante aqui. Ainda estamos discutindo os genéricos! É um assunto muito novo na região."

Edith Grynspancholz, Fundación Natalí Dafne Flexer, Argentina

Também foi relatada a falta de conhecimento sobre os biossimilares por parte dos médicos. Um terço dos reumatologistas brasileiros entrevistados em um estudo não sabiam o que era um medicamento biossimilar.⁶²

As organizações de pacientes identificaram a necessidade de informações precisas e imparciais. Elas explicaram que havia ou uma falta total de informações, ou que as informações disponíveis não eram claras. A falta de informações precisas sobre o que são os biossimilares e que doenças são tratadas com esses medicamentos deixa os pacientes confusos, explicou Eva Maria Ruiz de Castilla de Esperantra, no Peru. Ela afirmou que os pacientes precisam ser informados sobre o fato de que os medicamentos biológicos e

biossimilares não estão disponíveis para todas as doenças. Isso enfatiza a importância de aumentar os esforços para desenvolver os conhecimentos em saúde em todo o mundo.

Informações e percepções incorretas sobre os medicamentos biossimilares foram citadas como um problema por vários interessados. Joerg Windisch, Diretor Científico, e Mark McCamish, Diretor Global de Desenvolvimento de Biofarmacêuticos da Sandoz acreditam que há uma disponibilidade de informações distorcidas divulgadas pelas empresas de produtos originadores e que levam a percepções incorretas quanto aos medicamentos biossimilares. Eles acreditam que isso pode ter levado a receios infundados quanto à segurança e à qualidade nas comunidades de médicos e pacientes na prescrição e uso de biossimilares, respectivamente, o que pode representar uma barreira ao acesso e ao consumo.

As entrevistas com representantes das organizações de pacientes deixam claro que há a necessidade de informações transparentes e precisas por parte de várias fontes.

"Existe algum lugar onde possamos ver o que é esse medicamento? Existe algum lugar onde possamos ver onde e quando o medicamento foi aprovado? Precisamos ter informações precisas. Não é recomendado que as únicas informações que recebemos venham em geral das empresas farmacêuticas."

Edith Grynszpancholk, Fundación Natalí Dafne Flexer, Argentina

Vários interessados entrevistados também explicaram que a informação e educação de pacientes era crucial para garantir que estes se sentissem confortáveis e aceitassem os medicamentos biossimilares.

"Primeiro, a ciência emergente é complexa; segundo, economicamente os direitos de patente e exclusividade são complexos; terceiro, e mais importante, os pacientes e profissionais da saúde têm de aprender sobre um paradigma completamente novo [os medicamentos biossimilares] e acreditar nele."

Dra. Rachel Sherman, US Food and Drug Administration

É preciso que haja sistemas ativos para que os pacientes façam perguntas sobre seus medicamentos e para que falem sobre suas preocupações. Muitos médicos hesitam em considerar os medicamentos biossimilares como uma opção de tratamento para seus pacientes por causa de receios relacionados a segurança, qualidade, eficácia e intercambialidade.⁹

Médicos e enfermeiros também precisam de informações imparciais e atualizadas sobre os processos científicos e regulatórios complexos dos medicamentos biossimilares, não só para garantir o acesso (caso estejam disponíveis), mas também a segurança. Destacou-se que a falta de conscientização e de conhecimento entre os enfermeiros poderia levar a erros sérios de medicação e a um processo mais lento no ganho terapêutico para os pacientes.⁶³

Todas as partes interessadas têm um papel no fornecimento de informações e há um grande potencial na união de esforços. Empresas e associações de saúde, agências regulatórias, profissionais da área médica e pesquisadores podem reunir dados técnicos, científicos e médicos. As organizações de pacientes e eles próprios podem agregar conhecimento sobre a melhor forma de apresentar as informações, de comunicar riscos, e de aumentar o envolvimento de pacientes em decisões que afetarão a sua saúde.

Um exemplo é o documento informativo de consenso intitulado "O que você precisa saber sobre produtos médicos biossimilares", publicado no site da European Commission (Comissão Europeia) em 2013.¹⁸ Esse documento foi desenvolvido com a contribuição de vários interessados, incluindo representantes de organizações de pacientes, associações de profissionais da saúde, associações de medicamentos genéricos e associações de classe farmacêuticas, e os Estados-Membros da União Europeia.¹⁸

As organizações de pacientes e outros interessados enfatizaram que os órgãos regulatórios também precisavam de informações e treinamento.

O Dr. Ricardo Garcia, da CLAPBio (Centro Latino Americano de Pesquisas em Biológicos), no Brasil, explicou que sua missão era promover discussões e aprendizado sobre a regulamentação de medicamentos biológicos e biossimilares. Ele explicou que recentemente fizeram alguns comentários sobre o primeiro esboço das diretrizes regulatórias da Colômbia para medicamentos biossimilares, e depois foram convidados pelo governo colombiano para conduzirem uma sessão educativa e de treinamento sobre o assunto para a equipe colombiana. Esse é um exemplo excelente de colaboração entre órgãos reguladores e centros de pesquisa para promover a educação e a regulação benéficas dos medicamentos biossimilares.

Os pacientes devem se envolver?

Os pacientes devem, sim, envolver-se e participar de questões relacionadas aos medicamentos biossimilares. Para que tenham um papel ativo, os pacientes têm o direito de se informarem com dados neutros, baseados em evidências.

"Os pacientes devem ser ativos e organizados, buscando informações técnicas e seguras sem um programa político."

