

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Avaliação técnico-regulatória dos requisitos de qualidade para registro de medicamentos biológicos e biossimilares humanos: perspectivas e desafios no Brasil

GABRIELA GUIMARÃES MULLER

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profa. Dra. Irene Satiko Kikuchi

São Paulo
2019

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Avaliação técnico-regulatória dos requisitos de qualidade para registro de medicamentos biológicos e biossimilares humanos: perspectivas e desafios no Brasil

GABRIELA GUIMARÃES MULLER

Versão corrigida da Dissertação/Tese conforme resolução CoPGr 6018

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profa. Dra. Irene Satiko Kikuchi

São Paulo
2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

M958a Muller, Gabriela Guimarães
Avaliação técnico-regulatória dos requisitos de qualidade para registro de medicamentos biológicos e biossimilares humanos: perspectivas e desafios no Brasil / Gabriela Guimarães Muller. -- São Paulo, 2018. 78p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia
Orientador: Kikuchi, Irene Satiko

1. Medicamento : Produção : Química farmacêutica I. T. II. Kikuchi, Irene Satiko, orientador.

615.19 CDD

Gabriela Guimarães Muller

AVALIAÇÃO TÉCNICO-REGULATÓRIA DOS REQUISITOS DE QUALIDADE
PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E BÍOSSIMILARES
HUMANOS: PERSPECTIVAS E DESAFIOS NO BRASIL

Versão Original

Comissão Julgadora
da
dissertação para obtenção de grau de Mestre

Profa. Dra. Irene Satiko Kikuchi
Orientador/Presidente

Profa. Dra. Maria Aparecida Nicoletti

Profa. Dra. Kazuko Uchikawa Graziano

Profa. Dra. Áurea Silveira Cruz

São Paulo, 19 de março de 2019.

AGRADECIMENTOS

“O começo de todas as ciências é o espanto de as coisas serem o que são”.
(Aristóteles)

A conclusão desse trabalho é fruto também do apoio e incentivo de muitas pessoas com as quais pude contar e que foram, portanto, essenciais para o resultado.

À Professora Satiko, pela sua orientação, apoio e disponibilidade, pelo conhecimento transmitido, por me desafiar e tranquilizar quando necessário e por acreditar no meu potencial.

Aos meus amigos, por terem entendido muitas vezes a ausência e por terem me incentivado a continuar.

Ao meu namorado, Vinicius, pelo companheirismo, força e encorajamento durante todo o período do trabalho, por me acalmar e fazer-me acreditar.

Aos meus pais, Maria do Carmo e Heraldo, por me ajudarem a vencer os obstáculos que surgiram, pelas conversas e auxílios, pelo orgulho, paciência e amor incondicional, suporte para a caminhada.

MULLER. G.G. **Avaliação técnico-regulatória dos requisitos de qualidade para registro de medicamentos biológicos e biossimilares humanos: perspectivas e desafios no Brasil.** Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018.

RESUMO

Medicamentos biológicos são obtidos a partir de fluidos biológicos ou tecidos de origem animal por procedimentos biotecnológicos e, a partir do vencimento das suas patentes, surge a possibilidade da produção de suas “cópias”, os chamados biossimilares. Este tema, além de polêmico, por ainda apresentar divergências de entendimento da classe científica, também engloba 4 das 5 classes terapêuticas de medicamentos mais vendidas, e apresenta evolução crescente no mercado farmacêutico. Com o aumento da demanda, cresce o interesse na produção de medicamentos biológicos de alta qualidade, com a mesma eficácia, porém a preços mais baixos. Dessa forma, é possível entender a responsabilidade das regulamentações, principalmente no que diz respeito aos biossimilares, a fim de que eles respeitem os requisitos mínimos necessários para serem comparáveis ao seu medicamento biológico novo. Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar questões técnico-regulatórias e os requisitos de qualidade para registro de medicamentos biológicos e biossimilares humanos frente a diferentes Autoridades Sanitárias mundiais. A análise foi baseada em três moléculas biológicas, sendo a clássica heparina e moléculas novas, filgrastim e infliximabe. Foi constatado que na teoria, a legislação brasileira é baseada em regulamentos internacionais, especialmente da *Federal and Drug Administration (FDA)* e *European Medicines Agency (EMA)*, e que na prática, o Brasil tem se mostrado mais conservador na extrapolação de indicação e na aprovação dos biossimilares. Ainda, foi possível notar que independente do país, as Farmacopeias ainda necessitam de aprimoramento com relação a este tema, pois em sua maioria, não existe padronização dos parâmetros e testes a serem realizados. Pesquisa demonstrou que o conhecimento sobre biossimilares ainda não está consolidado entre profissionais médicos e que, portanto, há necessidade de programas para esclarecimentos, com a finalidade de estimular seu uso, quando possível e com custos mais interessantes.

Palavras-chave: biossimilar, heparina, filgrastim, infliximabe, regulamentação, registro

MULLER. G.G. Technical and regulatory evaluation of quality requirements for the registration of human biological and biosimilar drugs: perspectives and challenges in Brazil. Thesis (Masters) – Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2018.

ABSTRACT

Biological drugs are obtained from biological fluids or animal's tissues by biotechnological procedures and, from the expiration of their patents, the possibility of producing their "copies", the so-called biosimilars, arises. In addition to being a controversial subject, as it still presents divergences of understanding by the scientific class, it also encompasses 4 of the 5 therapeutic classes of best-selling drugs, and it presents an increasing evolution in the pharmaceutical market. As demand increases, interest in the production of high-quality biological drugs with the same effectiveness, but at lower prices, also increases. In this way, it is possible to understand the responsibility of regulations, especially with regard to biosimilars, so that they comply with the minimum requirements needed to be comparable to their reference biological medicine. Thus, the objective of this project was to evaluate technical and regulatory topics, as well as quality requirements for the registration of human biological and biosimilar medicines under the perspective of different Health Authorities around the world. The analysis was based on three biological molecules, being the classic heparin and new molecules, filgrastim and infliximab. It was found that in theory, Brazilian regulation is based on international regulations, especially the Federal and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA), and that in practice, Brazil has been more conservative in the extrapolation of indication and approval of biosimilars. Also, it was possible to note that, regardless the country, Pharmacopoeias still need to be improved for this topic, since in general, there is no standardization of the parameters and tests to be performed. Research showed that the knowledge about biosimilars is not yet consolidated among doctors and that, therefore, there is a need for clarification programs, with the purpose of stimulating their use, when possible and at lower costs.

Keywords: biosimilar, heparin, filgrastim, infliximab, regulation, registration

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Resumo dos testes comprobatórios de registro para medicamentos biológicos (esquerda) e biossimilares (direita)	20
Figura 2 – Estrutura molecular da heparina	28
Figura 3 – Mecanismo de ação: Ligação da heparina aos fatores da cadeia de coagulação	29
Figura 4 – Cadeia de coagulação e ação das heparinas.....	30
Figura 5 - Quantidade de unidades vendidas por ano.....	53
Figura 6 - Quantidade de unidades vendidas por ano.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Biossimilares registrados no Brasil até maio/2018.	16
Tabela 2 – Comparação das monografias da Farmacopeia Brasileira para heparina de origem suína e bovina.....	34
Tabela 3 – Medicamentos registrados no Brasil com o princípio ativo infliximabe.....	48
Tabela 4 – Preço do medicamento biológico e seu biossimilar registrado (princípio ativo: infliximabe)	52
Tabela 5 – Proposta de testes para liberação	54
Tabela 6 – Medicamentos registrados no Brasil com o princípio ativo filgrastim	56
Tabela 7 - Preço do medicamento biológico e seu biossimilar registrado (princípio ativo: filgrastim).....	62
Tabela 8 – Comparação da monografia farmacopeica americana e japonesa para o filgrastim	63

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CP: Consulta Pública
EMA: *European Medicine Agency*
EP: *European Pharmacopoeia*
FDA: *Food and Drug Administration*
HBPM: Heparina de baixo peso molecular
HNF: Heparina não-fracionada
ICH: *International Conference on Harmonisation*
JP: *Japanese Pharmacopoeia*
OMS: Organização Mundial da Saúde
RDC: Resolução da Diretoria Colegiada
RE: Resolução
USP: *United States Pharmacopoeia*
WHO: *World Health Organization*

SUMÁRIO

Considerações iniciais:.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. JUSTIFICATIVA.....	24
3. OBJETIVOS.....	25
4. METODOLOGIA.....	26
5. DESENVOLVIMENTO.....	26
6. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	68
7. CONCLUSÃO.....	70
8. BIBLIOGRAFIA.....	72

Considerações iniciais:

Ao iniciar o trabalho foi verificada a existência dos termos “medicamentos biológicos” e “biomedicamentos” na mesma legislação- RDC 55/2010 - de maneira não muito clara. Visando esclarecimentos, foi contatado o canal “Fale Conosco” da ANVISA sob protocolo 2016550058. A explicação foi que biomedicamentos é uma das sete categorias (alérgenos, anticorpos monoclonais, biomedicamentos, hemoderivados, probióticos vacinas e soros hiperimunes) abrangidas pela Resolução de medicamentos biológicos (RDC 55/10). Portanto, como o trabalho tratará de mais de uma classe, optou-se pelo uso do termo medicamento biológico, uma vez que este é o termo mais genérico.

Ainda, apesar de não ser oficial, optou-se pela utilização do termo “biossimilar” ao invés de “medicamentos biológicos registrados pela via da comparabilidade”, uma vez que com o passar dos anos este termo vem se tornando usual e aceito, inclusive pela Agência Reguladora, a fim de padronizar com a nomenclatura internacional.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Medicamentos biológicos no Brasil: ANVISA

Durante a história farmacêutica, muitos foram os fatos que ensinaram que não há margem de erro no uso de produtos pela população e que a qualidade precisa ser assegurada, pois caso contrário, além de repercussões negativas para as empresas envolvidas e prejuízos econômicos, que podem tardar a serem reparados, há sempre vidas envolvidas, nas quais os danos são muitas vezes irreparáveis.

Como exemplo, pode-se citar o caso ocorrido no Japão com a empresa Green Cross Corporation. O país não havia recebido relato oficial de HIV até o ano de 1985, quatro anos após a doença ser identificada em Los Angeles; no entanto, um conflito político-econômico fez com que a empresa japonesa Green Cross Corporation, que era a principal fornecedora de sangue no país, não aceitasse o licenciamento de um tratamento vindo dos EUA para deixar o sangue mais seguro e fornecesse o produto sem o tratamento térmico adequado aos seus pacientes – na sua grande maioria, hemofílicos. Acredita-se então que foi dessa forma que aproximadamente 2000 pacientes hemofílicos tenham contraído HIV entre 1983 e 1985 (Kihara *et al.*, 1997; Yoshikura *et al.*, 2015).

Em outro exemplo, a FDA anunciou em 2008 um *recall* de heparina, após descobrir lotes do medicamento contaminados com sulfato de condroitina – um suplemento dietético - que haviam sido fabricados na China por uma empresa americana. O *recall* seguiu relatórios nos quais se alega que 81 mortes e 785 lesões graves estavam ligadas a essa contaminação da heparina (FDA, 2016).

Em outro caso, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA seguiu, em outubro de 2012, um surto de meningite fúngica relacionado à contaminação de medicamentos esteroidais administrados na forma de injetáveis epidurais. Empacotado e vendido por uma farmácia com sede em Massachusetts, os medicamentos contaminados foram administrados a cerca de 14 mil pacientes, sendo que em meados de janeiro de 2013 já eram 44 mortes (CDC, 2012).

A fim de controlar esses acontecimentos, é que entram as responsabilidades das Agências Reguladoras dos países. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada por meio da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. É uma autarquia sob regime especial, ou seja, uma agência reguladora caracterizada pela independência administrativa. Na estrutura da Administração Pública Federal, a Agência está vinculada ao Ministério da Saúde, sendo que sua finalidade institucional é promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos (como Produtos para saúde, Alimentos, Saneantes, Cosméticos, Insumos, Medicamentos entre outros) e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. Além disso, a Agência exerce o controle de portos, aeroportos e fronteiras e a interlocução junto ao Ministério das Relações Exteriores e instituições estrangeiras para tratar de assuntos internacionais na área de vigilância sanitária (ANVISA, 2016).

Por esse motivo, medicamentos no Brasil precisam primeiramente ser registrados na ANVISA para serem posteriormente comercializados. Tais medicamentos podem ter diversas classificações, como por exemplo, de acordo com a sua fonte: sintéticos, biológicos, fitoterápicos, específicos.

De acordo com a própria ANVISA, os medicamentos biológicos abrangem diferentes categorias de moléculas, como (a) os biomedicamentos definidos como “*medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos*” (RDC 55/10), sendo produtos biotecnológicos, os “*produtos farmacêuticos, de origem biológica, obtidos por processo biotecnológico, com finalidades profiláticas, curativas, paliativas ou para fins de diagnóstico "in vivo"*” e (b) anticorpos monoclonais, definidos como “*imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação efetuam-se em linhas de células contínuas*” (RDC 55/10). Assim, como o próprio nome já sugere, os medicamentos biológicos são produzidos a partir de células vivas que atuam como maquinário fabril e por isso, é um processo muito mais

complexo e desafiador do que o de medicamentos sintéticos e deve seguir condições mais rigorosas como temperatura, meio de cultura, assepsia, etc.

Devido a sua complexidade, a cadeia dos produtos biológicos, desde a fabricação até o mercado consumidor, é vasta e suas etapas são amparadas por atos regulatórios, os quais abrangem tanto o registro quanto o regulamento do consumo no mercado farmacêutico do país.

Ainda de acordo com a RDC 55/2010, existem duas categorias de medicamentos biológicos no Brasil: os produtos inovadores, que são denominados **produtos biológicos novos** e as cópias, que são denominadas **produtos biológicos**. Produto biológico novo é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrada no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso). Ele deve ser registrado pela via regulatória clássica, com apresentação de dossiê completo, contendo, portanto, todos os dados da fabricação, controle de qualidade e dados não clínicos e clínicos (Fase I, II e III) completos. Já para os produtos biológicos, ou seja, aqueles que não são inovadores, existem duas vias regulatórias possíveis para registro: a via de desenvolvimento por comparabilidade e a via de desenvolvimento individual, sendo que nas duas vias é possível apresentar um dossiê de registro com informações clínicas reduzidas.

Os produtos biológicos desenvolvidos pela via da comparabilidade – popularmente conhecidos e chamados de biossimilares - são registrados por meio de uma comparação com o produto biológico comparador (produto biológico novo registrado com base em um dossiê completo), desde a sua origem celular, processo produtivo, parâmetros de qualidade, estudos não-clínicos e clínicos. Para tanto, são apresentados dados de comparabilidade entre o produto biológico que se pretende registrar e o produto biológico comparador e, com base nestes resultados, os desenvolvimentos não-clínico e clínico podem ser simplificados. Ainda, a utilização da via de desenvolvimento por comparabilidade também pode viabilizar a extrapolação de indicações terapêuticas.

Para os produtos não inovadores, há outra via regulatória para registro, a via de desenvolvimento individual, que é utilizada nos casos em que existem diferenças entre o produto biológico que se pretende registrar e o produto biológico comparador, as quais não permitem, portanto, a realização do exercício de comparabilidade pela via clássica. Neste caso, o fabricante pode fazer o desenvolvimento tecnológico do seu produto com dados de produção, controle de qualidade, estudos não-clínicos e clínicos Fase I e II, em uma base não comparativa, sendo que a extensão dos mesmos poderá ser reduzida em maior ou menor grau, de acordo com a complexidade e características específicas da molécula. Na via de desenvolvimento individual, será necessária a realização de Estudo Clínico Fase III comparativo, de equivalência ou não-inferioridade com o produto biológico comparador, e não é realizada a extrapolação de indicações terapêuticas (ANVISA, 2016).

1.2 Biossimilares: histórico e considerações

Medicamentos biológicos diferem das moléculas sintéticas e requerem atenção especial no que diz respeito ao quesito qualidade, pela natureza biológica do seu material de partida, processo de fabricação e testes de caracterização (WHO, Annex3; FDA, 2016). Ainda, estes medicamentos são particularmente sensíveis a fatores ambientais tais como, mudanças de temperatura, oxidação, luz, conteúdo iônico e cisalhamento. Diz-se também que o processo é o medicamento, uma vez que qualquer alteração no processo pode vir a gerar moléculas diferentes. Assim, a fim de garantir a manutenção da atividade biológica e para evitar a sua degradação, condições rigorosas para o seu armazenamento são geralmente necessárias e essas são também responsabilidade do controle de qualidade, que através de estudos de estabilidade, garante as condições necessárias para manutenção das propriedades inerentes às moléculas (ICH Q5C, 1992). Entretanto, com o conhecimento disponível hoje, não há parâmetros para mensurar com certeza os impactos de pequenas diferenças moleculares na segurança e eficácia dos produtos (Ebbers *et al.*, 2016), o que dificulta a aplicabilidade das legislações em vigor, principalmente ao falarmos da comparabilidade, campo no qual ainda há controvérsias.

Independentemente da situação, é possível perceber que esses processos biotecnológicos permitiram e continuam permitindo a criação de moléculas com estruturas químicas mais complexas, como os anticorpos monoclonais, que podem ser então utilizadas para atingir alvos de forma mais seletiva e alterar mecanismos de forma mais mimética ao natural. E foi com esse interesse que muitos medicamentos, como por exemplo, Humira, Avastin, Remicade, Lucentis, Cosentyx, Adcetris, Cyramza, Entyvio, Gazyva (ANVISA - Bases Técnicas, 2016) surgiram para tratar, com melhores resultados, doenças como câncer, diabetes, esclerose, psoríase, degeneração macular, etc.

