

### BIOSSIMILARES

Karin Juliana Bitencourt Zaros

#### PRODUTOS BIOLÓGICOS

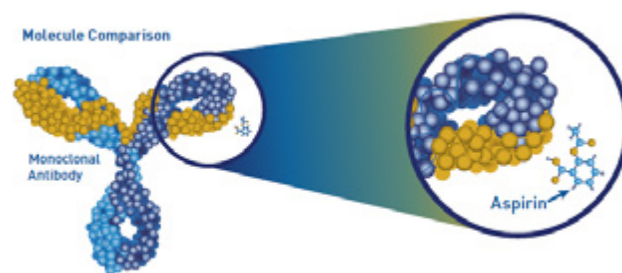
São aqueles que derivam de fontes animais, de microrganismos ou de humanos e sua produção utiliza com frequência métodos biotecnológicos de ponta.<sup>(1)</sup> Geralmente contêm moléculas grandes e complexas.<sup>(2)</sup>

Os alvos terapêuticos (moléculas específicas do corpo que um medicamento afeta) dos produtos biológicos são, na maioria, proteínas, como enzimas, fatores de crescimento, receptores celulares e moléculas de sinalização celular.<sup>(3)</sup>

Esses produtos são altamente específicos e apresentam baixos níveis de toxicidade comparados com fármacos constituídos de moléculas menores. No entanto, diferente da maioria desses, podem causar imunogenicidade em alguns pacientes.<sup>(1)</sup>

Um dos primeiros produtos biotecnológicos foi a insulina humana, desenvolvida no final de década de 1970, entrando no mercado a partir de 1982. Esse tipo de insulina, produzida a partir de técnicas de DNA recombinante, ganhou espaço antes ocupado pelas insulinas animais. Acompanhando a evolução da engenharia genética, a indústria de biofármacos vem crescendo desde então.<sup>(3)</sup>

Um dos fatores principais que dificultam o uso



FONTE: fda.gov

de produtos biológicos é seu alto custo. O processo de fabricação é altamente complexo, pois a estrutura das proteínas está repleta de singularidades, como padrões de dobramento ou glicosilação de superfície. Além disso, com as tecnologias disponíveis atualmente, o aumento da produção com a manutenção da consistência entre os lotes é um desafio.<sup>(1)</sup>

Produtos biológicos tendem a ser sensíveis ao calor e à contaminação bacteriana, sendo esse outro fator que dificulta seu uso, e também, alguns pacientes podem desenvolver repostas imunes.<sup>(1)</sup>

## BIOSSIMILARES

A maioria dos medicamentos biológicos é polar e não atravessa membranas, além disso, as proteínas tendem a ser vulneráveis à degradação enzimática, não sendo elegíveis para administração oral. Consequentemente, a maioria desses produtos necessita vias de administração sistêmica, como as injetáveis.<sup>(1)</sup>

O quadro 1 mostra exemplos de produtos biológicos.<sup>(4)</sup>

Quadro 1. Exemplos de produtos biológicos

Vacinas	Soros hiperimunes
Hemoderivados	Alérgenos
Probióticos	Anticorpos monoclonais
Medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos	Biomedicamentos: - obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal; e - obtidos por processamentos biotecnológicos



### Vacinas

Contêm antígenos que são introduzidos no corpo para induzir a proteção, através da produção de anticorpos, contra o agente infeccioso, sem causar a doença. As vacinas podem ser:<sup>(5)</sup>

inativadas	podem conter o patógeno inteiro ou fragmentado que é inativado e induz a resposta imune protetiva
de microrganismo vivo atenuado	induzem uma resposta imunológica semelhante à que ocorre com a infecção natural
de vetor viral	são transferidas com o gene para o antígeno pelo qual a imunização é desejada
de RNA mensageiro	após a entrada na célula humana, ocorre a transcrição do RNA e então o antígeno é expresso como uma proteína na superfície celular que inicia a resposta imune

