

Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios

Interchangeability of biological products in the Brazilian Unified National Health System (SUS): the main regulatory challenges

Intercambiabilidad de productos biológicos en el Sistema Único de Salud (SUS): principales desafíos regulatorios

Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto ¹
Patrícia Helena Castro Nunes ¹
Marco Antonio Vargas ²

doi: 10.1590/0102-311X00053519

Resumo

Produtos biológicos revolucionaram a terapêutica mundial. O alto custo desses medicamentos, no entanto, ameaça a sustentabilidade dos sistemas de saúde. O desenvolvimento de cópias é tido como uma alternativa econômica, mas devido à complexidade desses produtos, muitos conceitos utilizados para os medicamentos genéricos não se aplicam. A intercambialidade entre produtos biológicos representa um desafio regulatório a ser superado. Este ensaio discute os principais desafios regulatórios relacionados ao estabelecimento de critérios para intercambialidade entre produtos biológicos novos e suas cópias no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando as diretrizes adotadas pelas principais agências reguladoras de medicamentos do mundo sobre a intercambialidade e o arcabouço regulatório vigente no Brasil para esta questão. Preocupações relacionadas à intercambialidade de produtos biológicos incluem substituição automática, nomenclatura, farmacovigilância, imunogenicidade e extrapolação das indicações terapêuticas e dos dados clínicos de produtos biológicos novos para suas cópias. Embora o sucesso clínico e os benefícios econômicos da alternância entre alguns produtos biológicos novos e seus biossimilares já tenham sido observados, a heterogeneidade das barreiras regulatórias para aprovação das cópias de produtos biológicos entre diferentes países deve ser considerada para a regulamentação da intercambialidade de produtos biológicos no Brasil.

Intercambialidade de Medicamentos; Produtos Biológicos; Medicamentos Biossimilares; Sistema Único de Saúde

Correspondência

P. T. P. Ferreira Neto
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação
Oswaldo Cruz.
Av. Brasil 4365, Rio de Janeiro, RJ 21040-360, Brasil.
paulatneto@gmail.com

¹ Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

² Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil.



Introdução

Os produtos biológicos têm revolucionado o tratamento de doenças crônicas, graves e/ou raras, muitas delas sem resposta às terapias convencionais ^{1,2}. Seu uso aumentou drasticamente nas últimas décadas em todo o mundo, mas o acesso da população a esses medicamentos ainda representa um desafio para muitos países, devido ao seu alto custo ².

Produtos biológicos são medicamentos cujos princípios ativos são produzidos por organismos vivos ¹. Em contraste com a maior parte dos fármacos sintéticos, possuem moléculas mais complexas, muitas vezes difíceis de serem completamente caracterizadas pelos métodos analíticos convencionais ^{1,3,4}. A grande maioria dos produtos biológicos consiste de macromoléculas proteicas, com estruturas tridimensionais enoveladas ³.

A participação relativa dos medicamentos biológicos no mercado tem aumentado expressivamente, alterando os padrões de competição da indústria farmacêutica global. Além disso, o fim do período de proteção patentária de diversas moléculas vem abrindo uma importante janela de oportunidade para que países emergentes produzam cópias ^{5,6}. Diante do desafio do acesso, entende-se que essas cópias, ao ampliarem a concorrência, podem diminuir os custos dos sistemas de saúde ^{1,2} de forma análoga ao que ocorre com os medicamentos genéricos.

A complexidade inerente aos medicamentos biológicos impõe barreiras regulatórias mais complexas do que as encontradas para os medicamentos genéricos. Moléculas de produtos biológicos de diferentes fabricantes não são idênticas e existe uma certa variabilidade considerada aceitável até para diferentes lotes de um mesmo produto ¹. Deste modo, há consenso de que a equivalência terapêutica das cópias não pode ser comprovada somente pelos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência utilizados para o registro de medicamentos genéricos ⁷. Como a resposta clínica pode ser muito influenciada por pequenas variações estruturais e pelo processo de produção, estudos clínicos adicionais são necessários para comprovar sua segurança e eficácia ^{2,8}. Além disso, a escolha da população mais adequada para a realização do estudo clínico comparativo (p.ex.: não inferioridade) constitui-se em etapa muito mais crítica do que a observada para os estudos de bioequivalência, realizados em sua maioria com indivíduos saudáveis. Por fim, para que seja possível extrapolar os resultados de eficácia e segurança obtidos no estudo para outras indicações aprovadas para os produtos comparadores, a população deve ser suficientemente representativa ^{4,9}.

A agência regulatória da União Europeia (European Medicines Agency – EMA) foi a primeira no mundo a estabelecer um quadro jurídico e uma via regulamentar para as cópias de medicamentos biológicos ¹. Em 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretrizes a fim de fornecer normas e padrões aceitos globalmente para a avaliação desses produtos. Também sinalizou que a intercambialidade entre produtos biológicos deve ser definida pelas autoridades reguladoras nacionais ². Até o momento, no entanto, apenas a agência reguladora americana (Food and Drug Administration – FDA) prevê o registro de produtos biológicos intercambiáveis ¹⁰.

Preocupações relacionadas à intercambialidade de produtos biológicos novos e cópias estão em discussão no país e no mundo. No Brasil, o Ministério da Saúde ainda trabalha no desenvolvimento de uma política nacional de medicamentos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS) ¹¹. Como as cópias (produtos biológicos) são registradas com a mesma *Denominação Comum Brasileira* (DCB) dos medicamentos registrados com dossiê completo (produtos biológicos novos) e não há um mecanismo de diferenciação entre eles, a substituição automática entre inovadores e cópias é uma realidade no Brasil. No SUS esse quadro é ainda mais evidente, uma vez que as incorporações de tecnologia e elaboração de protocolos clínicos de abrangência nacional, as compras, as prescrições e as dispensações de medicamentos são realizados com o uso da DCB ⁷.

O objetivo deste ensaio é discutir os principais desafios regulatórios relacionados ao estabelecimento de critérios para intercambialidade entre produtos biológicos novos e suas cópias no âmbito do SUS. Utilizaram-se como base as diretrizes adotadas pelas principais agências reguladoras de medicamentos do mundo sobre a intercambialidade e o arcabouço regulatório vigente no Brasil.