Assim, alguns desafios das terapias anteriores foram superados, porém, a partir do vencimento das patentes dos medicamentos biológicos iniciais, houve a abertura de um novo mercado, o das suas cópias ou dos chamados biossimilares.

Os biossimilares são medicamentos biotecnológicos de qualidade, segurança e eficácia comparáveis aos medicamentos originais.

De acordo com a FDA, “um produto biossimilar é um produto biológico que é aprovado com base em uma demonstração de que é altamente semelhante a um produto biológico já aprovado pela FDA, conhecido como produto de referência, e não tem diferenças clinicamente significativas em termos de segurança e eficácia quando comparado ao produto de referência. Somente pequenas diferenças nos componentes clinicamente inativos são permitidas em produtos biossimilares”.

Isso se repete para outras Agências Sanitárias, o que significa que para um medicamento ser considerado um biossimilar, é aceitável que existam diferenças moleculares desde que essas não acarretem diferenças clínicas significativas no que diz respeito à qualidade, segurança e eficácia do produto.

A EMA possui quatro maneiras diferentes de concessão de registro de medicamentos: centralizado, descentralizado, de reconhecimento mútuo e procedimentos nacionais, sendo que os biossimilares são registrados por meio do processo centralizado, no qual o registro é válido para toda a Europa. Ela foi a primeira Agência Reguladora a estabelecer e publicar diretrizes para o desenvolvimento de biossimilares, o que ocorreu em 2005; em 2006, teve seu

primeiro biossimilar aprovado pelo procedimento centralizado – somatropina, um hormônio de crescimento recombinante humano (Abbas, 2015).

Nos EUA, a solicitação e concessão de um registro de medicamento biológico novo é feita através da seção 351 (a) da *Public Health Service Act* (PHS), enquanto que para os biossimilares essas são feitas por meio da seção 351 (k) da *PHS Act* e da *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCIA), sendo que em 2010 a BPCIA foi incorporada como parte da *Patient Protection and Affordable Care Act* (PPACA), criando um procedimento simplificado de aprovação para biossimilares (Fernandes, 2015).

Em 2009, a OMS publicou o seu Guia (*Guideline on Evaluation of Similar Biotechnological Products*) sobre o assunto, baseando-se nos requisitos estabelecidos pela EMA. Este *guideline* teria como principal objetivo estabelecer alguns princípios básicos obrigatórios, permitindo a autorização de biossimilares em qualquer parte do globo.

No entanto, enquanto ao final de 2014 a EMA já tinha mais de 20 guias publicados sobre o assunto e mais de 15 biossimilares aprovados, apenas em 2015 é que ocorreu a aprovação do primeiro biossimilar nos EUA, o Zarzio (filgrastim-sndz). Esse cenário divergente continua, pois até 2017, a EMA já tinha 36 biossimilares registrados, em contrapartida com apenas 5 registrados pela FDA.

Para a *Health Canada*, os biossimilares são regulamentados como novos medicamentos. A Diretoria de Biológicos e Terapias Genéticas da Saúde do Canadá (*Biologics and Genetic Therapies Directorate* - BGTD) regulamenta os biossimilares em colaboração com a área de Operações Regulatórias e Regiões (*Regulatory Operations and Regions Branch* - RORB) e a Diretoria de Produtos de Saúde Comercializados (*Marketed Health Products Directorate* - MHPD). A *Health Canada* desenvolveu uma estrutura regulatória baseada em ciência para biossimilares, que reflete muitas abordagens adotadas por outras agências reguladoras de medicamentos importantes. O documento de orientação da Health Canada sobre Informações e Requisitos, datado de 2010, é o marco regulatório para biossimilares e possui a intenção de ajudar os fabricantes a cumprir as leis e regulamentos que regem a autorização de biossimilares no Canadá (Health Canada, 2017). Previamente conhecidos

como *Subsequent Entry Biologics*, o primeiro biossimilar registrado no Canadá também foi a somatropina (Omnitrope, Sandoz) em 2009. Justamente por causa desse processo é que o Canadá se viu obrigado a escrever o documento informativo supracitado, tendo sido o Inflectra (infiximabe, biossimilar do Remicade) o primeiro a ser registrado depois da sua publicação.

Por fim, no Brasil, conforme já explicado anteriormente, foi por meio da publicação da RDC 55/2010 que essa classe de medicamentos passou a existir, tendo tido o seu primeiro representante em 2015 - Remsima (infiximabe, biossimilar do Remicade) (ANVISA, 2016). Atualmente, o Brasil já conta com oito representantes de biossimilares, conforme Tabela 1 (iHelps, 05/2018):

Tabela 1 – Biossimilares registrados no Brasil até maio/2018.

Medicamento	Princípio Ativo	Empresa	Data de aprovação do registro
Zedora	trastuzumabe	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	18/12/2017
Fiprima	filgrastim	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	20/10/2015
Zarzio	filgrastim	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	24/10/2016
Visulin N	Insulina isofana	E.M.S.	30/10/2017
Insuliv R	Insulina humana	EMS S/A	05/03/2018
Basaglar/ Kwikpen	Insulina glargina	ELI LILLY DO	17/05/2017

		BRASIL LTDA	
Brenzys	etanercepte	SAMSUNG	18/12/2017
Remsima	infiximabe	CELLTRION	27/04/2015

Fonte: iHelps, 05/2018.

Independentemente da Agência Reguladora, os medicamentos podem ser classificados em gerações, de acordo com o momento no qual surgiram. Assim, como primeira geração podem ser citados a somatotropina e o filgrastim e segunda geração, os anticorpos monoclonais. A priori, a principal vantagem dos biossimilares seria facilitar o acesso dos pacientes a terapias mais recentes e com mesma eficácia, uma vez que poderiam ser comercializados a preços menores (Goncalves *et al*, 2016; Danese *et al*, 2016). De fato, na União Europeia, onde os biossimilares já são comercializados por alguns anos, os preços são, em média, 30% mais baixos (Danese *et al*, 2016).

O principal desafio dessas moléculas está justamente na comprovação da sua comparabilidade no que diz respeito à qualidade, segurança e eficácia, uma vez que, diferente do que ocorre no desenvolvimento de pequenas moléculas sintéticas, por serem produzidas em sistemas vivos, são extremamente similares, mas não idênticas aos seus comparadores. Assim, justamente por serem de natureza biológica, o seu surgimento e consequente utilização trouxeram algumas preocupações, no que diz respeito à similaridade - caracterização da estrutura, garantia de mesma eficácia sem o aparecimento de novas reações adversas - e intercambialidade (Danese *et al*, 2016; FDA, 2016). Ou seja, independentemente da Agência Reguladora e do foco dado por cada uma delas é importante notar que todas solicitam testes analíticos e clínicos para o registro.

De acordo com Gonçalves *et al* (2016), tanto a EMA quanto a FDA estabelecem que, para comparabilidade de equivalência com significância estatística, os ensaios clínicos precisam ter um tamanho adequado. O ponto mais sensível dos dados clínicos é, portanto, provar a eficácia e segurança comparáveis, sendo que em ambos os casos, as reações adversas mais raras são avaliadas pelos dados de pós-comercialização de farmacovigilância.

Muitos dos critérios são semelhantes dentre a EMA e a FDA. Ambas consideram que não pode haver mudança na sequência primária de aminoácidos e que a potência precisa ser a mesma do comparador. A via de administração deve ser a mesma do comparador, mas é permitido modificar o *device* de administração. Com relação à estrutura, as alterações pós-translacionais podem ser diferentes, mas é necessário, como já dito antes, comprovar que não existem diferenças clínicas significativas.

As principais diferenças estão nos estudos pré-clínicos e clínicos requeridos pelas duas Agências; imunogenicidade, por exemplo, a FDA exige pelo menos dois estudos comparativos, sendo um de pré-comercialização e o outro de pós-comercialização, enquanto que pela EMA, essa deve ser verificada durante o estudo clínico (EMA, 2016; FDA, 2016; Feldman, 2015).

Já para o Brasil, o desenvolvimento de um produto biológico pela via da comparabilidade inclui um enfoque gradual, começando com a caracterização e a avaliação dos atributos de qualidade do produto, seguido de estudos não-clínicos e clínicos. Da mesma forma que para a EMA e FDA, podem existir diferenças entre o produto biológico e o produto biológico comparador, mas as razões para tais devem ser investigadas e justificadas. A apresentação ou não de dados não-clínicos e clínicos, bem como as justificativas para tais ausências dependerão do produto ou da classe de produtos; do grau de caracterização possível de acordo com os métodos analíticos existentes; das diferenças observadas ou em potencial e da experiência clínica com a classe do produto, sendo necessária uma análise caso a caso. Os estudos devem ser comparativos e desenhados para detectar diferenças significativas entre os produtos e devem ser apresentados: estudos de farmacodinâmica relevantes para as indicações terapêuticas pretendidas; estudos de toxicidade cumulativa (dose-repetida), incluindo a caracterização dos parâmetros da cinética de toxicidade, conduzidos em espécie(s) relevante(s); estudos de farmacocinética; estudos de farmacodinâmica; e estudo(s) pivotal(is) de segurança e eficácia clínica. Os estudos de farmacodinâmica podem ser combinados com estudos de farmacocinética, desde que caracterizada a relação farmacocinética/farmacodinâmica. Não são definidos os momentos nos quais

esses estudos devem ser conduzidos, o que leva à conclusão de que o Brasil se assemelha mais aos requerimentos europeus que americanos.

1.3 Biossimilares: fabricação

Independente do produto em questão sabe-se que, em resumo, o processo de produção dos medicamentos biológicos é realizado a partir de células recombinantes procariontes ou eucariontes e compreende as etapas descritas a seguir, que precisam ser garantidas por parâmetros controlados: seleção da cultura, concentração, purificação, formulação do produto final e embalagem. A seleção da cultura forma inicialmente o banco de células mestre, do qual se originam os bancos de células de trabalho, capazes de gerar, cada um deles, uma determinada quantidade de lotes do medicamento. Posteriormente a isso, as etapas de concentração e purificação extraem e separam o medicamento de interesse; na formulação do produto final ocorre então a adição de excipientes e envase seguido de esterilização, para por fim, o produto passar pelo armazenamento, conservação, embalagem e rotulagem.

Nesse tipo de processos de fabricação é esperado encontrar pequenas variações lote a lote, porque os medicamentos biológicos são produzidos por organismos vivos que são, por sua vez, variáveis. No entanto, essas precisam ser monitoradas, pois podem resultar em alterações significativas.

Tendo dito isso, é possível perceber que a segurança e eficácia do medicamento estão diretamente correlacionadas ao seu processo de fabricação.

De acordo com a própria ANVISA, a eficácia de um medicamento nada mais é do que a sua “capacidade de produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições ideais de uso”, sendo o perfil de segurança e eficácia definido como “avaliação detalhada dos benefícios em relação aos riscos, podendo estar relacionada à segurança, eficácia, qualidade do medicamento, bem como seu uso racional”. Ou seja, para que medicamentos e produtos biológicos sejam seguros e eficazes, é necessário garantir a sua qualidade.

A fabricação de medicamentos é um dos processos produtivos mais controlados que existe (Grampp *et al.*, 2013; Siddharth *et al.*, 2014), sendo que o fabricante deve provar às autoridades regulatórias não apenas que o produto é seguro, mas também que todas as etapas do processo fabril estão em conformidade com os padrões de segurança e eficácia. Apesar de tudo o que foi apresentado anteriormente ser válido para ambos os processos de produção de medicamentos biológicos novos e biossimilares, ao compará-los percebem-se algumas diferenças.

Ambos precisam realizar, em resumo, testes comprobatórios analíticos, pré-clínicos e clínicos a fim de terem seu registro aprovado, mas a diferença está na ordem com que eles ocorrem, conforme é possível verificar na Figura 1:

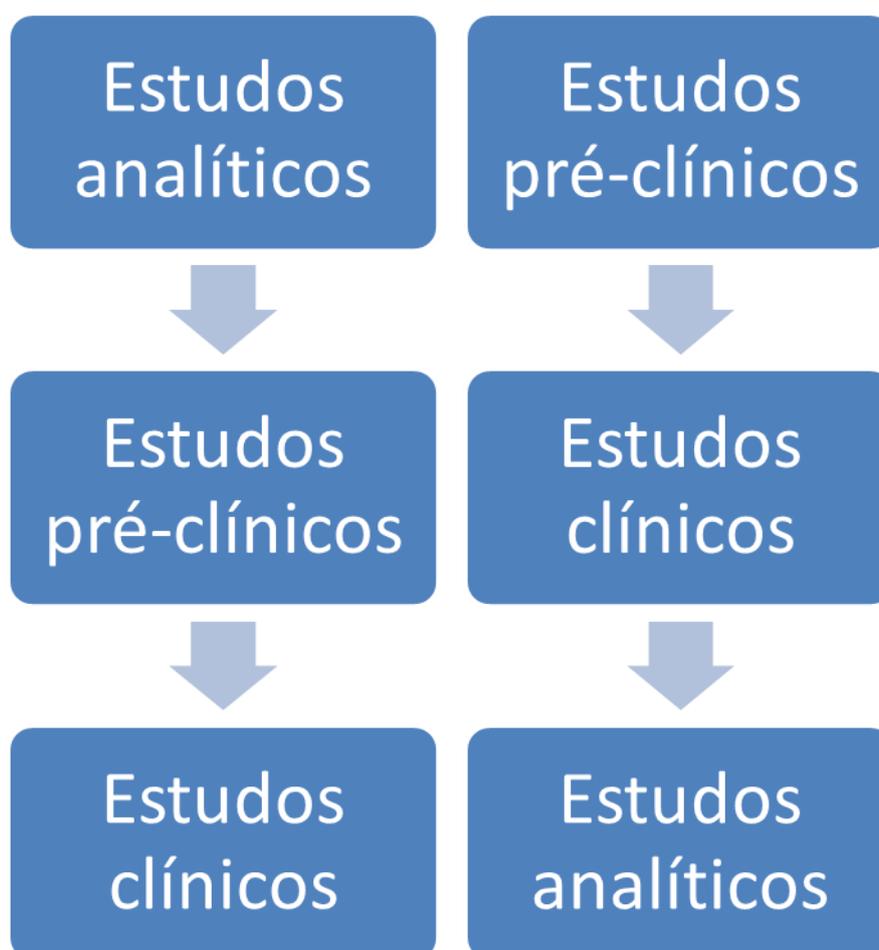


Figura 1 – Resumo dos testes comprobatórios para registro de medicamentos biológicos (direita) e biossimilares (esquerda)

Para o desenvolvimento do biossimilar não se tem acesso a nenhum dado do novo comparador. Portanto, esse requer primeiramente o entendimento molecular do agente biológico escolhido, por meio de testes analíticos de caracterização físico-química e biológica (pureza, estrutura molecular, funcionalidade e potência farmacológica) para então possibilitar o desenvolvimento de um processo de fabricação capaz de atingir esses atributos necessários do comparador. Posteriormente a isso, são então realizados estudos pré-clínicos e clínicos para avaliação de farmacocinética, farmacodinâmica (PK/PD), segurança e eficácia (Danese *et al*, 2016). Os ensaios clínicos dos biossimilares muitas vezes envolvem duas fases: uma primeira fase em voluntários saudáveis, ou de doentes, para testar se o organismo humano processa o biossimilar da mesma forma como o medicamento biológico novo comparador; e uma segunda fase em doentes para comparar a eficácia e segurança do biossimilar com o medicamento biológico novo. Todas essas etapas duram em média, oito anos (Madeira, 2016).

Em contrapartida, um medicamento biológico inovador pode levar, desde a sua descoberta até ao término dos ensaios clínicos, doze anos até poder ser introduzido no mercado. Os estudos pré-clínicos *in vivo* dos biossimilares são mais simplificados do que os estudos pré-clínicos requeridos para o medicamento biológico novo. Da mesma forma, os ensaios clínicos do medicamento biossimilar também o são, já que não é necessário realizar ensaios clínicos de fase II, uma vez que a dose utilizada será igual à do medicamento novo, e que durante a fase III são utilizados normalmente menor número de voluntários doentes, já que não é necessário realizar estudos para todas as indicações e que o foco não é provar eficácia e sim a comparabilidade, logo, a experiência clínica adquirida, a eficácia estabelecida e o perfil de segurança do medicamento novo comparador podem ser considerados para a avaliação do biossimilar justificando assim o preço teoricamente inferior dos biossimilares.

1.4 Medicamentos biológicos e biossimilares: relevância econômica-social

Mas por que então o interesse nesse assunto mesmo com tantos desafios? De acordo com o BNDES (BNDES, Setorial 34), em 2010 a indústria farmacêutica mundial vendeu aproximadamente US\$ 707 bilhões, dos quais mais de 18% foram provenientes de produtos de base biotecnológica. Ainda, o crescimento médio acumulado entre 2002 e 2010 foi 10% maior em medicamentos biológicos que em sintéticos, estimando-se que ao final de 2016 aqueles chegariam a 21% de representatividade no faturamento total.

Outro fator interessante apresentado pelo BNDES é que das 5 classes terapêuticas mais vendidas no mundo (oncologia, antidiabéticos, antirreumáticos, vacinas e antivirais), 4 delas – a exceção dos antivirais – possuem uma grande concentração de produtos biológicos.

