



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE  
JOAQUIM VENÂNCIO

Maria Victoria Fernandes Segal da Rocha

**BIOSIMILARES: desafios regulatórios**

Rio de Janeiro

2022

Maria Victoria Fernandes Segal da Rocha

BIOSSIMILLARES: desafios regulatórios

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador(a): Carolina Lessa Aquino

Coorientador(a): Fernando de Paiva Conte

Rio de Janeiro

2022

Maria Victoria Fernandes Segal da Rocha

BIOSSIMILARES: desafios regulatórios

Projeto de Monografia apresentado como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Aprovado em \_\_/\_\_/\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

[Nome do/a Professor/a Orientador/a]  
EPSJV/FIOCRUZ

---

[Nome do/a Professor/a Convidado/a]  
[Instituição do convidado]

---

[Nome do/a Professor/a Convidado/a]  
[Instituição do convidado]

Rio de Janeiro

2022



*Dedico esse trabalho aos meus avós Mara e Norberto, os dois são meus pilares e fonte de minha inspiração. Sem o amor e confiança que depositaram em mim, essa conquista não seria possível*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus avós, aos que dedico esse trabalho, Mara e Norberto sempre foram exemplos de amor, compaixão e perseverança, juntamente aos meus pais Hericka Rodrigues e Alexandre Segal, a quem também sou grata, estão comigo desde meu primeiro segundo de vida e vibraram em cada conquista da minha caminhada escolar.

Em seguida, aos meus orientadores, a quem dedico meu crescimento acadêmico nos últimos e complicadíssimos 11 meses. Prof<sup>a</sup> Carolina Aquino e Prof. Fernando Conte, agradeço a confiança depositada em mim ao me aceitar como orientanda, as horas dedicadas às reuniões, correções e principalmente por me guiarem e me acalmarem nos momentos em que encontrei desafios ao longo do caminho. Com eles aprendi além dos biofármacos e meus erros ortográficos, obrigada por serem exemplos de profissionais de saúde, exemplos os quais pretendo seguir. Espero ter conseguido deixar registrado aqui, tamanha gratidão que sinto por ter sido orientada pelos dois.

À Alicia Aguiar, minha amiga e que, ao longo do período escolar, se tornou uma irmã. Sou grata por ter tido uma pessoa tão amorosa e paciente ao meu lado durante esse árduo processo, que vibrou comigo minhas conquistas e me ofereceu ombro amigo nas dificuldades. Não consigo olhar para trás e imaginar como teria sido esses 4 anos sem ela ao meu lado.

Aos familiares como Célia Rodrigues e Felipe Fernandes, que sempre me apoiaram e proferiram palavras de força quando eu precisava, me auxiliaram no possível e impossível me impulsionando na realização deste trabalho. Em conjunto, a Hugo Leonardo, Manoella Lopes e Guilherme Ferreira, o amor deles foi essencial nessa caminhada.

À Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio que, desde os profissionais de limpeza, equipe do apoio escolar, os professores, coordenação e direção, me ensinou a importância de ser uma profissional humanizada, diariamente me mostrou as diversas realidades vividas por diferentes pessoas me fazendo compreender a importância de cuidar do próximo, além de todos os ensinamentos, me forneceu inúmeros momentos felizes ao lado de pessoas maravilhosas, em especial: Raiane Rodrigues, Lucas Lima, Cecília Bibiani, Rayssa Raposo e Gabriel Silva.

## RESUMO

Biofármacos são moléculas estruturalmente complexas oriundas de organismos vivos e que possuem atividade terapêutica. Já os biossimilares são versões quase idênticas desses biofármacos, cuja patente expirou, uma vez que é quase impossível a reprodução exata de qualquer medicamento biológico, devido a sua alta complexidade estrutural. Como são similares a um fármaco pré-existente, qualquer mudança em sua estrutura pode alterar o funcionamento do produto final. Assim, é necessária uma rígida regulamentação para garantir a segurança e eficácia destes medicamentos. Apesar disso, há uma grande diferença nos parâmetros regulatórios quando comparamos as exigências entre diferentes países. O presente trabalho visa, através de levantamento bibliográfico, evidenciar o potencial dos biossimilares e apontar os principais aspectos regulatórios, assim como a falta de parâmetros homogêneos entre as principais agências reguladoras de saúde no mundo em torno desses medicamentos.

**Palavras-Chaves:** Biofármacos, Biossimilares. Regulamentação dos Biossimilares. Desafios Regulatórios

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Exemplos de diferenças entre os farmoquímicos e biofármacos na complexidade estrutural.....	16
Figura 2.1	Tamanho projetado do mercado mundial de biofármacos de 2020 a 2030 (em bilhões de dólares) .....	19
Figura 2.2	Exemplos de possíveis respostas imunológicas nos medicamentos biológicos....	21
Figura 2.3	Fatores que podem auxiliar uma resposta imunológica ocasionada por um medicamento. ....	22

## LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
DCI	Denominação Comum Internacional
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drugs Administration
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PDP	Parceria de Desenvolvimento Produtivo
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>09</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>18</b>
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>24</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>34</b>

## INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos biológicos, ou biofármacos, caracterizou um grande avanço no tratamento de diversos agravos de saúde, tais como o câncer e a diabetes (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012). Esses medicamentos possuem uma alta complexidade química e estrutural e, por isso, são desenvolvidos utilizando células de organismos vivos. Dentre as linhagens celulares mais utilizadas, destaca-se o uso de células de mamífero, tais como as células CHO (*Chinese Hamster Ovary*) para a produção dessas proteínas terapêuticas (NETO; NUNES; VARGAS, 2019). Se levados em consideração os altos investimentos, desde as etapas iniciais de desenvolvimento, testes pré-clínicos/clínicos e a produção, o custo desses fármacos se torna alto, variando entre 1 e 2 bilhões de dólares (TIAGO, 2021). Com isso, o preço acaba sendo uma barreira de entrada para pequenas empresas e instituições públicas de saúde investirem, dificultando e limitando o acesso da população a esses medicamentos.

A queda do período de proteção patentária de alguns desses biofármacos permite que outras empresas comecem a desenvolver os mesmos biofármacos, agora chamados de biossimilares (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012). Os biossimilares são versões desses medicamentos biológicos já existentes no mercado, porém, devido à alta complexidade estrutural dessas moléculas, produzir uma cópia exata de um biofármaco é quase impossível. Por usarem um sistema biológico, baseado no funcionamento celular, quaisquer pequenas mudanças no processo de produção de biofármacos podem causar alterações estruturais que podem comprometer o tratamento e causar efeitos adversos nos pacientes (NETO; NUNES; VARGAS, 2019). Com o exposto acima, faz-se necessária uma farmacovigilância rígida onde é preciso avaliar principalmente o grau de similaridade que esse medicamento terá com o biofármaco de referência. Somado a isso, estudos de não-inferioridade se fazem necessários para garantir que, mesmo com as pequenas mudanças estruturais presentes nos biossimilares, os pacientes estarão seguros e a eficácia do medicamento estará

preservada.

