Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

DESAFIOS DA INTERCAMBIALIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS): UM ESTUDO DE REVISÃO DE ESCOPO

CHALLENGES OF THE INTERCHANGEABILITY OF BIOLOGICAL MEDICINES IN THE UNIFIED HEALTH SYSTEM (SUS): A SCOPE REVIEW STUDY

Aline Fleck[1]
Selma Rodrigues de Castilho[2]
Elizabeth Valverde Macedo[3]

RESUMO - Os medicamentos biossimilares não são classificados como medicamentos genéricos de outro biológico, devido à sua constituição molecular complexa, de tamanho médio a grande, sendo assim difícil de caracterizar. A relevância deste estudo está pautada na preocupação quanto à intercambialidade entre os medicamentos biológicos comparadores e seus biossimilares no SUS, em função das possíveis variações intrínsecas destes medicamentos. Diante disso, foi elaborado um estudo de revisão de escopo seguindo a metodologia proposta e descrita pelo Instituto Jonna Briggs (JBI), visando identificar os principais desafios que os medicamentos biossimilares enfrentam em relação à sua intercambialidade, como: Nomenclatura, Farmacovigilância, Mercado nacional, Regulatórios, Substituição automática, Estudos clínicos, Treinamento. Desta forma, espera-se contribuir com a segurança do usuário, o interesse público, ampliação do acesso aos medicamentos biossimilares e redução de custos usualmente altos dos tratamentos com medicamentos biológicos. Os resultados mostram que, para que haja inserção e aceitação desses medicamentos no mercado brasileiro, é preciso considerar não somente as questões regulatórias, como também

[1] Doutoranda do Programa de Pós-graduação da Universidade Federal Fluminense (UFF);
[2] Doutora, Professora do Programa de Pós-Graduação em ciências aplicadas a produtos para a saúde da UFF. Orientadora deste estudo;
[3] Doutora, Professora do Programa de Pós-graduação em ciências aplicadas a produtos para a saúde da UFF. (Co)Orientadora deste estudo.

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

promover a confiança quanto aos medicamentos biossimilares por parte dos médicos prescritores e dos pacientes.

Palavras-chave: Intercambialidade; Biológicos SUS; Intercambialidade de Medicamentos; Produtos Biológicos; Medicamentos Biossimilares.

ABSTRACT - Biosimilar medicines are not classified as generic medicines of another biological, due to their complex molecular constitution, of medium to large size, thus being difficult to characterize. Nevertheless, the relevance of this study is based on the concern about the interchangeability between the comparator biological medicines and their biosimilars in the SUS due to the possible intrinsic variations of these medicines. Therefore, a scope review study was prepared following the methodology proposed and described by the Jonna Briggs Institute (JBI), aiming to identify the main challenges that biosimilar medicines face in relation to their interchangeability, such as: Nomenclature, Pharmacovigilance, National market, Regulatory, Automatic substitution, Clinical studies, Training. We expect to contribute with the safety of the user, the public interest, expansion of access to biosimilar medicines and reduction of the usually high costs of treatments with biological medicines. The results show that, for there to be insertion and acceptance of these medicines in the Brazilian market, it is necessary to consider not only regulatory issues, but also to promote trust in biosimilar medicines on the part of prescribing physicians and patients.

Keywords: Interchangeability; Biologicali SUS; Drug Interchangeability; Biological Products; Biosimilar Medicines.

INTRODUÇÃO

O conceito de biológico similar ou simplesmente biossimilar, foi introduzido pela primeira vez na legislação europeia. A Agência Europeia de Medicamento (EMA) define **faculdade de farmácia programa de pós-graduação em ciências aplicadas a produtos para a saúde**

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

biossimilar como um produto que é similar a um medicamento biológico já autorizado, chamado medicamento referência (OLIVEIRA; AIRES, 2016; EMA, 2019). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não adota essa nomenclatura A RDC nº 55 (BRASIL, 2010a), que normatiza o registro de medicamentos biológicos no Brasil, adota a nomenclatura "produto biológico novo" para se referir aos produtos com desenvolvimento feito através de um exercício de comparabilidade em relação ao produto biológico originador. Este último, por sua vez, é o produto biológico registrado com a apresentação de um dossiê completo (GaBi, 2019; BRASIL, 2010, ANVISA, 2017). No entanto, para simplificação da comparação com os estudos internacionais, neste estudo será adotada a nomenclatura Biossimilar para os biológicos novos.

Cabe esclarecer que o medicamento biossimilar não pode ser considerado o genérico de um medicamento biológico. Diferente dos medicamentos de síntese química, frequentemente moléculas pequenas e estáveis, mais fáceis de caracterizar, os medicamentos biológicos consistem em molécula complexa, de tamanho médio a grande. Além disso, o processo de fabricação é complexo, e há uma variabilidade natural entre os medicamentos biológicos, aspectos que não permitem a reprodução exata da molécula. Por isso a denominação de similar é a mais correta. Nesse contexto, para obter registro, o medicamento biossimilar deve passar por um processo de demonstração de comparabilidade ao medicamento original (comparador), diferente do medicamento sintético que precisa demonstrar ter a mesma biodisponibilidade para obter aprovação como genérico (EMA, 2019).

No Brasil os requerimentos de registro de um medicamento biossimilar estão alinhados com as recomendações da OMS, EMA, do Canadá (Health Canada) e FDA, requerendo o atendimento dos requisitos determinados no exercício de comparabilidade, como descrito no "Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos Biológicos desde 2011 pela ANVISA (2011). Para avaliar a comparabilidade, o fabricante deve realizar a caracterização físico-química e biológica integral do biossimilar em comparações diretas com o medicamento biológico comparador. Todos os aspectos de qualidade e heterogeneidade do produto devem ser avaliados. Para que um biossimilar possa ser registrado pela via de desenvolvimento por comparabilidade, a similaridade deverá essencialmente ser determinada por meio de estudos de qualidade rigorosos e extensos. (BRASIL, 2010; ANVISA, 2011; ANVISA, 2017).

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Intercambialidade

GARCIA (2016) aponta que a intercambialidade entre o produto biológico comparador e seus biossimilares representa grande desafio para os sistemas de farmacovigilância. Segundo a EMA (2019), não há determinação específica que trate da intercambialidade ou da substituição automática relativa ao biossimilar e seu produto biológico comparador, ficando as decisões sobre a intercambialidade e/ou substituição destes produtos a cargo das autoridades nacionais competentes. Uma posição semelhante é adota pela OMS (FERREIRA NETO et al., 2019).

O FDA, por outro lado, segue a Lei do Serviço de Saúde Pública (PHS) que aponta que um biossimilar intercambiável pode ser substituído pelo produto biológico original sem o envolvimento de um prescritor. Entretanto, não há exigência de que um novo produto biossimilar se mostre "intercambiável" com o produto biológico original. A lei contempla duas categorias de produtos biológicos subsequentes licenciados, o biológico biossimilar e o biossimilar intercambiável. Embora nenhum biossimilar intercambiável tenha sido licenciado pelo FDA ainda, a agência publicou recentemente proposta de Guia sobre intercambialidade que trata, por exemplo, do desenho de estudo, tamanho de população e considerações para o monitoramento pós-mercado, questões necessárias para que um biossimilar possa ser considerado como intercambiável ao produto biológico comparador (ANVISA, 2017; HAWANA; CONTI, 2019).

A ANVISA publicou nota de esclarecimento sobre a intercambialidade e substituição entre biossimilares e o biológico de referência, destacando que a intercambialidade está mais diretamente relacionada à prática clínica do que a um status regulatório (ANVISA, 2017; ASCEF et al., 2019). Esta nota foi revisada em 2018, para deixar claro que "no caso da utilização de produtos biossimilares e produto biológico comparador de forma intercambiável, é essencial a avaliação e o acompanhamento pelo médico responsável..." (ANVISA, 2017).