Ainda no contexto mundial, os métodos biotecnológicos tornaram-se, já há algum tempo, uma importante ferramenta para a indústria farmacêutica, que viu nessa técnica um alvo promissor de pesquisa. De acordo com *Gaisser et al.*, aproximadamente, 15% das receitas de medicamentos na Alemanha são derivadas de produtos biofarmacêuticos, sendo que as indicações mais relevantes são justamente as doenças crônicas: desordens e doenças do sistema músculo-esquelético, metabólicas e oncologia, necessidades médicas previamente não atendidas e que em 2014, representavam 20% do mercado farmacêutico mundial (BNDES, 2014). Ainda, prevê-se que para 2020 o mercado exceda os 390 mil milhões de dólares em 2020, sendo que até lá, os medicamentos biológicos serão responsáveis por até 28% do valor do mercado global de produtos farmacêuticos (Madeira, 2016).

Além disso, atualmente, mais de 25% de todas as substâncias em testes pré-clínicos são medicamentos biológicos (*Gaisser et al.*, 2014) e a utilização de substâncias dessa natureza tende a aumentar, sendo esperados até o final de 2017 que as suas vendas globais atinjam US\$ 180 bilhões, sendo que cerca de 50% seriam provenientes de apenas 11 medicamentos biológicos cujas patentes expiram até 2022 (Danese, 2016).

Com relação aos biossimilares, estima-se que a partir de sua entrada no mercado, nos EUA, haverá uma economia de cerca de 3 a 4,5 mil milhões de dólares por ano e até 378 mil milhões de dólares ao longo das próximas duas décadas. Fora isso, prevê-se que para 2020 os biossimilares poderão entrar em mercados para uma série de produtos biológicos com vendas atuais de mais de 40 mil milhões de euros.

Em 2016, o IMS Health previu que, considerando um desconto mínimo de 20%, os EUA e a União Europeia podem ter até 2020, uma economia de US\$110 bilhões em apenas 8 categorias de medicamentos biossimilares.

Fora isso, a situação se repete no contexto brasileiro, uma vez que o mercado farmacêutico também cresceu. Segundo o IMS Health, o ano de 2013 apresentou um crescimento de 11,6% na comparação com os resultados de 2012 e, em receita, o avanço foi de 17% (Febrifar, 2017). Além disso, entre 2008 e 2010 as importações de anticorpos monoclonais responderam por mais de US\$ 1 bilhão, cerca de 7,2% da importação de todos os produtos farmacêuticos no período (BNDES, Setorial 34).

Outro dado interessante é que o uso de diferentes produtos biológicos no Brasil (sejam eles vacinas, anticorpos monoclonais, hemoderivados ou outros) é coberto pelo governo por meio de programas do Ministério da Saúde e representa uma parcela significativa do orçamento destinado ao setor de saúde. Eles representam apenas 5% de todos os medicamentos distribuídos pelo governo, porém, por serem de alta tecnologia, possuem alto valor agregado, chegando a representar 43% do gasto total anual do Ministério da Saúde com medicamentos – cerca de R\$ 4 bilhões por ano (FioCruz, 2016).

Ainda, dentre os produtos biológicos, os anticorpos monoclonais representam 1% do total dos medicamentos biológicos distribuídos por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), no entanto, neles são gastos 32% do total orçamentário de produtos biológicos (ANVISA, 2016).

Assim, é possível entender o interesse do governo em produzir medicamentos biológicos de alta qualidade, com a mesma eficácia, porém a preços mais baixos. E, dessa forma, é possível entender a responsabilidade do controle de qualidade, não apenas para a liberação de um produto em

conformidade para o mercado, mas também para que no caso de similaridades, eles respeitem os requisitos mínimos necessários para serem comparáveis ao medicamento biológico comparador.

2. JUSTIFICATIVA

Conforme apresentado na introdução, a RDC 55/10 é hoje a resolução brasileira que regula o registro e manutenção dos medicamentos biológicos. Baseado em regulamentações e diretrizes internacionais e o guia publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), específico para registro de produtos biossimilares, é interessante ressaltar que ela não apenas traz as normas necessárias para a produção de medicamentos biológicos, mas também está em conformidade com a estratégia do governo brasileiro de disponibilizar produtos biológicos com preços mais acessíveis, com mesma eficácia e qualidade ao prever o registro pelas outras vias mencionadas acima. No entanto, tendo em vista que as pesquisas tardam longos anos para serem concluídas e que estamos tratando de moléculas complexas, como é possível atingir esse objetivo?

Com base no que foi exposto anteriormente, uma das alternativas são os biossimilares. Dessa forma, é possível constatar então a relevância deste trabalho, não apenas para a indústria farmacêutica, mas também para as autoridades sanitárias, pois ainda é desafiador garantir a similaridade de medicamentos biológicos.

Embora os avanços tecnológicos e legislativos tenham ajudado a diminuir muitos dos problemas na área médica dos medicamentos biológicos, ainda existem casos recentes demonstrando que a realidade da indústria farmacêutica – assim como qualquer indústria, altamente competitiva e orientada a lucros – pode ser vista como uma ameaça para a população. Além disso, diferente dos medicamentos sintéticos, os medicamentos biológicos podem possuir seletividade farmacológica alta de exclusividade humana, dificultando os testes primários; eles também são de difícil caracterização e existe uma alta preocupação com relação à imunogenicidade (Serabian *et al.*, 1999; Nakazawa *et al.*, 2010; ICTQ, 2012; Araujo, 2012).

Apesar de esses pontos terem sido destacados já há algum tempo, pouco foi estabelecido e muito ainda tem que ser feito para que exista uma padronização mundial. Ao utilizarmos métodos analíticos discriminatórios, é possível perceber as claras diferenças nas necessidades locais em termos de peso da evidência e interpretação de dados existentes. É por isso que desde maio de 2007, a OMS adota medidas para reconhecer que os processos regulatórios são fundamentais para garantir a segurança dos consumidores desses produtos (OMS, 2010).

Tendo apresentado o motivo da escolha de medicamentos biológicos, as dificuldades implícitas no seu processo de registro, bem como a importância do conhecimento dos testes que garantam sua segurança e eficácia, é notável a necessidade para a harmonização global perante as agências reguladoras, principalmente no que diz respeito ao conceito de biossimilaridade, uma vez que nem sempre os requisitos exigidos são os mesmos (Lee *et al.*, 2002; Roger *et al.*, 2007; EMA, 2016; FDA, 2016; Declerck *et al.*, 2016).

Portanto, esse trabalho visa debater sobre algumas dessas questões e propor melhorias estratégicas, a fim de impulsionar não apenas a universalidade conceitual acerca de medicamentos biológicos e biossimilares, que é uma vantagem tanto para o paciente – que acaba por ter a certeza da reprodutibilidade do produto – quanto para a indústria - que acaba conseguindo padronizar suas análises e facilitar os processos de fabricação, liberação e importação/exportação – e para os governos – que podem também trocar informações a esse respeito, mas também a entrada mais assertiva desses no mercado brasileiro.

3. OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivo avaliar a refiguralidade brasileira dos biossimilares frente à realidade mundial, por meio do estudo comparativo técnico-regulatório, a fim de propor adaptações e possíveis melhorias aos requerimentos brasileiros.

4. METODOLOGIA

4.1 Estratégia da pesquisa

Para o presente trabalho foi realizada uma análise de caráter observacional, a qual envolveu uma consulta bibliográfica e à legislação sobre o registro de medicamentos biológicos e biossimilares. Para isso, os endereços eletrônicos da ANVISA, da EMA e da FDA foram acessados, assim como o do ICH e WHO, quando necessário. Juntamente com esses acessos, bases de dados como *PubMed* e *Web of Science* foram utilizadas para a pesquisa de referências sobre os medicamentos e métodos selecionados.

A amostra de estudo é do tipo seletiva, estando restrita a moléculas que já receberam aprovação da ANVISA e, conseqüentemente da EMA e/ou FDA, tendo sido selecionadas: heparina, filgrastim e infliximabe.

O trabalho foi elaborado em caráter retrospectivo, tendo em vista que se analisou o processo de produção de um medicamento biológico e biossimilar e a regulamentação necessária para a sua aprovação; e também em caráter prospectivo, analisando as previsões dos mercados e os desafios futuros para estes produtos, bem como propondo melhorias para a realidade brasileira.

4.2 Critérios de inclusão

A pesquisa se restringiu a trabalhos publicados a partir de 2010, data na qual a RDC 55/10 foi publicada. Ainda, foram analisados apenas aqueles artigos disponibilizados na íntegra e nos idiomas português ou inglês.

5. DESENVOLVIMENTO

Para discorrer sobre o assunto, foi feito um extenso levantamento bibliográfico e uma busca nos bancos de dados de duas das principais Agências Reguladoras – FDA e EMA. Ainda, optou-se por adicionar informações da *Health Canada*, Agência Reguladora do Canadá, pois se observou por meio da análise das legislações sobre o assunto que o Brasil utilizou alguns requisitos desta última Agência na elaboração dos seus próprios.

Após pesquisas, decidiu-se por três medicamentos nos quais o trabalho foi focado para avaliar a realidade brasileira: heparina, filgrastim e infliximabe.

- Heparina, pois é uma molécula biológica antiga da primeira geração, bem estabelecida, porém sob diversas classificações em diferentes Farmacopeias, e com algumas divergências dentre as Agências Reguladoras. Além disso, não possui biossimilares registrados.

- Filgrastim, pois apesar de ser um produto biológico mais antigo, também de primeira geração, existem biossimilares registrados ao redor do mundo; ainda, foi o primeiro medicamento biológico aprovado pela ANVISA pela via da comparabilidade, cujo desenvolvimento e cuja fabricação foram inteiramente feitos por uma indústria nacional no Brasil e foi o primeiro biossimilar a ser aprovado pela FDA nos EUA, em março de 2015 (Araújo, 2016).

- Infliximabe, pois é um anticorpo monoclonal extensamente utilizado e foi um dos primeiros a surgir. Além disso, foi o primeiro medicamento biológico aprovado pela ANVISA pela via da comparabilidade e, por isso, trata-se de um marco que deve ser avaliado.

5.1 Análise dos medicamentos

5.1.1 HEPARINA

5.1.1.1 Definição

A heparina não é uma única substância; é um anticoagulante membro da família dos glicosaminoglicanos, o qual contém diversas unidades de dissacarídeos sulfatados, sendo a unidade de dissacarídeo mais comum composta de um ácido α -L-idurônico 2-O-sulfatado e α -D-glucosamina N-sulfatada (Rang & Dale, 2012).

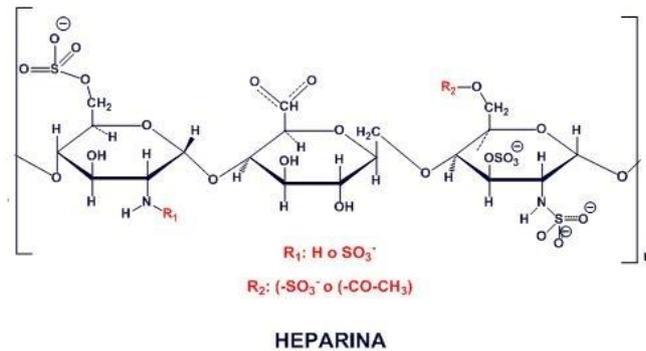


Figura 2 – Estrutura molecular da heparina

Fonte: <https://files.wordpress.com/moleculas>

No ser humano, a heparina é sintetizada e encontrada nos grânulos de mastócitos e possui a densidade de carga negativa mais alta de todas as moléculas biológicas conhecidas. Por outro lado, a heparina utilizada para fins terapêuticos é de fonte animal - da mucosa intestinal suína ou do pulmão de bovinos, apresentando fragmentos de pesos moleculares heterogêneas que variam de 3.000 a 30.000. Essas são as chamadas heparina não fracionada (HNF), cuja média de peso molecular é de 15.000 dáltons (Junqueira *et al*, 2011; Rang & Dale, 2012).

Outro tipo de heparina comercialmente disponível, a heparina de baixo peso molecular (HBPM), é composta por fragmentos moleculares com peso molecular de 1.000 a 10.000 dáltons e médio de 5.000 dáltons e é obtida por despolimerização ácida da heparina convencional. Devido à existência de diferentes métodos de despolimerização, existem diferentes heparinas de baixo peso molecular (Junqueira *et al*, 2011).

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da heparina apresentam grande heterogeneidade devido às diferentes potências de ação anticoagulante apresentadas por frações com pesos moleculares distintos e também devido à ligação da heparina a células e proteínas plasmáticas. As preparações de HBPM apresentam propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais previsíveis, sendo então, mais convenientes. De fato, em diversos países as HBPM estão substituindo a HNF. No Brasil, no entanto, diversas intervenções clínicas ainda são dependentes da HNF. Além disso, no Brasil parece permanecer a oferta de heparina obtida das duas fontes animais disponíveis, enquanto nos Estados Unidos e Europa a HNF de origem bovina

não é mais produzida devido à epidemia de encefalite espongiforme bovina (Junqueira *et al*, 2011).

Fisiologicamente, ambas HNF e HBPM exercem a mesma função anticoagulante por meio da ativação de antitrombina III, ou seja, ela é responsável por catalisar a inibição de diversas serina proteases do sistema de coagulação plasmática pela antitrombina. A heparina se liga à antitrombina III, causando uma mudança conformacional na molécula de antitrombina, que resulta no aumento da afinidade de ligação trombina-antitrombina III e ativa, portanto, a antitrombina III. A antitrombina III inibe a trombina e outras serina-proteases, inibindo ao final, portanto, a coagulação (Rang & Dale, 2012; ANVISA, Guia heparina).

Ainda, a heparina atua como catalisador de inibição do fator X. As moléculas de heparina com quantidades menores a 18 monossacarídeos não aumentam a inibição da trombina pela antitrombina III (ATIII), mas mantêm a inativação do fator Xa (ANVISA, Guia heparina).

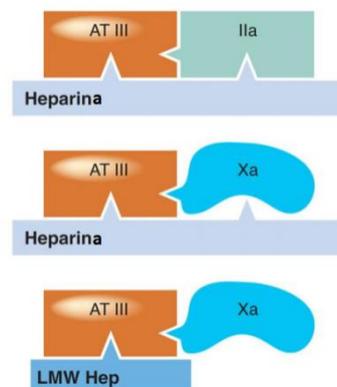


Figura 3 – Mecanismo de ação: Ligação da heparina aos fatores da cadeia de coagulação

LMW: heparina de baixo peso molecular

Fonte: Rang & Dale

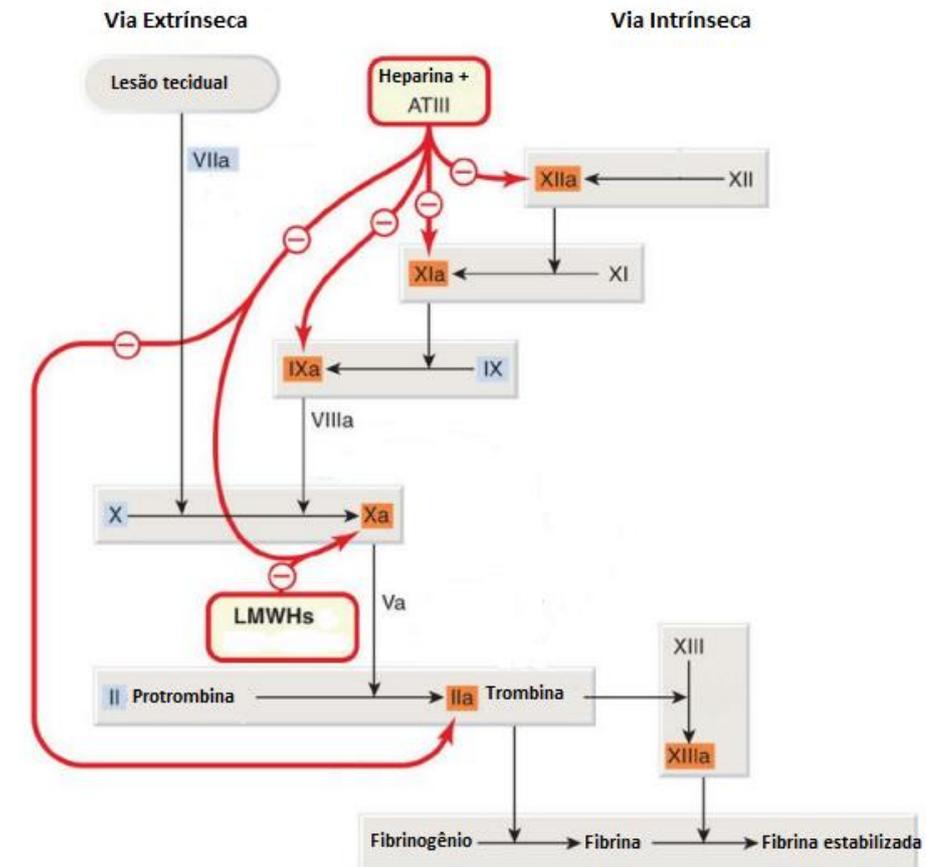


Figura 4 – Cadeia de coagulação e ação das heparinas

LMWH: heparina de baixo peso molecular

Fonte: Rang & Dale

A heparina é administrada por via parenteral, já que ela se degrada e não é absorvida por via oral. Diante disso, ela pode ser injetada por vias intravenosa, intra-arterial ou subcutânea. As heparinas de baixo peso molecular são obtidas a partir da heparina não-fracionada por diferentes processos de despolimerização, seja ela enzimática ou química. Assim, o material de partida das HBPM é de origem biológica e o processo de fabricação acaba definindo as características de uma substância medicamentosa. Por esse motivo, a complexidade da heparina é resultante da natureza do material de partida, da extração, do fracionamento e dos processos de produção (Rang & Dale, 2012; ANVISA, Guia heparina).