Métodos

Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura nas bases de dados PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), SciELO (<https://scielo.org/>) e Repositório Institucional da Fundação Oswaldo Cruz (ARCA; <https://www.arca.fiocruz.br/>), utilizando-se palavras-chave conforme Quadro 1. Dada a existência de considerável literatura sobre o tema, foram priorizadas as publicações mais recentes. Foram incorporados à revisão artigos pertinentes encontrados nas referências dos artigos revisados. Para descrição do panorama da intercambialidade de medicamentos biológicos no Brasil e no mundo, analisaram-se a legislação e conteúdos disponíveis nas páginas de Internet das principais agências reguladoras de medicamentos.

Principais aspectos relacionados à intercambialidade de medicamentos biológicos

Biossimilaridade

Biossimilares são produtos biológicos aprovados por uma via regulatória abreviada, na qual é requerida a demonstração da alta similaridade da cópia com o produto biológico inovador, mediante o exercício de comparabilidade durante todo o processo de desenvolvimento¹². O exercício de comparabilidade preconizado para os biossimilares não é novo, sendo usado rotineiramente quando uma mudança é introduzida no processo de fabricação de medicamentos biológicos, inclusive no caso dos produtos originadores, para garantir que a alteração não modificou o perfil de segurança e eficácia do produto¹.

Uma vez comprovada alta similaridade, o medicamento biossimilar utiliza-se dos dados de segurança e eficácia oriundos dos estudos realizados com o produto inovador para evitar a repetição desnecessária de ensaios clínicos¹². A diminuição do volume de estudos clínicos reduz o tempo e os custos para aprovação desses medicamentos¹³, estimula a concorrência entre os fabricantes¹⁴ e, portanto, tem o potencial de ampliar o acesso desses produtos à população.

Nomenclatura de produtos biológicos e farmacovigilância

O compartilhamento da nomenclatura por produtos biológicos inovadores e suas cópias é alvo de debate entre especialistas. Uma vez que as moléculas das cópias de medicamentos biológicos não são idênticas às do medicamento comparador, o compartilhamento da DCB para produtos biológicos desperta preocupações relacionadas à segurança do paciente. Dentre elas, destacam-se a alternância indevida entre os medicamentos biológicos que não são intercambiáveis entre si, o uso *off-label* em indicações não aprovadas e a maior complexidade do monitoramento pós-comercialização^{15,16,17}.

Quadro 1

Palavras-chave utilizadas no estudo.

Tópico	Palavras-chave
Biossimilaridade	Biossimilaridade (<i>Biosimilarity</i>); Biossimilares (<i>Biosimilars</i>); Imunogenicidade dos biossimilares (<i>Immunogenicity of biosimilars</i>); Extrapolação de indicações dos biossimilares (<i>Extrapolation of indications of biosimilars</i>); Farmacovigilância dos biossimilares (<i>Pharmacovigilance of biosimilars</i>)
Intercambialidade de produtos biológicos	Intercambialidade (<i>Interchangeability</i>); Substituição automática (<i>Non-medical switching</i>)
Posicionamentos das agências regulatórias do mundo sobre a intercambialidade	Biossimilares na Europa (<i>Biosimilars in Europe</i>); Biossimilares nos EUA (<i>Biosimilars in USA</i>); Biossimilares no Canadá (<i>Biosimilars in Canada</i>); Biossimilares no mundo (<i>Biosimilars in the world</i>)

A relevância das diferenças encontradas entre produtos biológicos e suas cópias levou a OMS a propor o desenvolvimento de um qualificador biológico para diferenciação dos produtos a fim de otimizar sua identificação, prescrição, dispensação e monitoramento ¹⁸. Nos Estados Unidos, a FDA publicou em 2017 um guia específico sobre a nomenclatura de produtos biológicos, recomendando que todos esses produtos recebam um sufixo específico a ser designado pela FDA, para minimizar a substituição inadvertida entre produtos que não tenham sido determinados como intercambiáveis, bem como otimizar a rastreabilidade e a detecção de eventos adversos pós-comercialização ^{16,17}. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) não possui nenhuma diretriz específica quanto à diferenciação da nomenclatura entre produtos biológicos novos e suas cópias.

A farmacovigilância é essencial para acompanhamento dos perfis de segurança dos medicamentos em geral. Dadas a complexidade e a heterogeneidade intrínseca dos produtos biológicos, surgem desafios adicionais, como o monitoramento de reações imunológicas tardias que dificultam o estabelecimento de causalidade entre o produto e eventos indesejáveis. Medidas visando à precisa identificação dos medicamentos, seus respectivos lotes e fabricantes devem ser adotadas para garantir a rastreabilidade dos produtos biológicos, de modo que eventos adversos possam ser atribuídos ao medicamento correto e que ações cabíveis sejam executadas ¹⁹.

Imunogenicidade

Medicamentos biológicos, sejam produtos inovadores, sejam suas respectivas cópias, podem interagir diretamente com o sistema imunológico e provocar reações que impactam diretamente a segurança e eficácia dos produtos ²⁰. Além das reações de hipersensibilidade, produtos biológicos podem induzir a produção de anticorpos que alteram o perfil farmacocinético do medicamento e/ou diminuem seu efeito farmacodinâmico, comprometendo a eficácia clínica do tratamento ^{21,22}. Podem ainda levar a eventos adversos graves, como desenvolvimento da aplasia de células vermelhas ²³ e trombocitopenia persistente ²⁴.

Embora estudos comparativos entre produtos biológicos inovadores e suas respectivas cópias venham demonstrando semelhança quanto ao perfil de imunogenicidade ^{25,26,27,28,29,30}, a avaliação da imunogenicidade é recomendada para todos os medicamentos biológicos, inovadores e cópias, durante todo o ciclo de vida dos produtos ²².

Extrapolação de indicações e dados clínicos

A extrapolação de indicações consiste na extensão dos dados de eficácia e segurança obtidos em estudos realizados com a cópia para uma determinada indicação terapêutica para uma outra indicação aprovada para o produto biológico inovador, mas não testada na cópia ¹².

Para produtos biológicos, a extrapolação dos dados de uma indicação para outra pode ser considerada quando a biossimilaridade com o produto comparador for demonstrada por meio de um programa abrangente de comparabilidade, incluindo segurança, eficácia e imunogenicidade em uma indicação chave que seja adequada para detectar diferenças clinicamente relevantes ^{12,31}. Isso significa que as principais características do produto mostraram uma alta similaridade com as do produto comparador e, portanto, os dados de eficácia e segurança esperados seriam os mesmos ²². A discussão principal gira em torno de qual seria o desenho dos estudos clínicos e qual seria a população sensível o suficiente para detectar diferenças potenciais entre cópias e seus comparadores ³². Caso a extrapolação em diferentes contextos clínicos não possa ser diretamente aplicável em termos de segurança ou eficácia para uma indicação de outra área terapêutica, estudos adicionais são necessários ¹².