A relevância deste estudo está pautada na preocupação quanto à intercambialidade entre os medicamentos biológicos comparadores e seus biossimilares no SUS. Em 2017, este foi o tema de audiências públicas no Senado Federal e na Câmara dos Deputados. O resultado foi a publicação da Portaria GM/MS nº 1.160, de 3 de maio de 2018, que aponta como prioridade a necessidade de elaboração de atos normativos relativos à intercambialidade de medicamentos biológicos, a partir das

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

melhores evidências científicas disponíveis, de forma a prevalecer a segurança do usuário, o interesse público e ampliação do acesso.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de escopo, seguindo a metodologia proposta pelo Instituto Jonna Briggs (JBI). Este método permite mapear os principais conceitos, clarificar áreas de pesquisa e identificar lacunas do conhecimento (JBI Reviewers Manual, 2020). A extensão PRISMA para revisões de escopo (PRISMA-ScR) (TRICCO et al., 2018) foi a metodologia aplicada (Joanna Briggs Institute, 2015).

A definição da questão do estudo seguiu o acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto). Sendo P (Medicamentos biológicos), C (desafios da intercambialidade), C (Sistema Único de Saúde - SUS), sendo a questão de pesquisa: Quais os desafios para a intercambialidade dos medicamentos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS)? Foi realizada uma busca em 6 (seis) bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus, Web of sciences, Centro de Informação de Recursos Educacionais - Scielo (Scientific Electronic Library Online), Medline via PubMed e Embase (Elsevier); no período de 2011 a março de 2020, limitada a artigos publicados em português, inglês ou espanhol. Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: artigos que não abordavam biomedicamentos ou tratavam de tema específico para alguma doença. A estratégia de busca em cada base de dados é apresentada no Quadro 1.

Os títulos e resumos dos artigos recuperados foram analisados por dois revisores de forma independente. Em caso de dúvida, permaneceram para a fase seguinte, que envolveu a leitura na íntegra de cada um dos artigos selecionados para confirmar a pertinência de sua inclusão. Em caso de desacordo entre os dois avaliadores, o terceiro autor deste artigo foi recrutado para decisão. As referências listadas nos estudos encontrados também foram pesquisadas, visando identificar documentos adicionais para inserção potencial (WESTERN AUSTRÁLIA, 2021). Quanto à Literatura Cinzenta, buscou-se dissertações e teses nacionais pelo banco de teses da CAPES e Google Acadêmico.

A leitura dos textos completos (Figura 1) se deu de acordo com as recomendações do JBI, a partir de lista de verificação adaptada dos Itens de Relatório

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-análises - PRISMA (PETERS et al., 2020).

Quadro 1 - Estratégia de busca de artigos sobre desafios para aceitação da intercambialidade dos medicamentos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS), Janeiro de 2011 a Junho 2021 – Rio de Janeiro - Brasil 2021.

Database	Estratégia de busca
LILACS (Research date 03/06/2021)	intercambialidade [Palavras] and biológicos [Palavras] and sus [Palavras], Intercambialidade de Medicamentos; Produtos Biológicos; Medicamentos Biossimilares; Sistema Único de Saúde; Interchange of Drugs; Biological Products; Biosimilar Pharmaceuticals; Unified Health System; intercambialidade [Palavras] and biossimilar [Palavras]; biosimilar drugs; Brazilian; troca [Palavras] and biossimilar [Palavras]; Interchange of Drugs [Palavras] and biosimilar [Palavras] and sus [Palavras]; Intercambialidade de Medicamentos [Palavras] and Medicamentos Biossimilares [Palavras]; switching [Palavras] and Biosimilars [Palavras]; Biological products [Palavras] and biosimilar [Palavras]
Scopus (Research date 04/06/2021)	(title-abs-key (challenges and of and the and interchangeability) and title-abs-key (switching) and title-abs-key (biossimilar)); (title-abs-key (challenges and of and the and interchangeability) and title-abs-key (switching) and title-abs-key (biosimilar) and title-abs-key (sus)); title-abs-key (challenges and of and the and interchangeability) and title-abs-key (switching) and title-abs-key (biosimilar) and title-abs-key (brasil)); title-abs-key (challenges and of and the and interchangeability) and title-abs-key (switching) and title-abs-key (biosimilar) and title-abs-key (brasilian)); (title-abs-key (challenges and of and the and interchangeability) or title-abs-key (switching) and title-abs-key (dissimilar) and title-abs-key (brazil)); (title-abs-key (challenges and of and the and interchangeability) or title-abs-key (switching) and title-abs-key (biosimilar) and title-abs-key (brasilian)); (title-abs-key (challenges and of and the and interchangeability) or title-abs-key (switching) and title-abs-key (biosimilar) and title-abs-key (sus)); (title-abs-key (challenges and of and the and interchangeability) or title-abs-key (switching) and title-abs-key (biosimilar) and title-abs-key (unified and national and health and system))
WEB OF SICENCE (Research date 05/06/2021)	tópico: (challenges interchangeability) and tópico: (switching) and tópico: (biosimilar) and tópico: (brazilian); tópico: (challenges interchangeability) and tópico: (switching) and tópico: (biosimilar) and tópico: (brazil); tópico: (challenges interchangeability) and tópico: (switching) and tópico: (biosimilar) and tópico: (sus); tópico: (challenges interchangeability) or tópico: (switching) and tópico: (biosimilar) and tópico: (brasil); tópico: (challenges interchangeability) or tópico: (switching) and tópico: (biosimilar) and tópico: (brasilian); tópico: (challenges interchangeability) or tópico: (switching) and tópico: (biosimilar) and tópico: (sus).

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Pubmed via Medline (Research date 06/06/2021)	(("challenges"[all fields] and "interchangeability"[all fields]) and "undefined"[all fields]) and "switching"[all fields]; ((("challenge"[all fields] or "challenged"[all fields] or "challenges"[all fields] or "challenging"[all fields]) and ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields])) and "undefined"[all fields]) and ("switch"[all fields] or "switched"[all fields] or "switches"[all fields] or "switching"[all fields] or "switchings"[all fields]); ((((("challenges"[all fields] and "interchangeability"[all fields]) and "undefined"[all fields]) and "biosimilar"[all fields]) and "undefined"[all fields]) and "switching"[all fields]; (((((("challenge"[all fields] or "challenged"[all fields] or "challenges"[all fields] or "challenging"[all fields]) and ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields])) and "undefined"[all fields]) and ("biosimilar pharmaceuticals"[mesh terms] or ("biosimilar"[all fields] and "pharmaceuticals"[all fields]) or "biosimilar pharmaceuticals"[all fields] or "biosimilar"[all fields] or "biosimilars"[all fields] or "biosimilarity"[all fields])) and "undefined"[all fields]) and ("switch"[all fields] or "switched"[all fields] or "switches"[all fields] or "switching"[all fields] or; "switchings"[all fields]); (("biosimilar pharmaceuticals"[mesh terms] or ("biosimilar"[all fields] and "pharmaceuticals"[all fields]) or "biosimilar pharmaceuticals"[all fields] or "biosimilar"[all fields] or "biosimilars"[all fields] or "biosimilarity"[all fields]) and ("switch"[all fields] or "switched"[all fields] or "switches"[all fields] or "switching"[all fields] or "switchings"[all fields])) or ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields]); ((("biosimilar pharmaceuticals"[mesh terms] or ("biosimilar"[all fields] and "pharmaceuticals"[all fields]) or "biosimilar pharmaceuticals"[all fields] or "biosimilar"[all fields] or "biosimilars"[all fields] or "biosimilarity"[all fields]) and ("switch"[all fields] or "switched"[all fields] or "switches"[all fields] or "switching"[all fields] or "switchings"[all fields])) or ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields])) and (2011:2021[pdat]); ("biosimilar pharmaceuticals"[mesh terms] or ("biosimilar"[all fields] and "pharmaceuticals"[all fields]) or "biosimilar pharmaceuticals"[all fields] or "biosimilar"[all fields] or "biosimilars"[all fields] or "biosimilarity"[all fields]) and (("challenge"[all fields] or "challenged"[all fields] or "challenges"[all fields] or "challenging"[all fields]) and ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields])) and "sus"[all fields]; ("biosimilar pharmaceuticals"[mesh terms] or ("biosimilar"[all fields] and "pharmaceuticals"[all fields]) or "biosimilar pharmaceuticals"[all fields] or "biosimilar"[all fields] or "biosimilars"[all fields] or "biosimilarity"[all fields]) and (("challenge"[all fields] or "challenged"[all fields] or "challenges"[all fields] or

