

ISOPP - Posição Global



O presente material foi divulgado no website da ISOPP em outubro de 2019 e publicado no *Journal of Oncology Pharmacy Practice* em abril de 2020. Com autorização da ISOPP disponibilizamos a versão traduzida do conteúdo disponibilizado no website.

<https://www.isopp.org/communication/oncology-pharmacy-news/2019/isopp-global-position-use-biosimilars-cancer-treatment-and>

Journal of Oncology Pharmacy Practice,
vol. 26, 3_suppl: pp. 3-10.

ISOPP

Membros do grupo de trabalho de biossimilares

Alex Chan, *Singapore*

Milagros Cubilla, *Panama*

Mário De Lemos, *Canada*

Harbans Dhillon, *Malaysia*

Emma Foreman, *United Kingdom*

Morgan Frazer (Smith), *United States*

Jatinder Harchowal, *United Kingdom*

Nirachorn Kuchonthara, *Thailand*

Annemeri Livinalli, *Brazil*

Rodrigo Macedo, *Brazil*

Mayde Seadi Torriani, *Brazil*

Winnie Mwangi, *Kenya*

Hisanaga Nomura, *Japan*

Shaun O'Connor, *Australia*

Margaret Patterson, *Australia*

Jim Siderov, *Australia*

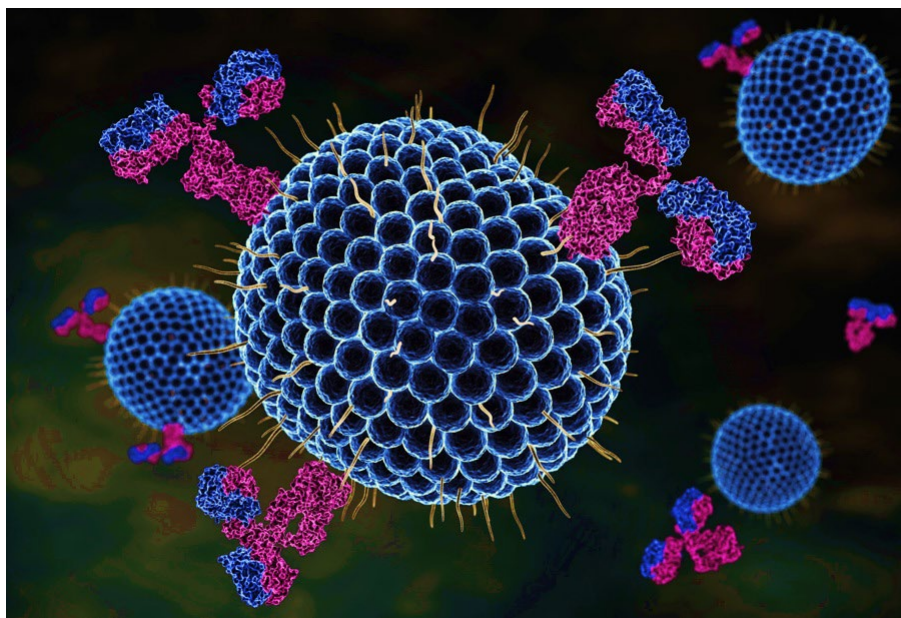
Barbara Yim, *United States*

Himanshu Patel, *Canada*

Direção de arte/Prepress:

Ione Franco

INTRODUÇÃO



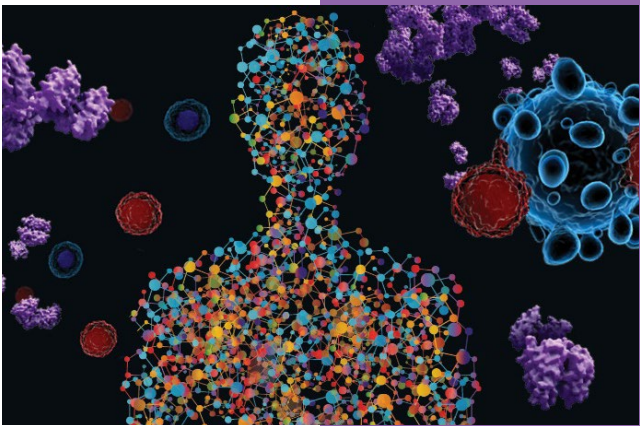
Com o desenvolvimento de tratamentos inovadores para câncer nas últimas décadas, o custo dos cuidados do câncer aumentou exponencialmente¹, limitando o acesso do paciente aos bioterapêuticos originadores patenteados em muitos países. A introdução de biossimilares no mercado tem criado novas oportunidades, bem como a necessidade de mudanças na prática das instituições de saúde. Um “biossimilar”^[T3] é um produto bioterapêutico^[T4] altamente similar a um produto originador^{2,3,4}, já licenciado, em termos de qualidade, segurança e eficácia. Entre as nações, o advento dos biossimilares aumentou o acesso ao tratamento ao gerar significativa competição de preços e um mecanismo para instituições de saúde reduzirem custos, com a entrada da maior parte dos biossimilares no mercado a preços pelo menos 30% menores que os produtos de referência.⁵ Uma enquete conduzida em maio de 2019 pela Sociedade Internacional de Especialistas em Farmácia Oncológica (ISOPP) com 90 farmacêuticos oncológicos^[T9] respondentes de 27 países ao redor do mundo, mostrou que 93% dos entrevistados em 26 dos paí-

