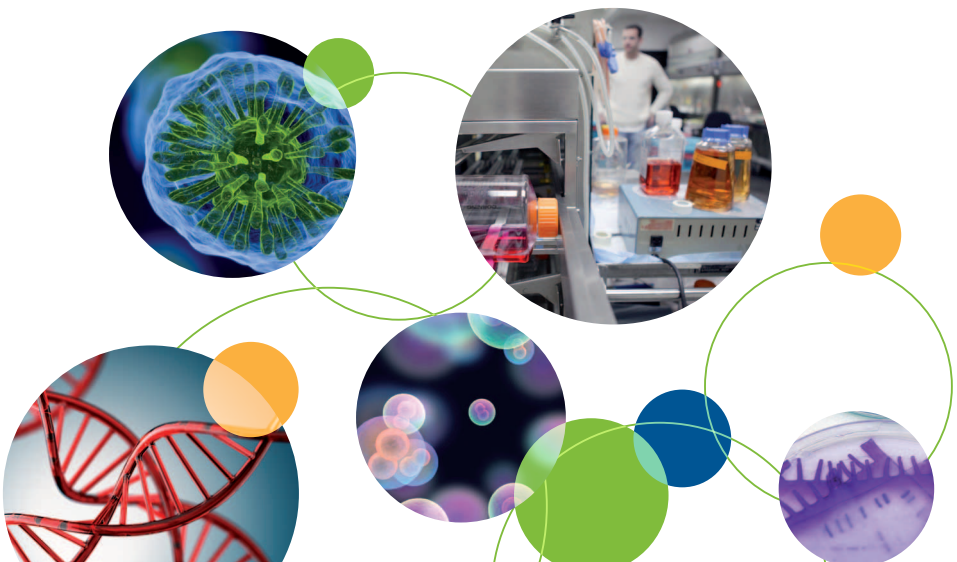


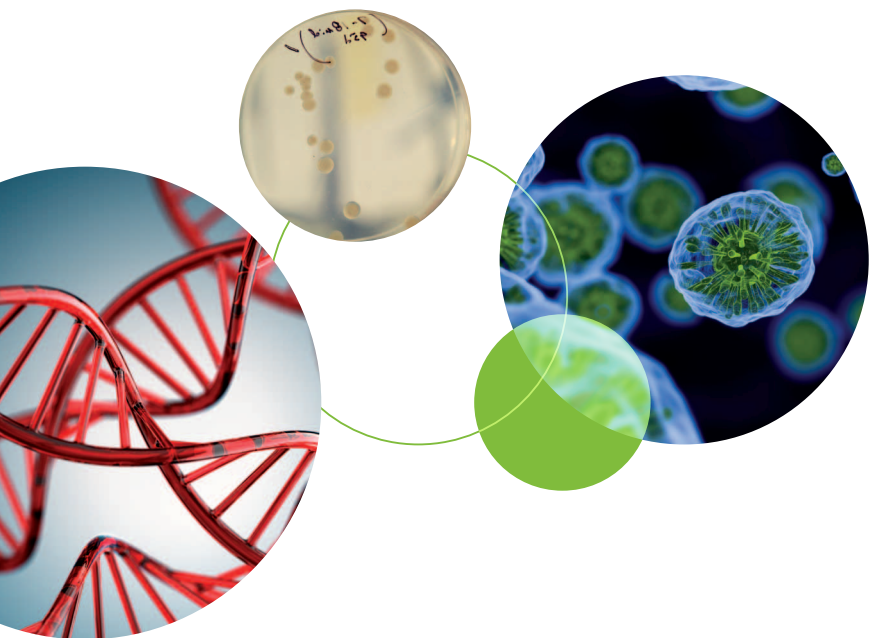


International Alliance of  
Patients' Organizations

A global voice for patients

# Guia rápido sobre Medicamentos biológicos e biossimilares





### Nossos agradecimentos

A IAPO gostaria de agradecer a todos os envolvidos na preparação e no desenvolvimento deste Guia rápido. Pode-se encontrar uma lista completa de agradecimentos no final do Relatório informativo, que é parte do Kit de ferramentas de informação e incentivo ao uso de medicamentos biológicos e biossimilares da IAPO.

O projeto da IAPO sobre medicamentos biossimilares foi possível devido a bolsas educacionais da Amgen e da Lilly USA, LLC (para o Kit de ferramentas) e da Merck Serono e Associação de Pesquisadores e Fabricantes Farmacêuticos dos Estados Unidos (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [PhRMA]) (para o Workshop sobre medicamentos biossimilares da IAPO, 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](http://www.wearepostscript.co.uk)