Apesar de existirem diversos métodos de última geração para a caracterização físico-química dos produtos de heparina, até o momento não se sabe como é a contribuição dos múltiplos polissacarídeos para os efeitos clínicos relevantes e, conseqüentemente, para a eficácia e segurança do produto, pois há diferenças nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de uma HBPM para uma heparina não-fracionada e de uma HBPM para outras heparinas também de baixo peso molecular. A redução do tamanho da molécula está relacionada a uma perda da atividade de inibição da trombina em comparação à heparina padrão e a um aumento de inibição do FXa. A absorção e eliminação das heparinas são estudadas usando-se testes farmacodinâmicos, incluindo a medição da atividade de anti-FXa e anti-FIIa. Existem diversos registros de heparinas e elas possuem diferentes material fonte, processo de fabricação, propriedades farmacocinética/ farmacodinâmica e indicações terapêuticas, as quais, por sua vez, incluem tratamento e profilaxia para trombose venosa profunda e prevenção de complicações de síndromes coronarianas agudas. A reação adversa mais comum induzida pelas heparinas é a hemorragia, sendo, portanto, imprescindível fazer um acompanhamento regular com relação à contagem de plaquetas em todos os pacientes usando HBPM e testar anticorpos do complexo naqueles que apresentarem sintomas de trombocitopenia e/ou complicações tromboembólicas durante o tratamento com esse medicamento (ANVISA, Guia heparina).

5.1.1.2 Aspectos regulatórios, desafios e perspectivas

De acordo com a ANVISA, as heparinas são moléculas biológicas e, portanto, regulamentadas pela RDC 55/10, cuja classificação é produto biológico.

Ela foi primeiramente registrada no Brasil antes de 1984 – data na qual encontramos já revalidação do seu registro, antes mesmo de existir ANVISA em 1999; posteriormente a isso, já existiu inclusive registro de heparina injetável similar, concedido em 2001 para o laboratório Prodotti (e cancelado em 2007), tendo sido todas as outras posteriores registradas como produto biológico. Entendendo que a classificação é que determina todos os aspectos posteriores de registro, inclusive a maneira e quais são os testes de controle de qualidade realizados, e visando à padronização e garantia da qualidade do produto por meio de um compêndio, é que são publicadas as monografias nas Farmacopeias mundiais.

A Farmacopeia Brasileira é o Código Oficial Farmacêutico do País, no qual se estabelecem os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, e medicamentos. Sua finalidade é promover a saúde da população, estabelecendo requisitos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e induzindo ao desenvolvimento científico e tecnológico nacional (Farm. Brasileira, 2018).

Tendo em vista que a heparina pode ser obtida da mucosa intestinal de suínos ou do pulmão de bovinos, e, portanto, que origens diferentes geram produtos finais diferentes, é claro entender o motivo pelo qual os parâmetros inicialmente exigidos pela Farmacopeia Brasileira eram inatingíveis para a heparina de origem bovina, uma vez que ela era baseada na heparina suína. Visando melhorar essa situação, a ANVISA publicou em 2014 uma Consulta Pública (CP 38/14), a fim de colher subsídios de diferentes setores da sociedade para discussão e padronização de monografias para ambos os casos. Em agosto/2016, foi publicada a aprovação da inclusão da monografia de heparina sódica suína no 1º Suplemento da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição; com ela, os insumos farmacêuticos, os medicamentos e outros produtos devem atender às normas e especificações estabelecidas na

Farmacopeia Brasileira e foi revogada a monografia da heparina sódica da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição. No entanto, provando que o assunto ainda não estava finalizado e considerando a importância da fonte bovina para o Brasil, em outubro de 2017, a Farmacopeia Brasileira surpreendeu com a publicação da monografia de heparina sódica bovina no seu segundo Suplemento, tornando-se a primeira Farmacopeia a possuir monografias distintas para as heparinas de origem suína e bovina.

É interessante perceber que as duas monografias contemplam as diferenças intrínsecas das duas moléculas, como é possível perceber na comparação apresentada abaixo:

Tabela 2 – Comparação das monografias da Farmacopeia Brasileira para heparina de origem suína e bovina

Farmacopeia Brasileira

	<p>Heparina Sódica Suína (Primeiro Suplemento da Farmacopeia Brasileira)</p> <p>Fonte: FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2010. Primeiro Suplemento de 14/11/2016 – versão virtual – portal eletrônico ANVISA.</p>	<p>Heparina Sódica Bovina (Segundo Suplemento da Farmacopeia Brasileira)</p> <p>Fonte: FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2010. Segundo Suplemento de 11/10/2017 – versão virtual – portal eletrônico ANVISA.</p>
<p>Descrição</p>	<p>A heparina sódica suína é extraída de mucosa intestinal suína e contém uma mistura de cadeias polissacarídicas de peso molecular variado. É composta, preponderantemente, por unidades alternadas de α-D-glucosamina N- e 6- disulfatadas e ácido α-idurônico 2-sulfatado. Possui atividade anticoagulante devido à inibição de diversos fatores do sistema de coagulação, prolongando o tempo de coagulação do sangue. Isso ocorre principalmente por meio da potencialização da inativação do fator Xa e da trombina pela antitrombina. Contém, no mínimo, 180 unidades de atividade antifator</p>	<p>Extraída a partir do tecido pulmonar bovino;</p> <p>Contém cadeias polissacarídicas heterogêneas e de peso molecular variado;</p> <p>É composta em sua maioria por unidades de α-D-glucosamina N,6 sulfato e ácido idurônico 2-O-sulfato. As unidades de α-D-glucosamina apresentam padrão mais heterogêneo de sulfatação em comparação com a heparina suína. Em especial observamos maior proporção de unidades de α-glucosamina não sulfatada na posição 6.</p>

	<p>Ila por mg de heparina, em relação à substância dessecada. A razão da atividade antifator Xa pela atividade antifator Ila deve ser $1,0 \pm 0,1$. Como critério de aceitação para cada ensaio realizado para a atividade antifator Ila e Xa, a potência calculada com base no peso seco deve estar compreendida entre 90 e 110% da potência declarada. Os animais dos quais a heparina é extraída devem preencher os requisitos sanitários para a espécie em questão e o processo de produção deve garantir a remoção ou inativação de agentes infecciosos.</p>	<p>Possui atividade anticoagulante pela inibição de diversos fatores do sistema de coagulação, prolongando o tempo de coagulação do sangue. Isso ocorre principalmente por meio da potencialização da inativação do fator Xa e da trombina pela antitrombina. Contém, no mínimo, 100 unidades de atividade antifator Ila por mg de heparina, respectivamente, em relação à substância dessecada. A razão da atividade antifator Xa pela atividade antifator Ila deve ser $1,0 \pm 0,1$. Como critério de aceitação para cada ensaio realizado para a atividade antifator Ila e Xa, a potência calculada com base no peso seco deve estar compreendida entre 90 e 110% da potência declarada. Os animais dos quais a heparina é extraída devem preencher os requisitos sanitários para a espécie em questão e o processo de produção deve garantir a remoção ou inativação de agentes infecciosos.</p>
<p>Identificação</p>	<p>A. Cumpre as exigências descritas em Doseamento, segundo os métodos I ou II de Atividade antifator Xa e de Atividade antifator Ila. B. Utilizar a técnica de</p>	<p>A. Cumpre as exigências descritas em Doseamento, segundo os métodos I ou II de Atividade antifator Xa e de Atividade antifator Ila.</p>

	espectroscopia de ressonância magnética nuclear unidimensional de próton 2 bandas em Espectômetro em 600 MHz e 800 MHz	B. Utilizar a técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear unidimensional de próton. 3 bandas em Espectômetro em 600 MHz e 800 MHz
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figura 1 – Heparina sódica suína analisada em espectrômetro.

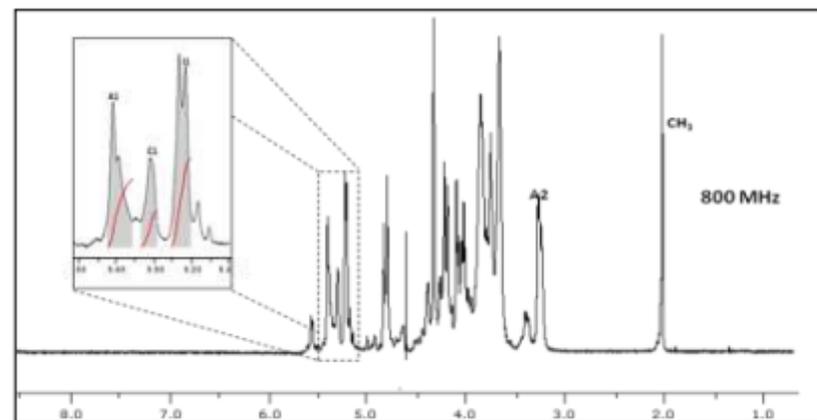
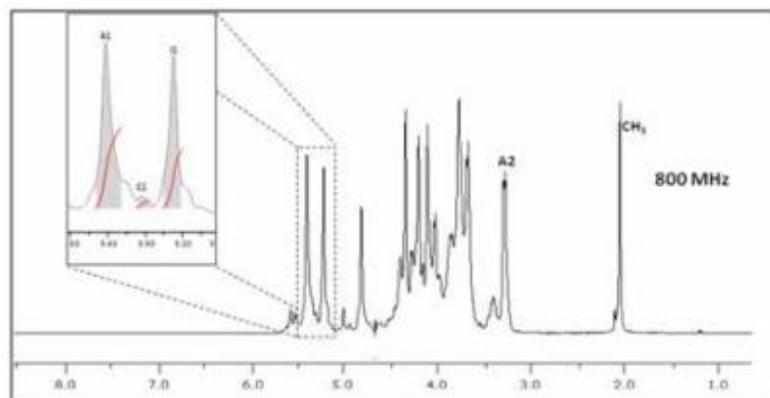
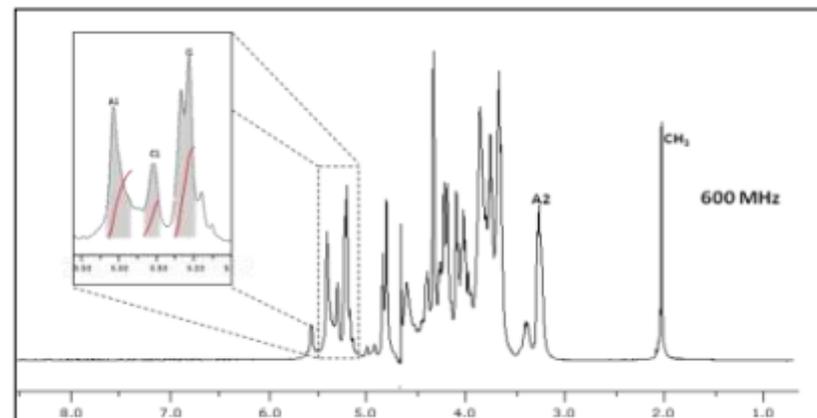
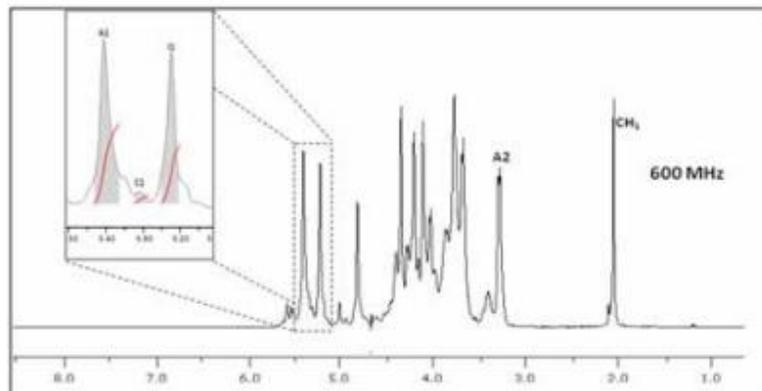


Figura 1 – Heparina sódica bovina analisada em espectrômetro.

A integral de A1 é tomada como referência. Proceder ao

A integral de A1 é tomada como referência. Proceder ao

	<p>cálculo de acordo com a fórmula: $C1 \times 100 / A1 < 20$</p> <p>Obrigatoriamente, o valor obtido deve ser menor que 20%. Nenhum sinal não identificado no espectro, na região de 0,10 - 2,00; 2,10 - 3,20 e 5,70 - 8,00ppm, deve ultrapassar 4% da altura do sinal A1 (5,40ppm). Não deve ser observado o deslocamento químico em $2,16 \pm 0,03$ppm, correspondentes às regiões N-acetil do sulfato de condroitina supersulfatado.</p> <p>C. Utilizar a técnica de cromatografia líquida de troca iônica para detecção e separação de possíveis contaminantes da heparina sódica suína como: dermatam sulfato; condroitim sulfato e condroitim sulfato supersulfatado. Utilizar cromatógrafo provido com detector ultravioleta</p>	<p>cálculo de acordo com a fórmula: $C1 \times 100 / A1 = 42 - 58$</p> <p>Obrigatoriamente, o valor obtido deve estar entre 42 e 58.</p> <p>C. Utilizar a técnica de cromatografia líquida de troca iônica para detecção e separação de possíveis contaminantes da heparina sódica bovina como: sulfato de dermatam, sulfato de condroitina e sulfato de condroitina supersulfatado. Utilizar cromatógrafo provido com detector ultravioleta.</p>
<p>Características físicas e Solubilidade</p>	<p>Pó branco ou quase branco, higroscópico. Solúvel em água.</p>	<p>Pó branco ou quase branco, higroscópico. Solúvel em água.</p>

<p>Ensaio de pureza</p>	<p>pH: 5,0 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v). Proteínas: A. Adicionar 5 gotas de ácido tricloroacético a 20% (p/v) em 1 mL de solução aquosa da amostra a 1% (p/v). Não deve haver formação de precipitado ou turbidez. B. Proceder conforme descrito em Espectrofotometria no ultravioleta, visível e infravermelho. Procedimento: adicionar 5 mL da Solução C para cada 1 mL das Soluções referências, Solução amostra e branco (água), respectivamente. Deixar em repouso por 10 min. Adicionar 0,5 mL da Solução D, misturar e deixar em repouso à temperatura ambiente por 30 minutos. Medir as absorbâncias das soluções a 750 nm, utilizando a solução branco para ajuste do zero.</p> <p>Impurezas nucleotídicas: Dissolver 40 mg em 10 mL de água. A absorbância é medida a 260 nm e o resultado não deve ser superior a 0,15.</p> <p>Nitrogênio: Utilizar o Método I, macrodeterminação. No mínimo, 1,5% e, no máximo, 2,5% de nitrogênio,</p>	<p>pH: 5,0 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v). Proteínas: A. Adicionar cinco gotas de ácido tricloroacético a 20% (p/v) em 1mL de solução aquosa da amostra a 1% (p/v). Não deve haver formação de precipitado ou turbidez. B. Proceder conforme descrito em Espectrofotometria no ultravioleta, visível e infravermelho.</p> <p>Procedimento: adicionar 5mL da Solução C para cada 1 mL das Soluções referências, Solução amostra e branco (água), respectivamente. Deixar em repouso por 10 min. Adicionar 0,5 mL da Solução D, misturar e deixar em repouso à temperatura ambiente por 30 minutos. Medir as absorbâncias das soluções a 750 nm, utilizando a solução branco para ajuste do zero.</p> <p>Impurezas nucleotídicas: Dissolver 40 mg em 10 mL de água. A absorbância é medida a 260 nm e o resultado não deve ser superior a 0,15.</p> <p>Nitrogênio: Utilizar o Método I, macrodeterminação. No</p>
--------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>calculado em relação à substância dessecada.</p> <p>Sódio: Entre 10,5% a 13,5% de sódio determinado conforme descrito em Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1).</p> <p>Metais pesados: Utilizar o Método I. No máximo, 0,003% (30 ppm).</p> <p>Perda por dessecação: Determinar em estufa a vácuo a 60°C por 3 horas. No máximo, 8%.</p>	<p>mínimo, 1,5% e, no máximo, 2,5% de nitrogênio, calculado em relação à substância dessecada.</p> <p>Sódio: Entre 10,5% a 13,5% de sódio determinado conforme descrito em Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1).</p> <p>Metais pesados: Utilizar o Método I. No máximo, 0,003% (30 ppm).</p> <p>Perda por dessecação: Determinar em estufa a vácuo a 60°C por três horas. No máximo, 8%.</p>
Testes de segurança biológica	Endotoxinas bacterianas: No máximo, 0,03 UE/UI de heparina sódica suína.	Endotoxinas bacterianas: No máximo, 0,03 UE/UI de heparina sódica bovina.
Doseamento	<p>A. Método I Atividade antifator IIa</p> <p>Critérios de aceitação: a potência da heparina sódica suína deve apresentar, no mínimo, 180 UI da atividade antifator IIa por mg.</p>	<p>A. Método I Atividade antifator IIa</p> <p>Critérios de aceitação: a potência das heparinas sódicas bovinas deve apresentar, no mínimo, 100 UI da atividade antifator IIa por mg.</p>

	<p>Atividade antifator Xa</p> <p>Critérios de aceitação: a potência da heparina sódica suína deve apresentar, no mínimo, 180 UI da atividade antifator IIa por mg. A razão da atividade antifator Xa/ antifator IIa deve ser, no mínimo, 0,9, e, no máximo, 1,1.</p> <p>B. Método II</p> <p>Atividade antifator IIa</p> <p>Critérios de aceitação: a potência da heparina sódicas suína deve apresentar, no mínimo, 180 UI da atividade antifator IIa por mg</p> <p>Atividade antifator Xa</p> <p>Critérios de aceitação: calcular a relação da atividade do antifator Xa contra a potência do antifator IIa (antifator Xa / antifator IIa), que deve estar compreendida entre 0,9</p>	<p>Atividade antifator Xa</p> <p>Critérios de aceitação: a potência da heparina bovina sódica deve apresentar, no mínimo, 100 UI da atividade antifator IIa por mg. A razão da atividade antifator Xa/antifator IIa deve ser, no mínimo, 0,9, e, no máximo, 1,1.</p> <p>B. Método II Atividade antifator IIa</p> <p>Critérios de aceitação: a potência da heparina sódica bovina deve apresentar, no mínimo, 100 UI da atividade antifator IIa por mg</p> <p>Atividade antifator Xa</p> <p>Critérios de aceitação: calcular a relação da atividade do antifator Xa contra a potência do antifator IIa (antifator Xa / antifator IIa), que deve estar compreendida entre 0,9 e</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	e 1,1.	1,1.
Embalagem a armazenamento	Em recipientes bem fechados	Em recipientes bem fechados
Rotulagem	Observar a legislação vigente	Observar a legislação vigente
Classe terapêutica	Anticoagulante	Anticoagulante

Da comparação realizada conforme Tabela 2 percebe-se claramente que a fonte animal do medicamento altera o seu perfil de efetividade e segurança, justamente pela diferença de potência de cada uma das heparinas obtidas. De fato, as heparinas bovina e suína não são fármacos equivalentes. Apesar disso, é interessante constatar que a origem biológica da HNF é um fator pouco explorado nas diretrizes de dose e posologia do fármaco.