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

	"challenging"[all fields]) and ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields])) and "sus"[all fields]; ((("biosimilar pharmaceuticals"[mesh terms] or ("biosimilar"[all fields] and "pharmaceuticals"[all fields]) or "biosimilar pharmaceuticals"[all fields] or "biosimilar"[all fields] or "biosimilars"[all fields] or "biosimilarity"[all fields]) and (("challenge"[all fields] or "challenged"[all fields] or "challenges"[all fields] or "challenging"[all fields]) and ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields]))) or ("switch"[all fields] or "switched"[all fields] or "switches"[all fields] or "switching"[all fields] or "switchings"[all fields])) and (2011:2021[pdat]); ((("biosimilar pharmaceuticals"[mesh terms] or ("biosimilar"[all fields] and "pharmaceuticals"[all fields]) or "biosimilar pharmaceuticals"[all fields] or "biosimilar"[all fields] or "biosimilars"[all fields] or "biosimilarity"[all fields]) and (("challenge"[all fields] or "challenged"[all fields] or "challenges"[all fields] or "challenging"[all fields]) and ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields]))) or ("switch"[all fields] or "switched"[all fields] or "switches"[all fields] or "switching"[all fields] or "switchings"[all fields])) and "brasil"[all fields]; (((("biosimilar pharmaceuticals"[mesh terms] or ("biosimilar"[all fields] and "pharmaceuticals"[all fields]) or "biosimilar pharmaceuticals"[all fields] or "biosimilar"[all fields] or "biosimilars"[all fields] or "biosimilarity"[all fields]) and (("challenge"[all fields] or "challenged"[all fields] or "challenges"[all fields] or "challenging"[all fields]) and ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields]))) or ("switch"[all fields] or "switched"[all fields] or "switches"[all fields] or "switching"[all fields] or "switchings"[all fields])) and "brasil"[all fields]) and (2011:2021[pdat]); ((("biosimilar pharmaceuticals"[mesh terms] or ("biosimilar"[all fields] and "pharmaceuticals"[all fields]) or "biosimilar pharmaceuticals"[all fields] or "biosimilar"[all fields] or "biosimilars"[all fields] or "biosimilarity"[all fields]) and (("challenge"[all fields] or "challenged"[all fields] or "challenges"[all fields] or "challenging"[all fields]) and ("interchange"[all fields] or "interchangeability"[all fields] or "interchangeable"[all fields] or "interchangeably"[all fields] or "interchanged"[all fields] or "interchanges"[all fields] or "interchanging"[all fields])) and "regulatory"[all fields]) and (2011:2021[pdat])
Scielo (Research date 07/06/2021)	(biosimilar) and (interchangeability) and (sus); (biosimilar) and (interchangeability) and (brasil); (((biosimilar) and (interchangeability))) and (regulatory); ((((biosimilar) and (interchangeability)))) or (switchings); (biosimilar) and (switchings); ((biosimilar)) and (brasil); ((biosimilar))
Embase	('challenges interchangeability' or (challenges and interchangeability) or switching) and

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

(Elsevier) (Researh date 07/06/2021)	biosimilar and sus:af; ('challenges interchangeability' or (challenges and interchangeability) or switching) and biosimilar and brasil:af; ('challenges interchangeability' or (challenges and interchangeability) or switching) and biosimilar and brazil:af; ('challenges interchangeability' or (challenges and interchangeability) or switching) and biosimilar and brasilian:af; ('challenges interchangeability' or (challenges and interchangeability) or switching) and biosimilar and brazilian:af; ('challenges interchangeability' or (challenges and interchangeability)) and switching and biosimilar

Fonte: autor.

Além do ano, países de publicação foram identificados e extraídos os principais focos envolvidos na proposição do problema, argumentos, métodos, discussões e conclusões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 2 - Número de publicações de acordo com as bases de dados bibliográficas e literatura cinzenta, Rio de janeiro – Brasil, 2021.

PUBLICAÇÕES ENCONTRADAS NAS BASES DE DADOS						
Total LILACS publicacões	Total Medline (PUBMED) publicações	Total WEB OF SCIENCE publicações	Total SCOPUS publicações	Total Scielo publicações	Embase (Elsevier)	Total
17	96	136	16	10	18	275
PUBLICAÇÕES SELECIONADAS APÓS A LEITURA DO TÍTULO E RESUMO						
LILACS	PUBMED	WEB OF SCIENCE	SCOPUS	Scielo	Embase (Elsevier)	Total
9	5	8	4	2	7	35
PUBLICAÇÕES SELECIONADAS APÓS LEITURA INTEGRAL DOS ARTIGOS						
LILACS Artigos	PUBMED Artigos	WEB OF SCIENCE Artigos	SCOPUS Artigos	Scielo Artigos	Embase (Elsevier) Artigos	Total
3	3	4	0	2	7	19