## Sumário

<b>Introdução</b>	<b>3</b>
<b>O que são medicamentos biológicos e biossimilares?</b>	<b>3</b>
<b>Por que os medicamentos biológicos e biossimilares são importantes?</b>	<b>3</b>
<b>O que os pacientes precisam saber quando estiverem em uso de medicamentos biológicos?</b>	<b>4</b>
<b>Como as diferenças entre os medicamentos biológicos e sintéticos afetam os pacientes?</b>	<b>5</b>
<b>Quais são as diferenças entre os medicamentos biossimilares e os medicamentos biológicos de referência?</b>	<b>7</b>
<b>Como os medicamentos são aprovados?</b>	<b>7</b>
<b>O que os pacientes precisam saber sobre a segurança dos medicamentos biológicos?</b>	<b>9</b>
<b>Que informações devem ser relatadas pelos pacientes caso ocorra um evento adverso?</b>	<b>10</b>
<b>Quais os problemas que os pacientes precisam conhecer sobre os medicamentos biológicos prescritos para eles ou usados no seu tratamento?</b>	<b>11</b>
<b>Os pacientes podem ter certeza de que as diretrizes regulatórias em todo o mundo garantirão a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos biológicos?</b>	<b>12</b>
<b>Quem pode ter acesso a medicamentos biológicos?</b>	<b>13</b>
<b>De que tipo de informações e suporte os pacientes precisam?</b>	<b>15</b>
<b>Referências</b>	<b>16</b>

# Principais definições

**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 genéricos:** Um medicamento genérico contém o mesmo princípio ativo que um medicamento original de marca ou é bioequivalente a ele. Os medicamentos genéricos têm princípios ativos, doses, concentrações, vias de administração, segurança, eficácia e uso pretendido idênticos ao medicamento original de marca, e podem, desta forma, substituí-los.

**Biotechnologia:** 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 similar, mas não idêntica, de um medicamento biológico.

*Definição da Organização Mundial da Saúde (também denominado produto bioterapêutico similar):* Um produto bioterapêutico 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.

**Farmacovigilância:** A ciência e as atividades relacionadas à detecção, à avaliação, à compreensão e à prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados aos medicamentos.

## Introdução

*Este Guia rápido fornece ao leitor uma introdução sobre medicamentos biológicos e biossimilares, os motivos pelos quais eles são importantes, em que os biossimilares diferem dos medicamentos biológicos originais (conhecidos como produtos de referência) e dos medicamentos genéricos e o que os pacientes precisam saber para usá-los de maneira segura e efetiva. Ele faz parte de um Kit de ferramentas de informação e incentivo ao uso de medicamentos biológicos e biossimilares mais abrangente e dirigido a organizações de pacientes, o qual contém um Relatório informativo mais detalhado que aborda esses medicamentos, Fichas informativas, informações sobre o que as organizações de pacientes podem fazer e links para vários outros recursos.*

## O que são medicamentos biológicos e biossimilares?

Os **medicamentos biológicos de referência** são feitos com participação de organismos vivos. Isso os torna diferentes dos medicamentos sintéticos tradicionais, elaborados a partir da combinação de ingredientes químicos. Os medicamentos biológicos são feitos com utilização de técnicas de biotecnologia (ou seja, técnicas que modificam organismos vivos para gerar um produto ou desempenhar uma função) Desde sua introdução na década de 1980, os medicamentos biológicos se tornaram os tratamentos primários de muitas doenças, como **câncer, diabetes, esclerose múltipla, ataques cardíacos, AVC e doenças autoimunes** como a **artrite reumatoide**.

O **medicamento biossimilar** foi desenvolvido para ser muito similar ao medicamento biológico que já foi aprovado. A fabricação de um medicamento biossimilar com base no mesmo princípio ativo do medicamento biológico original torna-se legal após expiração da patente. Um medicamento genérico é considerado uma versão idêntica do medicamento sintético original de marca. Um medicamento biossimilar é uma versão **muito similar**, mas não idêntica, de um medicamento biológico. Entretanto, foi demonstrado que as diferenças entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência não afetam a sua qualidade, segurança ou eficácia.

## Por que os medicamentos biológicos e biossimilares são importantes?

Os medicamentos biológicos são usados no tratamento de várias doenças. Algumas doenças são causadas por deficiências de proteínas específicas, como:<sup>1-3</sup>

- hormônio do crescimento (levando a baixa estatura e outros sintomas)
- insulina (causando diabetes)
- fatores de coagulação (resultando em hemofilia e outros transtornos da coagulação)
- eritropoietina (causando anemia)

- fator de estimulação de colônias de granulócitos (causando infecções e outros transtornos)
- uma grande variedade de depósito de enzimas lisossomais (resultando nas doenças de Gaucher, Fabry e Pompe e em outros doenças do armazenamento lisossomal).

Os medicamentos biológicos são feitos a partir de **proteínas** naturalmente produzidas no corpo. 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. As vacinas são também um tipo de medicamento biológico.

Existem muitas barreiras que dificultam o acesso dos pacientes a novos medicamentos, e uma delas é o custo. Quando um novo medicamento é descoberto, um período de proteção da patente é dado ao fabricante original para estimular a inovação e permitir a recuperação dos gastos com pesquisa e desenvolvimento. Embora os medicamentos biológicos tenham revolucionado o tratamento de várias doenças previamente intratáveis, o acesso de pacientes em todo o mundo a esses medicamentos pode ser limitado ou difícil devido ao seu preço inicialmente alto. Os medicamentos biológicos tendem a ser muito mais caros que os medicamentos sintéticos devido aos altos gastos com o desenvolvimento, o material e a fabricação e, dessa forma, podem ter um custo mais alto e serem inacessíveis durante o período de vigência da patente.<sup>4</sup> Um dos fatores que motiva a produção de **medicamentos biossimilares** é torná-los **acessíveis a um número maior de pacientes** e proporcionar **mais opções de tratamento**. Como os medicamentos genéricos, os biossimilares podem ser produzidos após a expiração da patente do produto de referência.