A heparina bovina possui maior grau de sulfatação de seus compostos, e isso determina efeitos distintos na coagulação, trombose e sangramento, quando comparada à heparina de origem suína. Todas essas questões podem evidenciar a ausência de intercambialidade de doses entre as heparinas de origem bovina e suína (Junqueira *et al*, 2011), reforçando a importância da iniciativa da ANVISA em adotar diferentes monografias. A fim de garantir segurança para os pacientes é importante expandir essa questão. Seria interessante, por exemplo, que as bulas e rotulagens trouxessem a origem da heparina utilizada no medicamento. Ao analisar as heparinas com registro ativo no Brasil (Heptar – Eurofarma; Alimax – Cristália; Hemofol – Cristália; Trombofob – Abbott; e Hepamax-S – Blausigel), apenas a Heptar possui menção na sua bula de que a heparina é de origem bovina. Por exclusão e até por temporalidade, pressupõe-se que todas as outras sejam de origem suína, mas seria importante ter essa informação de fácil e rápido acesso, até porque não se pode assumir que todos os profissionais de saúde envolvidos na utilização de heparina têm esse histórico.

Nos EUA, ela também é classificada como produto biológico e possui monografia farmacopeica, a qual é bastante similar à monografia de heparina suína presente na Farmacopeia Brasileira – as únicas diferenças são que a USP, diferentemente da Farm. Brasileira, não determina o tecido animal do qual a heparina deve ser obtida e também não determina o tipo de cromatografia para identificação. Do contrário, na USP também constam informações sobre identificação (por meio da técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear e de cromatografia), características físicas, ensaios de pureza, testes de segurança biológica e doseamento – determinação da potência do antifator II a e Xa, nas quais o critério de aceitação é o mesmo da Farmacopeia Europeia, 0,9 - 1,1. Interessante que ela

traz também informações sobre a rotulagem e acondicionamento, indicando que é necessário informar na embalagem a espécie animal utilizada. Esse ponto, conforme já discutido, poderia ser ressaltado na Farm. Brasileira.

Ainda nos EUA, no entanto, as heparinas de baixo peso molecular, ao contrário do que acontece no Brasil, são classificadas como moléculas pequenas semissintéticas e não como produto biológico. Além disso, existe um grupo na FDA sugerindo incluí-las em um grupo a parte de moléculas, as não-biológicas complexas (NBCD, *non-biologic complex drugs*), que são produtos de origem não biológica que possuem uma substância ativa que não apresenta estrutura homo-molecular, mas consistem em diferentes estruturas estreitamente relacionadas e principalmente nanoparticuladas (FDA, 2017).

De acordo com a EMA, as heparinas são classificadas como medicamentos de origem biológica, possuem monografia farmacopeica, porém, diferente do que acontece no Brasil, existem biossimilares da HBPM aprovados. Heparina possui um guia específico para registro de biossimilares (o Brasil se baseou nesse guia para desenvolver o seu próprio) e baseado nele, as análises comparativas dos atributos físico-químicos e biológicos do biossimilar e da heparina de baixo peso molecular comparadora devem demonstrar alta similaridade em relação a:

- distribuição do peso molecular e composição química global;
- material de partida (tipo e espécie de tecido) e modo de despolimerização;
- blocos de construção de dissacarídeos, perfis de mapeamento de fragmentos e sequências de oligossacarídeos selecionados e não fragmentos;
- ensaios biológicos e bioquímicos.

Ainda de acordo com o Guia brasileiro, devido a heterogeneidade das heparinas de baixo peso molecular, é estabelecido que estudos farmacocinéticos convencionais não precisam ser realizados; os estudos farmacodinâmicos devem ser investigados em estudos clínicos randomizados, de dose única, cruzando por duas vias e de preferência duplo-cego, em voluntários saudáveis sob administração subcutânea.

A Farmacopeia Europeia (EP), diferente da Farm. Brasileira, limita o tecido do qual a heparina pode ser obtida: mucosa intestinal de suínos. Similar ao que aparece na monografia da heparina suína da Farmacopeia Brasileira, constam informações sobre identificação (por meio da técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear e de cromatografia líquida de troca iônica), características físicas, ensaios de pureza, testes de segurança biológica e doseamento – determinação da potência do antifator IIa. No entanto, pela EP não são necessários os testes de determinação da potência do antifator Xa (apesar de estar presente no guia acima mencionado) e de contaminante de condroitina, por exemplo, e a EP traz informações um pouco mais detalhadas sobre o armazenamento e rotulagem. Outro ponto interessante de notar é que a potência do antifator IIa é descrita de maneira diferente: enquanto que para a Farmacopeia Europeia é necessário que ela não seja inferior a 90% e superior a 111% da potência estabelecida, a Farmacopeia Brasileira diz que a potência da heparina sódica, calculada em base seca, é não é inferior a 180 unidades de heparina por cada mg.

É interessante lembrar que a contaminação da heparina ocorrida em 2008 no EUA (FDA, 2016), a qual foi descrita na introdução desse trabalho, culminou em diversas mudanças nas ações clínicas e de produção desse fármaco. Em âmbito mundial, a monografia da heparina foi revisada pela Farmacopeia dos Estados Unidos e pela Organização Mundial de Saúde com o propósito de introduzir ensaios de qualidade capazes de detectar contaminantes como o sulfato de condroitina supersulfatado e a implementação de um novo ensaio de potência cromogênico antifator IIa, testes anteriormente não contemplados. As Farmacopeias Americana e Brasileira aderiram a esses novos requerimentos, porém, é interessante ressaltar que a EMA continua sem exigí-lo (Junqueira *et al*, 2011). Em paralelo à introdução do novo teste, novo padrão de referência de potência também foi definido. Adicionalmente, a unidade de potência da heparina utilizada pela farmacopeia americana foi harmonizada com a Unidade Internacional (UI) utilizada pela Organização Mundial de Saúde (Junqueira *et al*, 2011).

Os novos requerimentos visam garantir um produto de qualidade com segurança, mas estudos realizados pela FDA demonstraram que a heparina

produzida segundo as novas especificações da monografia da USP tem aproximadamente 10% menos atividade anticoagulante que a heparina anteriormente produzida (Junqueira *et al*, 2011), o que reforça a premissa de que heparinas diferentes possuem potências diferentes e traz, mais uma vez à tona, o cuidado necessário para o tratamento e a importância da diferenciação nas monografias, pois a alteração de potência pode acarretar implicações clínicas.

São poucos os estudos existentes de heparina e biossimilares e isso se deve, provavelmente, ao fato de que as HBPM, mais especificamente a enoxaparina, serem hoje o padrão ouro em anticoagulação. Um estudo que avaliou a situação de enoxaparinas ao redor do mundo concluiu que o modo de ação das heparinas de baixo peso molecular não foi completamente elucidado e que não é certo que os marcadores farmacodinâmicos sejam preditivos dos resultados clínicos; ainda, atualmente não há tecnologia capaz de caracterizar completamente as HBPM e realizar um exercício de comparabilidade farmacêutica completa. Mesmo que existam diferenças específicas no perfil de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) entre HNF e HBPM, nenhum perfil PK clássico pode ser determinado para as HBPMs (Rottembourg, 2014), portanto, apenas um ensaio clínico pode demonstrar que duas heparinas de baixo peso molecular são substâncias biologicamente equivalentes. A OMS ratifica esse entendimento (Drouet, 2012). Assim, esses parecem ser os motivos principais pelos quais a intercambialidade de HBPM ainda não é bem aceita na comunidade científica.

A partir dos resultados apresentados, parece não existir um consenso, principalmente mundial, com relação a qual classe a heparina pertence. Apesar de ser uma molécula utilizada há mais de 50 anos, muito ainda se discute e enquanto na maioria dos países, a fonte é única, no Brasil, são duas principais fontes, e a heterogeneidade da heparina pode ser muito grande assim como seu mecanismo de ação não ser completamente compreendido, tornando incerto se os marcadores farmacodinâmicos são representativos para o resultado clínico, corroborando com que foi dito anteriormente e importante para a ANVISA que a melhor forma de demonstração de similaridade entre heparinas ainda é por meio de um estudo clínico.

Os métodos de ressonância magnética nuclear (RMN) e cromatografia líquida são os mais sensíveis e precisos para identificação de possíveis diferenças moleculares, no entanto, possuem limitações. A técnica de RMN se aplica ao estudo de detalhes como núcleos com momento magnético não nulo, mas apresenta dificuldades quando surge sobreposição de picos, alargamento de picos por interações bipolares, entre outras. A cromatografia líquida também pode gerar imprecisões, principalmente quando falamos de moléculas tão semelhantes.

Ademais, não foram encontrados estudos que comprovem a segurança na livre troca entre heparinas de diferentes fontes, o que, atrelado ao seu baixo valor agregado, faz com que a determinação de similaridade em um contexto tão amplo como o brasileiro, apesar de essencial, ainda seja difícil.

5.1.2 INFLIXIMABE

5.1.2.1 Definição

O infliximabe é um anticorpo monoclonal que consiste de uma imunoglobulina quimérica G1 (IgG1) humana-murina, que possui afinidade pelo fator alfa de necrose tumoral humano., é uma glicoproteína com um sítio de glicosilação N-ligado no domínio CH2 de cada cadeia pesada (ANVISA, bula Remicade e Remsima). É usado principalmente para tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como psoríase, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e doença de Crohn,

Doenças inflamatórias reumáticas, como por exemplo, artrite reumatoide e espondiloartrites, são de especial preocupação devido à sua cronicidade e potencial destrutivo de qualidade de vida. Isso acaba por afetar diretamente os custos relacionados ao tratamento, que envolvem medicamentos, investigações complementares, exames médicos e procedimentos, hospitalizações e visitas ao serviço de emergência, bem como os custos indiretos referentes ao absenteísmo, desemprego, perda de produtividade e incapacidade.

No início dos anos 2000, as internações hospitalares eram o principal motivo do aumento de custos, enquanto que nos últimos anos, as novas terapias é que tornaram os tratamentos mais custosos. Na Alemanha, por exemplo, entre 2002 e 2011 em pacientes com artrite reumatoide, com idade entre 18-64 os custos aumentaram de € 4914 para € 8206 e para os com mais de 65 anos, o aumento foi de € 4100 para € 6221, justamente pelo fato de terem aumentado a prescrição de medicamentos biológicos. Nos EUA, os gastos com esses tratamentos cresceram de US\$ 11,3 bilhões em 2010 para US\$ 22,2 bilhões em 2014. Ainda em 2014, quatro em cada cinco medicamentos mais vendidos no mundo eram biológicos e usados no tratamento de doenças imunomediadas – o infliximabe, com a representatividade apenas do Remicade, era um deles, com US\$ 9,2 bilhões em vendas. Por fim, prevê-se que em 2020 as vendas mundiais deverão atingir US\$ 55-65, representando um crescimento de 11-14% em relação a 2015 (Araújo, 2016).

Entende-se, portanto, o grande interesse dos fabricantes nesse mercado e a Tabela 3 apresenta os 3 medicamentos com o princípio ativo infliximabe presentes no Brasil, sendo que Remicade foi o primeiro a ser registrado no país e Remsima, o primeiro registrado pela via da comparabilidade.

Tabela 3 – Medicamentos registrados no Brasil com o princípio ativo infliximabe

Produto	Categoria de registro	Comparador para registro	Dados do registro
Remicade	Produto biológico novo	NA	Registrado pela Mantecorp Indústria Química E Farmacêutica Ltda. em 2000 e pertencente desde 2012 a Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Remsima	Produto biológico	Remicade	Registrado em 2015 pela via de desenvolvimento por comparabilidade pela Celltrion Healthcare Distribuidora de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.
Bio Maguinhos infiximabe	Produto biológico	NA	Registrado em 2015 como parceria de desenvolvimento produtivo pela Fundação Oswaldo Cruz

Fonte: iHelps

5.1.2.2 Aspectos regulatórios, desafios e perspectivas

A patente de infiximabe (Remicade) expirou nos países europeus em fevereiro de 2015 e expirará nos EUA em setembro de 2018, o que levou, portanto, ao desenvolvimento de biossimilares. No Brasil, não houve solicitação de patente (JnJ, 2013).

O CT-P13 foi o primeiro biossimilar de infiximabe a obter aprovação regulatória pela EMA em setembro de 2013, sob os nomes comerciais de Remsima e Inflectra e pela FDA em abril de 2016, sob o nome comercial de Inflectra. Posteriormente a isso, em maio de 2016, surgiu o SB2, o segundo biossimilar a receber a aprovação regulatória na União Europeia, sob o nome comercial de Flixabi (Danese, 2016), sendo que atualmente este já está aprovado em muitos outros países.

Os estudos clínicos utilizados para o desenvolvimento do Remsima/Inflectra incluíram apenas pacientes com artrite psoriásica e espondilite anquilosante, no entanto, a EMA aprovou a extrapolação de indicações conforme aquelas aprovadas para o produto novo comparador, o que inclui doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite psoriásica e psoríase. Na Europa, apesar da aprovação dos biossimilares e da extrapolação das indicações, a substituição automática na farmácia normalmente não é permitida, cabendo a cada país membro a decisão; a França foi o primeiro

membro da União Europeia a autorizar explicitamente a substituição de pacientes *naive* (Danese *et al*, 2016).

A *Health Canada* aprovou parcialmente a extrapolação, excluindo doença de Crohn e colite ulcerativa. Isso foi referente ao fato de haver diferenças no nível de afucosilação da molécula, afinidade do ligante ao receptor e citotoxicidade. Portanto, no entendimento da *Health Canada*, apenas estudos clínicos seriam capazes de comprovar a eficácia do medicamento para essas indicações (*Health Canada*, 2016).

Nos Estados Unidos, a FDA aprovou a extrapolação para todas as indicações, seguindo as orientações da EMA. No entanto, apesar de concordar com o uso de biossimilares em doentes recentemente tratados, a Sociedade Americana de Reumatologia tem uma posição cautelosa ao tratar de intercambialidade e se opõe a substituição em farmácias e considera que a escassez de evidências não exclui questões de imunogenicidade e que a vantagem econômica não deve comprometer a segurança do paciente (Araújo, 2016). A FDA tem a autoridade de designar um biossimilar como intercambiável, mas a substituição na farmácia é regulamentada a nível estadual (Danese *et al*, 2016).

Já no Brasil, cabe à ANVISA definir se haverá ou não intercambialidade e extrapolação das indicações e isso acaba ocorrendo caso a caso. De acordo com os próprios comentários da ANVISA (Bases técnicas Remsima ANVISA), após estudos que avaliaram as características das moléculas de infliximabe e biossimilar quanto a aspectos físico-químicos e biológicos por comparabilidade e que demonstraram qualidade, foi aplicada a extrapolação de indicações. Porém, quando foram encontradas diferenças (por exemplo, nível de afucosilação da molécula, afinidade de ligação pelo receptor FcγRIIIa e atividade ADCC em modelos específicos), foram apresentadas justificativas técnicas e ensaios adicionais para avaliação da significância clínica das mesmas.

Referente à parte não-clínica, foram realizados 33 estudos *in vitro* para avaliação da farmacodinâmica primária, 2 estudos pilotos de toxicologia (um com toxicocinética e teste de imunogenicidade) e 1 estudo de farmacocinética. Além disso, foi realizado um estudo de determinação de faixa de dose

investigando a toxicidade, a toxicocinética e a imunogenicidade de Remicade (infleximabe). Os dados permitiram concluir que as investigações de comparabilidade não clínica entre os produtos Remsima e Remicade não demonstraram diferenças quanto aos parâmetros avaliados.