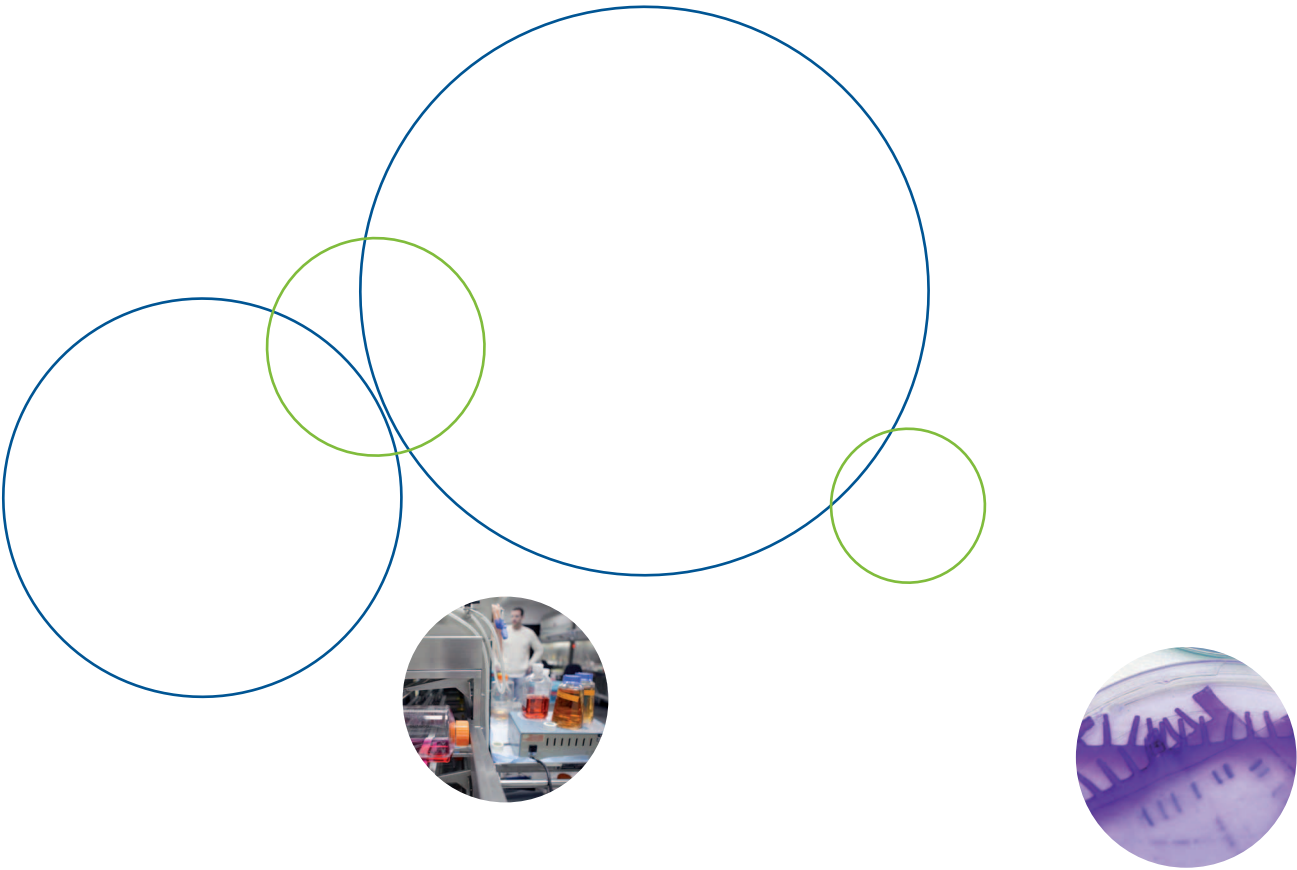
Dr. Dirceu Raposo, Abrale, Brasil

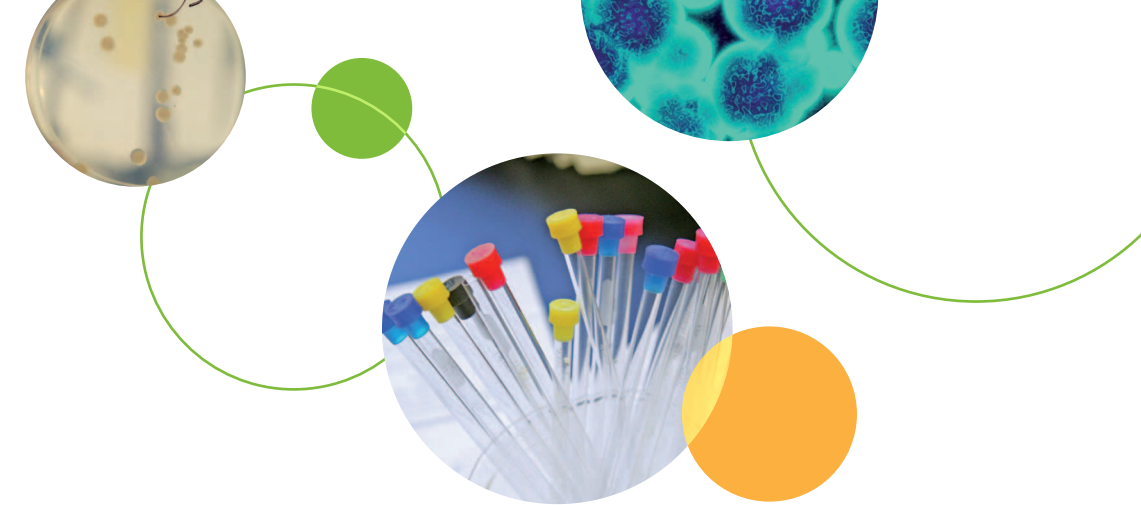
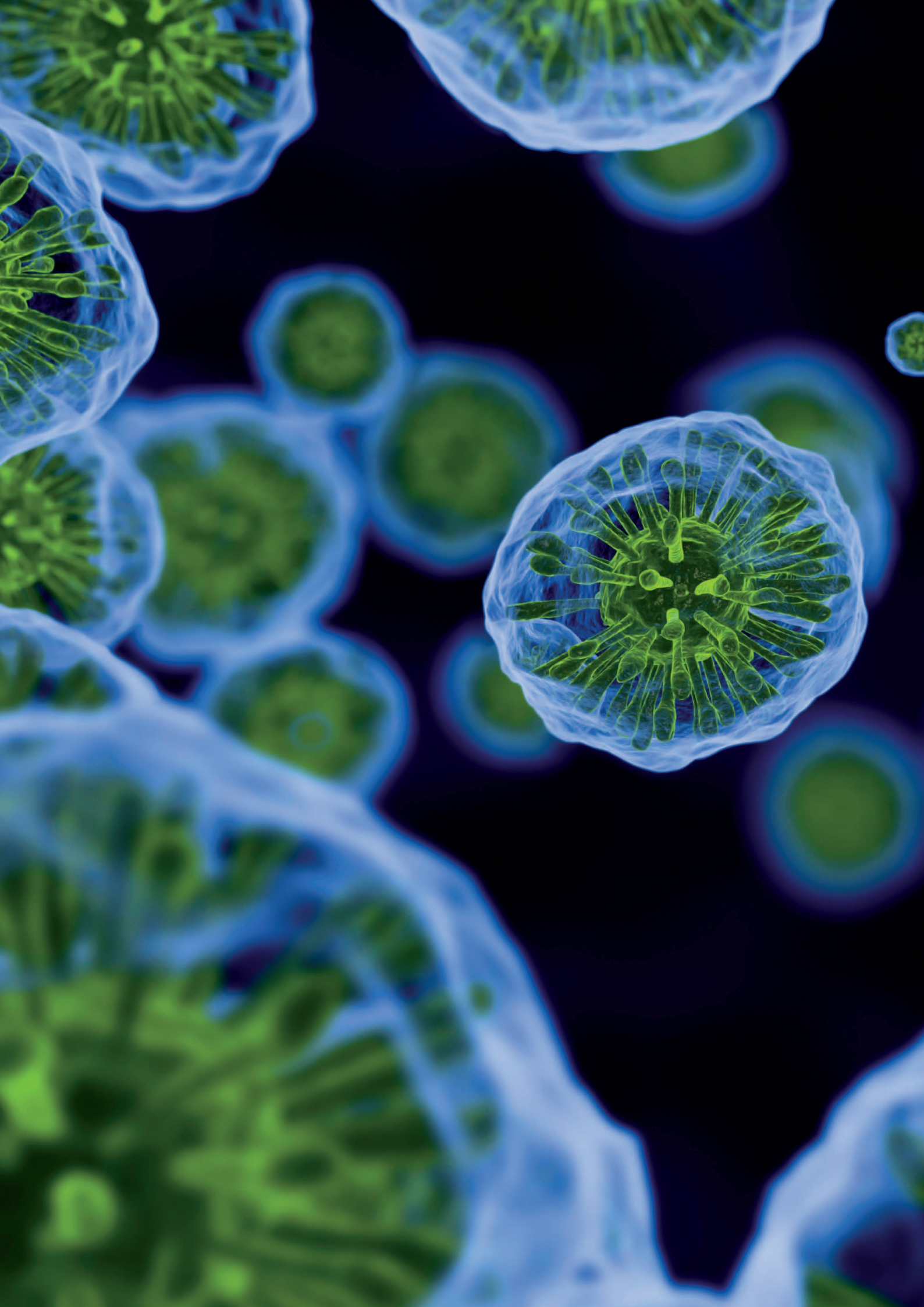
Os pacientes também têm um papel na luta por informações claras, imparciais e equilibradas onde estiverem disponíveis.

"Há uma disparidade de conhecimento em todo o mundo e uma demanda por treinamento e suporte por parte do governo. É preciso haver um esforço coordenado de todos e os pacientes podem lutar por isso."

Fermin Ruiz de Erenchun, Grupo de Bioterapêutica, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations

Para saber mais sobre como as organizações de pacientes podem participar, veja o livreto "O que as organizações de pacientes podem fazer" no Kit de ferramentas.





Conclusões e recomendações

Este Relatório informativo apresentou uma visão detalhada sobre o que são os medicamentos biológicos e biossimilares, como são desenvolvidos e regulamentados e como são utilizados pelos pacientes. Apresentou também questões importantes conforme identificadas pelas organizações de pacientes e outros interessados entrevistados. Os assuntos incluíram a segurança dos medicamentos biológicos, como são regulamentados e monitorados, como são prescritos e distribuídos, bem como quem pode ter acesso a eles e que informações e apoio estão disponíveis para os pacientes.

Os medicamentos biológicos revolucionaram o tratamento de muitas doenças e beneficiaram milhões de pacientes em todo o mundo. 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. A garantia de acesso a medicamentos biológicos e biossimilares de alta qualidade, seguros e eficazes depende de vários fatores:

- Informações para pacientes, médicos, governos e ministérios da saúde sobre o que são esses medicamentos e qual o seu possível impacto terapêutico e social são essenciais para aumentar o comprometimento com a disponibilização de medicamentos biológicos e biossimilares e, se já estiverem disponíveis, para garantir que sejam ativamente prescritos para os pacientes.
- Os pacientes precisam ter certeza de que conhecem a marca e o número de lote do medicamento biológico que lhes foi prescrito, e também como e onde comunicar qualquer possível efeito adverso.
- Onde medicamentos biológicos e biossimilares estiverem disponíveis para os pacientes ou onde estiverem se tornando disponíveis, são essenciais diretrizes regulatórias rigorosas baseadas nas diretrizes da EMA, OMS ou FDA e fortes sistemas de farmacovigilância e de monitoramento de efeitos adversos para garantir a segurança dos pacientes.
- Em países onde cópias de medicamentos biológicos foram disponibilizadas antes das vias regulatórias rigorosas terem entrado em vigor, o governo deve considerar o que fazer com esses medicamentos, os quais podem ser de qualidade inferior e perigosos.
- Conforme mais medicamentos biológicos e biossimilares se tornam disponíveis em todo o mundo, surge uma oportunidade para dar ênfase no desenvolvimento, fortalecimento e unificação dos sistemas mundiais de farmacovigilância.