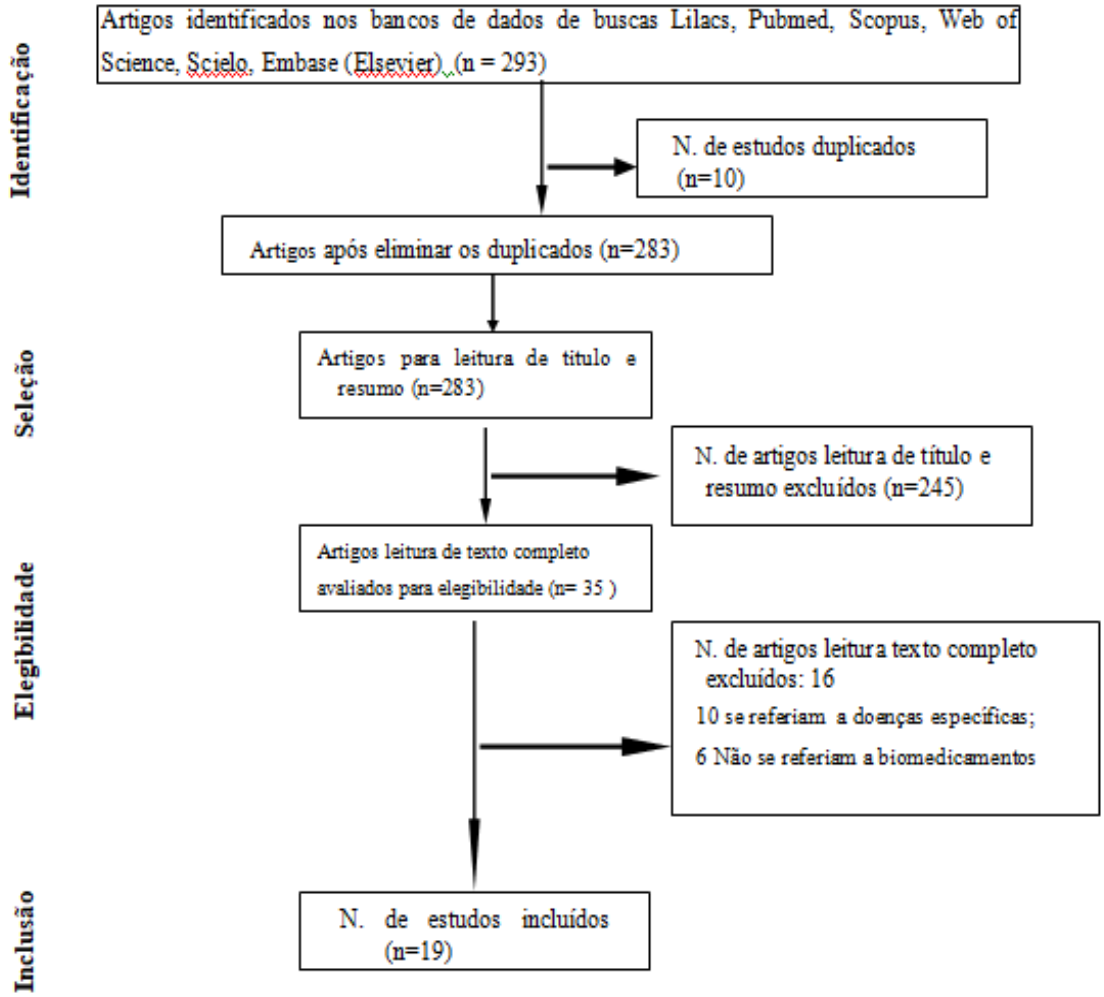
Fonte: autor.

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Figura 1 - Fluxograma - Processo para seleção dos artigos referentes à revisão. Adaptado de PRISMA. Rio de Janeiro, Brasil - 2021.



Fonte: autor.

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Tabela 3 - Estudos encontrados de acordo com ano de publicação, autoria, periódico / instituição, título e país de estudo. Rio de janeiro, Brasil – 2021.

Artigo / /ano	Autor (s)	Revista/organização	Título	PAÍS
A1/2014	Joshua p cohen; abigail e felix, ba; kim riggs; anumeha gupta.	Generics and biosimilars initiative journalvolume 3. 2014. Issue 3	Barriers to market uptake of biosimilars in the us	USA
A2/2017	Priscila torres, et all	J bras econ saúde 2017;9(1): 39-43	Brazilian patients multi-institutional consensus on biosimilar drugs	Brasil
A3/2017	Cristina scavone; concetta rafaniello; liberato berrino; francesco rossi; annalisa capuano	Pharmacological research 126 (2017) 138–142	Strengths, weaknesses and future challenges of biosimilars development. An opinion on how to improve the knowledge and use of biosimilars in clinical practice.	Italy
A4/2017	Agnes v. Klein; jian wang; brian g. Feagan; mark omoto	J pharm pharm sci (www.cspscanada.org) 20, 332 - 348, 2017	Biosimilars: state of clinical and regulatory science	Canada
A5/2017	Till uhlig & guro l. Goll	Rheumatology 2017;56:iv49 iv62	Reviewing the evidence for biosimilars: key insights, lessons learned and future horizons	Noruega
A6/2018	Morton aaron scheinberg, paulo antonio oldani felix, igor age kos, maurício de angelo andrade, valderilio feijó azevedo.	Einstein (são paulo). 2018;16(3):1-6	Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the brazilian market	Brasil

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

A7/2018	Igor age kos; valderílio feijó azevedo, daniel egg neto, sérgio cândido kowalski.	Drugs in context 2018; 7: 212543	The biosimilars journey: current status and ongoing challenges	Brasil
A8/2018	Noemí martínez-lópez de castro1,4, maría belén matilla-fernández; maría dolores fraga-fuentes; irene mangues-bafalluy; rocío asensi-díez; gerardo cajaraville-ordoñana	Farmacia hospi talaria 2018. Vol. 42 l nº 4 l 180 - 183	Spanish society of hospital pharmacy position paper on biosimilar medicines	Espanha
A9/2018	Eva rahman kabir; shannon sherwin moreino; mohammad kawsar sharif siam.	Biomolecules 2018, 8, 89; doi:10.3390/biom8030089	An empirical analysis of the perceived challenges and benefits of introducing biosimilars in bangladesh: a paradigm shift	Banglade sh
A10/2018	J. O'callaghan; s. P. Barry; m. Bermingham; j. M. Morris; b. T. Griffin	European journal of clinical pharmacology (2019) 75:1–11	Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy	Germany
A11/2018	Boone, n. W. Et al	European journal of clinical pharmacology (2018) 74:655–661	The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice	Netherla nds
A12/2019	Paula teixeira pinto ferreira neto; patrícia helena castro nunes; marco antonio vargas.	Cad. Saúde pública 2019; 35(10):e00053519	Interchangeability of biological products in the brazilian unified national health system (sus): the main regulatory challenges	Brasil
A13/2019	Hope s rugo; robert m rifkin; paul declerck; angel h bair & geraint morgan.	Future oncol. (2019) 15(7), 777–790	Demystifying biosimilars: development, regulation and clinical use.	USA

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

A14/2019	P. Sarzi-puttini, et al.	Autoimmunity reviews volume 18, issue 12, december 2019	Biosimilars vs originators: are they the same?	Hungary
A15/2020	Brian g. Feagan. Mona marabani. Jashin j. Wu. Freddy faccin. Claire spronk. Gilberto castaneda-hernandez.	Adv ther (2020) 37:4491–4518	The challenges of switching therapies in an evolving multiple biosimilars landscape: a narrative review of current evidence.	Canada, USA, México, Australia
A16/2020	Liese barbier; steven simoens; arnold g. Vulto; isabelle huys.	Biodrugs (2020) 34:783–796	European stakeholder learnings regarding biosimilars: part i—improving biosimilar understanding and adoption	Belgium
A17/2020	Hye-na kang,, et all	Ann. N.y. Acad. Sci. 1491 (2021) 42–59.	Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countries	USA
A18/2020	Daniel f. Alvarez; gertjan wolbink; carol cronenberger; john orazem; jonathan kay	Biodrugs (2020) 34:723–732	Interchangeability of biosimilars: what level of clinical evidence is needed to support the interchangeability designation in the united states?	USA
A19/2021	Alfonso noguera peña & carlos del castillo rodríguez	Revista derecho del estado n.º 48, enero-abril de 2021, pp. 273-296	Balance between innovation and health public expenditure. The particular case of biosimilars.	Espanha

Fonte: Autor.

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

A estratégia de busca possibilitou encontrar 293 citações nas referidas bases de dados e Diretrizes, cuja distribuição é mostrada no Quadro 2. A figura 1 sumariza o processo de seleção dos textos. Seis artigos foram publicados no Estados Unidos da América, dois no Canadá e os últimos na Austrália (Tabela 3). Cada desafio relacionado à intercambialidade dos biossimilares é discutido a seguir.