A entrada de medicamentos biossimilares no mercado farmacêutico nacional traz como ponto positivo a competição entre as empresas farmacêuticas, o que pode levar à redução dos preços e a consolidação da tecnologia em território nacional, através da instalação de parques industriais com capacidade instalada para a produção desses medicamentos. Em contrapartida, a não regulamentação dos biossimilares também pode significar uma mudança na eficácia e segurança desses fármacos (NETO; NUNES; VARGAS, 2019).

Para evitar problemas dessa ordem, existem órgãos regulatórios responsáveis por fiscalizar e definir parâmetros ao redor do mundo, tais como o FDA (*Food and Drug Administration*), a EMA (*European Medicines Agency*) e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Até o presente momento, as diretrizes regulatórias entre agências ainda não são homogêneas, divergindo em alguns pontos, o que corresponde a um risco (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012). No Brasil, por exemplo, os medicamentos que são internacionalmente conhecidos como biossimilares, não possuem essa denominação, mas são aqueles que estão registrados com base na Resolução da Diretoria Colegiada nº 55/2010 (NETO; NUNES; VARGAS, 2019). A RDC delibera sobre os novos produtos biológicos (BRASIL, 2010) e os medicamentos registrados antes da resolução, que não cumprem com as novas diretrizes, continuam no mercado. Sem uma regulamentação homogênea, que avalie todas as variações que o medicamento pode conter, produtos com baixa eficácia podem ser aprovados para a entrada no mercado (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012).

Visto a grande importância que os biossimilares possuem na saúde pública em âmbito mundial, este estudo pretende analisar e discutir os desafios atuais em torno da regulamentação desses medicamentos, traçando um parâmetro comparativo entre as diretrizes da ANVISA, EMA, FDA e OMS (Organização Mundial de Saúde), para demonstrar que, mesmo a OMS definindo diretrizes que poderiam atuar como referência para as agências reguladoras de saúde, tornando a regulamentação dos

biossimilares mais homogêneas, agências de alguns países não convergem com a OMS nem mesmo em seus princípios-chave.

## **OBJETIVOS**

O objetivo geral deste estudo é realizar uma revisão sobre os medicamentos biossimilares e dar ênfase à heterogeneidade dos países na regulamentação em torno desses medicamentos. Os objetivos específicos são:

- 1) Descrever o que são os biofármacos, sua complexidade e os desafios econômicos;
- 2) Detalhar o que são os biossimilares, suas vantagens e seus riscos;
- 3) Revisar as recomendações regulatórias em torno dos biossimilares, levando em consideração os principais órgãos regulatórios a nível mundial e nacional

## **METODOLOGIA**

A monografia está baseada na abordagem qualitativa.

Foi utilizada como estratégia de pesquisa a revisão da literatura por meio da busca de artigos científicos, livros, revistas e jornais publicados nos últimos 10 anos, na base Scielo e Google Acadêmico, tendo como referência os descritores: Biofármacos, Biossimilares. Regulamentação dos Biossimilares, Desafios Regulatórios.

## Capítulo 1- BIOFÁRMACOS

Os medicamentos são produtos farmacêuticos cujo objetivo é “diagnosticar, prevenir, curar doenças ou aliviar sintomas” (ANVISA 2020). São substâncias produzidas em laboratório, seja uma farmácia de manipulação ou uma indústria farmacêutica, que passaram por todas as exigências regulatórias definidas legalmente. A substância ativa que possui ação terapêutica em um medicamento é denominada de fármaco (ANVISA, 2020). Os fármacos podem ter origem química ou biológica, mas tradicionalmente são derivados de síntese química e denominados farmoquímicos (WALSH, 2007).

Os medicamentos sintéticos, também conhecidos como farmoquímicos, são moléculas pequenas, possuindo estruturas químicas bem definidas, o que torna mais simples a sua caracterização (FDA, 2019). Um dos primeiros fármacos industrializados a ser produzido foi um analgésico conhecido como aspirina (MELO, 2017), mas também é possível citar outras classes de medicamentos sintéticos, como os antidepressivos e antibióticos (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

Desde a industrialização dos primeiros medicamentos como a aspirina (MELO, 2017), a indústria farmacêutica vem acompanhando os avanços tecnológicos e realizando grandes descobertas (WALSH,2007). Esses avanços levaram ao desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante o qual permitiu introduzir uma parte do gene de interesse em uma célula hospedeira para a produção de proteínas terapêuticas de escolha (REIS *et.al*, 2009). Através dessa tecnologia foi originada, em 1982, a insulina recombinante, antes produzida com pâncreas triturados de porcos, por meio da inserção de DNA humano em células de bactérias *Escherichia coli.*, foi o primeiro medicamento com origem biológica aprovado para uso humano (FERRO, 2010).

Esses fármacos que possuem origem biológica são denominados de biofármacos ou medicamentos biológicos. Esses medicamentos são produzidos a partir de sistemas vivos e sua origem biológica pode ser de: a. fluidos biológicos; b. tecidos de origem animal; c. microrganismos vivos, atenuados ou mortos; ou d. por procedimentos biotecnológicos

envolvendo tecnologia do DNA recombinante (ANVISA, 2020). Para fins regulatórios, a ANVISA, através da Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº55/2010, que “Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências”, subdivide os biofármacos em:

- Vacinas: produtos biológicos que possuem uma ou mais substâncias antigênicas e quando inoculadas, tem a capacidade de proteger, reduzir ou combater a doença causada pelo agente que deu origem ao antígeno;
- Soros hiperimunes: produtos biológicos feitos a partir de imunoglobulinas heterólogas e purificadas, possuindo origem em plasma de animais hiperimunizados com substâncias tóxicas originadas de animais, microrganismos ou vírus e que são capazes de neutralizar seus antígenos
- Hemoderivados: produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade;
- Biomedicamentos: medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos, de tecidos de origem animal ou por procedimentos biotecnológicos;
- Anticorpos monoclonais: imunoglobulinas originadas de um clone de linfócito B em que a clonagem e propagação é realizada em linhagens de células contínuas;
- Medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos.

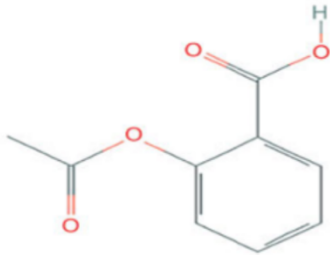
Os anticorpos monoclonais representam a categoria de biofármacos que mais cresce no mercado, eles são capazes de se ligarem diretamente ao epítopo (região do antígeno reconhecida pelos anticorpos) do antígeno alvo (aquilo que o organismo reconhece como estranho), tornando possível o desenvolvimento de novas terapias, além de uma maior eficácia atrelada à redução dos efeitos adversos ao corpo humano (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018).

Os biofármacos, especialmente a classe de biomedicamentos obtidos por processos biotecnológicos, revolucionaram o mercado farmacêutico, principalmente no que diz respeito ao tratamento de doenças crônicas para as quais não havia tratamento ou cuja terapia com medicamentos sintéticos tradicionais não apresentava respostas satisfatórias (NETO; NUNES; VARGAS, 2019). Hoje em dia, já existem diversos medicamentos biológicos para o tratamento

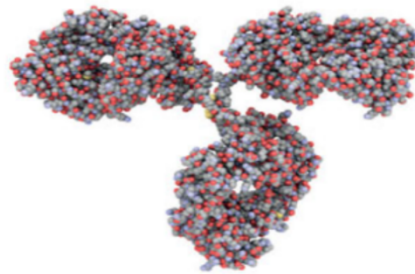
de diferentes doenças crônicas, dentre elas: doenças oncológicas (ex. Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama), doenças autoimunes e inflamatórias (ex. Adalimumabe para tratamento da doença de Crohn e Etanercepte para artrite reumatóide) e doenças hematológicas (ex. Zonovate para tratamento da hemofilia) (NARDI *et al*, 2013).