### Soros hiperimunes

São imunoglobulinas heterólogas inteiras ou fragmentadas, purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com substâncias tóxicas originadas de animais, microrganismos ou vírus.<sup>(4)</sup>

**Exemplos:**<sup>(6)</sup>

Imunoglobulina contra toxina botulínica tipo A e tipo B (soro antibotulínico), produzida a partir de plasma de equinos
Imunoglobulina contra toxina tetânica (soro antitetânico), produzida a partir de plasma de equinos
Imunoglobulina antirrábica, produzida a partir de plasma de equinos
Imunoglobulina contra veneno de <i>Loxosceles</i> - aranha-marrom, <i>Phoneutria</i> - aranha-armadeira, e <i>Tityus</i> - escorpiões (soro antiaracnídeo), produzida a partir de plasma de equinos
Imunoglobulina anti-Rho (D), obtida de plasma humano

### Hemoderivados

Produtos farmacêuticos obtidos a partir do plasma humano, submetidos a processos de industrialização e normatização que lhes conferem qualidade, estabilidade, atividade e especificidade.<sup>(4)</sup>

**Exemplo:** albumina, imunoglobulinas

### Alérgenos

Substâncias, geralmente de origem proteica, presentes em animais ou vegetais, capazes de induzir uma resposta IgE e/ou uma reação alérgica do tipo I.<sup>(4)</sup> Os exemplos são extratos de:<sup>(7,8)</sup>

Ácaros	Fungos do ar	Lã de carneiro
Lisado bacteriano	Pólen	Venenos de insetos

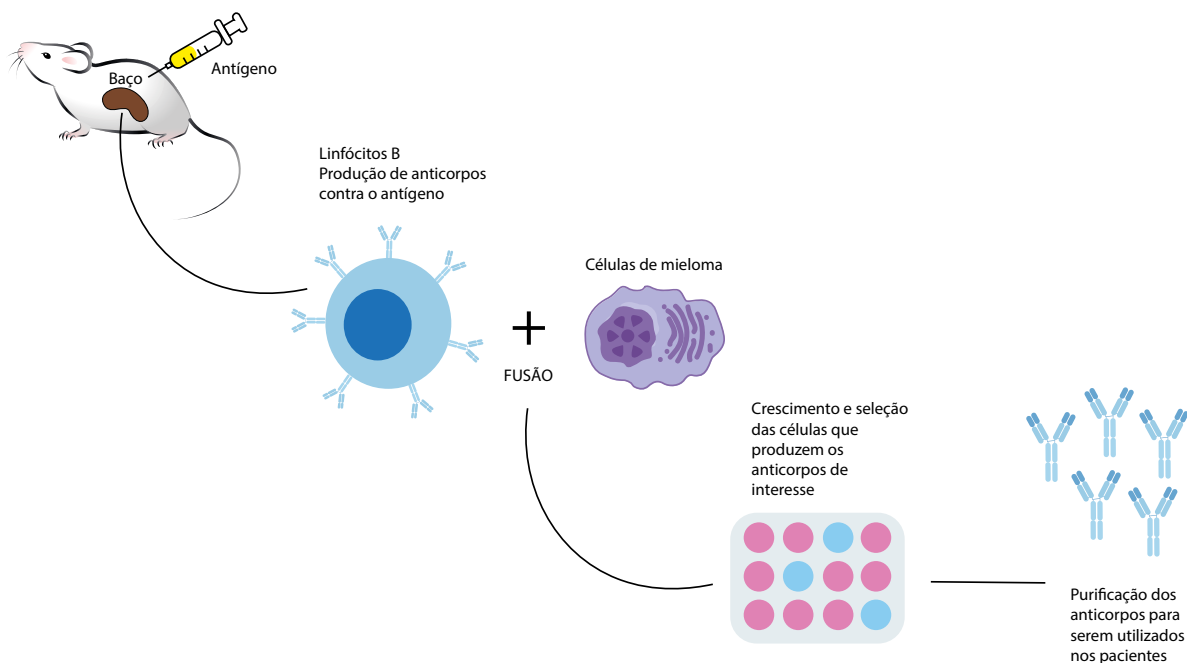
### Medicamentos probióticos

São preparações ou produtos contendo microrganismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para alterar a microbiota, por implantação ou colonização, de um compartimento do hospedeiro e, assim, exercer efeito benéfico sobre a saúde desse hospedeiro.<sup>(4,9)</sup>

