

**ANDRÉ FORNELOS DE VASCONCELOS CAVALEIRO
MADEIRA**

**Medicamentos Biossimilares
Panorama Atual e Desafios Futuros**

Orientadora: Prof^a Dr.^a Dinah Duarte

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2016

**ANDRÉ FORNELOS DE VASCONCELOS CAVALEIRO
MADEIRA**

**Medicamentos Biossimilares
Panorama Atual e Desafios Futuros**

Dissertação apresentada para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientadora: Prof^ª Dr.^a Dinah Duarte

Júri: Prof^ª Dra. Dulce Várzea e Prof^ª Dra. Ana Mirco

Arguente: Prof^ª Doutora Catarina Pinto Reis

Data da defesa: 24 de maio de 2016

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2016

Agradecimentos

Todas as dissertações representam o culminar de um percurso académico e, por isso, é necessário agradecer a todos os que fizeram parte deste percurso.

Agradeço à Professora Dinah Duarte pela orientação, esclarecimento, disponibilidade e simpatia durante a elaboração desta dissertação.

Agradeço à minha família por todo apoio que me deu. À minha namorada, Joana Matos, pela paciência, pelos desabafos e pelas palavras que me ajudaram nos momentos mais difíceis.

Agradeço aos amigos de longa data que perdoaram todas as minhas ausências. Aos meus companheiros de guerra, que durante estes cinco anos nunca me abandonaram.

Agradeço ainda à Associação de Estudantes de Ciências Farmacêuticas da Universidade Lusófona (AECFUL) e a todos os seus dirigentes e colaboradores com quem tive o privilégio de trabalhar, pelos momentos fantásticos que passámos. E ainda, à Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia (APEF) pelas experiências que me proporcionaram.

A todos os que contribuíram para esta maravilhosa experiência de 5 anos, muito obrigado!

Resumo

Os medicamentos biológicos há muito que são cobiçados por serem uma alternativa às terapêuticas convencionais e pelo seu retorno financeiro. A queda de patentes destes medicamentos permitiu a entrada dos biossimilares tornando-os numa nova atração, por permitirem uma maior poupança financeira aos doentes e aos Sistemas Nacionais de Saúde.

Estes medicamentos em nada se equiparam aos medicamentos de origem química, sendo muito mais complexos no que se refere à sua estrutura, processo de fabrico, controlo, e tendo um potencial imunogénico muito superior. Por estes motivos, os biossimilares são altamente regulados, com critérios exigentes quer para a sua produção como para a sua aprovação.

No entanto, a alucinante entrada destes medicamentos no mercado conduziu a uma inconsistente base regulamentar a nível global. O aparecimento de aspetos não consensuais na terminologia, nomenclatura, extrapolação de dados, permutabilidade e substituição automática deve-se a essa inconsistência regulamentar. Tais aspetos podem conduzir a adversidades, como a entrada de medicamentos nos mercados que não preencham os requisitos de qualidade e segurança para os doentes, sendo estas evitáveis através da harmonização regulamentar.

A constante expansão deste mercado e o forte investimento em novas terapêuticas são perçíveis, obrigando assim a uma maior coesão regulamentar a nível global.

Palavras-chave: Medicamentos Biológicos, Medicamentos Biossimilares, Assuntos regulamentares, Aspetos não consensuais, Terminologia, Nomenclatura, Extrapolação de dados, Permutabilidade, Substituição automática.

Abstract

Biological medicines have long been desirable for being an alternative to conventional therapies and for their financial returns. The fall of these drugs patents allowed the entry of biosimilars, making them a new attraction by allowing greater financial savings for patients and national health systems.

These biological drugs can't be compared to chemical drugs, since they are more complex in terms of structure, manufacturing process, control, and having a much higher immunogenic potential. For these reasons, biosimilars are highly regulated, with strict criteria both for production and for their approval.

However, the quick entry of these drugs on the markets led to an inconsistent regulatory framework worldwide. The appearance of non-consensual aspects in the Terminology, Nomenclature, Extrapolation data, Interchangeability and Automatic substitution is due to this regulatory inconsistency. Such aspects can lead to difficult adversity, like the approval of a drugs that do not fulfill the quality and safety requirements, which are avoidable through regulatory harmonization.

The constant expansion of this market and the strong investment in new therapies is perceptible, allowing the creation of a more organize worldwide regulatory framework.

Keywords: Biological Drugs, Biosimilars, Regulatory affairs, Non-consensual aspects, Terminology, Nomenclature, Extrapolation of data, Interchangeability, Automatic substitution.

Índice Geral

Agradecimentos	1
Resumo	2
Abstract	3
Índice Geral	4
Índice de Abreviaturas	6
Índice de Figuras	8
Índice de Tabelas	9
1. Introdução.....	10
2. Enquadramento Científico	11
2.1. Biotecnologia.....	11
2.2. Medicamentos Biológicos.....	12
2.2.1. O Conceito	12
2.2.2. Processo de Fabrico.....	14
2.2.3. Variabilidade.....	16
2.2.4. Diferenças entre um medicamento biológico e um de origem química.....	17
2.3. Medicamentos Biossimilares	19
2.3.1. O Conceito	19
2.3.2. Desenvolver Biossimilares.....	20
2.3.3. Diferenças entre Biossimilares e o Biológico de referência.....	24
2.3.4. Diferenças entre Biossimilares e Genéricos	24
3. Enquadramento Regulamentar	28
3.1. União Europeia, EMA	28
3.2. Estados Unidos da América, FDA.....	32
3.3. Organização Mundial de Saúde (OMS)	33
4. Enquadramento do Mercado dos Biossimilares	34
4.1. Panorama e previsões de Mercado	34
4.2. Oportunidade com a queda de Patentes.....	35