ses representados trabalhavam em instituições que usavam, ou planejavam usar biossimilares em suas práticas.⁶ O custo do medicamento foi citado como o fator que mais influencia a decisão de usar biossimilares em todo o mundo. Muitos dos biossimilares disponíveis são indicados para oncologia ou cuidados de suporte, com várias versões de biossimilares de seis bioterapêuticos originador,^[T10] aprovados para uso em mercados farmacêuticos ao redor do mundo. Além disso, várias patentes para bioterapêuticos originadores usados em oncologia expiraram recentemente ou estão para expirar nos próximos anos nos Estados Unidos e na Europa,⁷ indicando o crescimento futuro e a contínua expansão no uso de biossimilares no cenário da oncologia.

Embora os biossimilares não apresentem diferenças clinicamente significativas na atividade terapêutica comparados ao produto original, essas moléculas biológicas complexas não são consideradas cópias químicas idênticas, diferentemente dos genéricos, e podem existir componentes inativos e pequenas diferenças na estrutura molecular.^{2,3,4} É necessária

Tabela 1 lista definições de termos comumente usados neste artigo [referida usando T1, T2, T3, etc.].

uma profunda compreensão dessas diferenças e de suas implicações clínicas para otimizar as práticas de uso de medicamentos biossimilares. A ISOPP acredita que treinamento e educação são importantíssimos para garantir o uso seguro e efetivo dos biossimilares nas instituições de saúde. Esse posicionamento desenvolvido pelo Grupo de Trabalho de Biossimilares visa fornecer um direcionamento à comunidade de farmácia oncológica global para dar suporte às decisões sobre o uso de biossimilares. As 11 declarações abordam a regulamentação e avaliação de biossimilares, as questões práticas sobre a implementação local, a educação dos profissionais e pacientes, e a necessidade de farmacovigilância ^[T11] e do monitoramento de resultados.



O PAPEL DO FARMACÊUTICO ONCOLÓGICO

Produtos bioterapêuticos e biossimilares têm uma grande heterogeneidade em relação à produção, pureza, estabilidade e imunogenicidade. Farmacêuticos oncológicos que compreendem essas complexidades e têm capacidade de avaliar dados de comparabilidade entre produtos disponíveis têm função crucial no esforço multidisciplinar para avaliar e implementar o uso de biossimilares em instituições de saúde. Além disso, farmacêuticos oncológicos estão bem posicionados para agir como fonte de educação para profissionais e pacientes sobre a segurança e a eficácia de biossimilares comparados com os produtos originadores. A relutância dos prescritores em aceitar biossimilares como equivalentes terapêuticos aos bioterapêuticos originadores é citada como barreira comum à implementação de biossimilares em instituições de saúde ao redor do mundo⁶. Farmacêuticos oncológicos são idealmente colocados para educar prescritores sobre as exigências regulatórias e testes envolvidos no registro e comercialização de um biossimilar.

Os farmacêuticos oncológicos deveriam servir com líderes institucionais para a implementação de biossimilares, condu-

zindo revisões dos formulários em comitês de farmacoterapia, ou estando envolvidos em outros grupos multidisciplinares responsáveis pelo uso de medicamentos. Eles também asseguraram a otimização da prescrição através do gerenciamento de planos de tratamento em papel ou eletrônicos, e deveriam conduzir rotineiramente o monitoramento com farmacovigilância pós-implementação. Ao conduzir pesquisa observacional e/ou retrospectiva e análise do uso de medicamentos em nível local e nacional, os farmacêuticos oncológicos podem ajudar a influenciar políticas institucionais, regionais ou nacionais sobre o uso e a implementação de biossimilares. Devido ao seu conjunto exclusivo de habilidades, os farmacêuticos oncológicos têm papel crucial na otimização de processos envolvidos no uso de medicamentos biossimilares.

Declaração 1: Um biossimilar licenciado por agências reguladoras nacionais ou regionais que requerem rigorosas vias para a produção e avaliação de medicamentos é considerado terapeuticamente equivalente ao bioterapêutico originador. Porém, um biossimilar não é considerado terapeuticamente equivalente a outros biossimilares do mesmo bioterapêutico originador.