Ao contrário dos farmoquímicos, que apresentam estruturas simples, de baixo peso molecular, facilmente caracterizadas por métodos analíticos convencionais, os biofármacos são produzidos por organismos vivos, sendo moléculas maiores, mais sensíveis e instáveis, e de alta complexidade e difícil caracterização (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018). A complexidade estrutural que os biofármacos apresentam, mostrada ilustrativamente na Figura 1.1., é um dos muitos desafios encontrados no desenvolvimento e produção desses medicamentos.

A- Daltons de uma Aspirina (farmoquímico) em comparação a de um Anticorpo Monoclonal (biofármaco).



**Aspirina**  
180 daltons



**Anticorpo Monoclonal**  
150.000 daltons

B- Comparação da Aspirina (farmoquímico) e da Somatropina e Herceptin (biofármacos) em relação a objetos.

Tamanho de 3 moléculas bem conhecidas:

**Aspirina, 21 átomos**



Objetos comparáveis



→ Custo relativo de desenvolvimento e complexidade

Figura 1. - Exemplos de diferenças entre os farmoquímicos e biofármacos na complexidade estrutural. <sup>1</sup>3,000lb equivale a 1,36t <sup>2</sup>30,000lb equivale a 13,6t.

Fonte: MCKINSEY & COMPANY, 2014; GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE JOURNAL, 2020.

A produção de um medicamento biológico visa a obtenção de moléculas com milhares de átomos a mais que as estruturas que a indústria farmacêutica tradicionalmente produz. Enquanto a infraestrutura para a síntese química pode custar de US\$30 milhões a US\$100 milhões, as instalações necessárias para obter medicamentos a partir de células vivas geneticamente modificadas e sem causar alterações a sensível estrutura molecular durante o processo, pode variar de US\$200 a 500 milhões. Além de necessitar de equipamentos de alto custo, essas instalações têm um alto preço para operação além de requerer equipes especializadas para operá-los, os processos são demorados e com insumos caros se comparado aos farmoquímicos (OTTO, SANTAGOSTINO, SCHRADER, 2014)

Ainda que o desenvolvimento possa levar de 10 a 15 anos e consumir de US\$ 1 a 2 bilhões (TIAGO, 2021), o mercado dos biofármacos é capaz de gerar lucros significativos para as empresas que o desenvolvem, já que esses medicamentos possibilitam tratamentos de doenças autoimunes crônicas que, com outras terapias, não eram eficazes e, portanto, geram uma alta demanda e uma alta recorrência de uso (OTTO, SANTAGOSTINO, SCHRADER, 2014). Em contrapartida, o alto custo é um obstáculo enfrentado pelos sistemas públicos de saúde. No Brasil, o Ministério da Saúde já chegou a desembolsar R\$3 bilhões com biofármacos, valor que representa 60% de sua verba, para preencher apenas 10% da quantidade de medicamentos adquiridos para o SUS (VERAS, 2017).

O ótimo desempenho que os biofármacos demonstram na saúde, somado ao alto preço e a sobrecarga que geram no orçamento dos sistemas de saúde, resultam na extrema necessidade em obter alternativas para atender a demanda desses fármacos (OTTO, SANTAGOSTINO, SCHRADER, 2014).

## Capítulo 2 - BIOSSIMILARES

Desde o século XIX, as empresas que desenvolvem um produto que “atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial” (HENRIQUES; ROCHA, 2016), recebem pelo estado um título de propriedade sobre sua descoberta denominado patente. Este título, no mercado farmacêutico, estimula as companhias a desenvolver medicamentos inovadores, uma vez que o titular da patente obtém pelo menos 20 anos de domínio acerca de sua invenção, possuindo o poder de determinar o valor do produto, o local de produção e como será comercializado (HENRIQUES; ROCHA, 2016).

Após o fim da proteção patentária do medicamento inovador, que pode ser um farmoquímico ou um biológico, outras empresas podem fazer “cópias” destes medicamentos. No caso de farmoquímicos as cópias são chamadas de genéricos, no caso de biológicos são chamados de biossimilares. Para aprovação e comercialização destas “cópias” de medicamentos farmoquímicos são necessários estudos de equivalência farmacêutica, ou seja, possuir a mesma formulação, via de administração e quantidade de substância ativa e apresentar resultados equivalentes nos estudos de biodisponibilidade, em que é analisada a correspondência farmacêutica entre fármacos com a mesma formulação (ARAÚJO; ALBUQUERQUE; KATO; et al, 2010). Devido à simplicidade química dos genéricos, os ensaios de caracterização não são tão complexos (EMA, 2019), permitindo assim que outras empresas desenvolvam cópias do fármaco inovador, o que possibilita tratamentos com um custo inferior ainda assegurando eficácia e segurança (ARAÚJO; ALBUQUERQUE; KATO; et al, 2010).

No caso dos biofármacos, devido à grande complexidade estrutural das moléculas envolvidas e à suscetibilidade à alterações decorrentes do método de produção (que ocorre através do cultivo de células em grandes biorreatores), garantir a reprodução 100% exata do medicamento biológico de referência é uma tarefa que se torna difícil (NETO; NUNES; VARGAS, 2019). Porém, com o registro do primeiro biofármaco tendo ocorrido em 1982 e o fim dos períodos de proteção patentária, ocorreu um grande impulso no mercado farmacêutico de biossimilares (TIAGO, 2021).

Os biossimilares são versões (ou cópias) dos produtos biológicos originadores, que são produzidos com o objetivo de oferecer os mesmos resultados, mesmo não apresentando estrutura molecular idêntica. Com a expansão do mercado de biofármacos, que tem previsão para um significativo aumento como visualizado na Figura 2.1, o Brasil vem investindo em PDPs (Parceria de Desenvolvimento Produtivo). A partir disso, é possível uma produção nacional que, somada com a concorrência que os biossimilares trazem no mercado farmacêutico, auxiliam os sistemas de saúde que vinham lutando contra o desequilíbrio econômico que os biofármacos causam em consequência do alto custo. Sendo assim, os biossimilares são uma promessa para maior acesso da população aos medicamentos biológicos (TIAGO, 2021). Um exemplo disso é que desde 2014, quando houve um aumento da participação de biossimilares na lista estratégica de medicamentos do SUS, sua participação foi mais de 50% em relação aos medicamentos sintéticos (PRIVATO, MARTINEZ, SCHIMIDT, 2020).