5. Objetivo	37
6. Metodologia	37
7. Aspectos não consensuais sobre medicamentos Biossimilares.....	38
7.1. Terminologia.....	38
7.1.1. Medicamento Biológico Inovador	40
7.1.2. Medicamento Biossimilar	40
7.1.3. <i>Biobetter</i>	40
7.1.4. Medicamento Biológico não-comparável	42
7.1.5. <i>Stand-alone</i>	43
7.2. Nomenclatura	44
7.3. Extrapolação de Dados	47
7.3.1. União Europeia, EMA	49
7.3.2. Estados Unidos da América, FDA.....	49
7.3.3. Outras Regiões.....	50
7.3.4. Organização Mundial de Saúde (OMS)	51
7.4. Permutabilidade e Substituição automática	52
7.4.1. União Europeia, EMA	53
7.4.2. Estados Unidos da América, FDA.....	54
7.4.3. Desafios da Permutabilidade	55
8. Perspetivas futuras	57
9. Conclusão.....	59
Bibliografia.....	61
Anexo I - Termos e Definições de Biossimilares em diferentes regiões	I
Anexo II – Estados que aprovaram a permutabilidade e substituição automática na UE e EUA	II
Anexo III – Brochura Educativa.....	III

Índice de Abreviaturas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AR: Artrite Reumatoide

ASBM: *Alliance for Safe Biologic Medicines*

BPCIA: *Biologics Price Competition and Innovation Act*

BQ: *Biological Qualifier*

CE: Comissão Europeia

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CQ: Controlo de Qualidade

CQA: *Critical Quality Attributes*

DCI: Denominação Comum Internacional

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EA: Espondilite Anquilosante

EMA: *European Medicines Agency*

EPAR: Relatório de Avaliação Público Europeu

FDA: *United States Food and Drug Administration*

I&D: Investigação e Desenvolvimento

ICH: *International Council for Harmonisation*

ICR: Insuficiência Renal Crónica

OMS: Organização Mundial de Saúde

NOB: *Non-original Biologics*

PK/PD: Farmacocinética e Farmacodinâmica

PHS: *Public Health Service Act*

PI: *Product Information*

PM: *Product Monography*

PPACA: *Patient Protection and Affordable Care Act*

PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SEB: *Subsequent Entry Biologic*

SNS: Sistemas Nacionais de Saúde

UE: União Europeia

Índice de Figuras

Figura 1 – Fluxograma da Produção padronizada de Medicamentos Biológicos.....	15
Figura 2 - Pilares da Aprovação de um Biossimilar	23
Figura 3 - Cronograma do desenvolvimento de um biossimilar	24
Figura 4 - Comparação dos cronogramas de desenvolvimento de um biológico de referência com o biossimilar	24
Figura 5 - Comparação entre os critérios de desenvolvimento dos medicamentos biológicos de referência e dos medicamentos biossimilares	25
Figura 6 - Biossimilares em pipeline, 2015.....	36
Figura 7 – Classificação de medicamentos biológicos por Originalidade	39
Figura 8 - Classificação de medicamentos biológicos por Similaridade	39
Figura 9 - Comparação entre Medicamentos Biológico de Referência, Biossimilares e Biobetters	41

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Composição dos medicamentos biológicos.....	13
Tabela 2 - Comparação entre Medicamentos de Origem Química e Biológicos.....	18
Tabela 3 - Comparação entre Medicamentos Genéricos e Biossimilares.....	27
Tabela 4 – Guidelines Europeias para o desenvolvimento e avaliação dos biossimilares	29
Tabela 5 - Biossimilares aprovados pela EMA	31
Tabela 6 - Biossimilares aprovados pela FDA	33
Tabela 7 - Data da expiração das patente de medicamentos biológicos na UE e EUA	36
Tabela 8 - Exemplo da formatação do BQ	46
Tabela 9 - Terminologia relevante para a permutabilidade de medicamentos biológicos	52

1. Introdução

Desde o século XIX que se tem assistido a uma exponencial evolução tecnológica e com ela, o nascimento da Biotecnologia. Esta, por sua vez, tem permitido extraordinárias descobertas científicas e, conseqüentemente, avanços científicos e tecnológicos nas Ciências Farmacêuticas. A partir dessas descobertas, como o conhecimento e a aplicabilidade da Genética Humana na identificação de alvos terapêuticos e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento da doença, a Indústria Farmacêutica sofreu grandes revoluções contribuindo para a introdução de novos medicamentos. Presenciamos assim a introdução, cada vez mais acentuada, de novos medicamentos em áreas cuja terapêutica tradicional já não é suficiente, os medicamentos Biológicos e os Biossimilares.

Em todo o mundo, mais de 350 milhões de doentes têm beneficiado de medicamentos produzidos a partir de Biotecnologia. Estes medicamentos ajudam a tratar ou a prevenir numerosas doenças raras e graves, como cancro, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, diabetes, artrite reumatoide e doenças autoimunes. (1)
(2)

Atualmente existem mais de 200 Medicamentos Biológicos no mercado mundial e mais de 650 encontram-se em desenvolvimento para o tratamento de mais de 100 doenças. Tendo em conta que muitas das patentes e outras proteções de dados dos medicamentos biológicos irão expirar, estão também a ser desenvolvidos medicamentos biossimilares. (2)
(3) (4)

Perante esta introdução acentuada dos medicamentos biossimilares nos mercados, torna-se fulcral que exista uma estrutura regulamentar mais consistente nas diferentes regiões do globo, para que a eficácia das terapêuticas e a segurança dos doentes seja preservada.

2. Enquadramento Científico

2.1. Biotecnologia

Apesar de a Biotecnologia ser um conceito relativamente recente, a utilização de processos biológicos é feita há séculos. Ainda antes da “descoberta” dos microrganismos, já os homens exploravam esta área através da fermentação de sumo de uva em vinho ou a coagulação do leite em queijo. Pode-se assim afirmar que, inadvertidamente, recorria-se a bactérias e leveduras para manipulações biotecnológicas. (5) (6)

O conceito de Biotecnologia é utilizado pela primeira vez em 1919, pelo engenheiro agrícola húngaro Karl Ereky, com objetivo de unir a biologia com a tecnologia. (7)

A Biotecnologia pode, atualmente, ser definida como a manipulação controlada e deliberada dos sistemas biológicos (células vivas ou seus componentes) para a manufatura de produtos ou para processos úteis ao homem. (5)

A Biotecnologia Moderna é frequentemente associada ao uso de células, tecidos ou moléculas biológicas para a produção ou melhoramento de um produto ou serviço. (8)

A Biotecnologia é ainda dividida por categorias a partir de um método colorimétrico, sendo as principais a cor Branca para processos industriais e ambientais, cor Azul para processos aquáticos e marinhos, cor Verde para processos agrícolas e alimentares e a cor Vermelha para processos relacionados com a Medicina e a Farmacologia. (9)

A Biotecnologia permitiu assim a obtenção de produtos biofarmacêuticos ou medicamentos biotecnológicos como: (5)

- Proteínas - Utilização de proteínas terapêuticas para complementar ou substituir proteínas naturais. Produção a partir de técnicas de Ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante.
- Outras biomoléculas – Podem ser polissacarídeos, moléculas de DNA ou outras. Têm que ter atividade sobre alvos concretos.
- Anticorpos monoclonais – Produção de anticorpos humanizados ou humanos, melhorando a sua atividade e diminuindo os efeitos secundários em relação aos modelos desenvolvidos em animais.
- Vacinas – As vacinas recombinantes são biomoléculas com atividade idêntica às vacinas clássicas, mas mais seguras e facilmente produzidas.
- Produtos derivados do sangue.