Quanto à parte clínica, foram apresentados três estudos clínicos desenhados e conduzidos para avaliar a segurança, a farmacocinética, a farmacodinâmica e a eficácia comparativas entre os produtos Remsima e Remicade. Resultados demonstraram efeito comparável em termos de eficácia em relação às respostas ASAS (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*) 20 e ASAS 40 nas Semanas 14 e 30, por exemplo. As análises estatísticas não mostraram evidências de uma diferença significativa entre os grupos de tratamento com Remsima e Remicade. A biossimilaridade foi demonstrada também na avaliação de parâmetros farmacodinâmicos, como concentrações de proteína C reativa, fator reumatoide e taxa de velocidade de hemossedimentação. A avaliação clínica conduzida demonstrou que o perfil de segurança do Remsima foi semelhante ao do Remicade nos três estudos clínicos realizados (CT-P13 1.1, 1.2 e 3.1). Para ambos os produtos, um perfil de segurança comparável com relação ao tipo, seriedade, severidade, relação com o medicamento, resultado e frequência de eventos adversos foi demonstrado. Assim, a extrapolação de indicação foi acatada pela ANVISA e ambos possuem, portanto, as mesmas indicações no Brasil.

Esse cenário mostra, portanto, que existem dois biossimilares do infliximabe já aprovados mundialmente, o CT-P13 (Hospira, USA e Celltrion, South Korea) e o SB2 (Samsung Bioepis, South Korea), sendo que mais 8 estão em estudo (divididos desde fases pré-clínicas até clínicas fase III) (Danese *et al*, 2016). Ainda, indica que permanecem as diferenças na extrapolação de indicações e intercambialidade e que, portanto, não há uma padronização mundial dentre todas as Agências Reguladoras. (Feldman, 2015)

Ainda em relação à parte clínica, existem alguns estudos em andamento para avaliação do uso de infliximabe produzidos por diferentes fabricantes e a possibilidade de troca entre eles, sendo que o maior sendo conduzido na Itália conta com mais de 500 pacientes com doença intestinal inflamatória. Dos estudos que já apresentaram resultados, um realizado na Holanda com 83

pacientes demonstrou que a troca do Remicade para o CT-P13 não trouxe resultados diferentes. Da mesma forma, um estudo na Polônia com 39 crianças demonstrou também que essa mesma troca foi segura e eficaz (Danese *et al*, 2016).

Após essa fase de avaliação da segurança e eficácia, faz-se então a análise financeira. De acordo com modelos de impactos orçamentais publicados, a utilização de medicamentos biossimilares levaria a uma redução de custos e, portanto, uma melhor acessibilidade às terapias inovadoras. No entanto, isso está diretamente ligado às políticas de cada país e, portanto, cada um pode ter uma realidade diferente. Dependendo do país, das políticas nele oferecidas – tanto para pacientes, quanto para as próprias indústrias, sejam elas do medicamento biológico comparador ou do biossimilar – a economia pode chegar a 47 milhões de euros e agregar mais de 1000 pacientes em tratamentos novos – considerando que o biossimilar seria em torno de 25-30% mais barato que o comparador. Os países escandinavos, como a Dinamarca e a Noruega, têm implementação de políticas de reembolso rigorosas e isso, sem dúvida, contribuiu para o seu impressionante mercado de biossimilares (Araújo, 2016).

Em concordância com o que foi previamente apresentado, ao analisarmos a situação financeira brasileira, vemos na Tabela 4a variação entre o preço do medicamento biológico novo e o biossimilar de aproximadamente 36%, significando, portanto, uma economia de aproximadamente 36% por dose na utilização do biossimilar. Não é foco desse trabalho discutir as regras de precificação da CMED, mas é interessante perceber que essas informações corroboram com os dados apresentados por outros países, nos quais foca-se na economia do tratamento a fim de viabilizar maior acesso.

Tabela 4 – Preço do medicamento biológico e seu biossimilar registrado (princípio ativo: infliximabe) /PF: preço fábrica; PMC 0%: preço máximo ao consumidor com 0% ICMS

PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0% (R\$)	PMC 0% (R\$)
REMSIMA	10 MG/ML PO LIOF CT FA VD INC X 10 ML	2011,62	2698,52
REMICADE	10 MG/ML PO LIOF CT FA VD INC X 10 ML	3152,8	4358,56

Fonte: Lista de preços de medicamentos – CMED (portal eletrônico ANVISA)

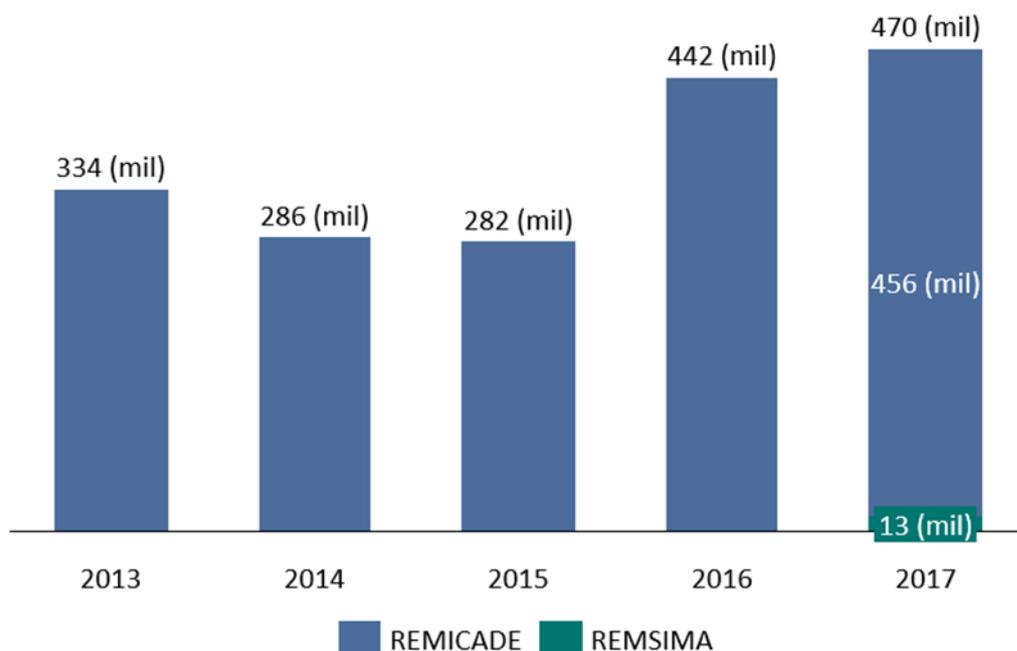


Figura 5 - Quantidade de unidades vendidas por ano

Fonte: IMS Health. Dados confidenciais de mercado

No entanto, quando analisamos os dados de venda dos últimos anos, (Figura 5) percebemos que, apesar de haver essa sugestiva economia na escolha do biossimilar, seu uso ainda não é disseminado no Brasil.

Assim, a conclusão geral é que a troca entre o medicamento biológico novo comparador e o biossimilar de infliximabe, clinicamente falando, parece ser efetiva, o que significa que a segurança, qualidade e eficácia de qualquer um dos dois é comparável. No entanto, ao analisar os dados reais, percebe-se que a troca ainda não acontece de fato. Isso se deve, possivelmente, ao fato de ainda não existirem estudos que mimetizem a situação da vida real, na qual pode haver volta do tratamento para o medicamento comparador e também troca entre os biossimilares (à medida que esses forem surgindo).

Apesar do benefício que estudos clínicos possam trazer, por outro lado, é importante ter em mente que são caros e que não é viável implementar regulamentações que obriguem as indústrias farmacêuticas a realizá-los no momento do registro de um biossimilar, já que a premissa do mesmo é que

seja mais barato por não ter que realizar tantos estudos quanto o medicamento biológico novo.

Por outro lado, é possível trabalhar em prol de regulamentações e monografias, considerando que, da mesma forma que o infliximabe, diversos outros medicamentos biológicos não possuem monografia farmacopeica. A existência de uma monografia para o infliximabe, por exemplo, poderia ajudar na padronização do mesmo, o que, conseqüentemente, poderia contribuir positivamente para a demonstração de similaridade e, como resultado, para a troca. Assim, são propostos os seguintes testes para verificar qualidade do medicamento em questão:

Tabela 5 – Proposta de testes para controle de qualidade

Característica	Teste	Justificativa
Identificação e Pureza	Perfil de Carga por Focalização isoeletrica	A focalização isoeletrica é uma técnica de eletroforese que explora o fato de que proteínas param de migrar (focalizam) na direção ao polo elétrico contrário ao da sua carga quando atravessam um gel com um gradiente de pH quando atingem o seu PI (ponto isoeletrico). Além de determinar o PI de uma dada proteína (característica intrínseca da molécula), essa técnica permite estudos de isoformas de uma proteína, decorrentes de diferenças na composição de aminoácidos (mutações), de glicosilação, e de fosforilação.
	Perfil de Carga por Cromatografia de Troca Iônica	Envolve a separação de proteínas, que são moléculas ionizáveis, baseada na sua carga total.
	SDS-PAGE (redutoras e não-redutoras)	SDS-PAGE é o método mais utilizado para análises qualitativas de proteínas. É um método particularmente útil para acompanhar a purificação de proteínas.
	Perfil de Carga por Cromatografia de Troca Iônica	Método de isolamento de biomoléculas baseado na carga elétrica.

	Proteínas da Célula Hospedeira por ELISA	Para identificar possíveis contaminantes imunogênicos.
	% de Agregados por Cromatografia de Exclusão por Tamanho	A agregação de proteínas é um atributo essencial de qualidade para proteínas, porque os agregados podem ter um impacto significativo na segurança, resultando em uma resposta imunogênica ou também podem reduzir a eficácia. Já que agregados costumam ser volumosos, a cromatografia por exclusão de tamanho é um método adequado para a sua quantificação.
Quantificação de proteínas, inclusive Potência do fármaco	Concentração de Proteínas por UV	Teste quantitativo para doseamento da concentração de proteínas totais na amostra.
Segurança microbiológica	Endotoxina Bacteriana	Para garantir a segurança do medicamento, sem toxicidade microbiológica.
	Carga Microbiana	Realizado para avaliar a esterilidade, a pirogenicidade e toxicidade antes da administração (parenteral) em seres humanos. Para garantir a segurança do medicamento, sem toxicidade microbiológica.
Geral	pH	Por estar diretamente relacionado à carga total da molécula em questão, esse teste rápido ajuda a identificar a molécula.
	Aparência	Teste simples e rápido que pode facilmente identificar presença de produtos de degradação, por exemplo.

Por fim, é importante perceber que a correta definição de testes considera um conjunto de ensaios a ser realizado para avaliar a qualidade e segurança do medicamento, ou seja, não apenas o medicamento em si deve ser capaz de demonstrar sua atividade, mas também deve-se apresentar de forma segura para ser administrado. Isso porque, macromoléculas, como os medicamentos biológicos e biossimilares ou até mesmo contaminantes e impurezas do processo de fabricação, podem induzir à formação de anticorpos

e conseqüentemente acabar por desencadear uma resposta imune negativa, imunogenicidade.

5.1.3 FILGRASTIM

5.1.3.1 Definição

Filgrastim é uma proteína não glicosilada com 175 aminoácidos, produzida por processo da tecnologia do DNA recombinante com *Escherichia coli* (inserção na bactéria do fator estimulante celular de granulócito humano) e semelhante quimicamente a glicoproteína hormonal do fator de crescimento (G-CSF). O G-CSF regula a produção e liberação dos neutrófilos funcionais da medula óssea. O filgrastim, por ser semelhante e, portanto, estimular a diferenciação da linhagem granulocítica de neutrófilos, é indicado para redução na duração da neutropenia e incidência da neutropenia febril nos pacientes com neoplasias não mielóides com quimioterapia citotóxica estabelecida (Bulário Eletrônico ANVISA – filgrastim).

5.1.3.2 Aspectos Regulatórios, desafios e perspectivas

Atualmente no Brasil existem 8 medicamentos com princípio ativo filgrastim registrados.

Tabela 6 – Medicamentos registrados no Brasil com o princípio ativo filgrastim

Produto	Categoria de registro	Comparador para registro	Dados do registro
Fiprima	Produto biológico	Granulokine	Registrado em 2015 pela via de desenvolvimento da comparabilidade pela EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Zarzio	Produto biológico	Granulokine	Registrado em 2016 também pela via de desenvolvimento da comparabilidade pela SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
Granulokine	Produto biológico Novo	NA	Registrado em 2015 como produto biológico novo pela AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.
Filgrastima	Produto biológico	NA	Registrado em 1996 (primeiro com esse ativo a existir no Brasil) pela BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA
Filgrastine	Produto biológico	NA	Registrado em 2005 como produto biológico pela BLAUSIEGEL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA
Tevagrastim	Produto biológico	NA	Registrado em 2010 como produto biológico pela TEVA FARMACÊUTICA LTDA.

Fonte: iHelps

*obs.: não foram considerados os pegfilgrastim

O Neupogen (Amgen) foi o primeiro medicamento com esse princípio ativo a receber aprovação, tanto nos EUA quanto na União Europeia em 1991. Depois de expirada a patente na União Europeia em 2006, assim como apresentado para os outros exemplos, viu-se a oportunidade para os biossimilares. Surgiu então o Nivestim (Hospira), o qual obteve registro na União Europeia em junho de 2010. Já no Brasil, o Nivestim não foi registrado e o Neupogen foi registrado apenas em 2015 sob o nome comercial de Granulokine.

Na Europa, a Agência Reguladora aprovou todas as indicações do Neupogen, o que incluía a mobilização de células-tronco autólogas do sangue periférico ou depois de quimioterapia mielosupressiva. Embora a eficácia clínica e a segurança de Nivestim para a mobilização PBSC (*peripheral blood stem cells* - células-tronco do sangue periférico) não tenham sido formalmente avaliadas em ensaios clínicos, a extrapolação foi possível com base em dados de estudos de Nivestim em neutropenia induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de mama e as semelhanças percebidas em relação aos mecanismos de ação deste biossimilar.

Na Austrália, a Agência Reguladora também extrapoliou as indicações e em maio de 2011 o biossimilar foi então incorporado na prática clínica, significando um benefício financeiro considerável – 2515 dólares australianos do originador *versus* 453 do biossimilar. Essa realidade se repetiu nos mercados da EU, nos quais os G-CSF biossimilares que estão no mercado desde 2007 podem chegar a representar uma economia entre 0,7 e 1,8 milhões de euros até 2020. Em 2014, os biossimilares foram responsáveis por quase 70% de todos os pacientes em uso de G-CSF, o que acarretou uma economia de 280 mil euros (Marciano *et al*, 2016).

No Brasil, a ANVISA não extrapoliou as indicações para o Fiprima e o Zarzio, portanto, não estão indicados para mobilização das células progenitoras do sangue periférico como o Granulokine, por exemplo. Ainda no Brasil, é interessante ressaltar que o biossimilar Accofil (Accord), apesar de ter recebido a aprovação do registro pela EMA, teve seu registro indeferido em 2017 pela ANVISA devido ao não cumprimento integral de exigência técnica emitida pela Coordenação de Equivalência Terapêutica. Este produto recebeu pela EMA, a recomendação na prática clínica diária para prevenção primária e secundária da neutropenia e na febre neutrofílica induzida por quimioterapia por ter demonstrado alta eficiência, segurança, tolerância e ser comparável ao Neupogen, após estudo epidemiológico não intervencional, multicêntrico, com 170 pacientes com câncer. Isso demonstra, portanto, que diferenças podem existir entre as Agências Reguladoras.

No que diz respeito à EU, atualmente existem diversos produtos com filgrastim registrados, os quais incluem Ratiograstim, Zarzio e Nivestim.

Levando em consideração a limitada experiência e o processo de extrapolação para a aprovação do biossimilar do filgrastim, a Associação Mundial de Doadores de Medula e o Grupo Europeu para o Transplante de Sangue e Medula têm levantado preocupações sobre seu uso para a mobilização de doadores inorgânicos de PBSCs. Além disso, o Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula recomendou realizar ensaios clínicos com um número adequado de procedimentos de mobilização de PBSC com acompanhamento suficiente em condições autólogas antes de utilizar doadores saudáveis de biossimilares de filgrastim.

Existem estudos sobre a utilização de Ratiograstim e Zarzio, sendo um deles, uma comparação entre coleta de PBSC e enxertos. Foram mobilizados 111 pacientes utilizando Ratiograstim e 84, Neupogen. Não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos em termos de células CD341 de sangue periférico, CD341 totais, número de dias para coleta e enxerto de neutrófilos e plaquetas. Outro estudo semelhante envolveu 40 pacientes utilizando Zarzio e 41, Neupogen. Neste também não foram observadas diferenças significativas (Pham *et al*, 2015).

Ainda, Tina *et al* visando comparar a eficácia e segurança dos dois medicamentos (Neupogen e Nivestim) na mobilização de PBSC, realizaram um estudo retrospectivo em pacientes com mieloma múltiplo submetidos a transplante de células-tronco autólogas. Não foram observadas diferenças significativas entre as variáveis de mobilização de PBSC. Observou-se apenas uma diferença no número de procedimentos de leucaferese requeridos, sendo que o Nivestim apresentou melhores resultados; no entanto, segundo os autores isso foi devido à introdução de um sistema de aferese mais eficiente de coleta no final de 2010. Ainda, apesar do número de células CD34 infundidas ser comparável, foi observado um prolongamento significativo no tempo para o enxerto plaquetário entre o grupo Nivestim e Neupogen. No geral, Nivestim foi bem tolerado e não houve achados de segurança inesperados associados ao seu uso. Não foi observada uma maior incidência de dor óssea com Nivestim, como anteriormente relatado em outro estudo. Assim, a eficácia e segurança de Nivestim demonstradas nesse estudo retrospectivo mostraram

comparabilidade com Neupogen na mobilização de PBSCs, mas seu uso foi associado a um atraso na recuperação de plaquetas (Pham *et al*, 2015).