Para saber mais sobre como as organizações de pacientes podem lutar por mais acesso aos medicamentos biológicos e biossimilares, melhor regulamentação ou farmacovigilância e dicas sobre treinamento, consulte o livreto "O que as organizações de pacientes podem fazer" no Kit de ferramentas de informação e incentivo ao uso de medicamentos biológicos e biossimilares.



Processo de revisão e agradecimentos

Este Relatório informativo foi desenvolvido por meio de um processo rigoroso de revisão. A IAPO recebeu orientação, contribuições e *feedback* de organizações de pacientes, pesquisadores, reguladores e outros especialistas durante o desenvolvimento deste Kit de ferramentas. Outras informações foram recebidas dos 19 participantes do *Workshop* da IAPO sobre Medicamentos Biossimilares que aconteceu em Genebra em 2013.ⁱⁱ

A IAPO gostaria de agradecer a todos envolvidos na produção deste Relatório informativo e do Kit de ferramentas de informação e incentivo ao uso de medicamentos biológicos e biossimilares do qual faz parte, incluindo participantes do *workshop*, membros que responderam a uma consulta sobre medicamentos biológicos e biossimilares em dezembro de 2012 e organizações de pacientes e interessados que foram entrevistados durante o desenvolvimento deste Relatório informativo. Gostaríamos de agradecer a todos por compartilharem suas opiniões e por terem doado seu tempo.

O Kit de ferramentas de informação e incentivo ao uso de medicamentos biológicos e biossimilares da IAPO foi elaborado sob a direção geral de Joanna Groves, Diretora Executiva da IAPO, e de Jeremiah Mwangi, Diretor de Políticas e Assuntos Externos, com gestão central de projetos, pesquisa e texto de Yasemin Dil, Diretora de Pesquisa e Projeto. A IAPO também gostaria de agradecer a Matt Cann e Éloïse Varin da Postscript Communications Ltd pelo design e produção deste Kit de ferramentas. Gostaríamos de agradecer a contribuição das seguintes pessoas e organizações que forneceram informações técnicas e auxílio durante a elaboração deste Kit de ferramentas:

Marc Boutin, Vice-Presidente Executivo e Diretor Operacional, National Health Council, USA (Conselho Nacional de Saúde dos EUA)
Professor Dr. Daan Crommelin, Departamento de Farmacêutica, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (Instituto Utrecht de Ciências Farmacêuticas)
Michael Kinyanjui, Africa Psoriasis Organization (Organização Africana de Psoríase), Quênia
Suzette Knox, Diretora Sênior de Assuntos Científicos, Coordenadora do Grupo Europeu de Biossimilares, grupo setorial da European Generic medicines Association (Associação Europeia de Medicamentos Genéricos)
Dr. Dirceu Raposo, ABRALE e ex-diretor da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), Brasil
Professor Huub Schellekens, Departamentos de Ciências Farmacêuticas e Estudos da Inovação, Universidade de Utrecht
Dr. Christian Schneider, Presidente do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância da European Medicines Agency (EMA) (Agência Europeia de Medicamentos)
The International Association of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) (A Associação Internacional de Fabricantes & Associações Farmacêuticas)

Representantes das organizações de pacientes e outros interessados entrevistados:

Representante da AbbVie

Dr. Kenichi Akamatsu, Profissional Sênior, Departamento de Desenvolvimento de Processos API, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd, em nome da Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) (Associação Japonesa de Fabricantes Farmacêuticos)
Marc Boutin, Vice-Presidente Executivo e Diretor Operacional, National Health Council (Conselho Nacional de Saúde), EUA
Maria Delfina Tay, Presidente, Procrece Association (Associação Procrece), Guatemala
Dr. Ricardo Garcia, CLAPBio (Centro Latino Americano de Pesquisas em Biológicos)
Paul Greenland, Presidente do Grupo de Acesso ao Mercado de Biossimilares, e **Suzette Knox**, Diretora Sênior de Assuntos Científicos, European Generics Association (EGA) (Associação Europeia de Genéricos)
Edith Grynszpancholz, Presidente, Fundación Natalí Dafne Flexer, Argentina
Professora Dra. Ursula Gundert-Remy, Vice-Presidente da Comissão de Medicamentos, German Medical Association (Associação Médica Alemã)

Virginia Ladd, Presidente e Diretora Executiva, American Automimmune Related Diseases Association (Associação Americana de Doenças Relacionadas à Autoimunidade)

Representante da Merck Serono

Stephen Murby, Membro da Diretoria do Fórum de Saúde do Consumidor da Austrália (Consumer Health Forum of Australia)

Representante da Pfizer

Dr. Dirceu Raposo, ABRALE e ex-diretor da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), Brasil

Representante da Roche

Eva Maria Ruiz de Castilla, Diretora, Esperantra, Peru

Fermin Ruiz de Erenchun, Presidente do Grupo de Bioterapêutica, International Association of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) (Associação Internacional dos Fabricantes Farmacêuticos & Associações)