- Terapia Celular – Introdução de novas células no tecido de um indivíduo para tratar a doença.
- Terapia Génica – Inserção de genes terapêuticos nas células ou tecidos de um indivíduo para tratar a doença.

Após o entendimento aprofundado da patologia em causa, os cientistas selecionam o alvo, isto é, uma molécula que desempenha um papel fundamental na doença. Um novo medicamento é então desenvolvido para atuar sobre o alvo, afetando o processo patológico e minimizando os possíveis efeitos secundários. Em todo este processo, as técnicas de biotecnologia têm um papel preponderante. (5)

2.2. Medicamentos Biológicos

2.2.1. O Conceito

Um medicamento biológico (ou “biofarmacêutico”) é um produto cuja substância ativa é uma substância biológica. Define-se como substância biológica aquela que é extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica e cuja caracterização e definição de qualidade requerem uma combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de fabrico e respetivo controlo. (10)

Os medicamentos biológicos consistem em moléculas de elevada dimensão e complexidade estrutural. Essas moléculas são provenientes de células vivas que mimetizam substâncias produzidas pelo organismo humano; são bastante especializadas, sensíveis e de difícil reprodutibilidade. Atendendo à sua caracterização e estrutura instável são normalmente injetáveis para administração direta no doente. (2) (3)

Os mecanismos dos medicamentos biológicos, que após interação com o organismo resultam num efeito terapêutico, variam em função do medicamento e das indicações terapêuticas. Ou seja, um medicamento biológico pode ser produzido apenas para se ligar ao alvo pretendido. (1)

Tabela 1 - Composição dos medicamentos biológicos

Medicamentos Biológicos
Proteínas - Hormonas de crescimento, insulina, eritropoietina
Enzimas produzidas naturalmente no organismo humano
Anticorpos Monoclonais (anticorpos produzidos por um único clone de um linfócito B parental, sendo idênticos em relação às suas propriedades físico-químicas e biológicas)
Hemoderivados - Albumina, Imunoglobulinas e fatores da coagulação
Medicamentos Imunológicos - Soros, Vacinas, Alérgenos
Produtos de Tecnologia Avançada - Medicamentos de terapia genética e celular
Citocinas - Interferões e Interleucinas

Os medicamentos biológicos, para além aumentarem a acessibilidade de medicamentos aos doentes graças a uma redução direta dos custos para os Sistemas Nacionais de Saúde (SNS), são também *blockbusters*, medicamentos que têm vendas anuais superiores a mil milhões de dólares. (11)

2.2.2. Processo de Fabrico

O processo de fabrico dos medicamentos biológicos é complexo e requer que a sua produção seja altamente controlada de modo a obter resultados consistentes e para garantir segurança e eficácia do medicamento. (2) (3)

Maioritariamente, os medicamentos biológicos são produzidos a partir de linhas celulares geneticamente modificadas. Cada empresa de biotecnologia tem as suas próprias e únicas linhas celulares, e desenvolve os seus próprios processos de fabrico. (2) (12)

A produção de medicamentos biológicos pode ser resumida em 3 passos: (12) (13)

1. Cultura Celular
 - a. Desenvolvimento da linha de processo
 - b. Expansão celular
 - c. Cultura Celular
2. Recuperação e Purificação
 - a. Colheita
 - b. Purificação (múltiplos passos)
 - c. Inativação / Remoção Viral
3. Formulação e Distribuição
 - a. Enchimento
 - b. Acabamento
 - c. Embalagem e Armazenamento
 - d. Garantia de Qualidade e Caracterização
 - e. Ensaio de estabilidade

Antes de se iniciar a produção do medicamento biológico é necessário identificar e isolar o gene de interesse. No passo 1, Cultura Celular, o DNA é integrado em células vivas (por exemplo, bactérias, leveduras ou culturas de células animais) e, por sua vez, é utilizada a “maquinaria” natural da célula para codificar a produção de proteínas específicas. São também adicionados químicos específicos com o objetivo de controlarem a função do biológico. É ainda elaborada uma seleção da linha celular mais efetiva para a expansão celular, ou seja, as células que produzem o biológico de forma mais efetiva são identificadas e padronizadas para a produção. Trata-se de uma linha celular que é única para cada produtor. Por último, o crescimento da linha celular dá-se em bioreatores e sob cuidada monitorização. No passo 2, o medicamento biológico segue para isolamento e purificação, sendo posteriormente no passo 3, caracterizado e estabelecida a correspondente estabilidade. (2) (12) (14) (15)

Os métodos iniciais de produção em pequena escala e a formulação final do medicamento para os ensaios clínicos são desenvolvidos durante a fase de Investigação e Desenvolvimento (I&D). Os dados recolhidos do I&D destas etapas de produção, permitem que as empresas criem métodos de produção em grande escala. O processo de transposição de escalas e de fabrico deve cumprir as orientações das Boas Práticas de Fabrico, para assegurar a pureza e a segurança do produto. (16) (17) O aumento da escala de um processo de cultura celular pode ser lento e difícil. (5)

A garantia e controlo de qualidade (CQ) devem ser assegurados pelas autoridades competentes e monitorizados em todas as fases de transposição de escala e de fabrico do desenvolvimento do produto. (5)



Figura 1 – Fluxograma da Produção padronizada de Medicamentos Biológicos. Adaptado de, European Generic and Biosimilar Medicines Association (36)

2.2.3. Variabilidade

Nestes processos de fabrico, as mais pequenas variações podem resultar em alterações significativas nos medicamentos biológicos, alterando o seu perfil de segurança e a eficácia, incluindo: (1) (2) (13)

- Seleção inadequada da linha celular pelo fabricante;
- Características biofísicas das proteínas;
- Mudanças na temperatura ou nas condições de pH durante as fases de cultivo;
- Manuseamento e conservação do produto nas várias etapas do fabrico;
- Formulação do produto farmacológico;
- A escala de produção;
- O local de produção.