### O que os pacientes precisam saber quando estiverem em uso de medicamentos biológicos?

Os medicamentos biológicos não podem ser administrados por via oral, já que são compostos de proteínas que podem ser digeridas ou não absorvidas. Eles são frequentemente **injetados** ou **infundidos** em uma veia ou sob a pele. Os pacientes podem apresentar algumas reações, como vermelhidão, inchaço ou dor no local da injeção. Essas reações podem variar quanto à intensidade e frequência.

As moléculas dos medicamentos biológicos são maiores e mais complexas que as dos medicamentos sintéticos, como a aspirina (um analgésico), e têm maior probabilidade de serem tratadas pelo corpo como produtos estranhos ao organismo e de causar uma **reação imune**, como a alergia ou a hipersensibilidade.<sup>5</sup> Essas reações são frequentemente leves e melhoram ao longo do tempo. Entretanto, uma reação rara, porém séria, pode ocorrer quando o corpo produz anticorpos neutralizantes. Esses anticorpos destroem não só a proteína do medicamento biológico, mas também a proteína própria do organismo que é substituída ou suplementada pelo medicamento. Essa situação pode ameaçar a vida, já que o resultado pode ser a completa ausência da proteína no corpo.<sup>6</sup>

### Como as diferenças entre os medicamentos biológicos e sintéticos afetam os pacientes?

#### Variabilidade no processo de fabricação

Os medicamentos sintéticos tradicionais, como o paracetamol e a aspirina, são fabricados a partir de reações químicas que podem ser facilmente reproduzidas e bem controladas.<sup>7</sup> Trata-se de moléculas muitas vezes pequenas e estáveis, e assim é possível caracterizar completamente sua estrutura com alguns métodos analíticos relativamente simples.<sup>3</sup>

O processo de fabricação de um medicamento biológico é mais complexo e sensível do que o dos medicamentos sintéticos. A maioria dos medicamentos biológicos é produzida com utilização de células cujos genes foram modificados para produzir uma determinada proteína. O processo funciona assim:<sup>1,7</sup>

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. Essa proteína é separada fora do biorreator (por exemplo, por filtração).
6. A proteína é purificada, estabilizada e processada em um medicamento (por exemplo, injeções de insulina).

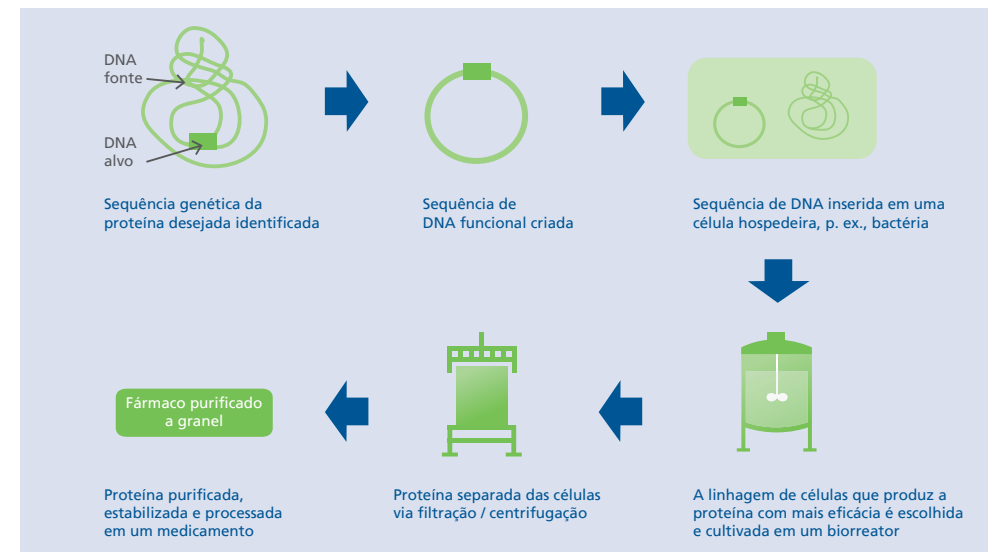


Figura 1. Etapas na produção de um medicamento biológico

Mesmo pequenas variações no processo de fabricação, incluindo a linhagem de células hospedeiras usada, as condições de crescimento, os compostos usados para estabilizar a proteína e as condições de fabricação, podem levar a alterações no medicamento final. Dois lotes de um medicamento biológico (mesmo que produzidos pelo mesmo fabricante) nunca são exatamente iguais.

### Moléculas maiores e mais complexas

As moléculas dos medicamentos biológicos tendem a ser muito maiores e a ter estruturas mais complexas do que os medicamentos sintéticos,<sup>8</sup> o que gera várias consequências importantes para os pacientes. Os medicamentos biológicos podem sofrer degradação dependendo de como foram manuseados e armazenados, e, assim, precisam ser transportados e armazenados cuidadosamente para evitar que se deteriorem.<sup>6</sup>

A maioria dos medicamentos sintéticos pode ser usada em ambientes de cuidados primários e secundários e pode ser autoadministrada (ou seja, tomada em forma de comprimido pelo paciente em sua residência). Como os medicamentos biológicos são usados para tratar doenças mais graves, são frequentemente prescritos por especialistas e administrados no hospital.