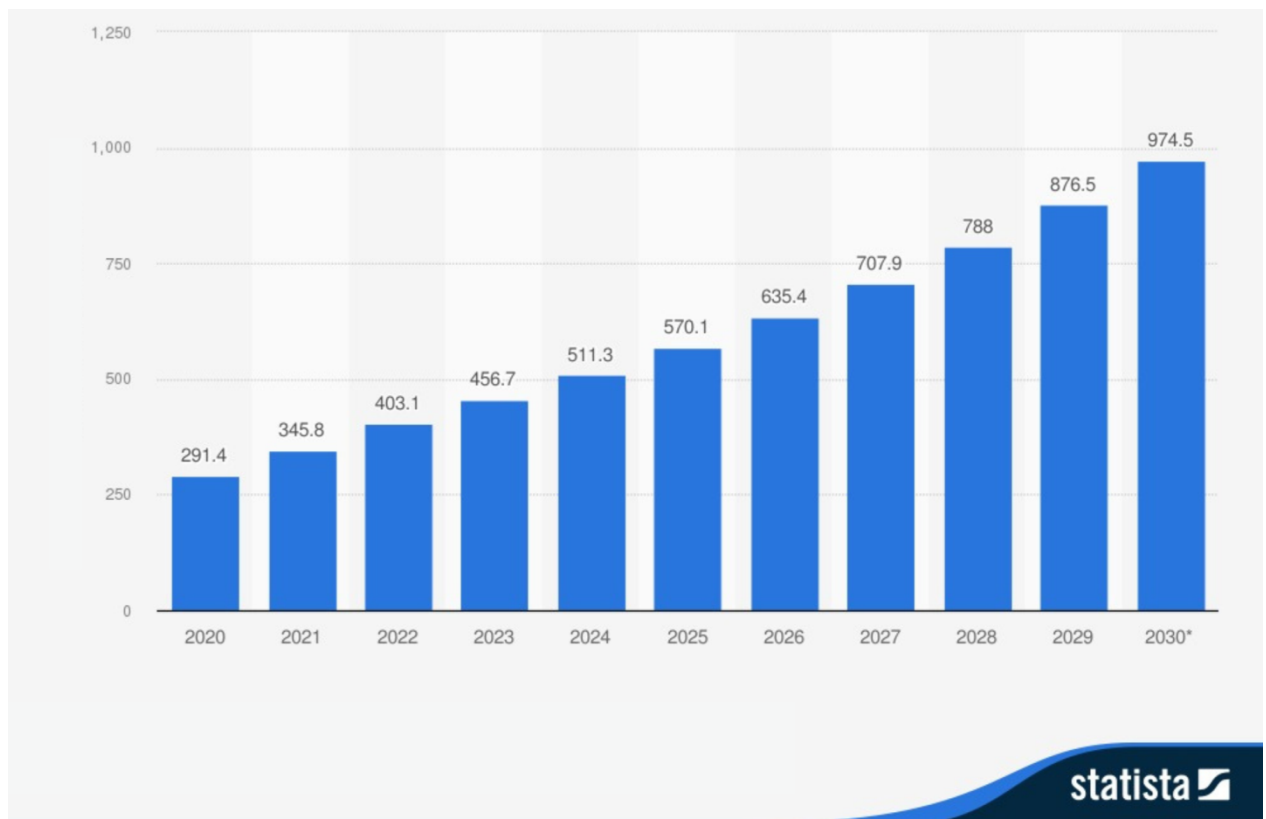


Figura 2.- Tamanho projetado do mercado mundial de biofármacos de 2020 a 2030 (em bilhões de dólares). Fonte: Adaptado de STATISTA, 2022

Por não serem cópias exatas, embora altamente similares, são necessários, para registro, estudos diferentes daqueles para a aprovação dos genéricos. É necessário demonstrar uma alta similaridade entre os fármacos, já que qualquer alteração no processo de produção pode significar uma alteração na eficácia e funcionamento do biossimilar. Por isso, uma regulamentação rígida em torno desses medicamentos é primordial para que não haja riscos de tratamentos entrando no mercado sem eficácia, ou até mesmo que coloquem a vida do paciente em risco (SOBRAFO, 2021).

Em consequência dessas singularidades que os biossimilares apresentam, as agências reguladoras encontram empecilhos para determinar e entrar em consenso sobre as normas em torno desses medicamentos. Questões como imunogenicidade, intercambialidade, extrapolação de indicações, nomenclatura e demonstração de similaridade precisam ser tratadas com rigidez na regulamentação e em suas recomendações para que a segurança desses medicamentos seja garantida.

## 2.1 IMUNOGENICIDADE

Os biofármacos, por serem proteínas e possuírem tamanho e complexidade molecular altos, são mais suscetíveis ao reconhecimento do organismo como corpo estranho e assim desencadear uma resposta imunológica. O potencial que o medicamento tem para causar essa reação é denominado imunogenicidade (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012).

Na maioria dos casos essa reação é leve, mas dependendo do grau de imunogenicidade, a reação pode causar alterações onde a eficácia do medicamento pode ser comprometida como redução ou modificação do efeito, reação-cruzada (reação do sistema imunológico a componentes semelhantes), farmacocinética alterada (alteração no percurso do medicamento no organismo) (BIOSSIMILARES BRASIL, 2022), rapidez na eliminação do medicamento no organismo e/ou perda da atividade biológica (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012). Podem ocorrer alterações que comprometam a segurança do paciente como alergias, anafilaxia, reações de

hipersensibilidade (reação imune demasiada) e reações infusionais (resposta adversa que pode ocorrer no momento de infusão do fármaco) (BIOSSIMILARES BRASIL, 2022), como visto na Figura 2.2.



Figura 2.2 - Exemplos de possíveis respostas imunológicas nos medicamentos biológicos.

Fonte: Adaptado de BIOSSIMILARES BRASIL, 2022

Alguns fatores podem impulsionar a imunogenicidade, tanto relacionados ao produto como a formulação, variações na sequência nucleotídica, contaminantes, impurezas, atividade biológica e modificações do produto, quanto ao tratamento como a via de aplicação, dose aplicada, perfil do paciente, origem do agravo a ser tratado, medicações concomitantes e a duração do tratamento (BIOSSIMILARES BRASIL, 2022).