É, portanto, vital controlar com precisão os processos de fabrico e o ambiente dentro de uma unidade de produção, para obter resultados consistentes e garantir a segurança e eficácia do produto final.

Apesar do elevado controlo na produção destes medicamentos, ocorrem naturalmente pequenas variações entre lotes de um mesmo medicamento biológico ("micro-heterogeneidade"). Isto porque, os medicamentos biológicos são produzidos por organismos vivos que são, por sua vez, variáveis. (18) (19)

2.2.4. Diferenças entre um medicamento biológico e um de origem química

Existem bastantes diferenças entre os medicamentos biológicos e os medicamentos constituídos por pequenas moléculas (ou químicos). Os aspetos diferenciadores destes medicamentos são o tamanho, complexidade molecular, produção, CQ, estabilidade e imunogenicidade, que analisaremos seguidamente. (1) (2) (15) (20) (21) (22) (23) (24)

Os medicamentos de origem química apresentam, geralmente, um tamanho pequeno e uma estrutura química simples e bem definida sendo por isso fácil de caracterizar. Os medicamentos biológicos apresentam uma dimensão muito superior, cerca de 200 a 1000 vezes maior, que os medicamentos de origem química. A complexidade dos medicamentos biológicos é também muito superior, tornando difícil a sua caracterização. (1) (2) (3) (15) (25)

Os medicamentos de origem química são normalmente produzidos por reações químicas bem definidas com reagentes de estrutura bem conhecida, tornando possível a reprodução de cópias idênticas. Os medicamentos biológicos são produzidos em sistemas vivos, em linhas celulares únicas, através de um complexo processo de fabrico. Portanto, as suas características estão sujeitas a variabilidade intrínseca e, por isso, são dificilmente reproduzíveis. (1) (2) (3) (15) (20) (21) (25)

A produção de medicamentos biológicos é um processo complexo com um elevado CQ sendo, tipicamente, necessário cerca de 250 ensaios para CQ. Em comparação, os medicamentos de origem química requerem cerca de 50 ensaios. (2) (3)

Os medicamentos biológicos são considerados instáveis por serem extremamente sensíveis a variações externas. Por este motivo, estes medicamentos são transportados e armazenados em ambientes controlados. Contrariamente, a maioria dos medicamentos de origem química, devido às suas propriedades, são muito mais estáveis, que os medicamentos biológicos. (1) (2) (25)

Relativamente à imunogenicidade, os medicamentos biológicos, devido ao seu elevado tamanho molecular, tendem a ser reconhecidos pelo organismo como um “corpo estranho”, induzindo reações imunológicas. A possibilidade de induzir uma reação imunológica no organismo humano pode ser desejada para alguns medicamentos biológicos, como é o caso das vacinas que exploram especificamente o seu potencial imunogénico, provocando uma resposta imunológica que reconhece e combate a substância “invasora”. No entanto, para alguns medicamentos à base de proteínas, a estimulação de uma resposta imunológica é considerada um efeito adverso. Os medicamentos de origem química, por outro

lado, sendo de composição diferente, são geralmente demasiado pequenos para serem reconhecidos pelo sistema imunitário e por norma não apresentam este efeito adverso. (1) (2)

A Tabela 2 ilustra as principais diferenças entre os Medicamentos de Origem Química e os Medicamentos Biológicos.

Tabela 2 - Comparação entre Medicamentos de Origem Química e Biológicos

	Origem química	Biológicos
Tamanho	Pequenas; Baixo Peso Molecular.	Grandes; Elevado Peso Molecular
Estrutura	Simples	Complexa
Caracterização	Fácil	Difícil
Produção	Processo Químico; Fácil produção de cópias idênticas.	Linhas celulares únicas; Reprodução impossível de cópias.
Estabilidade	Estável	Instável
Controlo de Qualidade	≤ 50 Ensaio	≥ 250 Ensaio
Imunogenicidade	Baixo potencial imunogénico	Elevado potencial imunogénico
Via de Administração	Geralmente oral	Geralmente parentérica
Patentes	Geralmente única	Múltiplas

2.3. Medicamentos Biossimilares

2.3.1. O Conceito

Um medicamento biossimilar é um medicamento biológico similar a outro medicamento biológico que já tenha sido objeto de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), o “medicamento de referência”. (26) (27)

A substância ativa de um medicamento biossimilar e do medicamento biológico de referência é semelhante, tendo que apresentar biossimilaridade. Define-se biossimilaridade como a capacidade de um medicamento demonstrar similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia, relativamente ao medicamento biológico de referência. Contudo, os medicamentos podem apresentar diferenças devido à sua natureza complexa e aos métodos de produção. (26) (27)

Os medicamentos biossimilares autorizados e os seus biológicos de referência são normalmente utilizados na mesma dose para o tratamento das mesmas doenças. Caso existam precauções específicas a considerar durante a toma do medicamento de referência, as mesmas irão aplicar-se, regra geral, ao medicamento biossimilar. (26) (27)

O nome, o aspeto e o acondicionamento dos medicamentos biossimilares, são diferentes dos medicamentos biológicos de referência, além de que podem também apresentar na sua composição diferentes excipientes. Por esse motivo, e como aplicado em todos os medicamentos, são descritas na rotulagem e no folheto informativo as precauções necessárias para determinado excipiente. (2) (3) (26) (27)

Tal como para os restantes medicamentos, para que os biossimilares sejam comercializados, têm de lhes ser concedida uma AIM, na sequência de uma avaliação científica relativa à comprovação da qualidade, segurança e eficácia. Esta autorização é concedida vários anos após a aprovação do medicamento biológico de referência. (27) Tal deve-se ao facto de o medicamento de referência beneficiar de um período de exclusividade de comercialização, através da patente, durante o qual os medicamentos biossimilares não podem ser autorizados. (2) (26) Os direitos de patente dão ao detentor (maioritariamente, é o fabricante) o direito de impedir terceiros de produzir, vender, usar e importar o produto durante um período limitado de tempo. A patente também concede o direito de evitar que terceiros utilizem um processo específico, ou vender um produto feito por esse processo, durante um período limitado de tempo. (2)

A escolha de um medicamento biológico de referência ou do seu biossimilar para tratar um doente deve ser tomada pelo médico prescritor, tendo em conta que estes medicamentos são semelhantes, mas não idênticos.