Finalmente, é mais provável que essas moléculas grandes e estruturalmente complexas dos medicamentos biológicos sejam reconhecidas pelo corpo como estranhas e causem uma reação imune.<sup>3</sup> A capacidade de causar uma reação imune é denominada **imunogenicidade**.

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

Medicamentos sintéticos tradicionais	Medicamentos biológicos
Pequena probabilidade de causar uma 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	Frequentemente administrado por injeção ou infusão
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

### Quais são as diferenças entre os medicamentos biossimilares e os medicamentos biológicos de referência?

É relativamente fácil fabricar uma cópia genérica exata de um medicamento sintético de marca por meio de uma série de reações químicas. Isso não é possível no caso dos medicamentos biossimilares.

Como o próprio nome indica, o medicamento biossimilar foi desenvolvido para ser uma versão **muito similar** do medicamento biológico que já foi aprovado. O medicamento já aprovado é muitas vezes chamado “produto de referência” ou “produto originador”. É quase impossível fazer uma cópia exata de qualquer medicamento biológico, incluindo os medicamentos biossimilares, por três motivos:

- Primeiro, como os medicamentos biológicos são feitos em organismos vivos, sempre haverá algumas diferenças nas suas estruturas e características, mesmo que isso não afete a maneira pela qual o medicamento funciona.
- Segundo, os medicamentos biológicos têm moléculas grandes e complexas, o que torna difícil a elucidação completa da sua estrutura.
- Terceiro, o medicamento final é altamente dependente do processo de fabricação. Quando a patente do medicamento de referência expira, o fabricante não é obrigado a divulgar os detalhes precisos do processo de fabricação.<sup>9</sup> Assim, cada fabricante de medicamentos biológicos precisa tomar suas próprias decisões sobre a linhagem celular a ser usada, as condições em que as células serão cultivadas, os compostos estabilizadores que serão usados, e a maneira como o medicamento será embalado e armazenado.

É importante notar que os biossimilares são desenvolvidos com intenção de corresponder a qualquer variabilidade encontrada nos produtos de referência.

### Como os medicamentos são aprovados?

#### Medicamentos genéricos

Um medicamento genérico é feito a partir dos mesmos compostos químicos e tem a mesma estrutura química que o medicamento original de marca. Para serem aprovados, os genéricos não necessitam ser submetidos a estudos clínicos (testes realizados em pacientes para demonstração de eficácia e segurança), já que foram conduzidos estudos com o medicamento original de marca. O medicamento genérico só precisa demonstrar que o princípio ativo é disponibilizado para o organismo na mesma proporção e na mesma extensão do medicamento original. Um medicamento genérico é geralmente considerado bioequivalente ao medicamento original de marca (ou seja, funciona no organismo da mesma maneira).



## Medicamentos biossimilares

Um medicamento biossimilar não é uma cópia genérica do medicamento biológico de referência. Para ser aprovado, é preciso demonstrar que o medicamento biossimilar é comparável ao produto de referência em termos de **qualidade, segurança e eficácia** por meio de um **exercício de comparabilidade biossimilar**. As primeiras diretrizes foram desenvolvidas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2005,<sup>10</sup> e a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou suas diretrizes em 2010,<sup>9</sup> seguidas pelo projeto de diretrizes da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) em 2012.<sup>11</sup> Todas as três afirmam que, para que um produto biológico seja denominado biossimilar, deve ser aprovado em um processo regulatório rigoroso.<sup>9</sup> As diretrizes da OMS foram criadas para auxiliar as autoridades regulatórias locais no desenvolvimento dos seus padrões nacionais para avaliação da qualidade, da segurança e da eficácia dos medicamentos biossimilares. A EMA desenvolveu, desde então, diretrizes específicas para comparação do biossimilar proposto com o produto de referência, abrangendo a qualidade, a consistência, o processo de fabricação, a segurança e a eficácia de acordo com o tipo do medicamento biossimilar.

Os medicamentos biossimilares requerem **estudos de qualidade, estudos não clínicos e estudos clínicos em humanos**, bem como **monitoramento pós-aprovação** e um **plano de gestão de risco** no momento da submissão à aprovação. Os dados solicitados para cada medicamento biossimilar podem ser diferentes; em todos os casos, eles serão diferentes dos requisitos dos medicamentos biológicos de referência. O propósito do exercício de comparabilidade não é avaliar os benefícios do medicamento biossimilar, mas mostrar que este é altamente similar ao produto de referência e possui qualidade, segurança e eficácia comparáveis às do produto de referência.<sup>8</sup>

### Um rápido olhar sobre os biossimilares

- Os medicamentos biológicos são **moléculas grandes e complexas** que são produzidas em **organismos vivos**.
- Um medicamento biossimilar é uma versão **altamente similar** de um produto de referência, comparável quanto à **qualidade, à segurança e à eficácia**.
- Isso é demonstrado por meio de um **exercício de comparabilidade biossimilar** que inclui estudos de qualidade, estudos não clínicos e estudos clínicos em humanos.
- O **monitoramento pós-aprovação** e um **plano de gestão de risco** para garantir a eficácia e a segurança da utilização são também necessários para aprovação.
- Os biossimilares são desenvolvidos com objetivo de fornecer **produtos alternativos**, geralmente **com custo mais baixo, ampliando as opções** para os clínicos, os financiadores e os sistemas de saúde de modo geral.