**Exemplo:** *Bacillus cereus*<sup>(6)</sup>

## BIOSSIMILARES

### Anticorpos monoclonais (mAb - *monoclonal antibodies*)



Esquema de produção de anticorpos monoclonais a partir de camundongo<sup>(18)</sup>

Consistem de sequências de imunoglobulinas que reconhecem um antígeno ou proteína específicos na superfície das células. Existem cinco classes de imunoglobulinas, mas a mais usada terapêuticamente é a IgG.<sup>(1)</sup> São imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas.<sup>(4)</sup>

**Exemplos:** rituximabe, cetuximabe, bevacizumabe.<sup>(2)</sup>

### Biomedicamentos

São aqueles obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal (mucosa intestinal suína, células de hamsters, de *Saccharomyces cerevisiae*, de *Escherichia coli*) e por processamentos biotecnológicos (tecnologia de DNA recombinante, despolimerização alcalina de ésteres), como:<sup>(4,10)</sup>

Insulina	Asparaginase	Somatropina
Etanercepte	Alfaepoetina	Enoxaparina

\*os exemplos citados nos subtítulos podem se encaixar em mais de uma categoria

**BIOSSIMILARES**

Denominações	
Produto biológico	É o medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso). <sup>(4)</sup>
Produto biológico comparador	Aquele já registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com base na submissão de um dossiê completo. <sup>(4)</sup> Estudos estabelecidos comprovam eficácia e segurança da molécula antes da efetivação do registro sanitário no país. <sup>(11)</sup>
Produto biossimilar (O termo biossimilar não foi incluído na legislação que trata sobre produtos biológicos)	Aquele registrado pela via de desenvolvimento por comparabilidade. Estudos são feitos para demonstrar que não existem diferenças clinicamente significativas entre ambos os produtos. <sup>(11)</sup>

A biossimilaridade é definida por “o produto biológico é altamente similar a um produto comparador, não obstante a pequenas diferenças nos componentes inativos” e que “não há diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico e o produto biológico comparador em termos de segurança, pureza e potência do produto”.<sup>(12)</sup>

A via para aprovar uma molécula pequena sintetizada quimicamente e idêntica a um composto aprovado cuja proteção de patente expirou é relativamente direta. O mesmo não é verdade para moléculas grandes (em geral proteínas), que normalmente são derivadas de um organismo vivo. Modificações covalentes da proteína (por exemplo, glicosilação) ou diferenças conformacionais podem influenciar as propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas, a imunogenicidade, e a demonstração de equivalência terapêutica pode ser um processo complexo.<sup>(12)</sup>

Devido à variabilidade intrínseca que é inerente aos medicamentos biológicos e ao seu processo de fabricação complexo, um biossimilar pode não ser uma cópia exata do medicamento biológico comparador.<sup>(13)</sup> Por isso, diferente do que ocorre com os medicamentos sintéticos, onde o genérico substitui o medicamento de referência, o biossimilar pode não ser intercambiável com o medicamento no qual foi baseado.<sup>(14)</sup>

São necessários estudos clínicos comparativos para demonstrar a comparabilidade dos perfis de eficácia e segurança entre o produto biológico e o produto biológico comparador<sup>(4)</sup> para demonstrar que não existem diferenças significativas em termos de qualidade, eficácia e segurança entre os produtos. Porém, a realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade não é requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar e, entende-se assim, que não é cabível a definição sobre a intercambialidade no momento do registro sanitário do produto.<sup>(15)</sup>