Os Medicamentos Biossimilares são uma alternativa económica, uma vez que levam a uma redução direta dos custos para os SNS, permitindo que um maior número de doentes tenha acesso à sua terapêutica. (1)

2.3.2. Desenvolver Biossimilares

2.3.2.1. *Produção de Biossimilares*

A complexidade existente na produção de medicamentos biológicos também se aplica na produção de biossimilares. Estes últimos, são aprovados com base na demonstração de similaridade em qualidade, segurança e eficácia com os medicamentos biológicos originais. (4) (12)

Na produção de medicamentos biossimilares é essencial compreender o medicamento biológico de referência e, criar, selecionar e produzir o biossimilar. Durante todo o processo de desenvolvimento do biossimilar, os seus dados são comparados com os dados do medicamento biológico de referência. (28) (29)

Para desenvolver um medicamento biossimilar é necessário realizar uma análise profunda sobre o medicamento biológico original e identificar os *Critical Quality Attributes* (CQA), ou Atributos Críticos de Qualidade, que representam as propriedades físicas, químicas, microbiológicas e biológicas ou as características que devem estar dentro de um limite, gama, ou distribuição apropriado para garantir a qualidade do produto desejado. (30) (31) A determinação dos intervalos dos CQAs do biológico de referência, são fundamentais para estabelecer critérios de comparabilidade para o biossimilar. (30) (31)

Posteriormente, inicia-se o processo de seleção e construção de uma linha celular para expressar uma proteína que corresponda, da melhor forma possível, aos CQAs. (12) Uma vez identificada a linha de celular, inicia-se o desenvolvimento do processo de fabrico usando tecnologias de ponta, de forma a projetar o melhor, mais seguro e mais robusto processo de fabrico. Então, e somente então, pode-se dar início à produção. (30) (32)

Com o intuito de produzir um produto semelhante ao medicamento biológico de referência, os fabricantes de biossimilares têm de projetar, de forma independente, as suas próprias culturas de células e as etapas de produção, uma vez que ambas são consideradas propriedade intelectual. (12) (32) Torna-se então, uma tarefa complicada para os fabricantes de biossimilares, replicar com precisão o processo do medicamento biológico original ou a substância ativa. É, por isso, que o processo definido para a produção de um biossimilar é fulcral para assegurar um nível elevado de similaridade com o medicamento biológico de referência. (12) (32)

2.3.2.2. *Biossimilaridade: o conceito científico da Comparabilidade*

A comparabilidade entre o medicamento biológico de referência e o medicamento biossimilar é fulcral para o desenvolvimento de qualquer medicamento biossimilar.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o exercício de comparabilidade como sendo a comparação direta de um produto biológico (candidato a biossimilar) com o produto biológico inovador (referência), já aprovado, com o propósito de estabelecer similaridade em atributos de qualidade, segurança e eficácia. Este exercício de comparabilidade também é necessário quando se efetuam alterações no processo de fabrico de um determinado medicamento biológico de referência. Como tal, são frequentemente introduzidas alterações ao longo do ciclo de vida do produto biológico permitindo a evolução do seu perfil de qualidade e permanecendo comparável ao produto antes das alterações efetuadas, desde que o impacto sobre a segurança e eficácia não seja relevante. No entanto, são requeridos mais dados para os medicamentos biossimilares do que quando se avalia uma alteração de processo para o medicamento biológico de referência correspondente. Isto porque os biossimilares utilizam processos de fabrico independentes e, porque as eventuais diferenças entre o biossimilar e biológico de referência na segurança e na eficácia não podem ser previstas a partir de uma avaliação analítica. (1) (22) (33) (34) (35)

O exercício de comparabilidade para os medicamentos biossimilares é realizado em várias etapas:

- Primeira etapa: comparabilidade da qualidade (comparabilidade físico-química e biológica)

A comparabilidade da qualidade, realizada entre o medicamento biológico de referência com o biossimilar, é estabelecida a partir de uma comparação entre as características físico-químicas e biológicas, pureza, estrutura molecular, funcionalidade e potência farmacológica. (1) (36) (37) Estas comparações devem ser demonstradas, mediante uma caracterização analítica detalhada, com estudos relevantes de ligação aos recetores e bioensaios, sendo que estes últimos devem ser realizados através de um método comparativo rigoroso. Caso existam diferenças significativas, o processo de desenvolvimento do biossimilar teria de ser modificado até que o produto gerado tivesse um perfil que correspondesse ao perfil do medicamento biológico de referência. (34) (38) (39) (40)

- Segunda etapa: comparabilidade não-clínica (ensaios não-clínicos ou pré-clínicos comparativos);

Antes de qualquer ensaio clínico envolvendo seres humanos, a realização de ensaios pré-clínicos para medicamentos biológicos similares é fundamental, como para qualquer biofármaco. Por isso, são realizados numa primeira fase ensaios pré-clínicos *in vitro* e, numa segunda fase, ensaios pré-clínicos *in vivo*. (1) (36) (37)

Na presença ou suspeita de dissimilaridades, são realizados estudos *in vivo*, em modelos animais adequados, de toxicidade, farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD), juntamente com testes de tolerância local. Os parâmetros de PK/PD para estes estudos, bem como o nível de similaridade pré-definido para estes parâmetros, têm de ser cientificamente justificados, para estabelecer a comparabilidade com o medicamento biológico de referência. O objetivo destes estudos é demonstrar comparabilidade ou para detetar possíveis diferenças entre os biossimilares e o de referência. (34) (38) (39) (40)

- Terceira etapa: comparabilidade clínica (ensaios clínicos comparativos).