Nomenclatura

Priscila Torres e colaboradores (2017) observaram posicionamento favorável à adoção de uma nomenclatura que diferencie o medicamento biossimilar do seu produto comparador entre os grupos estudados. Entretanto, sugerem que não se exclua a identificação do medicamento comparador, por meio da adoção de letras randômicas nos moldes da OMS, indo ao encontro de uma padronização internacional. No entanto, outros autores ressaltam que, como as moléculas das cópias de medicamentos biológicos não são idênticas às do medicamento comparador, o compartilhamento da Denominação Comum Brasileira (DCB) para produtos biológicos desperta preocupações relacionadas à segurança do paciente. Dentre elas, destacam-se a alternância indevida entre os medicamentos biológicos (FERREIRA NETO et al., 2019).

Scheinberg e colaboradores (2018) criticam a exclusão do termo biossimilar na nomenclatura proposta pelo Brasil, o que consideram que gere confusão. Kos e colaboradores (2018) consideram que o nome de um produto tem influência direta na habilidade do médico prescrever um medicamento biológico pretendido. Além disso, tem forte impacto na farmacovigilância. Este aspecto é ressaltado por Feagan e colaboradores (2020), que consideram que a falta de um identificador único pode fazer com que os eventos adversos (EA) possam ser atribuídos ao produto errado (FEAGAN et al., 2020).

Farmacovigilância

A indissociabilidade entre os aspectos de farmacovigilância e a discussão da biossimilaridade e intercambialidade é tratada pela quase totalidade de estudos considerados nesta revisão. Vale ressaltar que: nenhuma diferença relevante entre os biossimilares e respectivos produtos de origem foram identificados pelo sistema de

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

monitoramento de segurança na UE, e nenhum dos biossimilares foram retirados como resultado de questões de segurança ou eficácia (RUGO et al., 2019).

O estudo de Oliveira (2017) alerta que, para medicamentos biológicos e biossimilares, a farmacovigilância é imprescindível porque são medicamentos muito sensíveis, e alterações nos métodos de produção ou impurezas podem aumentar a probabilidade de provocar uma resposta imune, tornando difícil prever suas reações adversas, as quais podem manifestar-se após um longo período após o tratamento. Garcia (2016) também reforça a importância de sistema de monitoramento intensivo pós-licenciamento, que considera o único meio para se avaliar o perfil de segurança destes produtos. Torres e colaboradores (2017), por outro lado, alertaram para a necessidade de uma reformulação no sistema de farmacovigilância brasileiro, que o torne mais acessível e de fácil utilização.

Vale ressaltar que, a partir de 2019, a ANVISA implementou mudanças no sistema de farmacovigilância tais como a adoção do VigiMed, atualização na regulamentação da farmacovigilância, pondo em vigor a RDC 406/20, publicação da a IN 63/20, que trata do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR), formalizando a internalização dos Guias do International Council for Harmonisation (ICH) de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano referentes às ações de farmacovigilância. Com estas mudanças, a Anvisa cumpriu com a diretriz do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH), que trata dos elementos de dados para a transmissão de reações adversas (Guia E2B). (MS, 2019; BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b).

No Brasil, esse desafio de monitoramento de EA de biossimilares para o sistema de farmacovigilância é ainda maior, pois além de não haver uma legislação específica para intercambialidade, no Sistema Único de Saúde (SUS) as compras são centralizadas e realizadas por meio de licitações regidas pela lei Lei n.º 8.666 de 21 de junho de 1993.

Este mecanismo gerará uma situação de intercambialidade e, possivelmente, de substituição automática involuntária entre produto biológico comparador e biossimilares, na medida em que os pacientes receberão o medicamento que estiver disponível no momento, podendo haver variações a cada tomada, como ressaltam (FARINASSO et al., 2019). Cabe ressaltar que a alternância repetida de medicamento pode ter impacto sobre a rastreabilidade de EAs. No entanto, o Guia de Perguntas e respostas sobre a RDC nº 406/2020 e IN nº 63/2020 esclarecem que, caso um Detentor

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

de Registro de Medicamento possua o registro de um produto biológico e de um biossimilar de igual princípio ativo, deverá apresentar um RPBR por princípio ativo, com os dados de ambos os produtos, devendo este documento ser peticionado nos processos do DATAVISA vinculados aos produtos. Esta atualização será muito importante para manter a rastreabilidade de EA dos medicamentos biossimilares (BOTELHO; REIS, 2015; BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b).

As características dos próprios produtos biológicos fabricados nas mesmas condições podem mudar com o tempo. Isso é conhecido como 'drift', sendo influenciado por vários fatores, incluindo agitação, luz, calor, bem como mudanças nas linhagens celulares em cultura (RUGO et al., 2019). Assim, somente com monitoramento constante será possível, tanto para as agências regulatórias quanto aos fabricantes, detectar e agir com eficiência.

Regulatórios

As posições sobre intercambialidade e substituição automática variam de um país para outro. A EMA foi pioneira no estabelecimento de regulamentação e orientações para aprovação de biossimilares, aprovando o primeiro biossimilar em 2006. Todavia, ainda não regulamentou a intercambialidade de um medicamento biológico comparador com seus biossimilares, deixando a definição a cargo dos Estados-Membros da União Européia. Em 2009, a OMS publicou a orientação de que a intercambialidade precisa ser definida pelas autoridades nacionais (FERREIRA NETO et al., 2019; RUGO et al., 2019).

O FDA adotou via regulatória que incluiu a intercambialidade. Prevendo a aprovação dos produtos biológicos em duas etapas. Na primeira são exigidos dados que demonstrem a biossimilaridade com o produto comparador. A seguir, se o requerente desejar, pode solicitar a designação de intercambiável, apresentando dados adicionais que evidenciem que o medicamento produzirá o mesmo resultado clínico que o produto comparador em qualquer paciente. Segundo Ferereira Neto e colaboradores (2021), até fevereiro de 2019, não havia produtos biológicos aprovadas como biossimilar, sendo o primeiro biossimilar intercambiável licenciado pelo FDA em 2021, o medicamento Cyltezo (adalimumab) cujo comparador é o medicamento Humira. Ressaltando que os pacientes devem ser informados de que estão recebendo Humira e que podem receber Cyltezo (KAUFMAN, 2021; ASCHENBRENNER, 2022). Vale esclarecer que a

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

substituição automática realizada por farmacêuticos sem o consentimento do prescritor é regulada em nível estadual (O'CALLAGHAN et al., 2018).

No Brasil, o fabricante do produto biológico deve seguir a RDC nº 55/2010 e pode escolher a via da comparabilidade para obtenção de registro junto à Anvisa, utilizando o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador. O produto biológico a ser utilizado como comparador deverá ser um produto registrado com base em dossiê completo. As alterações pós-registro e cancelamento de registro são regidas pela RDC Nº 413/2020, complementada pela IN nº 65/2020, onde o termo biossimilar aparece nas definições, mas não haja instruções para realizar o registro deste medicamento, somente instruções de pós registro (BRASIL, 2010; BRASIL, 2020).

Substituição Automática e Múltiplas Trocas

O desafio para a intercambialidade hoje não está mais em desenvolver moléculas biossimilares e registrá-las, pois, a tecnologia já existe e as indústrias farmacêuticas vêm provando sua capacidade à medida que mais biossimilares são registrados. A questão desafiadora está na aceitabilidade e consequente uso de biossimilares (RUGO et al., 2019). Uma questão fundamental para a comunidade médica é se os biossimilares devem ser reservados para pacientes que estão iniciando a terapia biológica pela primeira vez, ou se são apropriados também para pacientes que já recebem tratamento com um medicamento comparador (O'CALLAGHAN et al., 2018).