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

Todos os medicamentos apresentam risco de causar uma reação imune como resultado do reconhecimento do medicamento como um produto estranho ao organismo e da criação de anticorpos contra o produto. Como os anticorpos atacam o medicamento, ele pode se tornar menos efetivo ao longo do tempo. Embora os medicamentos biológicos e biossimilares precisem atingir os padrões regulatórios de segurança antes da aprovação, continuam a existir riscos ao paciente após a aprovação.

Os medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, têm maior probabilidade de causar uma **reação imune** no corpo do que os medicamentos sintéticos. Mais comumente, os anticorpos produzidos em uma reação imune a um medicamento biológico podem fazer com que o medicamento se torne menos efetivo e cause reações alérgicas que podem variar de leves a mais sérias, como a anafilaxia.<sup>2</sup> Em casos extremos, os anticorpos podem neutralizar o medicamento biológico, tornando-o totalmente inefetivo.

Em alguns casos, os anticorpos podem também atacar as próprias proteínas do corpo (as mesmas que o medicamento biológico deveria suplementar), uma condição conhecida como **autoimunidade**, que é extremamente perigosa.<sup>6</sup> No caso dos hemofílicos, por exemplo, se ocorrer uma reação autoimune ao medicamento biológico, os anticorpos produzidos não destruirão somente o fator de coagulação sintético administrado ao paciente, mas também o fator de coagulação natural produzido pelo corpo.

### O caso EPREX

A eritropoietina (EPO) é um hormônio que ocorre naturalmente e estimula a produção de células vermelhas do sangue. Um medicamento biológico que é uma versão da eritropoietina, muitas vezes denominada EPO, pode ter um risco pequeno, porém muito grave, de causar uma reação imune conhecida como aplasia pura da série vermelha (APSV). Os pacientes com APSV desenvolvem anticorpos que atacam não somente o medicamento biológico que é uma versão da EPO, mas também a eritropoietina natural do corpo, causando um tipo de anemia potencialmente fatal. Entre 2000 e 2002, houve um aumento agudo dos casos de APSV entre os pacientes que estavam em uso de uma determinada versão de EPO (ou seja, Eprex, um produto originador). Uma investigação cuidadosa levou à descoberta de que o aumento dos casos de APSV ocorreu devido a uma pequena mudança na fabricação da formulação do Eprex.<sup>6</sup>

O caso acima demonstra como uma mudança muito pequena no processo de fabricação de um medicamento biológico pode aumentar o risco de uma reação imune. Além disso, mesmo pacientes que estejam em uso de um medicamento biológico há muito tempo podem desenvolver uma reação imune, que pode persistir mesmo após descontinuação da

medicação.<sup>12</sup> Contudo, pode ser difícil prever a ocorrência de reações imunes. Embora possa ser possível identificar o risco de reações imunológicas a um medicamento biológico antes dos estudos clínicos, essas ocorrências costumam ser raras. Portanto, é pouco provável que elas sejam observadas em um estudo clínico, que inclui tipicamente somente um número limitado de pacientes ao longo de um período de tempo limitado.<sup>6,13,14</sup> Para reunir informações sobre os efeitos adversos de um medicamento, incluindo as reações imunes, em situações do mundo real, é necessário um plano de monitoramento contínuo, também denominado **farmacovigilância**.<sup>15</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define **farmacovigilância** como “a ciência e as atividades relacionadas à detecção, à avaliação, à compreensão e à prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados aos medicamentos”.<sup>15</sup>

Todas as indústrias farmacêuticas são obrigadas a ter planos de farmacovigilância para monitoramento e resposta aos eventos adversos potenciais para todos os medicamentos por elas fabricados. A maioria das autoridades regulatórias requerem que os fabricantes de medicamentos biológicos, incluindo os fabricantes de biossimilares, tenham um plano de farmacovigilância específico para cada medicamento biossimilar.

### Que informações devem ser relatadas pelos pacientes caso ocorra um evento adverso?

Todos os medicamentos biológicos são diferentes entre si, podem passar por alterações de fabricação durante seu ciclo de vida e têm o potencial de causar efeitos adversos.

Então, é importante que todos os medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, possam ser identificados e rastreados separadamente. Isso pode ser um desafio, já que o produto de referência e o medicamento biossimilar podem receber a mesma **Denominação Comum Internacional (DCI)**. A DCI é o nome designado pela OMS ao princípio ativo do medicamento.<sup>16</sup> Este é diferente do nome de marca para evitar confusão e garantir a segurança do paciente. Por exemplo, na Europa existem três eritropoietinas biossimilares (usadas para aumentar as células vermelhas no sangue), cujos nomes de marca são Binocrit, Epoetin alfa Hexal e Abseamed. A DCI dessas três eritropoietinas biossimilares é “alfaepoetina”. A DCI do Eprex, a eritropoietina de referência, também é “alfaepoetina”.

Se o profissional da saúde prescrever um medicamento usando apenas a DCI e não o nome de marca, nem o profissional da saúde nem o paciente sabem exatamente qual produto foi administrado. Assim, se ocorrer um efeito adverso, é difícil saber que medicamento causou este efeito.