Órgãos reguladores internacionalmente reconhecidos, tais como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a Organização Mundial de Saúde (WHO), e a Administração de Alimentos e Drogas (FDA) estabeleceram vias e diretrizes a ser seguidos por empresas fabricantes para o desenvolvimento e licenciamento de biossimilares.²⁻⁴ Esses caminhos requerem rigorosos estudos de comparabilidade farmacocinética e farmacodinâmica entre o biossimilar desenvolvido e o bioterapêutico originador, e medicamentos registrados por meio desse critério rigoroso são considerados terapeuticamente equivalentes ao bioterapêutico originador. Existem várias outras agências conhecidas por seguir padrões similares para aprovação e comercialização de biossimilares que incluem, mas podem não se limitar, a *Therapeutic Goods Administration* da Austrália, *Health Canada*, the *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* do Japão e a *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* do Reino Unido.

Medicamentos licenciados como cópias intencionais do originador, mas sem a mesma qualidade de dados de comparabilidade, ou onde os fabricantes seguiram critérios de aprovação de agências menos exigentes, **não devem ser usados**. Tais produtos são conhecidos como bioterapêuticos não comparáveis, ou “biomímicos”.^{[T2]8} A segurança e a eficácia desses produtos comparados ao bioterapêutico originador são desconhecidas. A ISOPP **NÃO** apoia, nem recomenda o uso des-

ses biomímicos na prática, e farmacêuticos oncológicos em países que operam em agências de registro de medicamentos que não regulam estritamente a introdução de biossimilares no mercado devem evitar o uso desses produtos.

Um biossimilar não é considerado equivalente a outros biossimilares do mesmo bioterapêutico originador; portanto, cada biossimilar deve ser avaliado individualmente em relação ao originador.

Declaração 2: Biossimilares não são considerados intercambiáveis com os bioterapêuticos originadores e não devem ser automaticamente substituídos. Entretanto, a transição de um bioterapêutico originador para um biossimilar em instituições e para pacientes individuais é aceitável e encorajada.

A intercambiabilidade^[T7] é geralmente ligada a substituição automática^{[T1],9}, prática que é comum para genéricos, ou clones químicos de medicamentos de referência. Biossimilares, porém, não são clones químicos do bioterapêutico originador. Ao invés disso, esses medicamentos são formulados individualmente usando seu próprio e exclusivo processo biológico, e devem ser submetidos a testes farmacocinéticos e farmacodinâmicos em relação ao bioterapêutico originador para ser considerados produtos biossimilares.¹⁰ Produtos intercambiáveis devem demonstrar que o mesmo resultado clínico pode ser esperado num dado paciente, e que a eficácia e segurança não são significativamente diferentes em consequência da alternância ou troca^[T13] de produtos. Atualmente, a única agência reguladora com a possibilidade de atribuir uma designação de “intercambiável” com um biossimilar é a FDA. Dito isto, a FDA não considera nenhum biossimilar intercambiável com o bioterapêutico originador até o momento. Apesar disso, países individuais e estados operando sob regulamentações colocadas por agências de licenciamento de medicamentos podem criar suas próprias leis para reger a substituição automática.^{9,11} Globalmente, a substituição automática de biossimilares não foi universalmente adotada, sendo que muitos países operam sob agências reguladoras locais que fornecem direcionamento mínimo ou nulo com respeito ao uso de biossimilares. Além disso, a maior parte dos estados nos Estados Unidos e muitos países na União Europeia escolheram restringir ou proibir que farmacêuticos façam a substituição automática. Dados os possíveis riscos associados à transição entre produtos bioterapêuticos e a ausência de uma designação de intercambiabilidade, a substituição automática por biossimilares é desencorajada. Esforços colaborativos, tais como a adição aos formulários ou o desenvolvimen-

to de protocolos de tratamento para selecionar um agente institucionalmente preferido, trocar de produto originador para biossimilar são fortemente encorajados como métodos que facilitam o uso do biossimilar. Entretanto, apesar de que podem ocorrer situações em que a troca entre biossimilares do mesmo produto original se faz necessária por questões de tolerância ou motivos financeiros, trocar repetidamente de biossimilares para pacientes individuais é desencorajado e deve ser evitado onde possível.

Declaração 3: A extrapolação de dados de biossimilares para todas as indicações clínicas pode ocorrer, desde que exista segurança e eficácia suficientes para apoiar o uso.