Agências reguladoras devem orientar e dar transparência às suas avaliações de biossimilaridade e tomada de decisão quanto à extrapolação dos dados de segurança e eficácia de uma indicação terapêutica para outra ³³.

Além da extrapolação de dados de segurança e eficácia para aprovação de indicações terapêuticas não testadas, existe a preocupação com a extrapolação dos dados clínicos para tomada de decisão na elaboração de protocolos, incluindo protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas nacionais.

Panorama global: principais diretrizes internacionais sobre a intercambialidade de biológicos

À diferença do que ocorre com medicamentos de origem sintética, com relação aos produtos biológicos, não há consenso quanto aos requisitos necessários para definir a intercambialidade entre cópias de produtos biológicos e seus respectivos comparadores.

A EMA foi a pioneira no estabelecimento de regulamentação e orientações para aprovação de biossimilares, e aprovou seu primeiro biossimilar em 2006. Todavia, ainda não regulamentou a intercambialidade de um medicamento biológico comparador com suas cópias, deixando a definição a cargo dos Estados-Membros da União Europeia¹².

Entre os países europeus, as posições sobre a intercambialidade e substituição automática divergem. As posturas adotadas pelas agências reguladoras da Suíça, Espanha e Noruega exemplificam bem essa divergência. Na Suíça, por exemplo, a agência reguladora (Swiss Agency for Therapeutic Products – SWISSMEDIC) não permite a substituição automática de um produto biológico inovador por um biossimilar, por razões de segurança do paciente e possível imunogenicidade, determinando que medicamentos biossimilares não são intercambiáveis entre si e nem com o produto biológico inovador. A autorização de um biossimilar pela agência confirma que as diferenças entre o biossimilar e seu produto comparador não afetam sua segurança e eficácia, mas não contempla nenhuma recomendação sobre a substituição de um pelo outro, ficando tal decisão a cargo dos médicos³⁴. Já na Espanha, a agência reguladora (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS) determina que os produtos biológicos, em razão de suas características, constituem uma exceção à regra geral de substituição automática por farmacêuticos, sendo chamados pela agência reguladora espanhola de “medicamentos não substituíveis”. Nos hospitais, cabe às comissões multidisciplinares de farmácia e terapêutica a decisão sobre a substituição³⁵. Em contraponto, a agência norueguesa de medicamentos considera segura a substituição automática de medicamentos biológicos inovadores por suas cópias (e vice-versa), bem como entre diferentes cópias cujo medicamento comparador seja o mesmo, considerando desnecessários estudos clínicos adicionais para confirmação da segurança da substituição. A substituição pelos biossimilares é estimulada a fim de promover a concorrência com consequente redução de preços. A substituição automática por farmacêuticos ainda não é realizada, mas uma alteração da lei vigente já foi sinalizada para que isso passe a ser permitido³⁶.

Com base nos mesmos fundamentos da EMA, a OMS publicou em 2009 a orientação de que a intercambialidade das cópias de produtos biológicos e seus comparadores precisa ser definida pelas autoridades nacionais².

Nos Estados Unidos, a FDA adotou uma via regulatória semelhante à da EMA, porém incluiu uma designação regulatória de intercambialidade. O regulamento prevê a aprovação das cópias de produtos biológicos em duas etapas: inicialmente são exigidos dados que demonstrem a biossimilaridade com o produto comparador por meio de um programa abrangente de comparabilidade. A seguir, se o requerente desejar, pode solicitar a designação de intercambiável, apresentando dados adicionais que evidenciem que o medicamento produzirá o mesmo resultado clínico que o produto comparador em qualquer paciente. Além disso, é necessário demonstrar que, para produtos administrados mais de uma vez a um indivíduo, a alternância entre o produto que se propõe como intercambiável e o produto novo comparador não diminui a segurança e nem a eficácia em comparação com o uso contínuo do produto novo¹³.

Em 2017, a FDA publicou uma proposta de guia para a indústria com o objetivo de orientar os requerentes sobre os procedimentos para demonstração da intercambialidade de produtos biológicos¹⁰. Até fevereiro de 2019, nenhuma das cópias de produtos biológicos aprovadas como biossimilar pela FDA havia recebido a designação de produto intercambiável³⁷.

Embora a FDA tenha autoridade para designar um biossimilar como intercambiável, a substituição automática realizada por farmacêuticos sem o consentimento do prescritor é regulada em nível estadual³⁸. As leis estaduais diferem, mas a maioria estabelece que os biossimilares devem ser designados como intercambiáveis pela FDA e inclui disposições como exigência de notificação aos pacientes quando houver substituição por um medicamento biossimilar e a possibilidade de proibição da substituição pelos prescritores mediante nota nos receituários (“dispensar como está escrito”)^{14,39,40}.

Avaliando o posicionamento das agências reguladoras de países com sistemas de saúde universais semelhantes ao Brasil, como o Canadá ⁴¹ e o Reino Unido ⁴², observou-se que no Canadá a aprovação das cópias de produtos biológicos é concedida pela agência Health Canada e não inclui a intercambialidade, deixando a decisão a cargo de cada unidade federativa do país. No entendimento da agência, a substituição de um medicamento biológico inovador por uma cópia, em uma indicação terapêutica aprovada, deve ser realizada pelo médico assistente, levando em conta as políticas da jurisdição ⁴³. No Reino Unido, a decisão de prescrever um produto biológico inovador ou biossimilar é do médico responsável pelo paciente ⁴⁴, e o órgão regulatório (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA) recomenda que a prescrição seja feita com a marca do medicamento, para evitar a substituição automática ⁴⁵. Embora seja reconhecido que a crescente experiência vem demonstrando a segurança e eficácia dos biossimilares na prática clínica, as evidências sobre intercambialidade ainda não são consideradas suficientemente claras para que a substituição automática seja permitida no Reino Unido ⁴⁶.

O Quadro 2 apresenta, de forma resumida, o posicionamento das principais agências reguladoras do mundo sobre a intercambialidade de produtos biológicos.

Quadro 2

Posicionamento das principais agências regulatórias do mundo sobre a intercambialidade de produtos biológicos.