Se os estudos de qualidade e pré-clínicos evidenciarem similaridade, a prova final de biossimilaridade será sempre obtida através de estudos clínicos, comparando o candidato a biossimilar com o de referência. No entanto, os ensaios clínicos dos medicamentos biossimilares não são tão exigentes como os dos medicamentos biológicos inovadores (ou referência). Isto porque é possível adquirir informação sobre o biossimilar a partir da vasta experiência clínica do medicamento biológico inovador. Para tal, é necessário que haja proximidade dos perfis e similaridade demonstrada através de estudos (estudos de qualidade e pré-clínicos) entre o medicamento biossimilar e o de referência. Quando tal se verifica, a experiência clínica adquirida, a eficácia estabelecida e o perfil de segurança do medicamento de referência podem ser tidos em conta para a avaliação do biossimilar, reduzindo os requerimentos para a sua aprovação. A redução dos ensaios clínicos dos biossimilares

permite que não se realizem testes desnecessários em humanos e que haja uma redução dos custos associados a estes ensaios. (1) (36) (37)

A comparabilidade clínica geralmente começa com estudos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos. Estes estudos, por sua vez, podem ser seguidos por ensaios para comparação da eficácia clínica e de segurança (em termos de gravidade e frequência dos diferentes efeitos adversos) em uma ou mais indicações. A comparação do perfil de imunogénico do biossimilar e do medicamento biológico de referência, também faz parte dos dados de segurança clínica. (36) (37)

Os ensaios clínicos dos biossimilares muitas vezes envolvem duas fases: uma primeira fase em voluntários saudáveis, ou de doentes, para testar se o organismo humano processa o biossimilar da mesma forma como o medicamento biológico de referência; e uma segunda fase em doentes para comparar a eficácia e segurança do biossimilar com o medicamento biológico de referência. (22) (34) (38) (39) (40)

A prova positiva de comparabilidade não-clínica e clínica, demonstram que qualquer diferença ao nível da qualidade, não afeta a segurança e a eficácia do medicamento biossimilar, quando comparado com o medicamento de referência. (1) (35) (39) (40) (41)

A “biossimilaridade” é então, o termo regulamentar utilizado para se referir à comparabilidade entre um biossimilar e o seu medicamento de referência. (1)

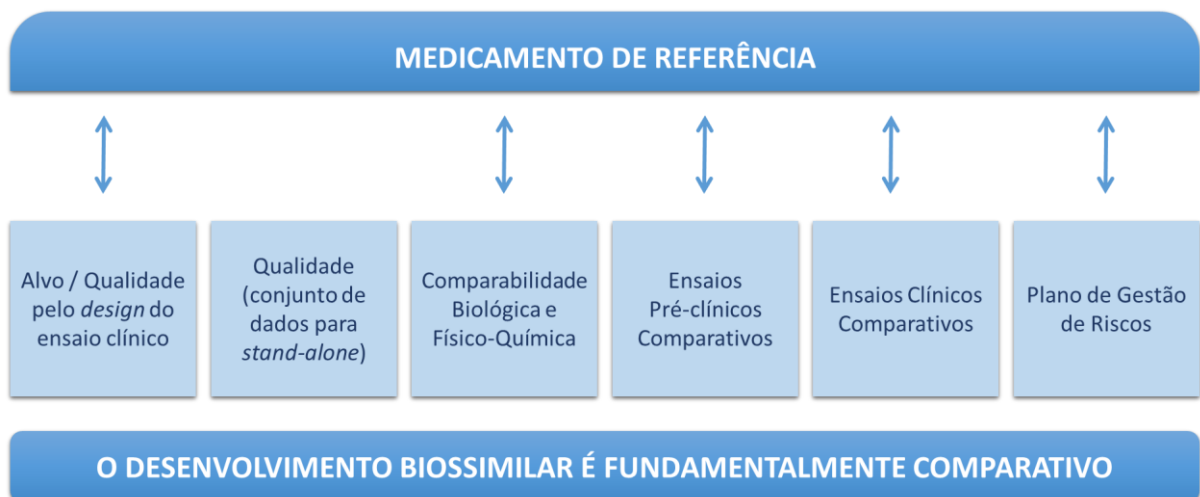


Figura 2 - Pilares da Aprovação de um Biossimilar. Adaptado de, *European Generic and Biosimilar Medicines Association* (36)

2.3.3. Diferenças entre Biossimilares e o Biológico de referência

A partir da definição do medicamento biossimilar é possível deduzir que existe uma relação de semelhança, ou similaridade, com o respetivo medicamento biológico de referência (ou original). No entanto, e apesar da similaridade existente, existem diferenças, como por exemplo, na duração da produção até à entrada no mercado.

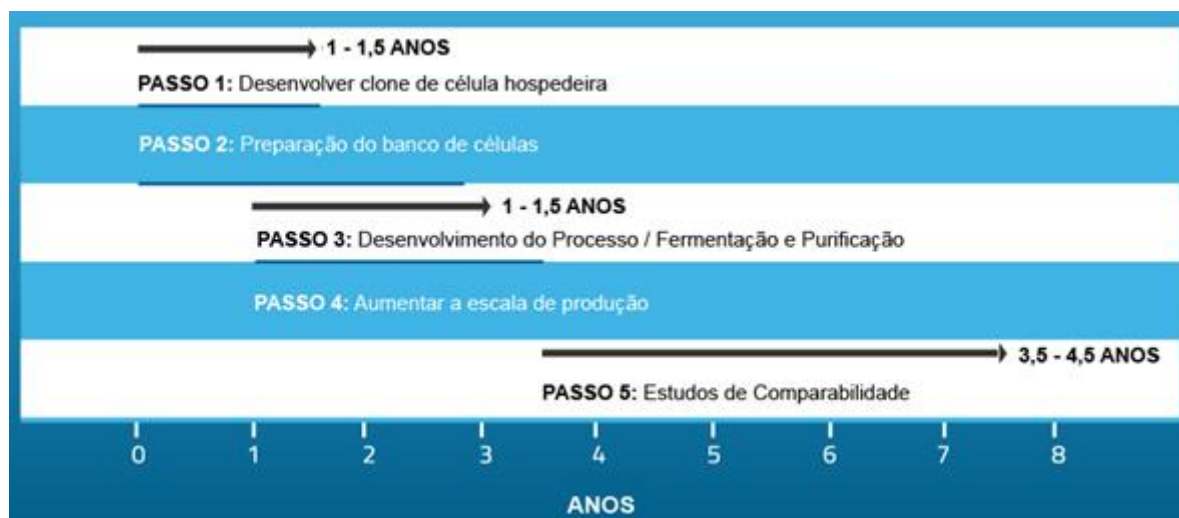


Figura 3 - Cronograma do desenvolvimento de um biossimilar. Adaptado de, Hospira (42)