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) aprovou a Resolução Normativa (RN) nº 465/2021 que traz a atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, em que se posicionou contrária à troca automática de medicamentos biológicos por biossimilares, sem prescrição médica. Uma das principais questões para essa decisão foi a problemática das múltiplas trocas (ANS, 2021, ANS 2021a) e seus potenciais impactos na rastreabilidade No entanto, espera-se que a partir do início do uso do Vigimed, aumente a facilidade de rastreio dos medicamentos biológicos.

Outra preocupação na classe médica é um possível efeito nocebo (o equivalente negativo do efeito placebo). As expectativas de tratamento negativas são conhecidas por reduzir a eficácia de um medicamento ou aumentar os efeitos colaterais experimentados pelos pacientes. No caso dos medicamentos genéricos, os pontos de vista negativos dos profissionais de saúde podem impactar no ponto de vista do paciente. Então, é provável

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

que tal efeito também se aplique ao uso de biossimilares. Portanto, os profissionais de saúde devem estar informados e confiantes sobre o uso de biossimilares e estar em posição de responder às dúvidas dos pacientes. O fornecimento de informações claras pelos profissionais de saúde provavelmente inspira confiança nos pacientes e pode ajudar a aliviar o efeito nocebo (O'CALLAGHAN et al., 2018). No entanto, sociedades médicas nacionais exigem cuidado ao se considerar a troca não médica, recomendando que qualquer decisão de mudança seja feita com o conhecimento e consentimento do prescritor e do paciente (FERREIRA NETO et al., 2019; FEAGAN et al., 2020).

Mercado Nacional

Entre os anos de 2010 a 2016, com base na execução do orçamento do Ministério da Saúde, o gasto do SUS com medicamentos passou de R$ 14,3 bilhões em 2010 para R$ 18,6 bilhões em 2016, um crescimento de 30% (VIEIRA, 2018).

Torres e colaboradores (2017) e Scheinberg e colaboradores (2018) afirmam que PDPs, podem reduzir potencialmente custos envolvidos na produção de medicamentos biológicos e com isso aumentar o acesso por parte dos usuários a esses produtos. No Brasil, entre 2009 e 2016, foram estabelecidas 104 PDP, as quais abarcaram diferentes tipos de produtos – vacinas (29%), medicamentos (65%) e produtos para saúde (6%) e, portanto, envolvem níveis de complexidade distintos de transferência e absorção de tecnologia (SILVA; ELIAS, 2019). Até 2021, estavam em processo de incorporação 14 PDP de medicamentos biotecnológicos em etapas diversas de andamento. Entre as instituições públicas brasileiras envolvidas encontram-se Biomanguinhos (8 PDP: Tocilizumabe, Adalimumabe, Golimumabe, Rituximabe, Trastuzumabe, Betainterferona 1A, Etanercepte, Infliximabe) e o Instituto Butantan (Adalimumabe, Bevacizumabe, Etanercepte, Palivizumabe, Rituximabe) e os parceiros privados são Bionovis S.A - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica, Libbs Farmacêutica Ltda. e Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda (MS, 2021b).

O sistema público brasileiro é o responsável pela maioria das aquisições de medicamentos biológicos. Cabe ao Ministério da Saúde (MS) estabelecer políticas públicas que proporcionem diminuição de custos relativos a medicamentos, bem como outros custos (PRISCILA TORRES, et al. 2017). A compra centralizada de insumos em saúde é uma das estratégias que vem sendo utilizada pelos governos e instituições para a redução de custos, além da possibilidade de maior controle dos insumos adquiridos. A

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

comparação de gastos na compra centralizada de medicamentos biológicos para artrite reumatóide pela Secretaria de Saúde de Pernambuco e pelo MS demonstrou economia de 48,2% no custo anual com esses medicamentos (ZANGHELINI et al., 2014).

A decisão de mudar de um biológico originador para um biossimilar baseia-se em vários fatores, mas é em grande parte uma decisão econômica, além de depender da influência dos médicos prescritores e do grau em que os pacientes expressam preferência pelo biossimilar (COHEN et al.,2014; RUGO et al., 2019). Esta decisão, por sua vez, pode corroborar para a necessidade de judicializar a aquisição do medicamento prescrito, com base na norma constitucional contida no art. 196 da Constituição Federal de 1988, que prioriza a efetivação e o cumprimento do direito postulado e coloca em segundo plano a estrutura e a organização da administração pública (CHAVES, 2017).

De acordo com dados da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do MS, o crescimento real do gasto com as ações judiciais de medicamentos foi de 547% entre 2010 e 2016, passando de R$ 199,6 milhões para R$ 1,3 bilhão em valores de 2016. Dentre os medicamentos mais solicitados destacam-se os medicamentos biológicos (VIEIRA, 2018). Contudo, judicialização de medicamentos é um tema que envolve divergências conceituais entre direitos individuais e coletivos, além de questões legais, éticas, políticas, econômicas e sociais, no que se refere ao dever do Estado na assistência à saúde (MEGA, 2019).

Estudos Clínicos

Estudos clínicos são necessários para os biossimilares a fim de abordar quaisquer áreas de incerteza residual remanescente em relação à similaridade após análises estruturais e funcionais, e para demonstrar que não há diferenças clinicamente significativas entre o biossimilar e o medicamento biológico comparador (KLEIN et al., 2017). UHLIG e GOLL (2017) avaliaram estudo de fase III, randomizado comparando o etanercepte biossimilar Benepali® com o etanercept produto comparador Enbrel®. Demostraram que não houve declínio na eficácia, nem aumento em eventos adversos ou aumento na imunogenicidade.

O estudo de WEINBLATT e colaboradores (2018), de fase III, randomizado, com os medicamentos SB 5, um Adalimumabe Biossimilar (nome comercial Imraldi; Samsung Bioepis), Versus Adalimumabe de comparação (Humira; AbbVie) em pacientes com Artrite Reumatóide (AR) evidenciou que os perfis de segurança e

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

eficácia são comparáveis. A revisão identificou 90 estudos sobre troca entre produtos de referência e biossimilares, entre ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Os autores concluíram que a maioria dos estudos não relatou quaisquer diferenças na segurança, eficácia ou imunogenicidade após a mudança de um medicamento comparador para o produto biossimilar. Mas que as principais limitações dos estudos atuais são: mudança em apenas uma direção, geralmente, produto originador para biossimilar; pequeno número de pacientes; falta de grupos de controle apropriados. A demonstração de múltiplas trocas, embora pudesse proporcionar garantia aos profissionais de saúde, está associada a grandes desafios científicos e práticos, entre eles aumento dos custos associados ao desenvolvimento de medicamentos biossimilares (O'CALLAGHAN et al., 2018).

Três publicações envolveram projetos de ensaios clínicos que incorporaram múltiplas trocas. O estudo de BLACKWELL e colaboradores (2018) comparou filgrastim de referência (Neupogen® da Amgen), com dois grupos recebendo tratamento alternativo com referência e biossimilar (Zarxio® da Sandoz) a cada dois ciclos em um total de 6 ciclos, e revelou não haver diferenças clinicamente significativas em comparação com a continuação do tratamento com o produto comparador. No estudo GRIFFITHS e colaboradores (2017), os pacientes foram submetidos a uma sequência de três trocas de tratamento entre o etanercepte comparador (Enbrel®; Amgen) e seu biossimilar GP2015, e a eficácia, segurança e imunogenicidade foram comparáveis. No estudo de BLAUVELT e colaboradores (2018) os pacientes tiveram até quatro trocas entre o adalimumabe de referência (Humira ®; AbbVie) e seu biossimilar proposto (GP2017 que está sendo desenvolvido pela Sandoz). O estudo concluiu que não houve impacto detectável na eficácia, segurança ou imunogenicidade.