Região/País	Agência reguladora	Posicionamento
União Europeia	European Medicines Agency (EMA)	Aprovação de cópias de produtos biológicos não inclui a designação de intercambialidade, ficando a decisão para os Estados-Membros
Suíça	Swiss Agency for Therapeutic Products (SWISSMEDIC)	Não permite a substituição automática de produtos biológicos, delegando a decisão aos médicos por razões de segurança
Espanha	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	A substituição de produtos biológicos nas farmácias é proibida, mas em instituições hospitalares as comissões interdisciplinares podem adotar políticas internas de substituição
Noruega	The Norwegian Medicines Agency (NoMA)	A substituição entre produtos é incentivada para estimular a concorrência e a redução de preços, porém a substituição automática de produtos biológicos em farmácias ainda não é permitida
Estados Unidos	Food and Drug Administration (FDA)	Possui uma via regulatória que incluiu a concessão da designação de intercambialidade e disponibiliza uma proposta de guia para demonstração da intercambialidade de produtos biológicos
Canadá	Health Canada	Não regulamenta a intercambialidade e recomenda que decisão seja feita pelo médico, considerando a política local
Reino Unido	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)	A substituição automática de produtos biológicos é desaconselhada. A substituição por biossimilares deve ser feita pelos prescritores

Panorama nacional

A primeira Resolução que tratou dos requisitos para o registro de produtos biológicos no Brasil foi a *RDC nº 80*, de 18 de março de 2002 da Anvisa ⁴⁷. Naquela época já existiam medicamentos biológicos no mercado brasileiro, mas os produtos eram registrados como medicamentos novos ou similares através das mesmas vias utilizadas para medicamentos sintéticos ⁴⁸. A *RDC nº 80/2002* foi sucedida pela *RDC nº 315*, de 26 de outubro de 2005 ⁴⁹, e depois pela *RDC nº 55*, de 16 de dezembro de 2010 ⁵⁰, que ainda está vigente. Em 2011, a Anvisa publicou a *RDC nº 49*, de 20 de setembro de 2011, que dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências ⁵¹.

Na primeira regulamentação publicada, a *RDC nº 80/2002*, havia apenas uma única via para o registro de biológicos. Nessa via, estudos pré-clínicos e clínicos eram exigidos para todos os medicamentos. Para produtos biológicos (cópias), no entanto, havia a possibilidade de abreviação do processo em casos considerados “excepcionais”⁴⁷. A partir da publicação da *RDC nº 315/2005*, o tipo de estudo de fase III exigido para o registro de cópias passou a ser do tipo comparativo, de não inferioridade⁴⁹. Com a publicação da *RDC nº 55/2010*, foram criadas duas vias de registro para as cópias. A primeira, denominada via de desenvolvimento por comparabilidade, assemelha-se ao modelo proposto pelo EMA para o registro de biossimilares e exige a realização de estudos comparativos com o respectivo produto novo (comparador) desde o início do desenvolvimento. A segunda, denominada via de desenvolvimento individual, exige estudos comparativos somente na fase III. A *RDC nº 55/2010* também incluiu a questão da imunogenicidade para embasar a avaliação da segurança dos medicamentos biológicos⁵⁰. A Anvisa, no entanto, ainda não possui guia orientador voltado especificamente para avaliação de imunogenicidade em produtos biológicos.

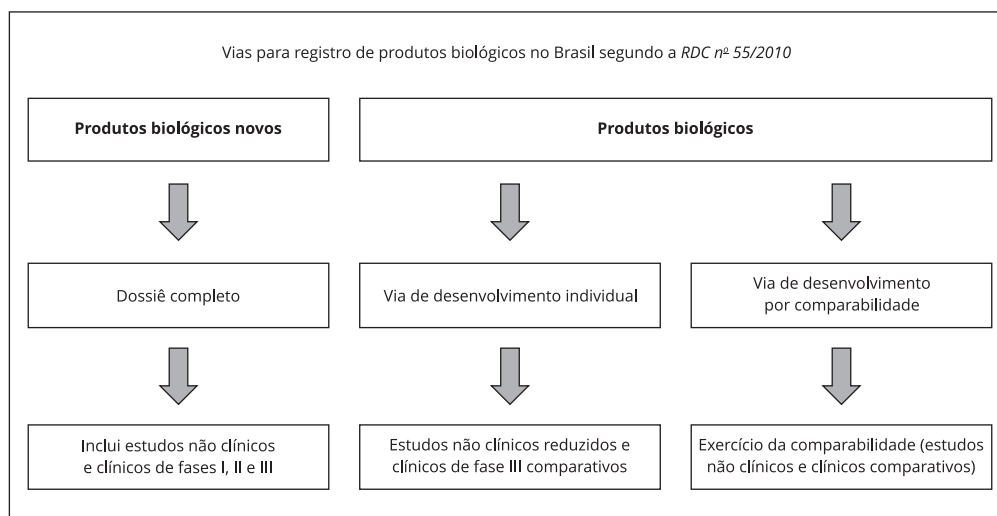
No Brasil, a Anvisa não adota o termo biossimilar em sua regulamentação, mas publicou, mediante nota de esclarecimento⁵², que os produtos biológicos conhecidos internacionalmente como biossimilares são aqueles registrados no Brasil pela via de desenvolvimento por comparabilidade, preconizada pela *RDC nº 55/2010*. Os requerimentos da RDC para registro desses produtos estão alinhados com as recomendações das agências reguladoras internacionalmente reconhecidas. O uso do termo biossimilar, no entanto, pode ser um gerador de confusão no Brasil. Há diversas cópias de produtos biológicos que não foram submetidas ao exercício da comparabilidade. Muitas foram registradas antes da *RDC nº 55/2010* e outras podem ter sido registradas pela via de desenvolvimento individual⁵⁰. Ressalta-se que modelos de registro como o da via individual, no qual o exercício da comparabilidade não é exigido, são criticados por especialistas e não são aceitos em países com arcabouços regulatórios robustos^{2,8}.

As possíveis vias para registro de produtos biológicos preconizadas na legislação vigente são mostradas na Figura 1.

Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, para aprovação das cópias junto à Anvisa, são exigidos dados de avaliação de imunogenicidade, plano de farmacovigilância e um plano de minimização de risco. A agência permite a extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indi-

Figura 1

Vias de registro para produtos biológicos no Brasil⁵⁰.



cações terapêuticas apenas para cópias de produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, não sendo uma possibilidade para cópias registradas pela via de desenvolvimento individual ⁵⁰. Ainda há, no entanto, a percepção de que a extrapolação de indicações foi realizada para produtos registrados antes da *RDC nº 55/2010*, que não realizaram o exercício da comparabilidade ⁴. Outro ponto relevante é que os produtos biológicos não possuem bula padrão ⁵³. Deste modo, a redação das indicações aprovadas para cada cópia não precisa estar harmonizada com a de seus produtos comparadores, dificultando para os profissionais de saúde a análise das indicações aprovadas para as cópias e a identificação das indicações aprovadas apenas para os medicamentos comparadores ⁵⁴.