O processo de produção de um medicamento biossimilar, como o descrito na Figura 3, pode durar cerca de 8 anos. Em comparação, um medicamento biológico inovador pode levar, desde a sua descoberta até ao término dos ensaios clínicos, 12 anos até poder ser introduzido no mercado, Figura 4. (18) (42)

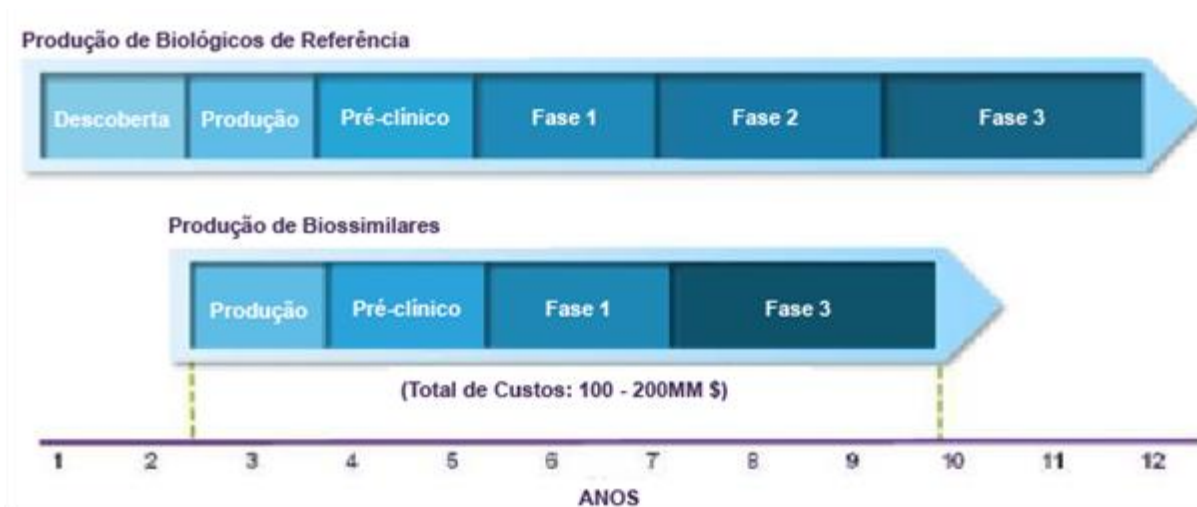


Figura 4 - Comparação dos cronogramas de desenvolvimento de um biológico de referência com o biossimilar. Adaptado de, Hospira (44)

A diferença de cerca de 4 anos entre a produção de um medicamento biológico de referência e um medicamento biossimilar deve-se a inúmeros fatores. O *knowledge gap*, ou intervalo de conhecimento, é um exemplo. Esse intervalo de conhecimento, refere-se ao intervalo de tempo entre a descoberta da substância ativa do medicamento biológico de referência e do seu efeito terapêutico para determinada patologia. (37) (43) Um outro exemplo, os estudos pré-clínicos *in vivo* dos biossimilares, para prova de biossimilaridade, são de menor dimensão do que os estudos não-clínicos requeridos para o medicamento biológico original. (18) (37) (44) O mesmo se passa para os ensaios clínicos do medicamento biossimilar, em que não é necessário realizar ensaios clínicos de fase II¹, uma vez que a dose utilizada será igual à do medicamento de referência, e durante a fase III² dos ensaios clínicos são utilizados normalmente menos doentes. (18) (42) (45) (44)

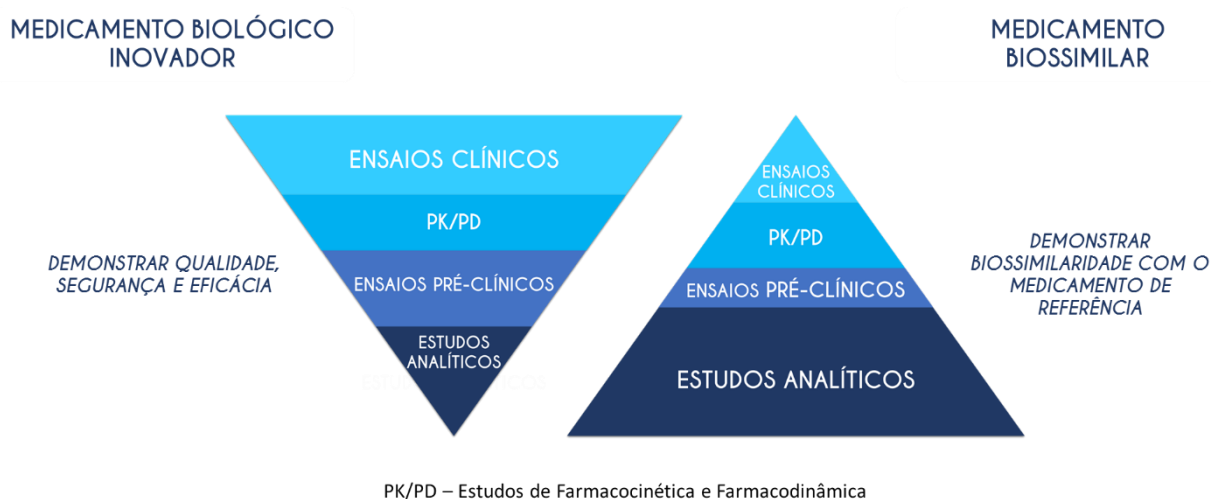


Figura 5 - Comparação entre os critérios de desenvolvimento dos medicamentos biológicos de referência e dos medicamentos biossimilares. Adaptado de, *European Generic and Biosimilar Medicines Association* (106)

Por último, na União Europeia (UE) um medicamento biossimilar pode levar a uma poupança de 20 a 30% em relação ao medicamento de referência. (42) (46)