## BIOSSIMILARES

O exercício de comparabilidade para um produto biológico é estruturado para indicar que este tenha atributos de qualidade altamente semelhantes quando comparado a um produto biológico comparador. Também inclui estudos não-clínicos e clínicos que fornecem uma coleção integrada de dados comparativos. A determinação final da similaridade deve ser fundamentada nos seguintes elementos: análises, ensaios biológicos e dados provenientes de estudos clínicos e de estudos não clínicos.<sup>(16)</sup>

Com o objetivo de demonstrar a comparabilidade de dois produtos, são avaliados:<sup>(16)</sup>

Dados físico-químicos e biológicos pertinentes e relacionados aos atributos de qualidade
Resultados de análises sobre amostras pertinentes colhidas em etapas apropriadas no processo de fabricação (tanto do princípio ativo quanto do produto terminado)
Dados sobre estabilidade
Dados obtidos de inúmeros lotes do produto biológico e do produto biológico comparador para auxiliar na caracterização de possíveis diferenças. Isso não supõe que seja necessário realizar todos os ensaios para todos os lotes

Quando são detectadas diferenças significativas e que não podem ser justificadas, haverá a indicação que os produtos não são semelhantes. Nestes casos, o produto deverá seguir a via do desenvolvimento individual para registro e serão exigidos dados mais extensos não-clínicos e clínicos.<sup>(16)</sup>

Por questões específicas dos produtos biológicos, a troca de um medicamento biológico com o mesmo princípio ativo precisa ser avaliada no contexto de cada paciente.<sup>(14)</sup> A Anvisa entende ser essencial a avaliação e o acompanhamento pelo médico responsável, que poderá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação, de acordo com as características do produto, patologia existente, resposta individual, histórico de tratamento de cada paciente e demais diretrizes aplicáveis.<sup>(15)</sup>

De acordo com referências internacionais, a intercambialidade e a substituição de produtos biológicos estão mais diretamente relacionadas à prática clínica do que a um status regulatório. Na sua maioria, é determinada a bioequivalência, mas não a intercambialidade e a substituição.<sup>(15)</sup> A autorização para o primeiro bioequivalente ocorreu em 2006 na Europa. Nos Estados Unidos, ocorreu em 2015.<sup>(13)</sup>

No Brasil, os produtos bioequivalentes não são classificados como intercambiáveis ou não. O estabelecimento da intercambialidade/substituição deve ser feito caso a caso, tomando como premissa básica o paciente e suas peculiaridades.<sup>(15)</sup>

Quanto ao assunto, as discussões são intermináveis e parece improvável haver regras mais claras.<sup>(12)</sup> A Anvisa ressalta que além da avaliação médica, é imprescindível a adequada atenção farmacêutica no caso de troca de produtos bioequivalentes e seus comparadores, para fins de uso adequado, farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado desses produtos.<sup>(15)</sup>

Trocas frequentes entre produtos bioequivalentes e o produto biológico comparador podem dificultar rastreabilidade e monitoramento do uso.<sup>(15)</sup>

**EXEMPLOS DE NOVOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

O quadro 2 apresenta alguns dos novos medicamentos biológicos aprovados no ano de 2024.<sup>(17)</sup>

**Quadro 2.** Novos medicamentos biológicos aprovados

Princípios ativos	Indicação	Data
Vacina Covid-19 (recombinante) - Zalika Farmacêutica: novo registro	Imunização de adultos e crianças acima de 12 anos de idade	09/01
Hermab (trastuzumabe): novo registro	Tratamento de câncer de mama e câncer gástrico	30/01
Vegzelma (bevacizumabe): novo registro	Mesmas indicações do produto biológico comparador Avastin (bevacizumabe)	04/03
Opdivo (nivolumabe): nova indicação	Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma urotelial irresscável ou metastático em combinação com quimioterapia à base de cisplatina	04/03
Spikevax: novo registro	Imunização ativa, para prevenção da Covid-19 em indivíduos com idade igual ou superior a seis meses	06/03
Rybrevent (amivantamabe): nova indicação	Tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas, em combinação com carboplatina e pemetrexede	19/03
Onbevzi (bevacizumabe): novo registro	As indicações são as mesmas do produto biológico comparador Avastin (bevacizumabe)	19/03