Outro ponto importante se relaciona à extrapolação de indicações nos protocolos clínicos e listas de medicamentos do SUS. Diante da falta de regulamentação sobre a intercambialidade de medicamentos biológicos no Brasil e da obrigatoriedade do uso da DCB nas compras e prescrições de medicamentos no âmbito do SUS ⁷, a *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)* ⁵⁵, os *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)* e as *Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT)* em Oncologia ⁵⁶, a despeito de serem elaborados com base nas melhores evidências científicas disponíveis ⁵⁷, trazem apenas a DCB do medicamento sem esclarecer, na maioria dos casos, diferenças existentes entre as cópias de produtos biológicos. Da mesma forma, a lista de produtos estratégicos para o SUS ⁵⁸, direcionadora da produção pública no país, também apresenta produtos biológicos identificados apenas pela DCB.

Intercambialidade e substituição automática

No Brasil, não há nenhuma regulamentação que trata da intercambialidade de medicamentos biológicos.

Em 2017, a Anvisa se manifestou através de uma nota de esclarecimento da Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO), revisada e republicada em outubro de 2018 ⁵², afirmando que a realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade não é um requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar, não sendo cabível a definição sobre a intercambialidade no momento do registro sanitário do produto.

A agência reguladora nacional entende que o registro é um dos componentes a ser considerado na definição das políticas e diretrizes sobre substituição entre produtos biológicos inovadores e suas cópias, contudo aspectos adicionais como protocolos clínicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, o posicionamento de sociedades médicas e estratégias de controle e monitoramento pós-mercado precisam ser avaliados.

Em caso de utilização de forma intercambiável de cópias de produtos biológicos que demonstraram biossimilaridade com seu respectivo comparador, a agência brasileira reforça a relevância da avaliação e do acompanhamento pelo médico assistente, a quem caberá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação e de acordo com a resposta individual de cada paciente.

Diferentemente da responsabilidade atribuída à Anvisa para com os medicamentos genéricos ⁷, a agência não pretende conceder a designação de intercambiáveis a produtos biológicos. Todavia, informações sobre estudos apresentados no dossiê de registro serão disponibilizados na bula e no *Parecer Público de Aprovação do Medicamento*, quando aplicável, para que os médicos e o Ministério da Saúde possam ter mais uma fonte de informação para decidir sobre a intercambialidade e sobre a possibilidade de substituição dos referidos produtos em cada situação.

A Agência se posicionou contrária a múltiplas trocas entre produtos biossimilares e o produto biológico comparador, devido ao comprometimento da rastreabilidade e monitoramento do uso.

Ressaltamos que a referida nota não fez menção às cópias de medicamentos biológicos registradas antes da regulamentação vigente ou àquelas registradas pela via de desenvolvimento individual.

Outro agravante do cenário brasileiro é a ausência da obrigatoriedade de *Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF)* para o funcionamento de empresas produtoras de medicamentos ⁵⁹ e para as contratações públicas ^{60,61}. Sem a exigência de CBPF, não há como garantir a aquisição de medicamentos que reproduzam os padrões que lhes renderam a aprovação e manutenção do registro. Se para fabricação de medicamentos sintéticos isso já é uma realidade, para produtos biológicos, trata-se de algo ainda mais complexo, já que o processo define o produto ⁶².

Desafios regulatórios

Muitos são os desafios em um cenário em que produtos biológicos novos coexistem com diferentes cópias, com e sem comprovação de biossimilaridade, e todos sem designação de intercambialidade entre si. A ausência de regulação para a substituição automática de produtos biológicos apresenta diversas implicações que se iniciam no uso da DCB para aprovação e incorporação dos medicamentos biológicos nos protocolos clínicos e listas de medicamentos do país, permeia outras fases da assistência farmacêutica como a programação, aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição e utilização desses medicamentos pela população, bem como o monitoramento pós-uso.

Como já visto, as principais agências reguladoras mundiais dispõem de uma via abreviada de registro para aprovação de cópias de produtos biológicos, mediante demonstração da biossimilaridade, por meio de um extenso exercício de comparabilidade. Todavia, no Brasil, há ainda uma via alternativa para registro (via de desenvolvimento individual) na qual essa demonstração não é obrigatória. Além disso, há diversas cópias que foram aprovadas antes da regulamentação vigente e para as quais não há informações sobre a realização de exercício de comparabilidade. Para algumas delas há, inclusive, severas críticas na literatura ⁴. Cópias de produtos biológicos não podem apresentar diferenças significativas com o produto comparador, sendo fundamental que a demonstração de evidência que sustenta as decisões de aprovação dessas cópias seja suficiente para garantir qualidade, segurança e eficácia. Uma via regulatória sem exigência de estudos comparativos abrangentes não deveria ser uma opção.

Outro desafio a ser superado é a consideração da variabilidade intrínseca característica de produtos biológicos nas análises de incorporação de medicamentos para o SUS. A extrapolação dos dados clínicos e a observação das indicações aprovadas para cada cópia devem ser consideradas na elaboração dos protocolos clínicos do país. Produtos biológicos podem não ser terapeuticamente equivalentes para todas as indicações ⁶³. Deste modo, a incorporação de um produto biológico com múltiplas indicações no SUS deve considerar a existência de outras cópias registradas no mercado nacional. Nesses casos, as avaliações devem examinar se as evidências clínicas apoiam ou não o uso da cópia e quais cópias poderiam ser adquiridas por licitação, considerando-se as indicações clínicas propostas nos protocolos. Quando disponíveis, os dados de estudos de intercambialidade também devem ser utilizados para analisar como a alternância entre diferentes versões de produtos biológicos podem impactar a eficácia e segurança desses medicamentos ⁶⁴. Como há diversas cópias de produtos biológicos no mercado brasileiro que foram aprovadas antes mesmo de o país possuir uma regulamentação específica para esses medicamentos, além de outras registradas após a regulamentação, sem realização do exercício da comparabilidade, a extrapolação das conclusões dos estudos analisados para as cópias disponíveis no Brasil requer cautela.