Extrapolação^[T5] é um conceito importante relacionado aos biossimilares, e permite a aprovação e uso de um biossimilar para uma indicação que pertence ao bioterapêutico originador, mas não estudada em ensaios clínicos pelo biossimilar.^{2,3,4} Para que o uso do biossimilar seja extrapolado para indicações estudadas só no produto originador, a totalidade da evidência demonstrando similaridade entre o biossimilar e o originador deve ser considerada, o que envolve mais do que somente dados de testes clínicos disponíveis e inclui outros dados de comparação, tais como dados estruturais, físico-químicos, funcionais, e outros dados não clínicos.^{12,13} Para que os dados apoiem a extrapolação, as indicações devem ter o mesmo mecanismo de ação molecular, e devem envolver o mesmo tipo de receptor, localização e expressão, devem ter ligação similar, dose resposta e padrões de sinalização molecular após ligação ao alvo. Mais que isso, para assegurar que preocupações adicionais não estejam presentes para uma dada indicação com um biossimilar sobre o originador, caracterização de segurança, imunogenicidade,^[T6] e biodistribuição



buição farmacocinética devem estar presentes na totalidade das evidências.^{1,3,12,14} Embora agências reguladoras devam considerar esta informação para fazer julgamentos sobre extrapolação antes da aprovação, esta informação também deve ser considerada pelas instituições de saúde, sem viés comercial, quando se fizer julgamentos sobre o uso de biossimilares fora de suas indicações licenciadas, ou fora das indicações licenciadas do originador (uso não descrito em bula ^[T18]).



Declaração 4: Diferenças entre formulações de produtos originadores e biossimilares não alteram a eficácia clínica, mas podem aumentar os riscos de imunogenicidade ou intolerabilidade. Componentes inativos devem ser revisados antes do uso de cada produto biossimilar.

Além das diferenças moleculares entre um produto biossimilar e seu originador, podem existir diferenças nos excipientes ou nos ingredientes inativos contidos nas formulações para manter a estabilidade e a integridade do produto. Essas diferenças não têm por objetivo alterar a eficácia clínica, mas podem contribuir para a intolerabilidade ou sensibilidade do paciente, ou para um aumento da imunogenicidade.¹⁶ Testes de imunogenicidade tem sido um componente integral de ensaios clínicos dos biossimilares e continuam a ser uma área de ênfase na farmacovigilância contínua.¹⁵ Atualmente, há expectativas na FDA e de outras agências de licenciamento de fabricantes de biossimilares, de reunir dados de segurança de longo prazo desses produtos.¹⁷ Para cada produto biossimilar no mercado, dados de estabilidade devem ser obtidos e avaliados em comparação ao produto originador, de forma a se tomar decisões baseadas no medicamento em uso.

Declaração 5: A implementação parcial de um biossimilar, ou o uso institucional de múltiplos biossimilares, podem ser considerados apropriados para a instituição de saúde ou para as populações de pacientes atendidas.

Para apoiar a implementação oportuna de biossimilares aprovados quando existem barreiras financeiras e/ou questões clínicas impedindo a completa implementação, pode ser necessário implementar parcialmente dentro de uma instituição para uma dada população de pacientes. Essa implementação parcial requer a aquisição tanto da terapêutica originadora quanto de um ou mais produtos biossimilares. Por exemplo, se há preocupação quanto à extrapolação de dados para um biossimilar numa indicação particular registrada somente pelo bioterapêutico originador, a instituição pode decidir manter indivíduos com essa indicação sob tratamento com o produto originador, enquanto troca, no caso de outros pacientes, para o biossimilar. Um outro exemplo, se há ausência de dados de intercambialidade entre o biossimilar e um bioterapêutico originador, uma instituição pode decidir trocar por um biossimilar para uso em pacientes iniciando a terapia, enquanto mantém o originador para os pacientes continuarem com seu tratamento. Consistente com esse exemplo, pode-se ter disponíveis pouquíssimos dados, ou nenhum dado sobre intercambiabilidade entre múltiplos biossimilares, o que pode contribuir para a implementação parcial.¹⁸ Finalmente, a conveniência para o paciente relacionada ao uso de um produto originador pode não ser transferível para um biossimilar devido a diferenças na administração ou apresentação, o que limita a implementação completa do biossimilar. Alguns exemplos de quando a conveniência do tratamento atual recai sobre a bioterapêutica originadora incluem o dispositivo de auto-administração de *pegfilgrastim*, produtos subcutâneos de rituximabe ou trastuzumabe e protocolos de infusão acelerada associada ao rituximabe originador. Em resumo, quando há uma questão clínica tornando uma escolha clara em incerta, a implementação parcial pode ser necessária para a confiança do clínico/paciente, até que mais informação sobre um produto específico, ou sobre o estado da doença esteja disponível. A falta de medicamentos e, em alguns países, o ambiente de reembolso do sistema de saúde (regras específicas de pagadores ou preferências) podem levar à necessidade de implementação parcial nas instituições.¹⁹