**Acesse aqui os novos medicamentos e indicações:**

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes>

## BIOSSIMILARES

### Referências:

1. PLICHTA, J.; KUNA, P.; PANEK, M. Biologic drugs in the treatment of chronic inflammatory pulmonary diseases: recent developments and future perspectives. *Front Immunol.*, v. 14, jun. 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10272527/>>. Acesso em 09 nov. 2023.
2. CORDES, L.M.; CUELLAR, S. Cancer: the disease and treatment. In: DIPIRO, J.T. *et al.* **DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2023. p. 2155-2208.
3. BRASIL. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Biofármacos no Brasil: Características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento**. Disponível em: <[https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD\\_2398.pdf](https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD_2398.pdf)>. Acesso em 1º nov. 2023.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 17 dez. 2010.
5. HAYNEY, M.S. Vaccines and immunoglobulins. In: DIPIRO, J.T. *et al.* **DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2023. p. 2115-2128.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas**. Medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em 09 nov. 2023.
7. PLUSVAC SC-AP: extratos de ácaros, fungos do ar, lã de carneiro e lisado bacteriano/injetável. Responsável técnico: M. Queiroz da Cruz. Rio de Janeiro: Laboratório de Extratos Alergênicos Ltda, 2018. 1 bula para profissionais.
8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de grupos homólogos para agrupamento de extratos alergênicos**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/produtos-biologicos/documentos-orientativos-e-guias/lista-de-grupos-homologos-para-agrupamento-de-extratos-alergenicomicos.pdf/view>>. Acesso em 08 nov. 2023.
9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 718, de 1º de julho de 2022. Dispõe sobre o registro, alterações e revalidações de registro dos medicamentos probióticos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 06 jul. 2022.
10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas**. Bulário eletrônico. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>>. Acesso em 09 nov. 2023.
11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Biossimilares**. E a troca entre medicamentos biológicos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/e-a-troca-entre-medicamentos-biologicos>>. Acesso em 1º nov. 2023.
12. GILSON, M.K.; BRUNTON, L.L. Drug discovery: from medicinal plants to computer-aided drug design. In: BRUNTON, L.L.; KNOLLMAN, B. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 14. ed. New York: McGraw-Hill, 2023. p. 3-22.
13. BARBIER, L. *et al.* The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*, v. 108, n. 4, p. 734-755, out. 2020. Disponível em: <ht-



[tps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540323/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540323/)>. Acesso em 1º nov. 2023.

14. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Biossimilares são intercambiáveis?** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/biossimilares-sao-intercambiaveis>>. Acesso em 1º nov. 2023.

15. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota de esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA - Revisada.** 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 1º nov. 2023.

16. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para realização do exercício de comparabilidade para registro de produtos biológicos.** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-para-realizacao-do-exercicio-de-comparabilidade-para-registro-de-produtos-biologicos.pdf>>. Acesso em 1º nov. 2023.

17. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Novos medicamentos e indicações.** Disponível em: <[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes?b\\_start:int=0](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes?b_start:int=0)>. Acesso em 04 abr. 2024.

18. MERCK. **Hybridoma fusion partners cell lines.** Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/technical-documents/technical-article/cell-culture-and-cell-culture-analysis/mammalian-cell-culture/hybridoma-fusion>>. Acesso em 04 abr. 2024.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ  
CIM FORMANDO - Edição nº 02 - Ano XXI - 2024

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.  
Gerente Técnico-Científico: Karin Juliana Bitencourt Zarus - CRF-PR 15.619  
Farmacêuticas: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200  
Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311  
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan  
Twitter: [twitter.com/cimcrfpr](https://twitter.com/cimcrfpr)