Outro desafio é a gestão no SUS de diferentes versões de produtos biológicos com uma mesma nomenclatura. O sistema de saúde deve desenvolver a capacidade de distinguir diferentes versões de produtos biológicos em todo o processo de gerenciamento de medicamentos. É necessário definir procedimentos de aquisição e armazenamento desses medicamentos, bem como para as situações de possíveis substituições automáticas entre produtos biológicos novos e suas cópias, para que não ocorram sem conhecimento dos profissionais de saúde e dos pacientes. Além disso, sistemas operacionais de tecnologia da informação devem permitir o gerenciamento e rastreamento de diferentes versões de produtos biológicos, quando necessário.

Nas aquisições de produtos biológicos no SUS são necessárias estratégias que considerem como proposta mais vantajosa para a administração pública aquela com melhor preço, sem desconsiderar a segurança do paciente. Um suprimento constante de uma mesma versão para produtos biológicos aos pacientes já em tratamento é relevante. Custos com educação a profissionais e pacientes, custos de monitoramento da resposta ao tratamento das cópias e custos de monitoramento adicionais potenciais quando há alternância e impacto potencial no acesso e adesão ao tratamento também devem ser considerados em um cenário de diversas cópias disponíveis sem designação de intercambialidade ⁶⁴.

Outro ponto crítico é a ausência de obrigatoriedade de CBPF nas contratações públicas de medicamentos. Embora a *Portaria nº 2.814/1998* ⁶⁵ e a *Portaria Interministerial nº 128/2008* ⁶⁶ tenham estabelecido a exigência de apresentação do registro do produto e do CBPF do produtor nas aquisições de medicamentos, a exigência da apresentação do CBPF para a contratação pública foi suprimida em

2018 ^{60,61}. A ausência de obrigatoriedade de CBPF se contrapõe aos princípios bioéticos ⁶⁷ de não maleficência e justiça ao impedir que os profissionais de saúde se certifiquem de que os produtos biológicos a serem adquiridos pelas instituições de saúde reproduzirão as características dos lotes testados nos estudos não clínicos e clínicos que lhe renderam o registro e garantam o benefício terapêutico à população-alvo. A redução do risco de doença e de outros agravos é um dever do Estado ⁶⁸ e o controle e a fiscalização de serviços e produtos de interesse para a saúde são de responsabilidade do SUS ⁶⁹. O direito à proteção da vida, saúde e segurança contra os riscos provocados por práticas no fornecimento de produtos considerados perigosos está previsto também na Política Nacional de Relações de Consumo ⁷⁰.

Quanto à aquisição de produtos biológicos, um caso bem-sucedido muito citado na literatura é o da Noruega, onde o governo patrocinou o estudo NOR-SWITCH, a fim de confirmar a segurança e a eficácia em uma transição do infliximabe inovador por uma cópia aprovada em conformidade com a regulamentação da EMA. A aquisição da cópia pelo governo resultou em uma economia de 69% ⁷¹.

Outro ponto relevante é a necessidade de farmacovigilância ampliada quando diferentes cópias para um mesmo produto, de múltiplos fabricantes, são utilizadas. A vigilância pós-comercialização inclui o monitoramento de populações de pacientes especiais, que podem não ter sido contempladas em estudos clínicos, e o uso em indicações não aprovadas ⁶⁴. Além disso, o efeito nocebo, equivalente negativo do efeito placebo, não deve ser negligenciado. Expectativas negativas durante o tratamento podem reduzir a eficácia de um medicamento ou aumentar os efeitos adversos experimentados pelos pacientes, impactando negativamente a adesão e os resultados do tratamento ^{72,73,74}. Pontos de vista negativos dos profissionais de saúde também podem influenciar os pacientes ^{75,76}.

As principais implicações e desafios regulatórios relacionados à intercambialidade de produtos biológicos no SUS estão resumidos no Quadro 3.

Quadro 3

Implicações e desafios regulatórios relacionados à intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS).

Implicações	Desafios regulatórios
Biossimilaridade	Revisão das vias de aprovação das cópias de produtos biológicos de forma a garantir a demonstração de biossimilaridade entre cópias e seus comparadores, sempre que aplicável
Imunogenicidade	Publicação de um guia orientador de avaliação de imunogenicidade e exigência de novas avaliações para alterações pós-registro
Extrapolação de indicações	Publicação de um guia orientador de extrapolação de indicações por produto biológico e revisão das extrapolações concedidas para produtos biológicos aprovados antes da RDC nº 55/2010. Inclusão dos produtos biológicos na categoria de medicamentos que possuem bula padrão
Intercambialidade	Regulamentação para suportar a aprovação pela Anvisa de cópias de produtos biológicos intercambiáveis
Incorporação de produtos biológicos para o SUS	Considerar a diversidade de cópias de produtos biológicos no mercado brasileiro entre os critérios para extrapolação de dados de produtos biológicos inovadores para as cópias, bem como os resultados de estudos de intercambialidade cautelosamente nas avaliações
Substituição automática	Regulamentar a substituição automática no âmbito do SUS, definindo critérios e/ou restrições envolvendo produtos biológicos
CBPF	Tornar a certificação obrigatória para fabricação e comercialização de medicamentos no país, bem como a exigência de sua apresentação nas contratações públicas
Nomenclatura	Discussão sobre o desenvolvimento de um qualificador biológico ou equivalente para diferenciação dos nomes dos produtos biológicos e garantia de rastreabilidade
Aquisições	Considerar as limitações do uso da DCB de produtos biológicos nas aquisições de medicamentos no SUS
Farmacovigilância	Adoção de mecanismos de monitorização adicional após aprovação dos produtos biológicos

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CBPF: *Certificado de Boas Práticas de Fabricação*; DCB: *Denominação Comum Brasileira*.

Considerações finais

Há inúmeros estudos e diferentes posicionamentos que expõem preocupações com a qualidade, eficácia e segurança das cópias em todo o mundo e não há consenso para a questão da intercambialidade de produtos biológicos. Com o aumento da disponibilidade de diferentes cópias de medicamentos biológicos no SUS, torna-se cada vez mais difícil projetar estudos de avaliação da intercambialidade que abordem todos os possíveis cenários clínicos nos quais as alternâncias entre produtos poderão ocorrer. Mesmo considerando os estudos que demonstraram manutenção dos perfis de eficácia e segurança com a alternância de diferentes produtos biológicos, muitos resultados não podem ser extrapolados para a realidade brasileira, já que a maioria dos estudos envolve cópias de produtos biológicos aprovadas em países com regulamentação que exige demonstração de bioequivalência por meio de exercício de comparabilidade abrangente.