Outro estudo comparou o filgrastim bioequivalente (EP2006) com o Neupogen em 218 pacientes com câncer de mama recebendo quimioterapia mielossupressiva (neo)adjuvante. Foi demonstrado que o bioequivalente foi comparável ao Neupogen em reduzir a duração da neutropenia severa. Os resultados deste estudo confirmam os achados de estudos anteriores com bioequivalente de filgrastim (EP2006 e outros) e são consistentes com estudos de filgrastim em pacientes com câncer. Não foram observadas diferenças significativas entre o perfil de segurança de ambos medicamentos. Alternância entre os dois medicamentos também não mostrou diferenças clinicamente significativas no que diz respeito à segurança e eficácia, inclusive à imunogenicidade – risco de desenvolvimento de anticorpos anti rhG-CSF (Blackwell *et al*, 2015). Lisenko *et al*. reafirmaram esse resultado ao concluírem em seu estudo retrospectivo que em relação à mobilização das PBSCs e em termos de atingir o alvo de coleta individual, não houve detecção de quaisquer diferenças significativas.

Em complemento a isso e ainda com relação ao bioequivalente da Sandoz, Douglas *et al*. em 2017 visaram a análise da incidência de neutropenia febril e de um potencial evento adverso grave em um estudo comparativo de mundo real, o qual contou com 88 pacientes identificados no grupo referência e 101 no do bioequivalente. Como conclusão, os resultados do estudo suportaram a não inferioridade do bioequivalente para a prevenção da neutropenia febril que requer hospitalização. No entanto, a não inferioridade para eventos adversos graves não foi suportada, mas também não houve diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos comparados (diferença de incidência de -2,5% com IC de 90% = -7,5%-2,5%; P = 0,42).

Em um contexto geral, Botteri *et al* (2018) se propuseram a realizar uma meta-análise de estudos clínicos randomizados de pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia mielossupressora, uma vez que, na visão dos autores, essa é a população mais sensível para confirmar a similaridade. O objetivo era comparar a eficácia clínica e segurança de bioequivalentes G-CSF aprovados ou propostos com G-CSF novo, de referência. Para isso, foram

incluídos oito estudos cujo desfecho primário de eficácia foi a diferença média na duração da neutropenia grave. Como resultado, percebeu-se que a diferença geral na duração da neutropenia não foi estatisticamente significativa. Ainda, a análise dos desfechos secundários de eficácia (diferenças na contagem absoluta de neutrófilos, tempo para recuperação da contagem absoluta de neutrófilos e incidência de neutropenia febril) não mostrou diferenças significativas entre os medicamentos, bem como a análise de eventos de dor óssea, eventos de mialgia e eventos adversos graves. Ou seja, esta meta-análise não mostrou diferenças significativas na eficácia clínica e segurança entre biossimilares e G-CSF novo em pacientes com câncer de pulmão.

Assim, apesar de os resultados serem divergentes para o filgrastim e seus biossimilares ao redor do mundo, de acordo com a McKinsey, esse foi um dos princípios ativos que mundialmente mais apresentou aceitabilidade para os biossimilares (McKinsey, 2013). No Brasil, o mercado é bastante dividido entre todos os medicamentos acima citados, mas diferentemente do que ocorre com o infliximabe, a maior porção do mercado não está concentrada no medicamento biológico referência (Granulokine), como é possível perceber nos dados da Figura 6.

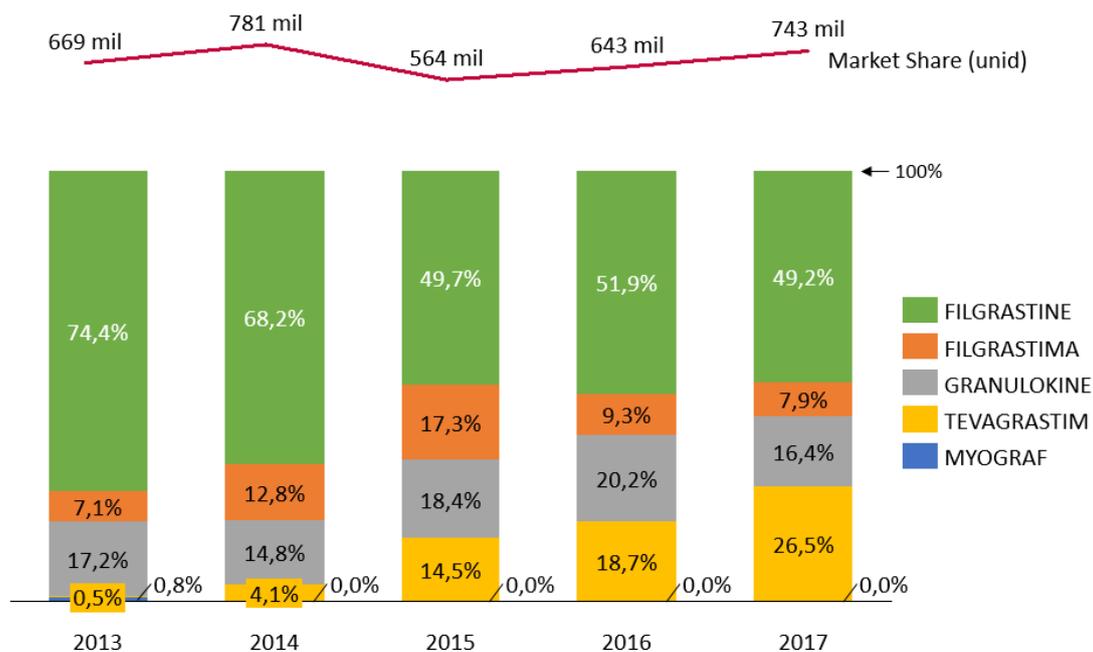


Figura 6 - Quantidade de unidades vendidas por ano

Fonte: IMS Health. Dados confidenciais de mercado.

Obs.: Dados não disponíveis para Zarzio e Fiprima.

Interessante destacar que, conforme já apresentado anteriormente, existem apenas dois biossimilares do filgrastim registrados: Zarzio e Fiprima. Para nenhum deles existem dados de mercado – para o primeiro era de se esperar, já que ele ainda não é comercializado, mas para o segundo, que já é comercializado, isso provavelmente se deve ao baixo percentual de vendas.

Por outro lado, com relação ao preço praticado, tem-se a situação apresentada na Tabela 7.

Tabela 7 - Preço do medicamento biológico e seu biossimilar registrado (princípio ativo: filgrastim) / PF: preço fábrica; PMC 0%: preço máximo ao consumidor com 0% ICMS

PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0% (R\$)	PMC 0% (R\$)
GRANULOKINE	60 MU/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC X 0,5 ML + DISPOSITIVO DE SEGURANÇA	393,47	--

FIPRIMA	60 MU/ML SOL	393,47	--
	INJ 1 SER		
	PREENCH X		
	0,5ML + SIST		
	SEGURANÇA		

Fonte: Lista de preços de medicamentos – CMED (portal eletrônico ANVISA)

Ou seja, diferentemente do que acontece com o caso do infliximabe, para filgrastim não existe diferença no preço do medicamento novo e do biossimilar. Ainda, como não existem dados de mercado disponíveis para o Fiprima, é difícil analisar a sua aceitabilidade no mercado.

Partindo para outro aspecto de análise então, do ponto de vista de qualidade, o filgrastim já está publicado em duas Farmacopeias: Americana e Japonesa, conforme Tabela 8.

Tabela 8 – Comparação da monografia farmacopeica americana e japonesa para o filgrastim

	Farmacopeia Americana (USP 40) Fonte: United States Pharmacopoeia. 40.ed. EUA. Versão virtual – portal eletrônico FDA/USP.	Farmacopeia Japonesa (JP 17) Fonte: Japanese Pharmacopoeia 17.ed. Japão. Versão virtual – portal eletrônico PMDA/JP.
Definição	Polipeptídeo não glicosilado de 175 aminoácidos produzido por bactérias <i>Escherichia coli</i> transfectadas com um gene codificador de fator estimulante de colônias de granulócitos humanos. Quando preparado como substância medicamentosa, contém NLT 0,9mg/mL de filgrastim. Possui uma potência biológica de NLT 80% e NMT 125% em relação ao padrão em um massa para	Originado por 175 resíduos de aminoácidos. Não contém menos de 0,45mg e não mais de 0,55mg de proteína por mL e não menos de $1,0 \times 10^8$ unidades por mg de proteína.

	massa.	
Identificação	<p>A. Atende aos requisitos do método de teor.</p> <p>B. O tempo de retenção do pico principal da amostra solução corresponde àquele da solução padrão</p> <p>C. Mapeamento de peptídeos por cromatografia líquida.</p> <p>Detector: UV 214nm Coluna: 2,1 mm/25 cm; Temperatura da coluna: 40°C Taxa de fluxo: 0,2mL/min Tamanho da injeção 70 µL</p>	<p>Análise realizada com gel de poliacrilamida para eletroforese e aparelho de eletroforese, SDS-PAGE</p> <p>Cromatografia líquida Detector: Um fotômetro de absorção ultravioleta (comprimento de onda: 214 nm)</p> <p>Coluna: Uma coluna de aço inoxidável de 2,1 mm de diâmetro interno e 25 cm de comprimento, embalados com sílica gel butilsilanizada para cromatografia líquida (5 mm de diâmetro de partícula). Temperatura da coluna: uma temperatura constante de cerca de 40° C</p> <p>Fase móvel A: Uma mistura de água e ácido trifluoroacético (1000: 1)</p> <p>Fase móvel B: Uma mistura de acetonitrila, água e ácido trifluoroacético (9000: 1000: 9).</p>
Pureza	<p>IMPUREZAS ORGÂNICAS Método: Cromatografia líquida Detector: UV 215nm Coluna: 4,6 mm x 15 cm; Temperatura da coluna: 60°C Vazão: 0,8mL /min Tamanho da injeção: 33 mL</p> <p>IMPUREZAS COM FUNÇÃO DIFERENTE DE FILGRASTIM Testadas por Focagem isoelétrica e Eletroforese em gel</p> <p>IMPUREZAS COM PESO MOLECULAR DIFERENTE DE FILGRASTIM Testadas com Gel de Poliacrilamida e Eletroforese</p> <p>LIMITE DE PROTEÍNAS DE ALTO PESO MOLECULAR Testada por cromatografia líquida associada a</p>	<p>Multímetros: Análise realizada por meio de Cromatografia Líquida Detector: Um fotômetro de absorção ultravioleta (comprimento de onda: 280 nm) Coluna: Uma coluna de aço inoxidável com 7,5 mm de diâmetro interno e 60 cm de comprimento, embalados com sílica gel hidrofílica para cromatografia fluida. Temperatura da coluna: uma temperatura constante de cerca de 25°C Fase móvel: cloreto de sódio com ácido acético, água e hidróxido de sódio para pH 5.5</p> <p>Isômero de carga: Detector: Um fotômetro de absorção ultravioleta (comprimento de onda: 280 nm) Coluna: Uma coluna de aço</p>

	<p>espectrofotometria com absorvância no UV em 214nm Coluna: 7,8 mm (30 cm); Temperatura da coluna: ambiente Taxa de fluxo: 1mL / min Tamanho da injeção:40 µL</p>	<p>inoxidável com 4,6 mm de diâmetro interno e 35 mm de comprimento, embalados com resina fortemente ácida, não porosa e de troca iônica para cromatografia líquida (2,5 mm em diâmetro de partícula). Temperatura da coluna: uma temperatura constante de cerca de 25° C. Fase móvel A: ácido acético, água e hidróxido de sódio para pH 5.4 Fase móvel B: Cloreto de sódio com ácido acético, água e hidróxido de sódio para pH 5.4</p> <p>Proteínas da célula hospedeira: Sendo especificadas separadamente quando o medicamento recebe aprovação com base na lei.</p> <p>DNA:É especificado separadamente quando o medicamento é aprovado com base na lei.</p>
<p>Teor</p>	<p>Potência: Análise de suspensão de células por meio de incubação a temperatura ambiente em placas de Petri. Leitura em uma luminescência de placa com leitor de microtitulação.</p>	<p>Conteúdo de proteína: Análise realizada por meio de cromatografia líquida Detector: Um fotômetro de absorção ultravioleta (comprimento de onda: 280 nm). Coluna: Uma coluna de aço inoxidável com 4,6 mm de diâmetro interno e 25 cm de comprimento, acondicionados com sílica gel octilsilanizada para cromatografia líquida (10 mm de diâmetro de partícula). Temperatura da coluna: uma temperatura constante de cerca de 25°C Fase móvel A: Uma mistura de água, 1-propanol e ácido trifluoroacético (699: 300: 1). Fase móvel B: Uma mistura de 1-propano, água e ácido trifluoroacético (800: 199: 1).</p> <p>Atividade específica: Análise de suspensão de células por meio de incubação a temperatura</p>

		ambiente em placas de Petri. Leitura em uma luminescência de placa com leitor de microtitulação. Leitura por intensidade de fluorescência (530 – 560nm e 590nm).
Testes microbiológicos	TESTES DE CONTAGEM MICROBIANA E TESTES PARAMICROORGANISMOS ESPECÍFICOS: A contagem aeróbica total não pode exceder 0UFC/10 mL da solução da substância. TESTE DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS: Contém não mais que 2 unidades de endotoxina USP por mg de substância medicamentosa.	Endotoxinas bacterianas: Menor que 0,25 UE/ mL.
Embalagem e armazenamento	REQUISITOS ADICIONAIS DE EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO: Preserve em recipientes firmes. Armazene entre 2° e 8°. Proteger da luz durante o armazenamento a longo prazo. Etiqueta para indicar o conteúdo da substância em g por contêiner. A rotulagem deve afirmar que o material é de origem de DNA recombinante.	Recipientes herméticos. Não excedendo 10°C, evitando o congelamento.
Outros	CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNAS Análise por meio de UV-Visível	NC
	Há padrão de referência USP para filgrastim	NC

NC: não consta

Baseado na comparação apresentada na Tabela 8 é possível perceber que já no item de definição há divergências: enquanto a USP traz a concentração de “não menos que 0,9mg/mL de filgrastim”, a JP traz a concentração “de 0,45mg/mL a 0,55mg/mL de filgrastim”. Assim, apesar de

outros testes, como de identificação por cromatografia líquida, serem semelhantes, é difícil afirmar que se trata dos mesmos produtos, uma vez que há divergência na identificação. Por outro lado, o que podemos perceber é que o rigor de testes é o mesmo, ou seja, com exceção dos requerimentos da bula, os parâmetros de qualidade que são mandatórios para a USP são os mesmos para a JP.

Tendo em vista as divergências apontadas e o fato de que o Brasil possui registro de um produto de fabricação 100% nacional (Fiprima), seria interessante focar esforços na publicação de uma monografia para o filgrastim na Farmacopeia Brasileira. Isso porque, de acordo com a RDC 37/2009:

“Art 1º Na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopeia Brasileira, poderá ser adotada monografia oficial, última edição, de um dos seguintes compêndios internacionais: Farmacopeia Alemã, Farmacopeia Americana, Farmacopeia Argentina, Farmacopeia Britânica, Farmacopeia Europeia, Farmacopeia Francesa, Farmacopeia Internacional (OMS), Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Mexicana, Farmacopeia Portuguesa”.

Ou seja, na ausência de uma monografia na Farmacopeia Brasileira, a empresa pode adotar qualquer uma das monografias das Farmacopeias acima citadas como referência e tanto a USP quanto a JP são aceitas pela ANVISA. No entanto, ao identificar que existem diferenças entre as monografias dessas duas Farmacopeias, a priori, não seria aceitável que existissem no mercado brasileiro medicamentos com o mesmo princípio ativo (filgrastim), mas que adotassem referências farmacopeicas diferentes, pois isso não garantiria a similaridade entre os medicamentos e, conseqüentemente, sua intercambialidade, podendo então prejudicar a segurança do paciente.

Considerando a distribuição étnica da população brasileira *versus* a americana e a japonesa e que os produtos registrados como biossimilares e biológico novo (Zarzio, Fiprima e Granulokine, respectivamente) não possuem etapas realizadas em território japonês (site Anvisa), o mais sensato seria utilizar a USP como base para a construção da monografia brasileira. Assim, é importante que o Brasil padronize os requerimentos para os biológicos.

6. CONSIDERAÇÕES GERAIS

6.1 Brasil: Proposta de definição

Com base nas análises, percebe-se que o conceito de biossimilar é semelhante entre as Agências Reguladoras, mas que, ao mesmo tempo, ele ainda é amplo. Isso porque, o que é altamente semelhante? Sabe-se que não é possível estabelecer uma faixa de equivalência como acontece para moléculas sintéticas pequenas, de 80 a 125%, e que os critérios de bioequivalência não se aplicam a essas macromoléculas, mas seria interessante esclarecer a definição.

Assim, como proposta de melhoria da RDC 55/10 da ANVISA estão:

- 1) Inclusão do termo “biossimilar” e exclusão do termo “medicamento biológico registrado pela via da comparabilidade”, visando harmonização conceitual, pois são assim conhecidos ao redor do mundo e a própria Agência Brasileira já aceita o termo;
- 2) Sua definição poderia ser alterada para: um produto biológico registrado junto à autoridade regulatória, para o qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador. Para registro do mesmo, é necessário demonstrar a manutenção da estrutura primária em relação ao medicamento comparador e são permitidas alterações em outros componentes da molécula, desde que haja comprovação clínica da sua inatividade.