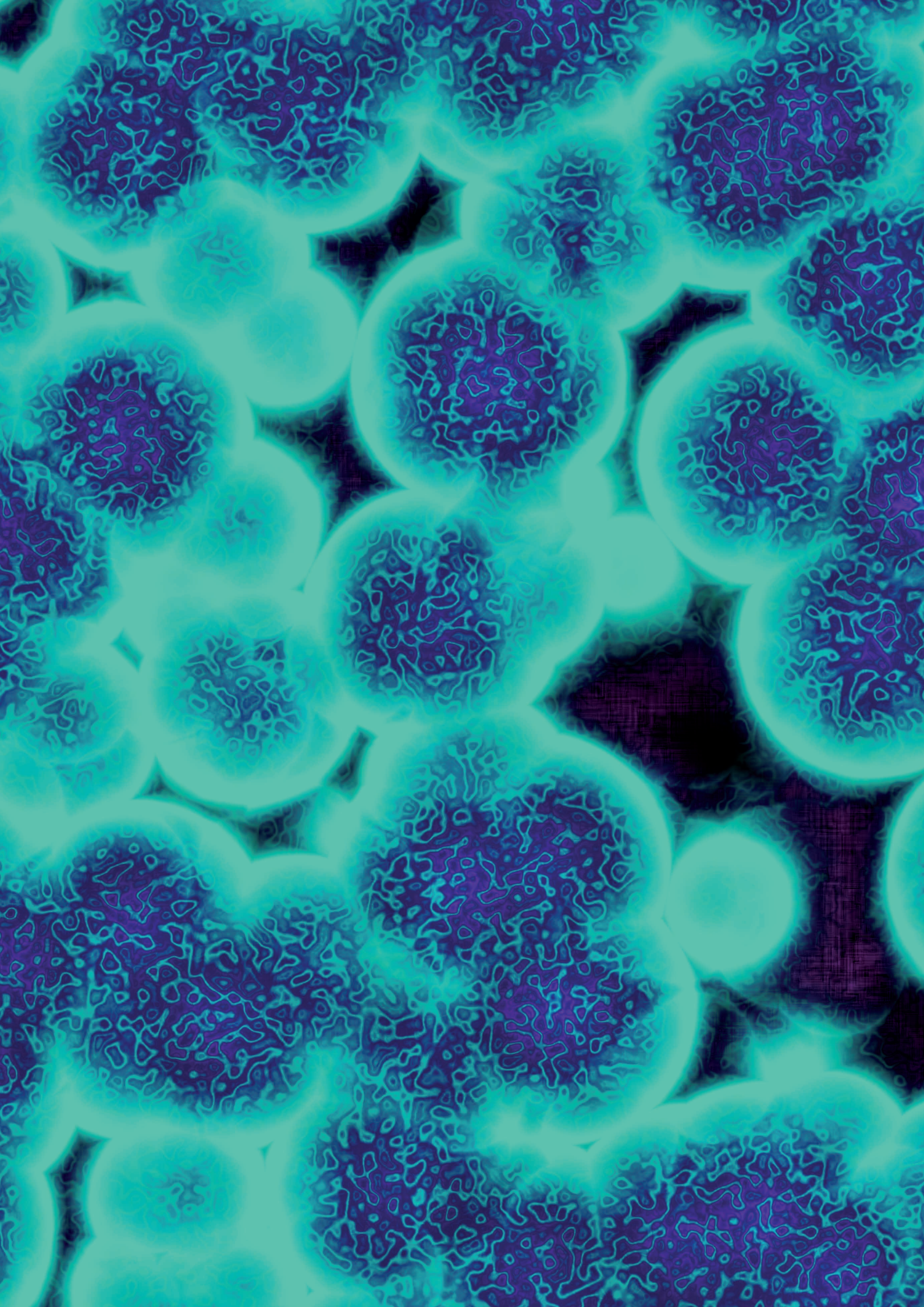
Representante da Sandoz

Dr. Christian Schneider, Presidente do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância da European Medicines Agency (EMA) (Agência Europeia de Medicamentos)

Dra. Rachel Sherman, Diretora Adjunta de Políticas Médicas, Centro para Avaliação e Pesquisa de Medicamentos, United States Food and Drug Administration (FDA)

Professor Arnold Vulto, Fundador da Revista de Iniciativa de Genéricos e Biossimilares (Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI))

Durhane Wong-Rieger, Consumer Advocare Network (Rede de Defesa do Consumidor), Canadá



Glossário

Sempre que possível, este glossário contém definições da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou da Comissão Europeia.

Anticorpo (pl. anticorpos): também conhecidos como imunoglobulinas, com a abreviatura Ig, são proteínas grandes encontradas no sangue ou em outros fluidos corporais. Os anticorpos são utilizados pelo sistema imune para identificar e neutralizar corpos estranhos, como bactérias e vírus.

Anticorpo monoclonal: classe de anticorpos produzida em laboratório por um único clone de células (célula parental ou linhagem celular), e consiste de moléculas idênticas de anticorpos.

Banco de células mestre (MCB): suspensão celular homogênea derivada da linhagem celular original. É armazenada congelada na fase vapor acima do nitrogênio líquido em porções iguais de composição uniforme, uma ou mais das quais são utilizadas na produção do banco de células de trabalho do fabricante.

Bioequivalência: dois produtos farmacológicos contendo a mesma substância ativa são considerados bioequivalentes quando são equivalentes ou alternativos do ponto de vista farmacêutico e quando suas biodisponibilidades (taxa e grau) após a administração na mesma dose molar permanecem dentro dos limites aceitáveis predeterminados. Esses limites são estabelecidos para garantir um desempenho comparável *in vivo*, isto é, semelhança em termos de segurança e eficácia.

Biofarmacêuticos/medicamentos derivados de biotecnologia: um produto medicinal ou uma vacina que consiste de ou foi produzido a partir do uso de organismos vivos. Em geral, o DNA recombinante (uma forma de DNA que não existe naturalmente e que combina sequências de DNA que não ocorreriam juntas normalmente de forma a estabelecer novas funções) forma a base para produtos manufaturados biotecnologicamente. Os exemplos incluem proteínas terapêuticas tais como anticorpos, insulinas ou interleucinas, mas também vacinas, ácido nucleico ou tecidos e células.

Biotecnologia: A United Nations Convention on Biological Diversity (Convenção sobre Diversidade Biológica das Nações Unidas) define biotecnologia como “qualquer aplicação tecnológica que utiliza sistemas biológicos, organismos vivos ou seus derivados para produzir ou modificar produtos ou processos para um uso específico”.

Comutação: decisão do médico responsável pelo tratamento de trocar um medicamento por outro com o mesmo objetivo terapêutico em pacientes submetidos a tratamento.