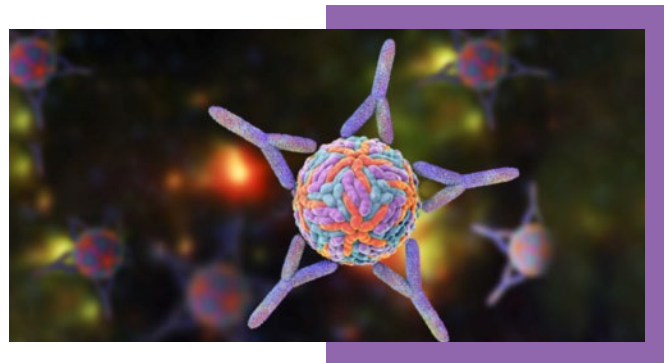
Declaração 6: A adesão a orientações de melhores práticas no armazenamento e rotulagem de produtos biossimilares reduz o risco de erro na seleção. Na ausência de orientações de melhores práticas, diretrizes de nomenclatura universal devem ser aplicadas para apoiar o rastreamento de biossimilares e a farmacovigilância.

Onde houver necessidade de implementação parcial de biossimilares, as instituições podem ter de usar múltiplas marcas de um bioterapêutico (biossimilar e/ou originador, ou biossimilar adicional). Produtos biossimilares são comercializados com o mesmo radical do nome genérico dos produtos originadores, mas cada um também tem o seu próprio nome de marca, sendo que alguns órgãos reguladores requerem o sufixo exclusivo de 4 letras seguindo o radical. Dada a necessidade de transparência na administração de produtos, o uso das orientações das melhores práticas disponíveis para orientar o armazenamento do produto, a nomenclatura dentro do prontuário e em etiquetas de produtos manipulados são encorajados para a identificação apropriada do produto²⁰. Em países onde não há orientações, a ISOPP recomenda que bioterapêuticos originadores e biossimilares sejam identificados na etiqueta do medicamento e no prontuário usando dois identificadores – o radical do nome genérico e o nome da marca, ou o sufixo de 4 letras. A rotulação deveria ser congruente em todo o mundo, apoiando a comercialização global e a distribuição de produtos, como também promovendo a transparência e a clareza necessárias para dar suporte às atividades de checagem de eficácia e farmacovigilância se um paciente é tratado em múltiplas instituições ou países.^{21,22} Quando se mantém ambos os produtos, biossimilares e originadores, ou múltiplos produtos biossimilares em estoque, todos os produtos com nomes similares devem ser fisicamente segregados e claramente etiquetados para prevenir seleção de produto não intencional. Quando disponível, deve-se considerar a adoção de tecnologia de leitura de código de barras para prevenir erro de seleção.

Declaração 7: Grupos multidisciplinares devem coordenar o uso institucional seguro, efetivo e fiscalmente apropriado de biossimilares.

A decisão de usar um biossimilar é uma parceria clínica entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, administradores financeiros e outros profissionais reguladores aplicáveis. Antes da implementação, cada produto deve ser avaliado por um comitê multidisciplinar que leve em consideração a eficácia, detalhes farmacêuticos e administrativos, segurança e custos,

de forma a minimizar viés na tomada de decisão. Descobertas importantes de novos ou recentes estudos e mudanças nas políticas regulatórias e processos devem ser compartilhados com esse comitê regularmente para facilitar a compreensão do grupo e a responsabilidade compartilhada.¹⁵ Esse comitê se beneficiaria de educação em farmacologia, de informações clínicas e de segurança, e das melhores práticas no tocante a documentação e práticas de cobrança.



Declaração 8: A educação dos colaboradores sobre biossimilares deve fazer referência à literatura publicada, baseada em evidência e revisada por pares sempre que possível. Os materiais educacionais devem ser atualizados e revisados continuamente.

Para otimizar o uso de um biossimilar, clínicos e pessoal de apoio requerem educação sobre dados disponíveis comparando a segurança e a eficácia do biossimilar em relação ao produto originador. Essa informação deve fazer referência a dados publicados, baseados em evidências e revisados por pares sempre que possível. Ademais, deve-se fornecer educação geral sobre biossimilares, incluindo paciente, benefícios organizacionais e sociais do uso desses agentes, e também os critérios reguladores para a aprovação no mercado. Dentre as áreas que requerem especial ênfase estão a extrapolação de dados, diferenças entre intercambiabilidade, troca e substituição automática de produtos, e diferenças entre biossimilares e originadores que podem contribuir para maior risco de reações imunológicas ou outras reações adversas.^{15,23} Além disso, educação sobre desvios do produto^[T12] que resultam em diferenças entre lotes do bioterapêutico originador, semelhantes àquelas encontradas entre biossimilares e originadores, podem reforçar o uso de biossimilares entre os clínicos.²¹ Informações adicionais devem ser fornecidas aos clínicos, detalhando métodos comuns de desinformação sobre biossimilares e métodos de checagem dessas informações para compensar possíveis detalhes negativos num mercado competitivo. A educação dos profissionais



deve ser contínua, num esforço para confirmar ou esclarecer informações existentes e para atualizar os clínicos sobre novas informações clínicas e regulatórias.^{15,17}

Declaração 9: Pacientes devem ser informados sobre biossimilares com recursos baseados em evidências e adaptados para a demografia e ao nível de alfabetização em saúde dos pacientes. Tais recursos devem estar publicamente disponíveis e adaptáveis para refletir as necessidades da população alvo.