6.2 Perspectivas futuras: o desafio da intercambialidade

Alguns pesquisadores acreditam que o principal obstáculo para o pleno desenvolvimento dos biossimilares tem sido o aspecto regulatório, uma vez que as eventuais diferenças entre o biossimilar e biológico novo na segurança e na eficácia não podem ser previstas a partir de uma avaliação analítica e que, portanto, não há processos estabelecidos nos biológicos que demonstrem a identidade com o medicamento de referência, o que dificulta a comparação entre eles. Entretanto, o desafio 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. Ainda, dos exemplos apresentados, a exceção da heparina, os requerimentos brasileiros estão em concordância com o rigor dos requerimentos exigidos por outras Autoridades Sanitárias de referência. O grande desafio hoje está na aceitabilidade e conseqüente uso de biossimilares, os quais trazem à tona a discussão de intercambialidade, pois de nada adianta investir em melhorias para essa “nova tecnologia” se o paciente, que é o foco de qualquer tema na área da saúde como esse, não for atingido.

Assim, até o momento, uma das grandes dúvidas para as Agências é a intercambialidade. Esta pode aumentar a imunogenicidade, ou seja, as diferenças entre as moléculas e seus produtos, mesmo que mínimas, podem desencadear respostas imunes diferentes, as quais podem ser negativas e prejudiciais aos pacientes (Feldman, 2015), gerando grandes preocupações aos prescritores e pacientes. E novamente, de nada adianta provar para as Agências Reguladoras que os medicamentos são similares se o prescritor e o paciente não se sentirem seguros na livre troca entre os biossimilares e comparador e vice-versa.

Uma pesquisa de opinião realizada em 2011 com aproximadamente 200 médicos reumatologistas brasileiros mostrou que apenas 60% deles afirmam saber o que são biossimilares; 30% afirmaram não saber e 10% não responderam essa pergunta. Ainda, dentre os médicos que afirmaram saber, muitos não responderam corretamente à questão seguinte sobre a definição (Azevedo, 2011).

Deste modo, visando disseminar cada vez mais o conhecimento e uso de biossimilares, que como foi apresentado acima ainda possui um grande potencial de expansão, seria interessante adotar a estratégia não só de investir em treinamentos de capacitação, mas também em equipes multidisciplinares, a fim de haver a troca de conhecimentos para melhor inserção dos biossimilares na rotina, favorecendo assim, quando possível, a intercambialidade.

7. CONCLUSÃO

Os biossimilares são um conjunto de medicamentos cada vez mais presente, por oferecerem uma opção de tratamento mais acessível dentro do constante crescimento do mercado biotecnológico. Com uma experiência de aproximadamente 10 anos e mais de 400 milhões de pacientes em tratamento desde a aprovação do primeiro biossimilar na Europa, o conceito parece ser bem-sucedido. No Brasil, apesar de essa realidade ainda não ser a mesma – são apenas 3 anos de experiência e um número ainda não muito expressivo de representantes no mercado – é promissora, pois a redução no custo direto do tratamento pode levar a um número maior de pacientes a ser tratado. Obviamente, o impacto no tratamento varia de país para país, uma vez que é dependente das características do mercado interno, das políticas – de concorrências e de regulamentações – e também da maneira e do entendimento do conceito por parte dos prescritores, mas no geral, acaba por ser benéfico.

No entanto, é regra que a redução de custo direta não pode ser suficiente para legitimar a utilização de biossimilares. Apesar dos avanços e desenvolvimentos tecnológicos, o conceito e seu próprio conhecimento ainda não estão consolidados. Biossimilares necessitam de estudos observacionais bem planejados e de programas de farmacovigilância eficientes para provar e diferenciar perfis de segurança e assim, transmitir confiança aos usuários e prescritores, pois a teoria e a prática ainda são divergentes.

Por fim, com relação à análise regulatória, é esperado que tanto EMA quanto FDA – e conseqüentemente a ANVISA, principalmente após a sua entrada como membro do ICH em 2016 – desenvolvam e aprimorem cada vez mais seus guias sobre o assunto. Ao comparar os padrões internacionais, em especial da FDA e da EMA, com a regulamentação brasileira, foi então possível avaliar quais as práticas e os aspectos regulamentares não consensuais e quais as perspectivas futuras da área no Brasil, incluindo desafios a serem superados em prol da garantia da segurança e eficácia dos medicamentos biológicos e biossimilares entregues aos pacientes no Brasil. Dos exemplos apresentados, a heparina deixa clara a necessidade de padronizações dos requerimentos regulatórios, e os outros dois exemplos (filgrastim e infliximabe)

mostram que é indispensável o esclarecimento de como a intercambialidade é e será regulada. Com relação especificamente à legislação brasileira, pôde-se perceber que de fato, ela é baseada em legislações internacionais; com relação aos medicamentos biológicos e biossimilares, na teoria, ela se assemelha mais aos requisitos europeus que americanos. No entanto, isso não significa que na prática elas sejam também semelhantes; o Brasil acaba sendo muito mais conservador na extrapolação de indicação e na própria aprovação dos biossimilares. Ainda, foi possível notar que independente do país, as Farmacopeias ainda necessitam de aprimoramento com relação a esse tema, pois ainda cabe, na maioria das vezes, às próprias empresas fabricantes, a definição de testes e parâmetros, o que, mais uma vez, leva a falta de padronização. Assim, é necessário que investimentos crescentes em educação e capacitação sejam realizados.

8. BIBLIOGRAFIA

ABIFINA. Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades. BIOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA O QUE FALTA PARA O BRASIL GERAR INOVAÇÕES? *FACTO*, Rio de Janeiro, Jul-Ago-Set 2014, número 41, ano VIII.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: www.portal.ANVISA.gov.br. Acesso em: 2016/2017/2018.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Bulário Eletrônico. Disponível em: http://www.ANVISA.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 2017/2018.

ANVISA. Fale conosco [mensagem eletrônica]. Mensagem recebida por gabriela.muller@usp.br em 25/11/2016 sob o número de protocolo 2016550058.

ARAUJO, R.; Medicamentos biológicos, no Brasil: desafios e perspectivas. *Pharmacia Brasileira*. v. 84. Dezembro 2011/Janeiro/Fevereiro 2012.

ARAÚJO, F.C.; GONÇALVES, J.; FONSECA, J.E. Pharmacoeconomics of Biosimilars: What Is There to Gain from Them? *Curr Rheumatol Rep*, P.18-50, 2016.

AZEVEDO, V.F.; FELIPPE, L.R.; Machado, D.M. Opinião de uma amostra de reumatologistas brasileiros sobre biossimilares. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 51, n. 6, p.662-671, dez. 2011.

BLACKWELL, K.; SEMIGLAZOV, V.; KRASNOZHON, D.; DAVIDENKO, I.; NELYUBINA, L.; NAKOV, R.; STIEGLER, G.; SINGH, P.; SCHWEBIG, A.; KRAMER, S.; HARBECK, N. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Annals of Oncology*, v.26, p. 1948–1953, 2015.

BNDES. BANCO NACIONAL DO DESENVOLVIMENTO. Biblioteca Digital. Perspectivas do investimento 2015-2018 e panoramas setoriais. 2014. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/bibliotecadigital>. Acesso em: 2016.

BNDES. BANCO NACIONAL DO DESENVOLVIMENTO. Informe setorial. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. Complexo Industrial da Saúde – BNDES Setorial 34, p.5-44.

BOTTERI E; KRENDYUKOV A; CURIGLIANO G; Comparing granulocyte colony-stimulating factor filgrastim and pegfilgrastim to its biosimilars in terms of efficacy and safety: A meta-analysis of randomised clinical trials in breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, v.89 p. 49-55, 2018.

BRASIL. Resolução 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, 17 de dezembro de 2010. Seção 1.

BRASIL. Resolução nº 37, DE 6 DE JULHO DE 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras. **Diário Oficial da União**, Brasília, 8 de julho de 2009. Seção 1.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia para Realização de Estudos não Clínicos e Clínicos para Registro de Heparinas como Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade. Brasília, 2011.

CARPENTER, J.F.; THEODORE W.A.; RANDOLPH, B.; WIMJISKOOT, C.; DAAN J.A.; CROMMELIN, D.C.; MIDDAUGH, E.R.; GERHARD WINTER, F.; YING-XINFAN, G.; KIRSHNER, S.G.; VERTHELYI, D.G.; KOZLOWSKI, H.S.; CLOUSE, K.A.I.; S WANN, P.G.; IAMYROSENBERG, G.; CHERNEY, B.G.; Overlooking Subvisible Particles in Therapeutic Protein Products: Gaps that may Compromise Product Quality. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v.98, p.1202-1205, 2009.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate Fungal Meningitis outbreak Investigation. Page last reviewed: November 15, 2012.

DANESE, S.; BONOVAS, S.; PEYNIN-BIROULET, L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nature Reviews-Gastroenterology & Hepatology*, 2015.

DECLERCK P.; FAROUK-REZK M.; RUDD P.M. Biosimilarity Versus Manufacturing Change: Two Distinct Concepts. *Pharmaceutical Research*. v.33, p. 261-8, 2016.

DOUGLAS AG; SCHWAB P; LANE D; KENNEDY K; SLABAUGH SL; BOWE A; A Comparison of Brand and Biosimilar Granulocyte-Colony Stimulating Factors for Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*.v.23(12) p. 1221-1226, 2017

DROUET L. Low molecular weight heparin biosimilars: how much similarity for how much clinical benefit? *Target Oncology*. Suppl 1:S35-42, 2012.

EBBERS, H.C.; CHAMBERLAIN, P.; Controversies in Establishing Biosimilarity: Extrapolation of Indications and Global Labeling Practices. *BioDrugs*.v.30, p. 1–8. 2016.

EMA. European Medicines Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline. Acesso em: 2016.

EMA. European Medicine Agency. European Pharmacopeia, 9th edition, 2017.

EMA. European Medicine Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing lowmolecular-weight-heparins. 2013.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

FDA. Food and Drug Administration. Disponível em: www.fda.gov. Acesso em: 2016.

FEBRAFAR. Federação Brasileira das Redes Associativistas e Independentes de Farmácias. Faturamento do setor Farmacêutico cresce e movimenta 58 bilhões de reais. Disponível em: <http://febrafar.com.br/faturamento-do-setor-farmaceutico-cresce-17-e-movimenta-r-58-bi-em-2013/>. Acesso em: 10 fev 2017

FELDMAN, S. Inflammatory diseases: Integrating biosimilars into clinical practice. *Elsevier*, 2015.

FERMAM, M.K.S. Capacitação Brasileira para produção de medicamentos biológicos similares. Rio de Janeiro, 2010. 87p. Tese para obtenção do título de Mestre em Ciências – Escola de Química - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

FERNANDES, R. Medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal: caracterização do mercado, do consumo e da segurança. Lisboa, 2015. Tese para obtenção do título de Mestre em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde - Universidade de Farmácia de Lisboa.

FIOCRUZ. Brasil amplia produção de medicamentos biológicos. 2014. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/brasil-amplia-producao-de-medicamentos-biologicos>. Acesso em: 2016.

GAISSER S, NUSSER M. The role of biotechnology in pharmaceutical drug design. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. v.104, p.732-7, 2010.

GRAMPP G., RAMANAN S. Managing unexpected events in the manufacturing of biologic medicines. *BioDrugs*. v.27 p.305-16, 2013

Healthy Canada. Disponível em: www.canada.ca/en/services/health. Acesso em: 2017.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for human use. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE - QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS Q5C, dated 30 November 1995. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5C/Step4/Q5C_Guideline.pdf. Acesso em: 2016.

ICTQ. Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade Industrial. Medicamentos Biológicos no Brasil. 2012. Disponível em: <http://ictq.com.br/portal/colunas-materias>. Acesso em: 2016.

IHELPS. Health Environment Legal Prevention & Safety. Base de dados regulatória. Disponível em: <https://i-helps.optionline.com>

JAPANESE Pharmacopoeia (JP). v 17. Japão.

JOSÉ, F.F. FILHO, F.S.S.L., MENEZES, I.B.S. Gestão do Conhecimento Médico: Guia de Recursos Digitais para Atualização profissional. Porto Alegre: Artmed, 2009. p.70-77.

JUNQUEIRA, D.R.G.; VIANA, T.G.; PEIXOTO, E.R.M.; CARVALHO, M.G.; PERINI, E. Farmacovigilância da heparina no Brasil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v.57, n.3, maio/junho 2011.

KIHARA M, ICHIKAWA S, KIHARA M, YAMASAKI S. Descriptive epidemiology of HIV/AIDS in Japan, 1985-1994. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association*. 1997.

LEE, K.C.; TOKSOY, L.; Quality Control Issues Related to Biological Products: Microbial Contamination. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*.v.36, p.631-634, 2002.

Li EC, Abbas R, Jacobs IA, Yin D. Considerations in the early development of biosimilar products. *Drug Discovery Today*.Suppl 2:1-9, 2015.

LISENKO, K; BAERTSCH MA; MEISER R; PAVEL P; BRUCKNER T; KRIEGSMANN M; SCHMITT A; WITZENS-HARIG M; HO AD; HILLENGASS J; WUCHTER P; Comparison of biosimilar filgrastim, originator filgrastim, and lenograstim for autologous stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Transfusion*, v.57(10), p. 2359-2365, 2017.

MADEIRA, A.F.V.C. Medicamentos biossimilares Panorama Atual e Desafios Futuros. Lisboa, 2016. Tese para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas - Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

MARCIANO, I.; INGRASCIOTTA, Y.; GIORGIANNI, F.; BOLCATO, J.; CHINELLATO, A.; PIROLO, R.; DI GIORGIO, A.; MANNA, S.; IENTILE, V.; GINI, R.; SANTARPIA, M.C.; GENAZZANI, A.A.; UOMO, I.; PASTORELLO, M.; ADDARIO, S.W.P.; SCONDOTTO, S.; CANANZI, P.; CAS, R.; TRAVERSA, G.; ROSSI, M.; SOTTOSANTI, L.; CAPUTI, A.P.; TRIFIRO, G. How did the Introduction of Biosimilar Filgrastim Influence the Prescribing Pattern of Granulocyte Colony-Stimulating Factors? Results from a Multicentre, Population-Based Study, from Five Italian Centres in the Years 2009–2014. *BioDrugs*, v.30, p.295–306, 2016.

MCKINSEY. Insights into Pharmaceuticals and Medical Products – Biosimilars seven years on: where are we and what's next? By Karsten Dalgaard, Matthias Evers and Jorge Santos da Silva, 2013.

NAKAZAWA, T.; KAI, S.; KAWAI, M.; MAKI, E.; SAGAMI, F.; ONODERA, H.; INOUE, T.; Points to consider" regarding safety assessment of biotechnology-

derived pharmaceuticals in non-clinical studies (English translation). *The Journal of Toxicological Sciences*. v.29, p.497-504, 2010.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Anexo 1- Boas práticas da OMS para laboratórios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos. *Informes Técnicos*, No. 957, 2010.

PHAM, T.; PATIL, S.; FLEMING, S.; AVERY, S.; WALKER, P.; WEI, A.; CURTIS, D.; STUART, G.; KLARICA, D.; O'BRIEN, M.; MORRIS, K.; DAS, T.; BOLLARD, G.; MUIRHEAD, J.; COUTSOUVELS, J.; SPENCER, A. Comparison of biosimilar filgrastim with originator filgrastim for peripheral blood stem cell mobilization and engraftment in patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation. *Transplantation and cellular engineering*, v.55, p.2709-2713, 2015.

PORTUGUESE ASSOCIATION OF HOSPITAL PHARMACISTS. Position Paper from the Portuguese Association of Hospital Pharmacists for biosimilar therapeutic antibodies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2016.

ROGER, S.D.; MIKHAIL, A.; Biosimilars: opportunity or cause for concern? *The Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. v. 10, p.405-10, 2007.

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. *Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ROTTEMBOURG J; SCHELLEKENS H; Non Biologic Complex Drug Concept: Experiences with Iron Sucrose and Low Molecular Weight Heparin. *Journal of Blood and Lymph*, 2014.

SERABIAN, M.A.; PILARO, A.M.; Safety assessment of biotechnology-derived pharmaceuticals: ICH and beyond. *Toxicologic Pathology*. v.27, p.27-31, 1999.

SIDDHARTH, S.; NIGAM, U.; GANGWAR, P.; SOOD, R.; REVIEW ARTICLE AN OVERVIEW OF PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL PRODUCT QUALITY CONTROL. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. v.4, p. 167-168, 2014.

USP-NF. United States Pharmacopeia and National Formulary. 40ed. Estados Unidos da América.

VITOLO, M.; PESSOA JR., A.; DE SOUZA, G.M.; DE CARVALHO, J.C.M.; STEPHANO, M.A.; SATO, S.; Biotecnologia farmacêutica. 1ed. São Paulo: Blucher, 2015.420p.

WHO. World Health Organization. Annex 2 – Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. No. 822, 1992. Acesso em: 2016.

WHO. World Health Organization. Annex 3 – Good Manufacturing practices for biological products. Acesso em: 2016.

YOSHIKURA H. Analysis of HIV/AIDS epidemiology in Japan from 1985-2011- infection detection pattern for male homosexuals different from that for male heterosexuals but similar to that for females. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. v.68, p.98-105, 2015.