Certamente, o sucesso clínico e benefícios econômicos observados com a alternância de produtos biológicos novos e suas respectivas cópias em países de regulação robusta incentivam a aceitação e adoção dessas cópias no mundo. Todavia, a economia desejável com esta prática deve considerar a heterogeneidade regulatória para aprovação das cópias de produtos biológicos nos diferentes países e as limitações dos estudos clínicos já publicados para embasar a intercambialidade de produtos biológicos no contexto brasileiro.

Colaboradores

Todos os autores participaram da elaboração e revisão da versão final.

Informações adicionais

ORCID: Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto (0000-0003-0215-222X); Patrícia Helena Castro Nunes (0000-0001-5564-5138); Marco Antonio Vargas (0000-0001-7954-8594).

Referências

1. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products. Process on corporate responsibility in the field of pharmaceuticals access to medicines in Europe. Consensus Information Document 2013. http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf (acessado em 04/Mar/2019).
2. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (acessado em 04/Mar/2019).
3. Barata-Silva C, Hauser-Davis RA, Silva ALO, Moreira JC. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. *Cad Saúde Colet* (Rio J.) 2017; 25:362-70.
4. Pinto VF, Moretti MA, Chagas ACP. Análise crítica dos critérios para a avaliação de biossimilares de heparina de baixo peso molecular. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95:105-7.
5. Vargas MA, Gadelha CAG, Costa LS, Maldonado J. Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa. *Rev Saúde Pública* 2012; 46:37-40.
6. Vargas MA, Gadelha CAG, Maldonado J, Costa LS, Quental C. Indústrias de base química e biotecnológica voltadas para a saúde no Brasil: panorama atual e perspectivas para 2030. In: Fundação Oswaldo Cruz, editor. *A saúde no Brasil em 2030: prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro*. v. 5: desenvolvimento produtivo e complexo da saúde. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República; 2013. p. 31-78.

7. Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União 1999; 11 fev.
8. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, et al. Biosimilars: why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011; 29:690-3.
9. Garcia R. Intercambialidade entre medicamentos biológicos. *J Bras Econ Saúde* 2016; 8:61-4.
10. Food and Drug Administration. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: guidance for industry. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf> (acessado em 28/Fev/2019).
11. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.160, de 3 de maio de 2018. Institui o Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União 2018; 16 mai.
12. European Medicines Agency; European Commission. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf (acessado em 28/Fev/2019).
13. Food and Drug Administration. Biosimilar product regulatory review and approval. <https://www.fda.gov/media/108621/download> (acessado em 28/Fev/2019).
14. Mulcahy AW, Hlavka JP, Case SR. Biosimilar cost savings in the United States: initial experience and future potential. *Rand Health Q* 2018; 7:3.
15. Scheinberg MA. Biossimilares: uma discussão de controvérsias. *RBM Rev Bras Med* 2014; 71:430-4.
16. Food and Drug Administration. Nonproprietary naming of biological products: guidance for industry. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf> (acessado em 04/Mar/2019).
17. Harvey RD. Science of biosimilars. *J Oncol Pract* 2017; 13:17-23.
18. World Health Organization. Biological qualifier. An INN proposal. http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201506.pdf.pdf?ua=1 (acessado em 04/Mar/2019).
19. Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B, Drago D. Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18:231-40.
20. Tatarewicz SM, Mytych DT, Manning MS, Swanson SJ, Moxness MS, Chirmule N. Strategic characterization of anti-drug antibody responses for the assessment of clinical relevance and impact. *Bioanalysis* 2014; 6:1509-23.
21. Wadhwa M, Knezevic I, Kang HN, Thorpe R. Immunogenicity assessment of biotherapeutic products: an overview of assays and their utility. *Biologicals* 2015; 43:298-306.
22. Francescon S, Fornasier G, Baldo P. EU pharmacovigilance regulatory requirements of anticancer biosimilar monoclonal antibodies. *Int J Clin Pharm* 2018; 40:778-82.
23. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kiladijan JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346:469-75.
24. Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001; 98:3241-8.
25. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1613-20.
26. Lambert J, Wyand M, Lassen C, Shneyer L, Thomson E, Knight A, et al. Bioavailability, safety and immunogenicity of biosimilar infliximab (BOW015) compared to reference infliximab. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54:315-22.
27. Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:25.
28. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaitė A, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:58-64.
29. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaitė A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:51-7.
30. Yao HM, Ottery FD, Borema T, Harris S, Levy J, May TB, et al. PF-06881893 (Nivestym™), a filgrastim biosimilar, versus US-licensed filgrastim reference product (US-Neupogen®): pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity, and safety of single or multiple subcutaneous doses in healthy volunteers. *BioDrugs* 2019; 33:207-20.

31. World Health Organization. Annex 2: guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1&ua=1 (acessado em 04/Mar/2019).
32. Krendyukov A, Schiestl M. Extrapolation concept at work with biosimilar: a decade of experience in oncology. *ESMO Open* 2018; 3:e000319.
33. Weise M, Kurki P, Wolff-Hols E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124:3191-6.
34. Swiss Agency for Therapeutic Products. Questions and answers concerning the authorisation of similar biological medicinal products (biosimilars). <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/legal/legal-basis/administrative-ordinances/questions-and-answers-concerning-the-authorisation-of-similar-bi.html> (acessado em 04/Mar/2019).
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm> (acessado em 01/Mar/2019).
36. The Norwegian Medicines Agency. Switching between a reference product and a biosimilar. <https://legemiddelverket.no/nyheter/switching-between-a-reference-product-and-a-bio-similar> (acessado em 01/Mar/2019).
37. Food and Drug Administration. Purple book: lists of licensed biological products. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm> (acessado em 28/Fev/2019).
38. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41:389-405.
39. Cauchi R. State laws and legislation related to biologic medications and substitution of biosimilars. National Conference of State Legislatures 2018; 22 oct. <http://www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legislation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx>.
40. Wish JB. Biosimilars – emerging role in nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 14: 1391-8.
41. Faria LR, Alves CA. O cuidado na atenção primária à saúde: preliminares de um estudo comparativo Brasil/Canadá. *Saúde Soc* 2015; 24:72-85.
42. Tanaka OY, Oliveira VE. Reforma(s) e estruturação do Sistema de Saúde Britânico: lições para o SUS. *Saúde Soc* 2017; 16:7-17.
43. Klein AV, Wang J, Feagan BG, Omoto M. Biosimilars: state of clinical and regulatory science. *J Pharm Pharm Sci* 2017; 20:332-48.
44. National Health Service. Biosimilar medicines. <https://www.england.nhs.uk/medicines/biosimilar-medicines/> (acessado em 04/Mar/2019).
45. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Biosimilar products. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/biosimilar-products> (acessado em 04/Mar/2019).
46. National Health Service. What is a biosimilar medicine? Draft 8.3. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/biosimilar-guide.pdf> (acessado em 04/Mar/2019).
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 80, de 18 de março de 2002. *Diário Oficial da União* 2002; 19 mar.
48. Ministério da Saúde. Instrução Normativa nº 1, de 30 de setembro de 1994. *Diário Oficial da União* 1994; 4 out.
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. *Diário Oficial da União* 2005; 31 out.
50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. *Diário Oficial da União* 2010; 17 dez.
51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011. *Diário Oficial da União* 2011; 22 set.
52. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota de Esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – Revisada. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+++Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c> (acessado em 04/Mar/2019).
53. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009. *Diário Oficial da União* 2010; 19 jan.
54. Santos TR. Limitações do uso da denominação comum brasileira para aquisição de medicamentos por licitações públicas em uma instituição federal do Rio de Janeiro [Dissertação de Mestrado]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2018.
55. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. RENAME 2018. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/07/Rename-2018-No-vembro.pdf> (acessado em 04/Mar/2019).
56. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolos e diretrizes. <http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes> (acessado em 04/Mar/2019).
57. Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União* 2011; 29 abr.
58. Ministério da Saúde. Portaria nº 704, de 8 de março de 2017. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos dos anexos a esta Portaria. *Diário Oficial da União* 2017; 10 mar.

59. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regularização de empresas – certificado de boas práticas de fabricação. Informações gerais. <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-auto-rizacoes/empresas/cbpf/informacoes-gerais> (acessado em 04/Mar/2019).
60. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial nº 1.409/MPOG/MS/MCTIC/MDIC, de 18 de maio de 2018. Altera a Portaria Interministerial nº 128/2008/MPOG/MS/MCT/MDIC, de 29 de maio de 2008. Diário Oficial da União 2018; 21 mai.
61. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.894, de 12 de setembro de 2018. Revoga o inciso III do art. 5º da Portaria nº 2.814/GM/MS, de 29 de maio de 1998. Diário Oficial da União 2018; 13 set.
62. Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 Suppl 4:iv14-29.
63. Griffith N, McBride A, Stevenson JG, Green L. Formulary selection criteria for biosimilars: considerations for US health-system pharmacists. *Hosp Pharm* 2014; 49:813-25.
64. Ventola CL. Evaluation of biosimilars for formulary inclusion: factors for consideration by P&T committees. *P T* 2015; 40:680-9.
65. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.814, de 29 de maio de 1998. Estabelece procedimentos a serem observados pelas empresas produtoras, importadoras, distribuidoras e do comércio farmacêutico, objetivando a comprovação, em caráter de urgência, da identidade e qualidade de medicamento, objeto de denúncia sobre possível falsificação, adulteração e fraude. Diário Oficial da União 1998; 1 jun.
66. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial nº 128, de 29 de maio de 2008. Estabelece Diretrizes para a Contratação Pública de Medicamentos e Fármacos pelo Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União 2008; 30 mai.
67. Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 2013; 13 jun.
68. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal; 1988.
69. Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União 1990; 20 set.
70. Brasil. Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Diário Oficial da União 1990; 12 set.
71. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals* 2016; 44:257-66.
72. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74:655-61.
73. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, Asikainen J, Kokko A, Rannio T, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15:1677-83.
74. Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, et al. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70:60-8.
75. Faasse K, Petrie KJ. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J* 2013; 89:540-6.
76. Rezk MF, Pieper B. Treatment outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. *Rheumatol Ther* 2017; 4:209-18.

Abstract

Biological products have sparked a worldwide therapeutic revolution. However, the high cost of these products threatens health systems' sustainability. The development of copies is considered an economic alternative, but due to the products' complexity, many concepts used in generic drugs do not apply. Interchangeability between biologicals poses a regulatory challenge. This essay discusses the main regulatory challenges for establishing criteria for interchangeability between new biologicals and their copies in the scope of the Brazilian Unified National Health System (SUS), considering the guidelines adopted by the world's main drug regulatory agencies concerning interchangeability and the prevailing Brazilian regulatory framework on this issue. Concerns related to the interchangeability of biologicals include automatic substitution, nomenclature, pharmacovigilance, immunogenicity, and extrapolation of therapeutic indications and clinical data from new biologicals to their copies. While the clinical success and economic benefits of switching from new biologicals to their biosimilars have already been observed, the heterogeneity between countries in the regulatory barriers to the approval of copies of biologicals should be taken into consideration during the regulation of interchangeability of biologicals in Brazil.

Interchange of Drugs; Biological Products; Biosimilar Pharmaceuticals; Unified Health System

Resumen

Los productos biológicos revolucionaron la terapéutica mundial. El alto coste de estos medicamentos, no obstante, amenaza la sostenibilidad de los sistemas de salud. El desarrollo de copias se considera como una alternativa económica, pero debido a la complejidad de estos productos, muchos conceptos utilizados para los medicamentos genéricos no se aplican a los mismos. La intercambiabilidad entre productos biológicos representa un desafío regulatorio que se debe superar. Este trabajo discute los principales desafíos regulatorios, relacionados con el establecimiento de criterios para la intercambiabilidad entre productos biológicos nuevos y sus copias en el ámbito del Sistema Único de Salud (SUS), considerando las directrices adoptadas por las principales agencias regulatorias de medicamentos del mundo sobre la intercambiabilidad y el armazón regulatorio vigente en Brasil para esta cuestión. Las preocupaciones relacionadas con la intercambiabilidad de productos biológicos incluyen la sustitución automática, nomenclatura, farmacovigilancia, inmunogenicidad y extrapolación de las indicaciones terapéuticas, así como de los datos clínicos de productos biológicos nuevos para sus copias. A pesar de que el éxito clínico y los beneficios económicos de la alternancia entre algunos productos biológicos nuevos y sus biosimilares, ya se han observado, la heterogeneidad de las barreras regulatorias para la aprobación de las copias de productos biológicos entre los diferentes países debe ser considerada para la regulación de la intercambiabilidad de productos biológicos en Brasil.

Intercambiabilidad de Medicamentos; Productos Biológicos; Biosimilares Farmacéuticos; Sistema Único de Salud

Recebido em 18/Mar/2019
Versão final reapresentada em 01/Jul/2019
Aprovado em 14/Ago/2019