Denominação Comum Internacional (DCI): este nome facilita a identificação de substâncias farmacêuticas ou ingredientes farmacêuticos ativos. Cada DCI é um nome único reconhecido mundialmente, sendo de propriedade pública, e designado pela Organização Mundial da Saúde.

DNA (ácido desoxirribonucleico): é um ácido nucleico que contém as informações genéticas utilizadas no desenvolvimento e funcionamento de todos os organismos celulares. O DNA contém o código genético que controla a produção de proteínas em todos os seres vivos.

Efeito adverso: qualquer evento imprevisto ou desfavorável após a administração de um medicamento. Uma lesão associada ao manejo médico, em contraposição a complicações de uma doença. A atenção médica inclui todos os aspectos do cuidado, incluindo o diagnóstico e tratamento, falha para diagnosticar ou tratar, e os sistemas e equipamentos utilizados para o atendimento. Os efeitos adversos podem ser evitáveis ou não evitáveis.

Eficácia: a capacidade de um fármaco ou medicamento de produzir o efeito terapêutico desejado quando administrado a um ser humano.

Eritropoietina: hormônio secretado pelos rins e pelo fígado em resposta a baixas concentrações de oxigênio no sangue. Controla a taxa de produção de glóbulos vermelhos.

European Medicines Agency (EMA) (Agência Europeia de Medicamentos): é responsável pela aprovação de todos os medicamentos antes que sejam disponibilizados aos médicos e pacientes em todos os 28 Estados-Membros da União Europeia.

Exercício de comparabilidade: comparação de igual para igual de um produto bioterapêutico com um produto originador licenciado com o objetivo de estabelecer a segurança, eficácia e qualidade do primeiro. Os produtos devem ser comparados no mesmo estudo utilizando os mesmos procedimentos.

Farmacovigilância: a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou de qualquer outro problema relacionado aos medicamentos.

Impureza: qualquer componente presente em um fármaco ou medicamento que não seja o produto desejado, uma substância relacionada ao produto ou uma substância inerte, incluindo componentes tampão.

Imunogenicidade: capacidade de uma substância em desencadear uma resposta ou reação imune, por exemplo: o desenvolvimento de anticorpos específicos, a resposta mediada por células ou reações alérgicas ou anafiláticas.

Insulina: hormônio produzido no corpo e que regula a quantidade de glicose no sangue.

Intercambialidade: prática de trocar um medicamento por outro que espera-se que atinja o mesmo efeito clínico em determinada situação clínica e para qualquer paciente, com o consentimento do prescritor.

Medicamento bioessimil: Um medicamento bioessimil é uma versão muito semelhante a um medicamento biológico já aprovado, em termos de qualidade, segurança e eficácia.

Definição da OMS (também chamado de produto bioterapêutico similar): É um produto bioterapêutico similar, em termos de qualidade, segurança e eficácia, a um produto bioterapêutico de referência já aprovado.

Definição da EMA: Um medicamento biológico desenvolvido para ser similar a um medicamento biológico já existente. Quando aprovado, as diferenças entre o medicamento bioessimil e o medicamento de referência não afetam sua qualidade, segurança ou eficácia.

Definição da FDA: Produto biológico altamente similar a um produto biológico de referência aprovado para uso nos EUA, independentemente de pequenas diferenças entre o produto biológico e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência.

Medicamento/fármaco sintético (também chamado medicamento de molécula pequena): Um medicamento que é fabricado sem participação de organismos vivos. Eles contêm compostos químicos com características e estruturas definidas.

Medicamentos biológicos (também denominados medicamentos biofarmacêuticos, biotecnológicos ou produtos medicinais bioterapêuticos): O princípio ativo de um medicamento biológico é uma substância biológica. Uma substância biológica é aquela que é produzida ou extraída de uma fonte biológica. É necessária uma combinação entre testes físico-químico-biológicos, processo de produção e controle para caracterizá-los e determinar sua qualidade.

Medicamentos genéricos: contêm o mesmo ingrediente farmacêutico ativo do medicamento de marca original, sendo seu bioequivalente. Como alguns medicamentos genéricos são idênticos quanto à substância farmacêutica ativa, dose, potência, via de administração, segurança, eficácia e uso pretendido, eles podem substituídos pelo medicamento de marca original.

Molécula: a menor partícula de uma substância que tem todas as propriedades físicas e químicas daquela substância. As moléculas são feitas de um ou mais átomos unidas por fortes ligações químicas. Caso contenham mais de um átomo, estes podem ser iguais (uma molécula de oxigênio tem dois átomos de oxigênio, por exemplo) ou diferentes (uma molécula de água tem dois átomos de hidrogênio e um átomo de oxigênio, por exemplo). Moléculas biológicas, como as proteínas, podem ser compostas de milhares de átomos.

Patente: é um conjunto de direitos exclusivos concedidos por um Estado (governo nacional) a um inventor ou seu cessionário por um período limitado em troca da divulgação pública de sua invenção. Entretanto, normalmente um pedido de patente deve incluir um ou mais requisitos que definam a invenção como sendo nova, não óbvia e útil ou com aplicabilidade industrial.

Plano de gestão de risco (RMP): as atividades que irão garantir que os pacientes permanecerão seguros e que serão beneficiados por um ingrediente medicamentoso. Esses planos incluem planos de farmacovigilância, além de vários outros elementos.

Produto de referência: um produto bioterapêutico de referência é utilizado como o comparador em estudos de comparabilidade de igual para igual com o produto bioterapêutico similar (bioessimil) com o objetivo de estabelecer a similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia. Somente um produto originador licenciado com base em um dossiê de registro completo (dados de qualidade, pré-clínicos e clínicos completos) pode servir de produto de referência.

Produto originador (também chamado produto inovador): medicamento que foi licenciado por autoridades reguladoras nacionais com base em um dossiê completo de registro, isto é, as indicações aprovadas para uso foram concedidas com base nos dados completos de qualidade, segurança e eficácia.