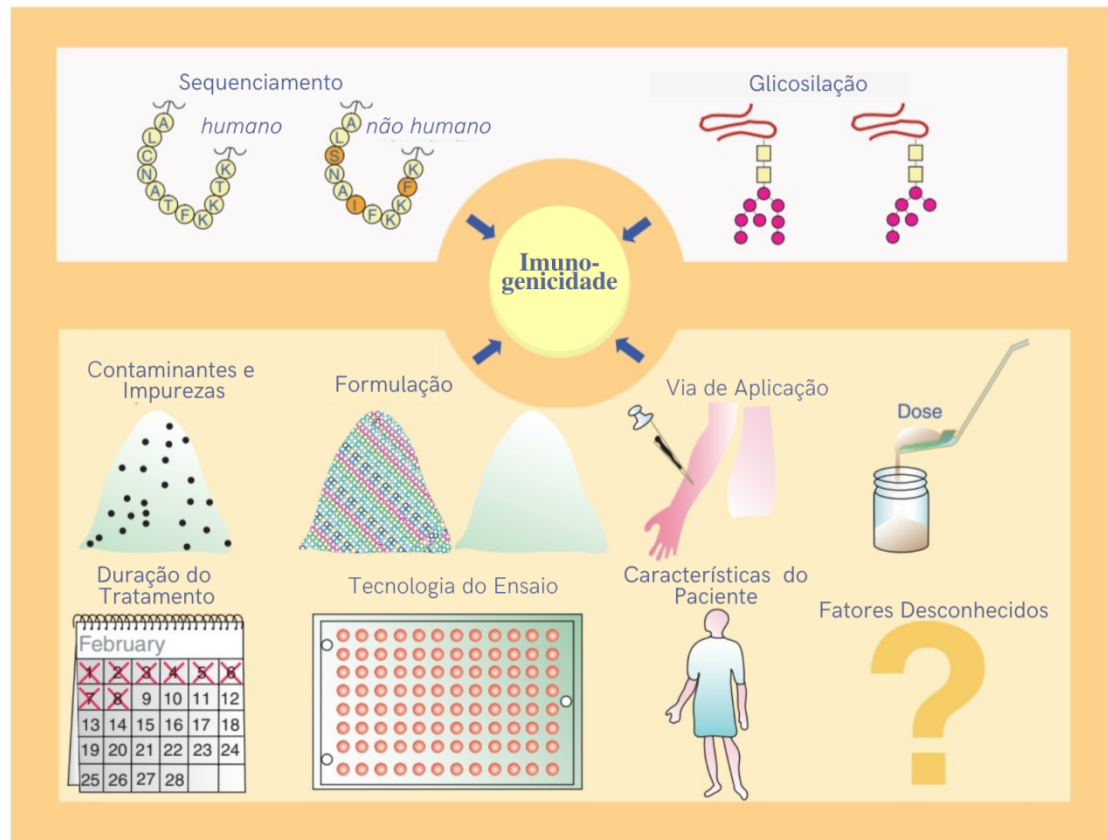


Figura 2.3 - Fatores que podem auxiliar uma resposta imunológica ocasionada por um medicamento. Fonte: Adaptado de INFORMA HEALTHCARE USA, INC., 2008

São muitas as condições que podem influenciar a imunogenicidade de um medicamento, tornando esta uma questão complexa. Testes pré-clínicos não são capazes de prever essa capacidade de gerar resposta imune, de modo que, muitas vezes, a imunogenicidade de um biofármaco só é identificada anos após a entrada no mercado, o que reforça a importância de estudos clínicos rigorosos para minimizar diferenças significativas entre o medicamento de referência e o similar (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012).

## 2.2 INTERCAMBIALIDADE

Como um medicamento biossimilar, se espera que a troca entre o medicamento de referência e o similar seja possível. Quando um medicamento é considerado intercambiável é esperado que haja o mesmo efeito terapêutico e não ocorram alterações no tratamento se houver alternância entre os fármacos (BIOSSIMILARES BRASIL, 2022). Os biossimilares serem

considerados intercambiáveis com o medicamento originador é essencial para que ocorra mais indicações médicas, gerando mais investimento na área e proporcionando a queda nos custos dos tratamentos (TIAGO, 2021).

### 2.3 EXTRAPOLAÇÃO DE INDICAÇÕES

Para que um biossimilar seja aprovado é preciso submetê-lo a estudos clínicos para indicações terapêuticas específicas. A extrapolação de indicação é quando o uso do medicamento similar se estende para todos os tratamentos que são previstos na bula do medicamento de referência sem antes haver estudos adicionais.

Em termos regulatórios, a discussão gira em torno da necessidade de estudos adicionais uma vez que o medicamento já demonstrou ter o mesmo perfil de segurança e eficácia do originador na indicação principal (NETO; NUNES; VARGAS, 2019).

### 2.4 NOMENCLATURA

Uma vez que não são os mesmos medicamentos, o biofármaco de referência e o similar não devem conter a mesma nomenclatura ou rótulo. É importante que haja, na nomenclatura do biossimilar, características estabelecidas que o diferenciem do fármaco originador (BIOSSIMILARES BRASIL, 2022). Além de ser uma prevenção à saúde do paciente, para que não haja troca acidental nos medicamentos, facilita a farmacovigilância em torno dos diferentes fármacos (NETO; NUNES; VARGAS, 2019).

### 2.5 DEMONSTRAÇÃO DE SIMILARIDADE

A demonstração de similaridade ou biossimilaridade é definida por estudos comparativos entre o biossimilar e o medicamento de referência (BIOSSIMILARES BRASIL, 2022). Esses estudos dependem de fatores como finalidade dos medicamentos, tamanho da proteína, glicosilação e seu mecanismo de ação. (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012).

Os estudos comparativos são primordiais pois para serem considerados biossimilares, os fármacos devem passar pelos ensaios de comparabilidade (TIAGO, 2021).

### **Capítulo 3 - REGULAMENTAÇÃO EM TORNO DOS BIOSSIMILARES**

Para garantir desde a segurança e qualidade até a monitoração de preços e patentes de todo o ciclo de vida de um medicamento, os órgãos reguladores de saúde elaboram regulamentações e recomendações que devem ser seguidas pelo produtor, os quais precisam produzir informações precisas sobre todas as fases, desde pesquisa e desenvolvimento ao armazenamento e comercialização do produto. Se o medicamento estiver dentro das regulamentações, essas agências aprovam e, assim, os medicamentos podem ser produzidos e comercializados (PINHEIRO; RIBEIRO, 2018).

Como cada país é supremo para definir suas regulamentações e possui seus próprios órgãos reguladores, comumente as diretrizes necessárias para o registro do medicamento diferem entre os países. Essa divergência gera um obstáculo no registro e essa dificuldade, por sua vez, pode levar a não comercialização de um mesmo fármaco em diferentes países, podendo ocasionar uma alta nos preços desses medicamentos (PINHEIRO;RIBEIRO,2018).

Essa heterogeneidade entre as diretrizes das agências reguladoras se torna ainda mais evidente no caso dos biossimilares. Apesar de haver consenso sobre alguns pontos, como por exemplo a necessidade de cada produto ser regulamentado de forma diferente e a importância de testes de comparabilidade acompanhando cada passo do desenvolvimento, as divergências mostram que ainda não há clareza na regulamentação e, sem um marco legal nas diretrizes em torno desses medicamentos, produtos sem suficiente comprovação de qualidade, segurança e eficácia podem entrar no mercado para comercialização (PERES;PADILHA;QUENTAL, 2012).

Uma das divergências que deixa evidente essa falta de consenso, considerando as recomendações da OMS e as regulamentações da EMA , FDA e ANVISA, é o termo utilizado para designar “biossimilar” como é possível visualizar na Tabela 3.1.

Tabela 3.1. Divergência no termo “biossimilar”

<b>ÓRGÃO</b>	<b>TERMO</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>
OMS	Produto Bioterapêutico Similar	Medicamento similar em qualidade, segurança e eficácia a um produto biológico referência já registrado.
EMA	Biossimilar	“Medicamento biológico que é desenvolvido para ser similar a um medicamento biológico já existente (referência)”
FDA	Biossimilar	“Produto altamente similar a um produto referência sem diferenças clinicamente significativas em relação a segurança, pureza e bioatividade”
ANVISA	Produto Biológico (registrado pela via de desenvolvimento por comparabilidade)	“Medicamento biológico que contém substância ativa altamente similar à de um medicamento biológico inovador, já registrado pela Anvisa (produto biológico comparador ou de referência), cuja similaridade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia foi estabelecida com base em uma extensa avaliação de comparabilidade”

Adaptado de: SOBRAFO, 2021

### 3.1 OS BIOSSIMILARES PARA A OMS

A OMS é uma instituição que faz parte da Organização das Nações Unidas (ONU) e tem como objetivo promover internacionalmente realizações na área da saúde. Uma de suas responsabilidades é realizar estudos para aconselhar os países através de seus resultados e elaborar guias ou normas, auxiliando nas adoções de medidas sobre as demandas na área.