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido recomenda que os profissionais da saúde usem o nome de marca ao prescrever medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, e afirma que, embora os medicamentos biossimilares e de marca possam ter a mesma DCI, isso não significa que são idênticos.<sup>17</sup>

Da mesma forma, a EMA recomenda que **o nome de marca, o nome do fabricante e o número do lote** sejam usados ao relatar quaisquer efeitos adversos relacionados a medicamentos biológicos.<sup>18</sup> Como pode haver variação entre os lotes de medicamentos biológicos, é importante que o número do lote seja usado ao relatar os efeitos adversos.

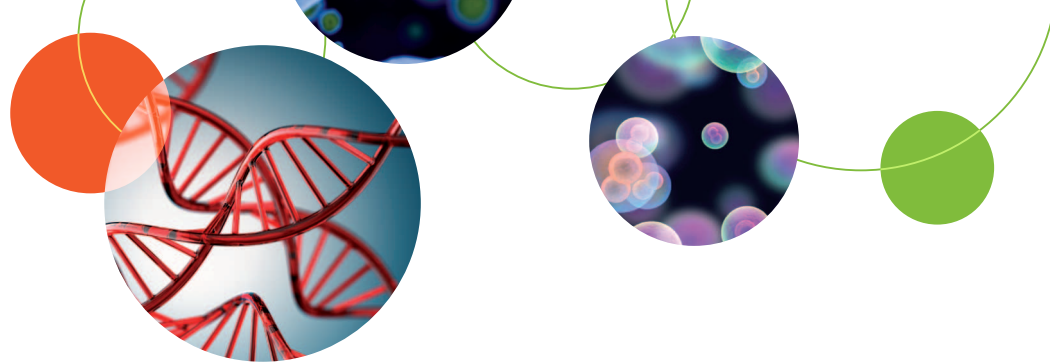
Como os medicamentos são prescritos no seu país? Ao receberem a prescrição de um medicamento biológico ou biossimilar, os pacientes devem se assegurar de que conhecem o nome de marca e sabem onde encontrar o número do lote do medicamento que estão tomando.

### Quais os problemas que os pacientes precisam conhecer sobre os medicamentos biológicos prescritos para eles ou usados no seu tratamento?

Os pacientes precisam conhecer os medicamentos biológicos prescritos para eles ou usados por eles como tratamento, sejam eles medicamentos biossimilares ou de referência. Por outro lado, como a maioria dos medicamentos genéricos tem o mesmo efeito no organismo que o medicamento original de marca (ou seja, esses medicamentos são bioequivalentes), os pacientes podem passar de um tratamento para outro sem que haja mudança na eficácia ou segurança.<sup>13</sup> Em outras palavras, já que é possível demonstrar a bioequivalência dos medicamentos genéricos, eles podem ser usados de forma intercambiável.<sup>1</sup>

Embora os medicamentos biossimilares sejam **altamente similares** aos produtos de referência em termos de **qualidade, segurança e eficácia**, na maioria dos países eles não são considerados intercambiáveis, ou seja, substituíveis. Em relação aos medicamentos biológicos, a preocupação é a capacidade de rastrear efeitos adversos ao medicamento exato, seja este um produto de referência ou biossimilar. Isso pode ser difícil se diferentes versões tiverem sido distribuídas sem o conhecimento do prescritor ou do paciente. Isso pode acontecer se o farmacêutico decidir substituir um medicamento por outro, geralmente por ser mais barato, ou quando o farmacêutico for obrigado por lei a substituir um medicamento por outro. Isso é denominado **substituição automática**.<sup>18</sup> Quando a substituição automática é permitida, os farmacêuticos estão acostumados a mudar um medicamento químico de marca por um medicamento genérico, e essa prática pode ser estendida à substituição do produto de referência pelo medicamento biossimilar.

Para garantir a segurança dos pacientes e a coleta de informações precisas, os médicos e os pacientes devem estar totalmente conscientes do medicamento exato que está sendo usado. As reações imunes a um medicamento biológico podem ocorrer após o paciente utilizá-lo por um longo tempo. Se ocorreu substituição automática ou comutação repetida entre os medicamentos durante o tratamento, pode ser muito difícil determinar o produto que foi responsável pelo efeito adverso.<sup>1,18,19</sup>



### Os pacientes podem ter certeza de que as diretrizes regulatórias em todo o mundo garantirão a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos biológicos?

É amplamente aceito que as diretrizes da OMS, EMA e FDA oferecem uma base sólida e completa para a aprovação de medicamentos biossimilares. Em todo o mundo, as autoridades regulatórias estão desenvolvendo ou aprimorando diretrizes para aprovação de medicamentos biossimilares e vias para enfrentar os desafios e oportunidades emergentes. À medida que a biotecnologia avança e mais patentes de medicamentos biológicos expiram, um número maior de fabricantes em um número maior de países recorre a cópias dos medicamentos biológicos como uma maneira de aumentar a disponibilidade desses medicamentos aos pacientes. Muitos países estão desenvolvendo diretrizes para medicamentos biológicos e biossimilares.