Proteína: grandes compostos orgânicos feitos de aminoácidos e organizados em cadeia. As proteínas são parte essencial dos organismos e participam de praticamente todos os processos dentro da célula.

Resposta imune: mecanismo de defesa do corpo em resposta a uma substância invasora, por exemplo, bactérias, vírus e substâncias reconhecidas como estranhas e potencialmente prejudiciais, através de mecanismos como a produção de anticorpos, a resposta mediada por células, ou reações alérgicas ou anafiláticas.

Sistema imune: o conjunto de mecanismos (ou conjunto de substâncias e processos biológicos) dentro do corpo que protege contra doenças através da identificação e eliminação de patógenos (vírus e bactérias, por exemplo).

Substância ativa (ou princípio ativo): ingrediente ou molécula ativa que é utilizada em um medicamento específico e que lhe confere propriedades para o tratamento ou prevenção de uma ou várias doenças específicas.

Substituição automática: prática segundo a qual um farmacêutico é obrigado a distribuir um medicamento em vez de outro equivalente e intercambiável devido a exigências nacionais ou locais, sem consultar o prescritor.

Substituição: prática segundo a qual a farmácia distribui um medicamento em vez de outro, sendo equivalente e intercambiável, sem consultar o prescritor.

US Food and Drug Administration (FDA) (Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos): é responsável pela aprovação de todos os medicamentos antes que sejam disponibilizados aos médicos e pacientes nos Estados Unidos.

Referências

- Bud, R. The Uses of Life: A History of Biotechnology. Cambridge University Press 1–5 (1993)
- Reichert, J.M. Trends in US approvals: new biopharmaceuticals and vaccines. Trends in biotechnology 24, 293–8 (2006)
- Mellstedt, H., Niederwieser, D. & Ludwig, H. The challenge of biosimilars. Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 19, 411–9 (2008)
- Büttel, I.C. et al. Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level. Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization 39, 100–9 (2011)
- Crommelin, D.J.A. et al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. International Journal of Pharmaceutics 266, 3–16 (2003)
- EuropaBio. Guide to Biosimilars: A Focus on Biosimilar Medicines (2011)
- Covic, A. & Kuhlmann, M.K. Biosimilars: recent developments. International Urology and Nephrology 39, 261–6 (2007)
- Simoens, S. A European perspective on the market accessibility of biosimilars. Biosimilars 2, 33–40 (2012)
- Weise, M. et al. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 120, 5111–7 (2012)
- Schellekens, H. How similar do “biosimilars” need to be? Nature biotechnology 22, 1357–9 (2004)
- Giezen, T.J., Mantel-Teeuwisse, A.K. & Leufkens, H.G.M. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain. Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience 32, 811–7 (2009)
- Schellekens, H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 20 Suppl 6, 3–9 (2005)
- Schellekens, H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? NDT plus 2, i27–i36 (2009)
- World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Expert Committee on Biological Standardization. Geneva (2009)
- European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) (2012). Accessed at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
- Schneider, C.K. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Annals of the Rheumatic Diseases 72, 315–8 (2013)
- European Medicines Agency. Scientific guidance documents on biosimilar medicines. Acessado em: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp
- European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products; a consensus information document (2013). Acessado em: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf
- European Generic Medicines Association. Biosimilars Handbook (2011)
- Schneider, C.K. et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. Nature biotechnology 30, 1179–85 (2012)
- Minghetti, P., Rocco, P., Cilurzo, F., Vecchio, L. Del & Locatelli, F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. Drug Discovery Today 17, 63–70 (2012)
- Kay, J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. Arthritis Research & Therapy 13 (2011)
- Health Canada. Release of guidance for sponsors: Information and submission requirements for subsequent entry biologics (2010). Acessado em: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/notice-avis_seb-pbu_2010-eng.php
- Generics and Biosimilars Initiative. Canadian guidelines for biosimilars (2010). Acessado em: www.gabionline.net/Guidelines/Canadian-guidelines-for-biosimilars
- European Medicines Agency. European public assessment reports (2013). Acessado em: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
- Weise, M. et al. Biosimilars – why terminology matters. Nature Biotechnology 29, 690–3 (2011)
- Knezevic, I. & Griffiths, E. Biosimilars – global issues, national solutions. Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization 39, 252–5 (2011)
- Thorpe, R. Terminology for biosimilars – a confusing minefield. Generics and Biosimilars Initiative Journal 1, 13–16 (2012)
- Mellstedt, H. The future of biosimilars. Hospital Pharmacy Europe (2010). Acessado em: www.hospitalpharmacyeurope.com/default.asp?title=The_future_of_biosimilars_&page=article.display&article.id=20840
- Generics and Biosimilars Initiative. Development of biosimilars (2011). Acessado em: www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Development-of-biosimilars
- Sandoz. Biosimilar Development. Acessado em: www.sandoz-biosimilars.com/biosimilars2/development_of_biosimilars.shtml (2013)
- IMS Health. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape (2011)
- C. Dunn. Biosimilar accessible market: Size and biosimilar penetration. IMS Health (2012)
- BioTrends Research Group. Biosimilars Advisory Service; Corporate Strategies (2013)
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues (2012). Acessado em: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
- European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal antibody biosimilars (2013). Accessed at: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- Rotenstein, L.S., Ran, N., Shivers, J.P., Yarchoan, M. & Close, K.L. Opportunities and Challenges for Biosimilars: What’s on the Horizon in the Global Insulin Market? Clinical Diabetes 30, 138–150 (2012)
- Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilar G-CSF prescribed more than originator (2013). Acessado em: www.gabionline.net/Biosimilars/News/Biosimilar-G-CSF-prescribed-more-than-originator
- Kessler, M., Goldsmith, D. & Schellekens, H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 21 Suppl 5, 9–12 (2006)
- EuropaBio. EuropaBio & Biosimilar Medicines (2008)
- International Alliance of Patients’ Organizations. Briefing Paper on Biosimilar Medicines (2006)
- Koren, E., Zuckerman, L. & Mire-Sluis, A. Immune Responses to Therapeutic Proteins in Humans – Clinical Significance, Assessment and Prediction. Current Pharmaceutical Biotechnology 3, 349–360 (2002)
- Abraham, I. & MacDonald, K. Clinical safety of biosimilar recombinant human erythropoietins. Expert Opinion on Drug Safety 11, 819–40 (2012)
- World Health Organization. Pharmacovigilance (2013). Acessado em: www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/index.html
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Medicines safety monitoring (2013). Acessado em: www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/Pharmacovigilance/index.htm
- Zuñiga, L. & Calvo, B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 19, 661–9 (2010)
- World Health Organization. International Nonproprietary Names (2013). Acessado em: www.who.int/medicines/services/inn/en/
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Biosimilar products (2008). Acessado em: www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084739
- European Commission. Pharmacovigilance Directive (2012). Acessado em: www.ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf
- Vermeer, N.S. et al. Traceability of biopharmaceuticals in spontaneous reporting systems: a cross-sectional study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance databases. Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience. 36, 617–25 (2013)
- Ebbers, H.C., Crow, S.A, Vulto, A.G. & Schellekens, H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. Nature Biotechnology 30, 1186–90 (2012)
- Rovira, J., Espin, J., García, L. & Labry, A.O.De. The impact of biosimilars’ entry in the EU market. Andalusian School of Public Health (2011)
- Garcia, R. Biological Drug Regulation. Presentation at the Alianza Latina 7th Forum (2012)
- Castanheira, L.G., Barbano, D.B.A. & Rech, N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization 39, 308–11 (2011)
- Generics and Biosimilars Initiative. Prospects for producing follow-on biological products in Brazil (2013). Acessado em: www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Prospects-for-producing-follow-on-biological-products-in-Brazil
- Generics and Biosimilars Initiative. Dr Reddy’s plans EU launch for biosimilar rituximab (2012). Acessado em: www.gabionline.net/Biosimilars/News/Dr-Reddy-s-plans-EU-launch-for-biosimilar-rituximab
- Dr. Reddy’s. Dr. Reddy’s launches Reditux™ – Monoclonal Antibody Treatment for Non-Hodgkin’s Lymphoma (2007). Acessado em: www.drreddys.com/products/popups/reditux.htm
- Generics and Biosimilars Initiative. “Similar biologics” approved and marketed in India (2012). Acessado em: www.gabionline.net/Biosimilars/General/Similar-biologics-approved-and-marketed-in-India
- Thorpe, R. Unwanted Immunogenicity of Biosimilars and Non-Innovator Biologicals. Presentation (2012)
- Rathore, A. Guidelines on similar biologics: regulatory requirements for marketing authorization in India. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology / PDA 66, 393 (2012)
- European Generic Medicines Association. Frequently asked questions about biosimilar medicines (2011). Acessado em: www.egagenerics.com/images/factsheet/EGA_factsheet_07.pdf
- Feijo-Azevedo, V., Ricardo-Felippe, L. & Magalhaes-Machado, D. Opinion of some Brazilian rheumatologists about biosimilars. Brazilian Journal of Rheumatology 51, 662–671 (2011)
- Salem, L. & Harvie, B. Biosimilar medicines and their use: the nurse’s role and responsibility. Renal Society of Australasia Journal 6, 76–80 (2010)