No Brasil, a ANVISA publicou o "Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico" Guia nº 35/2020, e o "Guias de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos - Inspeção em Patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC) Guia nº 36/2022". Estes documentos visam garantir que os dados e os resultados relatados tenham credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estejam protegidos, de acordo com as

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

diretrizes de BPC dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas do ICH (Documento E6 R2) (D.O.U., 2021; BRASIL, 2022a; BRSAIL 2022b).

Treinamento

Uma das principais barreiras para aceitabilidade da intercambialidade são as preocupações acerca do uso de biossimilares. Fornecer a todas as partes interessadas informações e oferecer treinamentos para os profissionais de saúde pode reduzir as incertezas relacionadas aos biossimilares e aumentar a confiança dos prescritores (DYLST et al., 2014; FARINASSO et al., 2019).

COHEN e colaboradores (2014), em entrevistas feitas a prescritores, observaram que estes esperam orientações das autoridades regulatórias para obter mais suporte para prescrever um biossimilar. Consideram necessário maior clareza regulatória sobre a intercambialidade. No Brasil, Azevedo e colaboradores (2015) elaboraram uma série de recomendações sobre os biossimilares e intercambialidade, dentre elas alertam para a necessidade de haver mais dados de comprovação da eficácia clínica e segurança dos biossimilares em comparação com seus produtos originadores disponibilizados pela ANVISA; recomendam fortemente o treinamento dos profissionais prescritores; e que haja mais estudos clínicos rigorosos de outros grupos de pesquisa. Para PRIVATO e colaboradores (2020) tanto os conceitos científico-regulatórios, como o plano de desenvolvimento por comparabilidade devem ser conhecidos por todos os profissionais de saúde para que o uso dos medicamentos biológicos originadores e biossimilares se estabeleça por meio de práticas adequadas e racionais. Criar consciência entre os profissionais de saúde de que o produto originador também não é idêntico ao longo do tempo, seria fundamental para ajudar a compreender os conceitos por trás da biossimilaridade (BARBIER et al., 2020).

CONCLUSÃO

Espera-se que a comercialização de biossimilares reduza os custos usualmente altos dos tratamentos com medicamentos biológicos. A estratégia de aquisição das PDP possibilita a nacionalização da produção de um medicamento biológico, que não só

DOI: 10.29327/213319.23.1-3
Páginas 43 a 73

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

poderá trazer economia ao país, mas também contribuir para o desenvolvimento da indústria brasileira, tornando-as mais competitivas e capacitadas tecnologicamente.

O Brasil vem atualizando suas regulamentações, tornando-as não muito diferentes das implantadas internacionalmente. Espera-se que esse processoreflita diretamente na qualidade, na segurança de uso e na eficácia dos medicamentos biológicos.

Para que a intercambialidade se torne uma realidade, e seja feita de maneira que não haja impacto negativo para o paciente, em termos de segurança e eficácia, faz-se necessário que se tenha mais estudos clínicos e não clínicos, que sejam bem estruturados, robustos, e de fácil acesso, ou seja, que haja maior transparência por parte da ANVISA, principalmente no quesito informações do pós-comercialização.

A farmacovigilância é, sem dúvida, um critério determinante para tomada de decisão dos prescritores sobre a intercambialidade e uso de biossimilares, assim como a determinação da nomenclatura do biossimilar. Estes dois aspectos aliados ao treinamento de profissionais área da saúde quanto biossimilares deve contribuir para que se sintam seguros e aptos a prescrever ou dispensar um biosssimilar.

Esses aspectos são críticos para que haja inserção e aceitação dos biossimilares no mercado brasileiro, processo que não depende somente da questão regulatória, mas também da confiança quanto a medicamento biossimilar por parte dos médicos prescritores e dos pacientes.

REFERENCIAS

BRASIL. (Nota De Esclarecimento) nº 003/ 2017 - Objeto: Intercambialidade entre produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador. 2017.

___. Agência Europeia de Medicamentos (EMA). biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pt.pdf. Agência Europeia de Medicamentos, 2019.

___. Ministério da saúde (MS). https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/parcerias-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp. Acesso julho 2021. 2021a.

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

___. Ministerio da saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Coordenação Geral do Complexo Industrial da Saúde Planilha Geral - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados. https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/29/PDP/Medicamento-Vacina-e-Hemoderivados---Parcerias-Vigentes---Parcerias-Vigentes.pdf. Acesso em julho de 2021. 2021b.

___. Ministério Da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

___. Ministério Da Saúde (MS). Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. Política Nacional De Medicamentos. Brasília, maio de 2001.

____. Agencia Nacional de saúde suplementar (ANS). NOTA TÉCNICA Nº 3/2021/GEAS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO. Relatório da Consulta Pública nº 81 sobre a proposta de Resolução Norma2va que atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. 2021.

____. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Resolução Normativa (RN) nº 465/2021. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde. 2021a.

____. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>. Acesso em: 20/07/19. 2019.

_____. (OMS) Otherapeutic Products: Genebra: WHO, 2009.

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

_____. Ministério da Saúde (MS). Saúde redistribui produção de biológicos entre laboratórios públicos. Fevereiro de 2017. https://antigo.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/27654-saude-redistribui-producao-de-biologicos-entre-laboratorios-publicos acesso 2021.

ALBAREDA & TORRES. Avaliação da economicidade e da vantajosidade nas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo. Cad. Saúde Pública 2021; 37(3):e00070320. 2021.

ALVAREZ et al. Interchangeability of Biosimilars: What Level of Clinical Evidence is Needed to Support the Interchangeability Designation in the United States. BioDrugs (2020) 34:723–732. 2020.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos biológicos. Brasília 2011.

ASCEF. B. O, et al. Intercambialidade E Substituição De Biossimilares. Cad. Saúde Pública 35(9):e00087219. 2019.

ASCHENBRENNER, Diane S. Drug Wins Designation as a Biosimilar Product to Humira. The American journal of nursing, Vol.122 (2), p.24-24. , 2022-02-01.

AZEVEDO VF, Meirelles ES, Kochen JAL, Medeiros AC, Miszputen SJ, Teixeira FV, et al. Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease – Focus on clinical evaluation of monoclonal antibodies and fusion proteins used in the treatment of autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 14(9):769-73. 2015.

BARBIER et al. European Stakeholder Learnings Regarding Biosimilars: Part I—Improving Biosimilar Understanding and Adoption. BioDrugs (2020) 34:783–796. 2020.

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

BLACKWELL K et al. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 29(1):244–249. 2018.

BLAUVELT A et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. Br J Dermatol. https://doi.org/10.1111/bjd.16890. 2018.

BOONE et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. European Journal of Clinical Pharmacology (2018) 74:655–661. 2018.

BOTELHO, S.F. & REIS, A.M.M. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.20, n.12, p.3897-3905, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução (RDC) nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 16 Dez. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução (RDC) nº 413, DE 20 de Agosto de 2020. Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos. Diário Oficial da União, Brasília, 20 Ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução (RDC) nº 406, de 22 de Julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 29 de julho. 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° 63, de 22 de Julho de 2020. Dispõe

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano. Diário Oficial da União, Brasília, 29 de julho. 2020b.

BRIAN G. Feagan . Mona Marabani. Jashin J. Wu. Freddy Faccin. Claire Spronk. Gilberto Castaneda-Hernandez. The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence. Adv Ther (2020) 37:4491–4518. 2020.

CHAVES & ZERBINI, T. Judicialização da medicina e o impacto orçamentário na administração pública: uma abordagem Médico-Legal. Saúde Ética & Justiça , 22(2), 58-65. https://doi.org/10.11606/issn.2317-2770.v22i2p58-65. 2017.