Dado o alto nível de reconhecimento de marcas pelo público, pacientes resistentes a medicamentos genéricos podem também ficar hesitantes em adotar biossimilares. Para facilitar a aceitação do uso de biossimilares, os pacientes requerem educação sobre as similaridades clínicas e diferenças entre biossimilar e seu originador, e também sobre benefícios do uso de biossimilares à economia e à saúde.²¹ Os pacientes devem também ser informados sobre serviços de apoio dos biossimilares e sobre materiais para educação disponíveis ao público.¹⁹ O uso de materiais educacionais padronizados e baseados em evidências, de sociedades profissionais, grupos governamentais e grupos de defesa de pacientes sobre biossimilares promovem melhor entendimento sobre biossimilares entre os pacientes.¹⁷

Em países ou locais onde as organizações públicas ainda não estão fornecendo materiais educacionais, eles devem ser obtidos de fabricantes de produtos, agências reguladoras de medicamentos (por ex, FDA²⁴ e EMA^{25,26}), organizações de saúde nacionais e internacionais (por ex, National Health Service ou RM Partners Vanguard²⁷) e organizações de suporte ao paciente na internet (por ex, Lymphoma Action: www.lymphoma-action.org.uk²⁸). Materiais educacionais podem precisar de tradução para línguas locais ou alterados para atender às necessidades dos pacientes, tais como níveis de alfabetização em saúde.

Declaração 10: As economias de custos institucionais obtidas pelo uso de biossimilares devem ser usadas para manter o gerenciamento dos custos dos pacientes e para estabilizar orçamentos de forma a maximizar o número de pacientes atendidos.

Globalmente, existem pressões governamentais e institucionais para otimizar o uso de recursos disponíveis e os orçamentos de saúde numa época de expansão rápida no mercado farmacêutico. As economias obtidas pela adoção de

biossimilares podem compensar o impacto de medicamentos novos e caros no total dos custos quando entram no mercado ou mudam os padrões de tratamento. A adoção oportuna de biossimilares conforme a disponibilidade maximizaria essas economias. Quando um biossimilar apropriado é identificado para uso em comitês de farmácia e terapêutica, uma estratégia de implementação planejada deve ser adotada, com informações de todos os envolvidos para assegurar introdução à prática eficiente e bem-sucedida. Para que a conversão para biossimilar seja bem sucedida, é crucial a educação dos clínicos e dos pacientes sobre os impactos clínicos e financeiros da implementação. Ao passo que o fator-chave da implementação de biossimilares é o benefício financeiro, é igualmente importante destacar que a conversão para um biossimilar não diminui a qualidade do tratamento.²¹

Declaração 11: Farmacovigilância e monitoramento do resultado no paciente são essenciais ao uso eficaz e seguro de biossimilares em diferentes populações e indicações.

Evidência atual indica que os biossimilares são geralmente seguros, bem tolerados e eficazes, sendo que a principal preocupação sobre seu uso é a imunogenicidade. Até o momento, não há evidência de que o uso de biossimilares, quando personalizados para as necessidades de cada paciente, confere risco mais alto de efeitos adversos, reações de hipersensibilidade ou formação de anticorpos neutralizantes do que o produto originador.²⁹ Dito isso, o uso seguro de biossimilares é uma área de incerteza entre muitos clínicos. Monitoramento contínuo de resultados do paciente e farmacovigilância são necessários para coletar evidência de mundo real que proporcione segurança ao médico e contribua para o corpo da literatura relevante.²¹ As características do paciente e regulamentações para aprovação de medicamentos e substituição automática variam através do mundo, tornando desafiadora a comparação de dados e portanto, a avaliação cuidadosa e a comparação de dados do mundo real publicados são necessárias para determinar aplicabilidade.²³ Contínuo desenvolvimento de evidência pós comercialização é parte integrante da afirmação dos biossimilares, servindo para aumentar o nível de confiança do paciente e do médico. Farmacêuticos devem contribuir com evidências através de auditorias e pesquisa, bem como com documentação e comunicação de quaisquer eventos adversos notáveis com produtos biossimilares ou originadores através da Organização Mundial de Saúde (WHO) e órgãos reguladores nacionais.¹⁷

A introdução de biossimilares no mercado farmacêutico confere novas oportunidades de economia de custos a instituições de saúde. Todavia, sua implementação coloca uma série de desafios, que variam através das nações. Esses desafios podem incluir a ausência de regulamentações governamentais para coordenar o uso de biossimilares, dificuldades com a interpretação e extrapolação de dados clínicos, a escassez de educação de pacientes e médicos, e a necessidade de contínua farmacovigilância e monitoramento pós implementação. A ISOPP está comprometida a apoiar o uso de biossimilares. Esses padrões foram desenvolvidos para auxiliar instituições a introduzir biossimilares em sua prática, com segurança e sucesso.