Observações finais

- i As informações fornecidas nesta seção são baseadas nas diretrizes para a aprovação de medicamentos biossimilares da Organização Mundial da Saúde e da Agência Europeia de Medicamentos, a não ser quando especificado de outra forma.^{13,14,17}
- ii Visite a página www.patientsorganizations.org/biosimilars (em inglês) para mais detalhes sobre o *workshop* e a lista dos participantes.

Apêndice

Medicamentos biossimilares aprovados na União Europeia desde 2006 (a partir de outubro de 2013, retirados do site da European Medicines Agency [Agência Europeia de Medicamentos])²⁵

Denominação Comum Internacional (DCI) do princípio ativo	Marca registrada	Produto originador	Área terapêutica	Data de autorização	Titulares da autorização de comercialização
Somatropina	Omnitrope	Genotropin	Nanismo, Síndrome de Prader-Willi Hipofisária, Síndrome de Turner	12/04/2006	Sandoz GmbH
	Valtropin*	Humatrope	Nanismo, Síndrome de Turner Hipofisária	24/04/2006	BioPartners GmbH
Alfaepoetina	Binocrit	Erypro/Eporex	Anemia crônica, insuficiência renal	28/08/2007	Sandoz GmbH
	Epoetina alfa Hexal		Anemia crônica, insuficiência renal, câncer		Hexal GmbH
	Abseamed				Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Epoetina zeta	Silapo	Erypro/Eporex	Anemia, transfusão de sangue, câncer, insuficiência renal	18/12/2007	Stada Arzneimittel GmbH
	Retacrit				Hospira UK Ltd
Filgrastim	Ratiograstim	Neupogen	Câncer, transplante de células-tronco hematopoiéticas, neutropenia	15/09/2008	Ratiopharm GmbH
	Tevagrastim				Teva Generics GmbH
	Biograstim				CT Arzneimittel GmbH
	Filgrastim Ratiopharm*				Ratiopharm GmbH
	Zarzio			06/02/2009	Sandoz GmbH
	Filgrastim Hexal				Hexal GmbH
	Nivestim			08/06/2010	Hospira UK Ltd
Infliximabe	Inflectra	Remicade	Artrite reumatoide, Doença de Crohn moderada	10/09/2013	Hospira UK Ltd
	Remsima				Celltrion Healthcare Hungary Kft

*Valtropin e Filgrastim Ratiopharm foram recolhidos



International Alliance of
Patients' Organizations

A global voice for patients

49–51 East Road, London N1 6AH, United Kingdom
Tel: +44 20 7250 8280 Fax: +44 20 7250 8285 Email: info@patientsorganizations.org
www.patientsorganizations.org