Com isso, a OMS elaborou um documento, que é atualizado continuamente desde 2010 de acordo com os avanços de conhecimento e experiência em torno dos biossimilares, para facilitar

o desenvolvimento de e acesso a esses medicamentos, garantindo segurança, qualidade e eficácia (OMS, 2010).

Os princípios-chave da OMS em torno dos biossimilares são (BIOSSIMILARES BRASIL, 2019):

- Comparabilidade é a única forma de definir a biossimilaridade e sem os estudos o medicamento não pode ser qualificado como biossimilar;
- Os medicamentos têm alta similaridade em parâmetros pré-clínicos e clínicos;
- Se as divergências encontradas forem relevantes em qualquer etapa, poderá ocorrer o registro do medicamento, mas não sendo denominado como biossimilar;
- Biossimilares não são iguais aos genéricos;
- Os biossimilares precisam de rígida supervisão para gerenciamento dos riscos.

Para o órgão, o processo de desenvolvimento deve ocorrer de forma gradual, iniciando na caracterização e avaliação de qualidade do produto e então os estudos clínicos e não clínicos. Para se definir a quantidade e natureza dos dados clínicos e não clínicos exigidos, cada biossimilar deve ser analisado individualmente. Caso já tenha sido comprovada biossimilaridade, os ensaios podem ser reduzidos (OMS, 2010). Se a semelhança entre o medicamento de referência e o biossimilar for comprovada, pode ocorrer extrapolação clínica sem ensaios clínicos direcionados (OMS, 2010).

Todas as etapas devem ser realizadas comparando o similar à referência e, quando há divergências, as razões devem ser averiguadas (OMS,2010).

### 3.2 REGULAMENTAÇÃO DOS BIOSSIMILARES NA EMA E FDA

A EMA é um órgão referência em regulamentação de biossimilares, sendo uma das pioneiras com o primeiro similar aprovado em 2006. A agência atende a toda a União Europeia e, embora cada estado-membro possua um órgão regulador próprio, para registrar um medicamento nesses países ele precisa estar nas normas e ser aprovado pela EMA (EMA, 2019).

Em contrapartida, o FDA aprovou o primeiro biossimilar em 2015 e, até 2021, foram 33 medicamentos similares registrados (FDA,2022).

Apesar de haver um guia da OMS para auxiliar na regulamentação dos biossimilares, as duas agências que são referência no assunto ainda divergem em alguns pontos.

### 3.2.1 Requisitos Iniciais

Na agência europeia, para qualquer fármaco biológico novo ser aprovado pelo órgão regulador, o fabricante precisa mostrar uma análise de segurança e eficácia tendo como base principal ensaios em humanos juntamente com informações sólidas de qualidade do medicamento, além de dados não clínicos que demonstrem o equilíbrio entre benefício e risco do medicamento (EMA, 2019). Um equilíbrio positivo no caso dos bioequivalentes, para a EMA, seria a demonstração de bioequivalência. Em outras palavras, demonstrando alta semelhança com o medicamento de referência, a agência confia na eficácia e segurança do medicamento similar considerando a experiência obtida com o medicamento de referência (EMA, 2019).

Assim como a EMA, todos os produtos biológicos para serem aprovados para registro pelo FDA passam por uma rigorosa avaliação para garantir segurança de eficácia e qualidade do medicamento. Ao desenvolver um bioequivalente, o medicamento de referência que será utilizado pelo fabricante precisa ter sido aprovado pelo FDA por uma via independente em que são incluídos ensaios clínicos para a doença para a qual o medicamento será indicado. Os testes exigidos para que o medicamento seja registrado como bioequivalente são realizados e examinados de forma gradativa e sempre em comparação ao produto de referência (FDA, 2017). Além de serem realizados estudos analíticos, estudos animais, farmacologia clínica e em alguns casos, estudos adicionais, o FDA avalia rigorosamente a estratégia de controle do padrão do bioequivalente e de variações que podem ocorrer no processo de produção (FDA, 2017)

### 3.2.2. Estudos Exigidos

Para aprovação do bioequivalente pela EMA, são necessários três estudos de comparabilidade. O primeiro deles é de qualidade, em que são comparadas a estrutura e função biológica da proteína por meio de estudos *in vitro*. O segundo compreende os estudos não clínicos nos quais a farmacodinâmica é avaliada *in vitro*. Só são necessários testes *in vivo* quando o modelo *in vitro* for inadequado. Estudos toxicológicos também não são obrigatórios em todos os casos, apenas quando o bioequivalente é produzido em um tipo diferente de organismo ou se novos recipientes são utilizados na formulação. Por fim, os estudos clínicos em humanos têm por objetivo confirmar a bioequivalência, retirando qualquer questão que possa ter permanecido nos estudos anteriores. O propósito dos ensaios clínicos não é prever a segurança e eficácia, pois a

agência entende que se os outros testes foram bem-sucedidos, o similar tem a mesma segurança que o medicamento referência, o qual já passou por testes para esta finalidade. (EMA, 2019).

Pelo FDA, todos os estudos são feitos realizando o exercício de comparabilidade. O primeiro teste é uma caracterização analítica minuciosa para avaliar propriedades estruturais e funcionais. Os resultados devem evidenciar alto grau de similaridade, em que são aceitas pequenas alterações desde que as mesmas não interfiram na atividade biológica do medicamento. Após, são realizados os estudos em animais, que devem incluir avaliação de toxicidade, e então os estudos clínicos, que são direcionados à doença-alvo e avaliam farmacocinética, imunogenicidade e, se necessário, farmacodinâmica e outros estudos comparativos adicionais (FDA, 2017).

### 3.2.3. Extrapolação de indicações

Para EMA, se o bioequivalente é comprovadamente semelhante à referência, os dados podem ser extrapolados com menos ou nenhum ensaio clínico. No entanto, fazem-se necessários novos estudos para extrapolação quando, o mecanismo de ação do medicamento envolve múltiplos locais de ligação ou receptores (EMA, 2019).

Para que haja extrapolação clínica para a agência estadunidense, o fabricante não precisará de testes adicionais, mas deverá apresentar uma justificativa científica. Considerando os fatores individuais de cada indicação, são pedidos todos os dados e informações fornecidos no pedido de registro do medicamento, além do bioequivalente já ser reconhecido pela agência como eficaz para os agravos que o medicamento de referência é indicado no seu registro (FDA, 2017).

O órgão regulador americano acredita na via de aprovação abreviada, na qual o fabricante, demonstrando que o produto é similar ao de referência, pode cortar alguns testes, como os de extrapolação clínica, uma vez que “é cientificamente justificado confiar em certos conhecimentos científicos existentes sobre a segurança e eficácia do produto de referência para apoiar a aprovação” (FDA, 2017). Com isso, o fabricante tem menos custos no desenvolvimento, impulsionando outras empresas a investirem nesses fármacos, reduzindo o tempo de produção e levando à população mais rapidamente produtos com um custo menor (FDA, 2017).