Ainda que algumas autoridades regulatórias usem as diretrizes da EMA ou da OMS como referência, nem todas essas diretrizes preenchem todos os requisitos da OMS, o que compromete potencialmente a segurança dos pacientes. Por exemplo, as diretrizes em alguns países não exigem um exercício de comparabilidade completo para aprovação.<sup>20</sup> Da mesma forma, existe uma preocupação de que, em alguns países em desenvolvimento, o processo de aprovação e o controle de qualidade pós-aprovação não sejam suficientemente rigorosos.

Além disso, alguns países (como o Brasil) que tomam como referência as diretrizes da OMS permitem duas vias de aprovação que exigem níveis diferentes de dados.<sup>21</sup> Embora isso possa encorajar a produção local de medicamentos biológicos e reduzir o custo desses medicamentos, é difícil ter certeza de que os medicamentos aprovados possuem alta qualidade, segurança e eficácia.<sup>22</sup>

Admite-se geralmente que um exercício de comparabilidade biossimilar completo, como descrito pelas diretrizes da OMS, é necessário para que um produto seja denominado biossimilar. As cópias dos medicamentos biológicos autorizadas sem um exercício de comparabilidade biossimilar completo são geralmente denominadas **medicamentos biológicos não comparáveis**.<sup>23</sup> Um exemplo é o Reditux, um biológico não comparável do anticorpo monoclonal rituximabe, usado para tratamento da artrite reumatoide e alguns tipos

de câncer. Ele foi aprovado na Índia em 2007 com base em uma menor quantidade de dados de comparabilidade que o necessário para solicitação de aprovação na Europa e nos Estados Unidos e não se sabe se foi submetido a estudos clínicos.<sup>24-26</sup>

Um desafio atual é saber o que fazer em relação aos medicamentos biológicos não comparáveis aprovados antes da introdução de vias regulatórias para aprovação de medicamentos biossimilares. Esta é a situação na Índia, que publicou suas diretrizes sobre biológicos similares em 2012, bem como em alguns países da América Latina, como o Peru, o Chile e a Colômbia.<sup>20,27</sup>

Embora tenha havido progresso em termos regulatórios, há muito trabalho a ser feito para harmonizar os padrões globais de medicamentos biossimilares com os de agências reguladoras rigorosas como a OMS, a EMA e a FDA. Isso é para garantir que todos os pacientes receberão produtos de alta qualidade, seguros e eficazes.

**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 para obter mais informações sobre como as organizações de pacientes podem defender uma regulamentação mais rigorosa.**

### Quem pode ter acesso a medicamentos biológicos?

A maioria dos medicamentos biológicos é mais cara do que os medicamentos sintéticos tradicionais, e, dessa forma, os biológicos não estão disponíveis para todos os pacientes. Como as cópias genéricas dos medicamentos sintéticos de marca, as versões biossimilares de medicamentos biológicos de referência são desenvolvidas para fornecer medicamentos alternativos, geralmente com custo mais baixo, ampliando as opções para os clínicos, os financiadores e os sistemas de saúde. Espera-se que os medicamentos biossimilares levem a uma **redução de 15 a 30% do preço** do produto de referência.<sup>28</sup> Entretanto, os fabricantes de medicamentos biossimilares precisam investir em estudos clínicos, na fabricação e nos programas de monitoramento de segurança pós-aprovação, da mesma forma que os fabricantes de novos produtos biológicos. Por esses motivos, o custo de levar um medicamento biossimilar à aprovação é de cerca de 75 a 250 milhões de dólares, em comparação a 2 a 3 milhões de dólares para um medicamento genérico.<sup>29</sup> Assim, embora seja possível obter redução de preço de cerca de 80 a 90% para medicamentos genéricos, esse não é o caso dos biossimilares.<sup>28</sup>

A redução real do custo de um medicamento biossimilar pode depender da maneira como é tomada a decisão quanto ao preço e ao reembolso de um medicamento em um determinado país.<sup>25</sup> Na Europa, cada país decide de maneira independente qual o valor terapêutico de um medicamento, seu preço e como ele será reembolsado.<sup>30</sup> Entretanto, mesmo que sejam mais baratos que os medicamentos de referência, os medicamentos biossimilares ainda não tem um preço acessível em muitos países em desenvolvimento. Alguns fabricantes, tanto de produtos



biológicos originais quanto de biossimilares, oferecem preços diferenciados para países de alta e baixa renda para aumentar a disponibilidade.

Finalmente, o acesso dos pacientes a medicamentos biossimilares não é automático, mesmo que estes estejam disponíveis e seu preço seja acessível. Todas as partes interessadas precisam ser proativas.<sup>31</sup> Fatores culturais e geográficos podem também afetar a disponibilidade de 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 frequentemente prescritas e distribuídas no lugar de versões mais baratas que poderiam permitir que mais pacientes tivessem acesso a esses medicamentos.<sup>30</sup>

Os seguintes aspectos estão entre as barreiras ao acesso a medicamentos biológicos e biossimilares que preenchem os padrões da EMA, da OMS ou da FDA:

- alto preço dos medicamentos
- compreensão e conhecimento limitados dos governantes, clínicos e pacientes sobre o que são medicamentos biológicos e 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.