Tabela 1: Termos e Definições

Termo	Definição
T1 Substituição automática	Prática pela qual o farmacêutico é obrigado, sem a necessidade de aprovação por parte do provedor, a dispensar uma droga equivalente e intercambiável de acordo com regulamentações locais e/ou nacionais
T2 Biomimicos (também conhecido como "Terapêutica não comparável")	Réplicas intencionais de medicamentos de produtos bioterapêuticos que não atendem aos requisitos regulatórios de biossimilaridade com o produto bioterapêutico originador. Tais requisitos incluem estudos de comparabilidade, análises de segurança e outros testes estipulados pelos órgãos regulatórios de saúde.
T3 Biossimilar	Um produto medicinal que tenha uma versão altamente similar da substância ativa de seu originador ou produto referência (biológico), derivado de organismos vivos. Produtos biossimilares incluem hormônios, pequenas proteínas, vacinas, proteínas de fusão e anticorpos monoclonais. Biossimilar é um produto biológico altamente similar que não tem diferenças clinicamente significativas em relação a um produto referência aprovado existente.
T4 Produto bioterapêutico (também conhecido como 'biológico', ou 'bioterapia')	Produto medicinal derivado de organismo vivo em cultura de células, e produzido por meios biológicos, tais como tecnologia de DNA recombinante. Os exemplos incluem anticorpos monoclonais, interferons, interleucinas, citocinas e fatores de crescimento, como também produtos com novas linhas celulares.
T5 Extrapolação	Estender informações e conclusões disponíveis de estudos em um ou mais subgrupos da população de pacientes (população fonte), ou em condições relacionadas, ou com produtos medicinais relacionados, para fazer inferências para outro subgrupo da população (população alvo) ou condição ou produto, assim reduzindo a necessidade de gerar informação adicional (por ex. tipos de estudos, modificações no desenho ou número de pacientes necessários) para chegar a conclusões para a população alvo, ou condição, ou produto medicinal.
T6 Imunogenicidade	Habilidade de um produto bioterapêutico provocar resposta imune humoral e/ou mediada por células em animais ou humanos para o qual foi administrado.
T7 Intercambiabilidade	Uma designação que pode ser estabelecida por agências de medicamentos licenciadas para dois tratamentos que demonstram os mesmos resultados de eficácia e segurança nos testes clínicos, e onde alternar ou trocar produtos não alteraria o resultado clínico esperado.
T8 Uso off-label (Não consta em bula)	Uso de produto medicinal para uma indicação ou população não licenciada, ou na forma de administração (via, dose ou formulação) não registrada e não prevista pelo fabricante.
T9 Farmacêutico Oncológico	Farmacêutico licenciado ou registrado com treino especializado em proporcionar tratamento do câncer, o que geralmente inclui oferecer baseado em evidência, o gerenciamento do tratamento centrado no paciente, monitorando para potenciais reações adversas e interações de drogas, e fornecer informação medicinal e terapêutica para profissionais de saúde e pacientes para otimizar o uso de agentes anticâncer e tratamento de suporte. O farmacêutico oncológico assegura a preparação asséptica e fornecimento da quimioterapia para o câncer, bioterapia e outros medicamentos para cuidados de suporte e direciona a administração apropriada desses agentes.
T10 Produto Bioterapêutico Originador (também conhecido como 'produto referência')	Produto bioterapêutico, já aprovado pela agência reguladora, com o qual o biossimilar proposto é comparado e avaliado para assegurar que o biossimilar seja altamente similar e não tenha diferenças clinicamente significativas. Um produto bioterapêutico originador é aprovado baseado numa quantidade completa de dados de segurança e eficácia.
T11 Farmacovigilância	Ciência e atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados ao medicamento. O objetivo da farmacovigilância é melhorar o tratamento e a segurança do paciente em relação ao uso dos medicamentos. Esse processo deve ocorrer continuamente através do ciclo de vida de um medicamento e durante o tempo em que o medicamento estiver no mercado farmacêutico.
T12 Desvio no Produto	Mudança nas características do produto que pode ocorrer com o tempo ou subitamente, por exemplo, como consequência de mudanças na fabricação. Se um produto referência passa por mudança na formulação ou na fabricação, os mesmos testes usados para estabelecer um biossimilar são usados para garantir que, depois da mudança, o produto referência é similar à sua versão original. Não são exigidos testes clínicos adicionais. Isso é conhecido como desvio do produto original de referência.
T13 Troca	Ato pelo qual uma instituição toma a decisão colaborativa e informada de trocar um produto referência por um biossimilar ou vice-versa, com intenção terapêutica comum, baseada em políticas locais, regionais ou nacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monthly and Median Costs of Cancer Drugs at the Time of FDA Approval 1965-2016. Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Center for Health Policy and Outcomes; 2016. Available from: www.mskcc.org/research-programs/health-policy-outcomes/cost-drugs [cited 2019 Apr 3].