### 3.2.4 Nomenclatura

As normas da nomenclatura para a EMA garantem a rastreabilidade do medicamento similar. A empresa fabricante deverá criar um nome fantasia (que receberá a patente identificando-o como propriedade da empresa) e após deve conter a Denominação Comum Internacional (DCI) (EMA, 2019), que é a designação do princípio ativo conforme a OMS, facilitando a identificação global do fármaco (ANVISA, 2020).

Com finalidade de facilitar a farmacovigilância e evitar trocas entre produtos com a mesma substância, mas de fabricantes diferentes, a nomenclatura do medicamento conforme a FDA deverá ser a DCI (Denominação Comum Comercial) acompanhada de quatro letras minúsculas (SOBRAFO, 2018) como é possível visualizar na Tabela 3.1.

**Tabela 3.1.** Biossimilares aprovados pela FDA em 2021.

<b>Produto de Referência</b>	<b>Produto Biossimilar</b>
Lantus (Insulina glargina)	Semglee (Insulina glargina-yfgn), Rezvoglar (insulina glargina-aglr)
Lucentis (ranibizumabe)	Byooviz (ranibizumabe-nuna)
Humira (adalimumabe)	Yusimry (adalimumabe-aqvh)

Fonte: FDA (2022)

### 3.3.5 Intercambialidade

De acordo com a EMA, a intercambialidade dos biossimilares pode ocorrer na forma de troca ou substituição. A troca é decidida pelo prescritor, enquanto a substituição pode ocorrer nas farmácias sem a necessidade do prescritor. A definição de como ocorrerá a intercambialidade do biossimilar não fica a cargo da EMA, mas sim aos estados-membros da União Europeia (EMA, 2019).

Já para a FDA, a intercambialidade do biossimilar deverá ser definida por um pedido à parte de aprovação do medicamento. Além dos dados necessários para a licença, será preciso comprovar que o medicamento proposto a intercambiável tem o mesmo resultado clínico que a referência para qualquer paciente e demonstrar que a troca entre os medicamentos não alterará a eficácia nem os riscos ao paciente. Se o produto for considerado intercambiável, ele poderá ser

substituído pelo paciente diretamente, ou seja, sem necessidade de indicação médica ou farmacêutica (ANVISA, 2017).

### 3.3. REGULAMENTAÇÃO DA ANVISA

No Brasil, o órgão responsável pela regulamentação dos medicamentos biológicos é a ANVISA, cujas normas têm como parâmetro as recomendações da OMS, EMA, FDA e a agência reguladora do Canadá (Health Canada).

Para um biossimilar ser aprovado no Brasil, ele precisa ser desenvolvido pela via de comparabilidade prevista na RDC 55/2010. A empresa que tem como objetivo o registro do medicamento deverá apresentar um dossiê acompanhado de um fluxograma com as técnicas analíticas utilizadas na detecção de diferenças potenciais entre o produto biossimilar e o comparador (medicamento de referência), além dos atributos de qualidade determinados por caracterização biológica e físico-química, sempre comprovando que o mesmo medicamento comparador foi utilizado ao longo do estudo. Os estudos de comparabilidade devem ser sempre relatados e provando que os métodos utilizados são suficientes para detectar possíveis diferenças ou impurezas. As divergências, se encontradas, devem ser sempre justificadas para demonstrar que não causam impactos sobre a qualidade do produto (ANVISA,2010).

Os estudos clínicos e não-clínicos também devem ser comparativos. Os estudos não-clínicos *in vivo* devem apresentar dados de farmacodinâmica que são relevantes para as indicações do produto e estudos de toxicidade. Nos ensaios clínicos, são necessários estudos de farmacocinética, farmacodinâmica e de segurança e eficácia clínica (ANVISA,2010).

Se os estudos de comparabilidade desenhados pela empresa não forem considerados suficientes pela ANVISA, o fabricante poderá tentar o registro pela via individual, mas não será denominado biossimilar (ANVISA,2010).

A agência acredita que se o produto foi considerado um biossimilar e os testes clínicos são suficientes para demonstrar quaisquer possíveis alterações, ele pode ser extrapolado clinicamente para indicações que o medicamento de referência já foi aprovado (ANVISA, 2010).

Em relação à nomenclatura, a ANVISA tem o mesmo posicionamento que a EMA, apesar de não apresentar uma regulamentação definida, orienta que o medicamento tenha a mesma DCI para impulsionar a intercambialidade (PRIVATO, MARTINEZ, SCHIMIDT, 2020)

Para a ANVISA a intercambialidade está para uma prática clínica, então não prevê regulamentação em torno do assunto. Suas recomendações são que a troca entre o biossimilar e o medicamento de referência sejam realizadas pelo médico que conhece o caso clínico do paciente (ANVISA, 2018).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Se consideradas a inovação que os biofármacos trouxeram e a potencial queda de custo que os biossimilares podem gerar, é de extrema relevância que todos os parâmetros regulatórios sejam discutidos e definidos com certa prioridade pelas agências de saúde.

Apesar da chegada dos biossimilares ter trazido novos tópicos de discussão em torno dos biológicos, tais como: testes de comparabilidade, intercambialidade, extrapolação clínica e a importância de uma nomenclatura específica, é esperado que os órgãos reguladores entrem em consenso considerando que a OMS já possui um guia que é atualizado juntamente com os avanços dessa classe de medicamentos.

Ainda que haja uma convergência no tópico principal, a comparabilidade, para que os médicos se sintam seguros em prescrever um medicamento biossimilar e o paciente, em se tratar com um biossimilar, é necessário que haja parâmetros bem estabelecidos. A ANVISA, por exemplo, ainda não prevê regulamentação para nomenclatura, questão de extrema relevância para a farmacovigilância, e não se manifesta em relação à intercambialidade.

Além disso, no cenário nacional, as empresas que tinham o intuito de desenvolver similares e registraram esse medicamento antes da RDC nº55/2010, não o fizeram por uma via de comparabilidade, mas podem continuar comercializando esses fármacos. Como a ANVISA não prevê regulamentação em torno da intercambialidade, há o risco desses medicamentos registrados sem o exercício de comparabilidade serem prescritos como um biossimilar. Outro agravante da situação exposta é que esses produtos não são incluídos na nota em que a agência brasileira declara a presença do Parecer Público de Aprovação do Medicamento na bula para que facilite a decisão dos médicos sobre a possibilidade de substituição entre os medicamentos e orienta que essa troca não ocorra múltiplas vezes, pois pode comprometer a rastreabilidade do fármaco.

Outra preocupação é a não obrigatoriedade de um certificado de BPF (Boas Práticas de Fabricação), sendo assim, não há garantias de que o padrão apresentado para a ANVISA no momento de aprovação do medicamento irá se estender à sua produção.

Se considerados apenas as etapas dos estudos pré-clínicos/clínicos, os biossimilares tem grande propensão a serem seguros e eficazes, mas se tratando de um biofármaco como os similares, a vida do paciente ainda pode ser colocada em risco se as outras questões não forem regulamentadas já que é um fármaco sujeito a alterações.