### De que tipo de informações e suporte os pacientes precisam?

A capacidade de tomar uma decisão totalmente informada em relação à prescrição ou tomada de medicamentos biossimilares é importante para pacientes, médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Os pacientes precisam estar envolvidos, juntamente com a equipe de profissionais da saúde, na decisão quanto ao tratamento que será adotado. Para que isso seja possível, os pacientes precisam dispor de informações completas, em linguagem de fácil compreensão, sobre os benefícios e riscos de todas as opções de medicamentos, os requisitos para uso seguro e efetivo, os efeitos adversos potenciais, como reconhecê-los e relatá-los e como saber se o medicamento está funcionando como esperado.

As informações devem ser disponibilizadas por um intermediário confiável, como um médico, um enfermeiro, um farmacêutico ou uma organização de pacientes. O desafio para todas as partes interessadas, incluindo prestadores de cuidados de saúde, pacientes e organizações de pacientes, é a falta de boas informações e informações e percepções errôneas sobre os medicamentos biossimilares. Muitos médicos hesitam em considerar os medicamentos biossimilares uma opção terapêutica para seus pacientes devido a dúvidas sobre a segurança, a qualidade, a eficácia e a intercambialidade dos medicamentos.<sup>8</sup> Os médicos e enfermeiros precisam de informações isentas e atualizadas sobre a ciência e os processos regulatórios relacionados aos medicamentos biossimilares. Assim, eles entendem que, em ambientes rigorosamente controlados, os medicamentos biossimilares são alternativas de alta qualidade, seguras e eficazes que podem aumentar as opções de tratamento para os pacientes e ampliar o acesso ao tratamento. 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.<sup>32</sup>

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 os pacientes podem agregar sua experiência quanto à melhor maneira de apresentar as informações, comunicar os riscos e envolver os pacientes nas decisões que afetam sua saúde.

**Se você deseja saber mais sobre biotecnologia ou medicamentos biológicos e biossimilares, é possível encontrar mais detalhes no Relatório informativo sobre medicamentos biológicos e biossimilares e em outras sessões do Kit de ferramentas de informação e incentivo ao uso de medicamentos biológicos e biossimilares.**

## Referências

1. 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)
2. 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)
3. Crommelin, D.J.A. et al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 266, 3–16 (2003)
4. Kozłowski, S., Woodcock, J., Midthun, K. & Sherman, R. B. Developing the Nation's Biosimilars Program. *The New England Journal of Medicine* 365, 385–388 (2011)
5. 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)
6. Schellekens, H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? *NDT plus* 2, i27–i36 (2009)
7. Simoens, S. A European perspective on the market accessibility of biosimilars. *Biosimilars* 2, 33–40 (2012)
8. Weise, M. et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 120, 5111–7 (2012)
9. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Expert Committee on Biological Standardization. Geneva (2009)
10. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (2005). Acessado em: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf)
11. Kay, J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Research & Therapy* 13 (2011)
12. European Generic Medicines Association. *Biosimilars Handbook* (2011)
13. EuropaBio. *Guide to Biosimilars: A Focus on Biosimilar Medicines* (2011)
14. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. *Medicines safety monitoring* (2013). Acessado em: [www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/Pharmacovigilance/index.htm](http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/Pharmacovigilance/index.htm)
15. World Health Organization. *Pharmacovigilance* (2013). Acessado em: [www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficiency/pharmvigi/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/pharmvigi/en/index.html)
16. Zuñiga, L. & Calvo, B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 19, 661–9 (2010)
17. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. *Biosimilar products* (2008). Acessado em: [www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084739](http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084739)
18. EuropaBio. *EuropaBio & Biosimilar Medicines* (2008)
19. Ebbers, H.C., Crow, S.A, Vulto, A.G. & Schellekens, H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nature Biotechnology* 30, 1186–90 (2012)
20. Garcia, R. Biological Drug Regulation. Presentation at the Alianza Latina 7th Forum (2012)
21. 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)
22. 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](http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Prospects-for-producing-follow-on-biological-products-in-Brazil)
23. Weise, M. et al. Biosimilars – why terminology matters. *Nature Biotechnology* 29, 690–3 (2011)
24. 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](http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Dr-Reddy-s-plans-EU-launch-for-biosimilar-rituximab)
25. IMS Health. *Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape* (2011)
26. 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](http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Similar-biologics-approved-and-marketed-in-India)
27. Rathore, A. Guidelines on similar biologics: regulatory requirements for marketing authorization in India. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology / PDA* 66, 393 (2012)
28. 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](http://www.hospitalpharmacyeurope.com/default.asp?title=The_future_of_biosimilars_&page=article.display&article.id=20840)
29. Sandoz. *Biosimilar Development* (2013). Acessado em: [www.sandoz-biosimilars.com/biosimilars2/development\\_of\\_biosimilars.shtml](http://www.sandoz-biosimilars.com/biosimilars2/development_of_biosimilars.shtml)
30. International Alliance of Patients' Organizations. *Briefing Paper on Biosimilar Medicines* (2006)
31. European Generic Medicines Association. *Frequently asked questions about biosimilar medicines* (2011). Acessado em: [www.egagenerics.com/images/factsheet/EGA\\_factsheet\\_07.pdf](http://www.egagenerics.com/images/factsheet/EGA_factsheet_07.pdf)
32. Salem, L. & Harvie, B. Biosimilar medicines and their use: the nurse's role and responsibility. *Renal Society of Australasia Journal* 6, 76–80 (2010)



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](mailto:info@patientsorganizations.org)

[www.patientsorganizations.org](http://www.patientsorganizations.org)