COHEN et al. Barriers to market uptake of biosimilars in the US. Generics and Biosimilars Initiative JournalVolume 3. 2014. Issue 3. 2014.

D.O.U. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. AGENDA REGULATÓRIA TRIÊNIO 2021-2023. Aprova a Agenda Regulatória da Anvisa para o triênio 2021-2023. Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada | Edição: 95 | Seção: 1 | Página: 107. Publicado em: 21/05/2021.

DYLST P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. Pharmacoeconomics. 2014 Jul;32(7):681-91. doi: 10.1007/s40273-014-0163-9. PMID: 24803078. 2014.

FARINASSO et al. Revisão Rápida para informar a Política Nacional de Medicamentos Biológicos no SUS. Síntese de evidências qualitativas para informar políticas de saúde. BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.) ; 20(2): 114-124, Dez 2019.

FEAGAN et al. The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence. Adv Ther (2020) 37:4491–4518. 2020.

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

FERREIRA NETO PTP, et al. Interchangeability of biological products in the Brazilian Unified National Health System (SUS): the main regulatory challenges. Cad. Saúde Pública 2019; 35(10):e00053519. 2019.

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. Comparison of Brazilian regulations for follow-on biologicals with EMA, FDA and WHO. Posted 15/03/2019. https://gabionline.net/Biosimilars/Research/Comparison-of-Brazilian-regulations-for-follow-on-biologicals-with-EMA-FDA-and-WHO. Acesso julho 2021.

GARCIA, R. Os dilemas e desafios na farmacovigilância dos medicamentos biológicos no Brasil. *J Assist Farmac Farmacoecon*, v. 1, n.2, p. 39-43, set. 2016.

GRIFFITHS CEM et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 176(4):928–938. 2017.

HAWANA & CONTI. Drugs, Biologics, and Regenerative Medicine in 2019: A Successful Year Ends with Promise of a More Challenging 2020. https://www.mintz.com/insights-center/viewpoints/2791/2019-12-drugs-biologics-and-regenerative-medicine-2019-successful 2021.

HYE-NA KANG, et al. Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countriesAnnals of the New York Academy of Sciences Ann. N.Y. Acad. Sci. 1491 (2021) 42–59. 2020.

IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Biofármacos No Brasil: Características, Importância E Delineamento De Políticas Públicas Para Seu Desenvolvimento. TD 2398. 2018.

JOANNA BRIGGS Institute Reviewer's Manual (2020). The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from https://reviewersmanual.joannabriggs.org/ acesso 2021.

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

Joanna Briggs Institute. (2015). The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. Joanne Briggs Institute, 1–24. https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004. 2015.

KABIR, Eva Rahman; Shannon Sherwin Moreino; Mohammad Kawsar Sharif Siam. An Empirical Analysis of the Perceived Challenges and Benefits of Introducing Biosimilars in Bangladesh: A Paradigm Shift. Biomolecules,2018, 8, 89; doi:10.3390/biom8030089. 2018.

KAUFMAN, Michele B, PharmD, BCGP. FDA Approves First Interchangeable Biosimilar to Adalimumab, Plus a Combination Drug Approved. The Rheumatologist. November 17, 2021.

KLEIN et al., Biosimilars: State of Clinical and Regulatory Science. J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org) 20, 332 - 348, 2017.

KOS IA, Azevedo VF, Egg DN, Kowalski SC. The biosimilars journey: current status and ongoing challenges. Drugs in Context 2018; 7: 212543. 2018.

MARTÍNEZ-LÓPEZ DE CASTRO. N. et al. Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines. Farmacia Hospi talaria 2018. Vol. 42 l Nº 4 l 180 – 183, 2018.

MEGA, Tacila Pires. Cenário pós-incorporação de medicamentos biológicos para artrite reumatoide disponibilizados pelo componente especializado da assistência farmacêutica no SUS. 2019. 85 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

NOTA TÉCNICA Nº 3/2021. Agência Nacional de Saúde Suplementar /GEAS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/SEI_33910.035910_2018_37.pdf.

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

O'CALLAGHAN et al. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. European Journal of Clinical Pharmacology (2019) 75:1–11. 2018.

OLIVEIRA R & AIRES T. Biosimilars: Old Issues, New Challenges: Biossimilares: Velhas Questões, Novos Desafios. Gaz Med [Internet]. 2018 Feb.21 [cited 2021Aug.5];3(3). Available from: http://www.gazetamedica.com/index.php/gazeta/article/view/102. 2016.

OLIVEIRA, R.; AIRES, T. *Biossimilares: Velhas* Questões, Novos Desafios. *Gazeta Médica* v.3, n.3, Julho/Setembro 2016.

PEÑA & RODRÍGUEZ. Balance between Innovation and Health Public Expenditure. The Particular Case of Biosimilars. Revista Derecho del Estado n.º 48, enero-abril de 2021, pp. 273-296, 2021.

PETERS, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A. C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., Mcinerney, P., Godfrey, C. M. & Khalil, H. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. JBI evidence synthesis, 18 (10): 2119–2126. https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167. 2020.

PRISCILA TORRES, et al. Brazilian patients multi-institutional consensus on biosimilar drugs. J Bras Econ Saúde 2017;9(1): 39-43. 2017.

PRIVATO, M. B., Martinez, L. L., & Schmidt, C. Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.;65:e9. 2020.

REIS, C.; LANDIM, A.; PIERONI, J.P. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. BNDES Setorial. v.34, p.5-44. 2016.

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

RUGO, Hope S; Robert M Rifkin; Paul Declerck; Angel H Bair & Geraint Morgan. Demystifying biosimilars: development, regulation and clinical use. Future Oncol. (2019) 15(7), 777–790, 2019.

SARZI-PUTTINI, et al. Biosimilars vs originators: Are they the same?. Autoimmunity Reviews Volume 18, Issue 12, December 2019.

SCAVONE C; Concetta Rafaniello; Liberato Berrino; Francesco Rossi; Annalisa Capuano. Strengths, weaknesses and future challenges of biosimilars development. An opinion on how to improve the knowledge and use of biosimilars in clinical practice. Pharmacological Research 126 (2017) 138–142. 2017.

SCHEINBERG MA, Felix PA, Kos IA, Andrade MA, Azevedo VF. Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the Brazilian market. Einstein (São Paulo). 2018;16(3):1-6, 2018.

SILVA GO, ELIAS FTS. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo: uma proposta de monitoramento estratégico. Saúde debate. Rio de Janeiro, v. 43, n. Especial 2, p. 217-233, nov 2019.

TRICCO, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., & Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMAScR): Checklist and Explanation. Annals of Internal Medicine, 169(7), 467. https://doi.org/10.7326/M18-0850. 2018.

UHLIG & GOLL. Reviewing the evidence for biosimilars: key insights, lessons learned and future horizons. Rheumatology 2017;56:iv49 iv62.2017.

VIEIRA, F. S. TD 2356. Evolução do Gasto com Medicamentos do Sistema Único de Saúde no Período de 2010 a 2016. Texto para discussão. 2018.

WEINBLATT ET AL. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. Jan; 70(1): 40–48. 2018.

Temas em Saúde
Volume 23, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2023

Artigo

WESTERN AUSTRÁLIA. Health. *Kemh Medical Librar*. Disponível em: <https://kemh.libguides.com/library>. Acesso em 05/06/2021.

ZANGHELINI, F.; DA SILVA, A. S.; ROCHA FILHO, J. DE A. A importância econômica da compra centralizada dos inibidores do fator de necrose tumoral-alfa em Pernambuco. Revista Eletrônica de Farmácia, v. 11, n. 2, 30 jun. 2014.