Portanto, o potencial dos biossimilares é incontestável e, apesar de haver muitas convergências na sua regulamentação ao redor do mundo, para que sua segurança seja igualmente irrefutável, as agências de saúde, principalmente a ANVISA, possuem um longo caminho a percorrer.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Lorena Ulhôa et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010. Acesso em: 10 ago.2022

BIO-MANGUINHOS (FIOCRUZ). Portfólio de Biofármacos. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/biofarmacos/portfolio-de-biofarmacos>. Acesso em: 27 jul 2022

BIOSSIMILARES BRASIL; Biossimilares e Imunogenicidade . Disponível em;<https://www.biossimilaresbrasil.com.br/biossimilares/biossimilares-e-imunogenicidade/> Acesso em: 13 ago. 2022

BIOSSIMILARES BRASIL; Extrapolação dos dados clínicos . Disponível em:<https://www.biossimilaresbrasil.com.br/biossimilares/extrapolacao-dos-dados-clinicos/> Acesso em: 13 ago.2022

BIOSSIMILARES BRASIL; O que é a Intercambialidade? . Disponível em:<https://www.biossimilaresbrasil.com.br/biossimilares/o-que-e-a-intercambialidade/> Acesso em: 13 ago.2022

Brasil. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos. Nota de esclarecimento 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA - REVISADA. Intercambialidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador. 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/produtos-biologicos/documentos-orientativos-e-guias/nota-de-esclarecimento-003-de-2017-medicamentos-biologicos.pdf/view> Acesso em: 10 out. 2022

Brasil. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Brasília (DF): Diário Oficial da União; 2010; nº. 241, dezembro 17. Disponível em:  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_55\\_2010\\_COMPpdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMPpdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618) Acesso em: 5 dez. 2021

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conceitos e Definições., 21 set. 2020.

Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes#:~:text=Medicamento%20biol%C3%B3gico%3A%20os%20medicamentos%20biol%C3%B3gicos,ou%20altera%C3%A7%C3%A3o%20dos%20genes%20que> . Acesso em: 12 jul. 2022.

European Commission. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals, 2019. Disponível em:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf). Acesso em: 13 ago. 2022

FERREIRA, Paulo T. P.; NUNES, Patricia Helena C.; VARGAS, Marco Antonio.

Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios. Cad. Saúde Pública 35(10), 2019. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/0102-311X00053519> Acesso em: 7 dez.2021

FERRO, Emer S. Biotecnologia translacional: hemopressina e outros peptídeos intracelulares.

Scielo, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300008> Acesso em: 29 jun. 2022

HENRIQUES, Nadia Michtchenko; ROCHA, Márcia Santos da . Patentes Farmacêutica e o Acesso á Saúde, Revista Oswaldo Cruz, 2016. Disponível

em:[http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao\\_10\\_Henriques\\_Nadia\\_Michtchenko.pdf](http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_10_Henriques_Nadia_Michtchenko.pdf)

Acesso em: 10/08/2022

IPEA – INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA. SALERNO, Mario S.; MATSUMOTO, Cristiane; FERRAZ, Isabela. Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. Brasília, julho de 2018.

Disponível em:

[https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=33814](https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=33814) Acesso

em: 13 jun. 2022.

MACHADO, Álvaro Nobre, et al. Biossimilares. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO, São Paulo, 1-62, 2021. Disponível em:

[https://sobrafo.org.br/wp-content/uploads/2021/06/RevistaBiossimilaresSobrafo\\_DIGITAL.pdf](https://sobrafo.org.br/wp-content/uploads/2021/06/RevistaBiossimilaresSobrafo_DIGITAL.pdf).

Acesso em: 10 out. 2022

MELO, Carolina. Evolução dos medicamentos é retratada em palestra. Ascom UFG, [S. l.], p. 1-1, 1 set. 2017. Disponível em:

<https://www.ufg.br/n/99956-evolucao-dos-medicamentos-e-retratada-em-palestra> . Acesso em: 30

jun. 2022.

OTTO, Ralf; SANTAGOSTINO, Alberto; SCHRADER, Ulf. Rapid growth in biopharma: Challenges and opportunities. McKinsey & Company, 1 dez.2014. Disponível em:

<https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/rapid-growth-in-biopharma>

Acesso em: 20 jun. 2022

PERES ,Beatriz S.; PADILHA, Gabriela; QUENTAL, Cristiane. Questões relevantes para a aprovação de medicamentos biossimilares. Rev Bras Epidemiol 15(4), 2012. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400007> Acesso em : 3 jan.2022

PINHEIRO, Mylene; RIBEIRO, Adalton Guimarães. Registro de medicamentos novos: principais agências reguladoras mundiais, Revista Oswaldo Cruz, 2018. Disponível em:

[http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao\\_18\\_MYLENE\\_PINHEIRO.pdf](http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_18_MYLENE_PINHEIRO.pdf). Acesso em: 10 out. 2022

PINTO, Valdair F. Principais dúvidas sobre os medicamentos biológicos. Roche, 02 fev. 2021.

Disponível

em: <https://www.roche.com.br/pt/por-dentro-da-roche/Principais-duvidas-sobre-os-medicamentos-biologicos.html> Acesso em 14 ago. 2022

Privado MB, Martinez LL, Schmidt C. Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paul 65:e9, 2020. Disponível em: <https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/602/866> Acesso em: 7 out. 2022

REIS, Carla; CAPANEMA, Luciana X. L.; FILHO, Pedro L.P.; PIERONI, João Paulo; BARROS, José O.; SILVA, Leandro G.. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 29, p. 359-392, mar. 2009. Biotecnologia para Saúde Humana: Tecnologias, Aplicações e Inserção na Indústria Farmacêutica. Disponível em: [https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2641/1/BS%2029\\_Biotecnologia%20para%20saude%20humana\\_P.pdf](https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2641/1/BS%2029_Biotecnologia%20para%20saude%20humana_P.pdf) Acesso em: 12 jul. 2022

TIAGO, Ediane. Questão de escala: Crescimento dos biossimilares deve facilitar acesso a terapias inovadoras. Valor, São Paulo, 18/06/2021. Disponível em:

<https://valor.globo.com/publicacoes/suplementos/noticia/2021/06/18/questao-de-escala.ghtml>  
Acesso em : 7 jan.2022

United States. Food and Drugs Administration. Biosimilar Development, Review, and Approval, 2017. Disponível em:

<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval> Acesso em: 7 out. 2022

VERAS, Dauro. Brasil avança na produção de biofármacos. Valor econômico, 27 nov. 2017.

Disponível em:

<https://valor.globo.com/google/amp/empresas/noticia/2017/11/27/brasil-avanca-na-producao-de-biofarmacos.ghtml> Acesso em: 15 jul. 2022

WALSH, Gary. Pharmaceutical Biotechnology: Concepts and Applications. West Sussex PO19 8SQ, England: Wiley, 2007. 504 p. ISBN 0470012455.

World Health Organization. Technical Report Series No. 977. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), 2017. Disponível em:

[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/trs\\_977\\_annex\\_2.pdf?sfvrsn=e2389a69\\_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/trs_977_annex_2.pdf?sfvrsn=e2389a69_3&download=true). Acesso em: 11 out. 2022