2. WHO expert committee on biological standardization. Annex 2. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series no. 977. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1 [cited 2019 Apr 3].
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1). European Medicines Agency, London. 2014. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500_176768.pdf [cited 2019 Apr 4].
4. US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Silver Spring, MD. 2015. Available from: www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf [cited 2019 Apr 4].
5. Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits* 2013; 6(8): 469-478.
6. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) Biosimilars Taskforce. Biosimilar Implementation Survey. ISOPP. 2019 [Internal Data]
7. Chopra R, Lopes G. Improving Access to Cancer Treatments: The Role of Biosimilars. *J Glob Oncol* 2017; 3(5): 596-610.
8. Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, et al. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int* 2016; 36: 613-625.
9. US Food and Drug Administration. Biosimilar and Interchangeable Products. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Silver Spring, MD. 2017. Available from: www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm#interchange [cited 2019 Apr 3].
10. Socinski MA, Curigliano G, Jacobs I, Gumbiner B, MacDonald J, Thomas D. Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. *MAbs*. 2015;7:286-293. doi: 10.1080/19420862.2015.1008346.
11. Derbyshire M. USA and Europe differ in interchangeability of biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)* 2017; 6(4): 813-4. doi: 10.5639/gabij.2017.0604.039.
12. Declerck P, Danesi R, Petersei D, et al. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs* 2017; 77(6): 671-677.
13. Socinski MA, Curigliano G, Jacobs I, et al. Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology. *MAbs* 2015; 7: 286-293. Doi: 10.1080/19420862.2015.1008346.
14. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191-3196. Doi: 10.1182/blood-2014-06-583617.
15. Leonard E, Wascovich M, Oskouei S, et al. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review *JMCP* 2019;25(1):102-112.
16. Harvey RD. Science of Biosimilars. *Journal of Oncology Practice* 2017;13(supplement):17s-24s.
17. Lyman GH, Balaban E, Diaz M, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Biosimilars in Oncology *JCO* 2018;36(12):1260-1265.
18. Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, et al. Safety and efficacy of alternating treatment of EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase III, randomized, double-blind clinical study in prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29:244-249.
19. Nabhan C, Valley A, Feinberg, B. Barriers to Oncology Biosimilars Uptake in the United States. *Oncologist* 2018;23:1231-1265.
20. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). ISMP Medication Safety Alert! Action Agenda. *Acute Care* 2019; 24(7): 1-9. Available from: www.ismp.org/acutecare/medication-safety-alert-april-11-2019 [cited 2019 Aug 14].
21. Tabernero J, Vykas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society of Medical Oncology, with particular reference for oncology prescribers. *ESMO Open* 2016;1:e000142, 1-5.
22. Cazap E, Jacobs I, McBride A, et al. Global Acceptance of Biosimilars: Importance of Regulatory Consistency, Education, and Trust. *Oncologist* 2018;23:1188-1198.
23. Giuliana R, Tabernero J, Cardoso F, et al. Knowledge and use of biosimilars in oncology: a survey by the European Society for Medical Oncology. *ESMO Open* 2019;4:e000460, 1-5.
24. US Food and Drug Administration. Biosimilar Product Information. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Silver Spring, MD. 2019. Available from: www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-productinformation [cited 2019 Aug 14].
25. European Medicines Agency. Medicines. European Medicines Agency, Amsterdam. 2019. Available from: www.ema.europa.eu/en/medicines [cited 2019 Aug 14].
26. European Medicines Agency. Improving understanding of biosimilars in the EU. European Medicines Agency, Amsterdam. 2019. Available from: www.ema.europa.eu/en/news/improving-understanding-biosimilars-eu [cited 2019 Aug 14].
27. RM Partners West London Cancer Alliance. Biosimilars – Getting it right first time. RM Partners, London. 2019. Available from: rmpartners.nhs.uk/our-work/medicinesoptimisation/biosimilars-getting-it-right-first-time/ [cited 2019 Aug 14].
28. Lymphoma Action. Biosimilars for lymphoma. Lymphoma Action, Aylesbury. 2018. Available from: lymphoma-action.org.uk/about-lymphoma-treatmentlymphoma/biosimilars-lymphoma [cited 2019 Aug 14].
29. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RA, et al. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes *Drugs* 2018



SOBRAFO

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA

Rua Barão do Triunfo, 427 - 4º Andar - Sala 401
CEP: 04602-001 | São Paulo - SP.
Tel.: (11) 3214-2029