¹ Fase II: a segunda fase dos ensaios clínicos tem como objetivo avaliar a eficácia do medicamento e obter informações mais detalhadas sobre a segurança (toxicidade). Esta fase tem por base uma amostra mais alargada, entre 100 e 600 doentes, com uma duração média de 2 anos. (102) (103)

² Fase III: a terceira fase dos ensaios clínicos é a mais demorada, envolvendo entre 1000 a 5000 doentes, durante 3 anos. Nesta fase, realiza-se uma comparação do medicamento experimental com o tratamento padrão e é feita uma avaliação de benefício-risco ao novo medicamento. Nesta fase, os estudos são randomizados sendo os doentes divididos em dois grupos: grupo controlo (recebe tratamento padrão) e grupo investigacional (recebe o medicamento experimental). (102) (103)

2.3.4. Diferenças entre Biossimilares e Genéricos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto, um medicamento de origem química com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência³ com o medicamento de referência tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade⁴ apropriados, é denominado por medicamento genérico. (47)

As diferenças entre um medicamento biossimilar e um medicamento genérico assemelham-se bastante às diferenças entre um medicamento biológico e um medicamento de origem química. Ou seja, as diferenças de tamanho, estrutura, caracterização, produção, estabilidade, imunogenicidade e via de administração podem-se considerar idênticas. A principal diferença entre genéricos e biossimilares, reside no tipo de ensaios utilizados para demonstrar a equivalência no caso dos medicamentos genéricos e similaridade no caso dos biossimilares, relativamente ao medicamento de referência. Isto porque, enquanto que os genéricos são cópias idênticas dos medicamentos de referência produzidas por um processo químico, os biossimilares são fármacos produzidos a partir de linhas celulares únicas que apresentam similaridade com o medicamento de referência. (45) (48)

Para que haja uma AIM dos genéricos é necessário que estes demonstrem bioequivalência. Quando a bioequivalência for comprovada, estes medicamentos ficam dispensados de apresentar ensaios pré-clínicos e clínicos. (49) O tempo de desenvolvimento dos genéricos ronda os 2-3 anos com custos na ordem dos 2-5 milhões de dólares, sendo o seu preço de venda ao público 75% inferior do que o medicamento de referência. (46) (50) (51) Em comparação, os medicamentos biossimilares têm de demonstrar similaridade nos aspetos de qualidade, não-clínica e clínica com o medicamento biológico de referência. (27) (52) O tempo de desenvolvimento dos biossimilares é superior a 5 anos com custos de 100 milhões de dólares, sendo que o seu PVP é 20% inferior do que o medicamento de referência. (52) (51)

³ Um estudo de bioequivalência tem por objetivo comparar as biodisponibilidades de dois medicamentos considerados equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas e que tenham sido administrados na mesma dose molar. Entende-se por equivalentes farmacêuticos os medicamentos que contêm a mesma substância ativa, na mesma dose e na mesma forma farmacêutica. (104)

⁴ A biodisponibilidade é um termo farmacocinético que descreve a velocidade e o grau com que uma substância ativa ou a sua forma molecular terapêuticamente ativa é absorvida a partir de um medicamento e se torna disponível no local de ação. A avaliação da biodisponibilidade é realizada com base em parâmetros farmacocinéticos calculados a partir dos perfis de concentração plasmática do fármaco ao longo do tempo. (104)

Verifica-se assim que o biossimilar, comparativamente ao genérico, tem um processo de desenvolvimento moroso, apresenta um investimento 20 a 100 vezes superior e uma poupança para os doentes inferior.

A Tabela 3 descreve, de uma forma sucinta, as principais diferenças entre os medicamentos Genéricos e os Biossimilares.

Tabela 3 - Comparação entre Medicamentos Genéricos e Biossimilares

	Genérico	Biossimilar
Tamanho	Pequenas; Baixo Peso Molecular.	Grandes; Elevado Peso Molecular
Estrutura	Simple	Complexa
Caracterização	Fácil	Difícil
Produção	Processo Químico; Fácil produção de cópias idênticas.	Linhas celulares únicas; Reprodução impossível de cópias.
Estabilidade	Estável	Instável
Imunogenicidade	Baixo potencial imunogénico	Potencial imunogénico, característico de todos os biológicos
Permutabilidade⁵	Permutável com medicamento de referência	Dependente da autorização
Substituição Automática⁶	Substituição automática do medicamento de referência	Dependente da autorização
Nomenclatura	Consistente	Variável
Via de Administração	Geralmente oral	Geralmente parentérica
Ensaio requeridos para AIM	Bioequivalência	Biossimilaridade
Tempo de Desenvolvimento	2-3 Anos	> 5 Anos
Custo de Desenvolvimento	2-5 Milhões de dólares	≈ 100 Milhões de dólares
Poupança média	75%	20%

⁵ O produto biossimilar produz o mesmo resultado clínico que o produto de referência num determinado doente e, para um produto administrado mais do que uma vez, a segurança e a eficácia não é comprometida por alternar entre o medicamento de referência e o biossimilar. Um biossimilar permutável tem o potencial para ser usado sob o conceito de substituição automática. (89)

⁶ Permite que uma farmácia altere a prescrição de medicamento biológico de referência para o biossimilar sem a aprovação médico. A substituição automática não é regulada pela EMA havendo autonomia dos Estados-Membros. (89)

3. Enquadramento Regulamentar

Os medicamentos biossimilares podem levar a significativas reduções de custo para os Estados Membros com políticas de comparticipação do medicamento, assim como para os doentes. No entanto, a sua elevada complexidade de produção obrigou as autoridades regulamentares a assumirem que, no caso dos biossimilares, a via de aprovação dos medicamentos genéricos era desadequada. (53) E, com isto, tornou-se cada vez mais imperativo a existência de requisitos regulamentares específicos para os medicamentos biossimilares. (54) Contudo, a existência de diferentes Autoridades Reguladoras, em que cada uma possui as suas próprias diretrizes, torna a redução dos custos de produção destes medicamentos numa tarefa impraticável para Indústria.

3.1. União Europeia, EMA

Na UE, a *European Medicines Agency* (EMA), ou Agência Europeia do Medicamento, foi a primeira autoridade a definir o termo “biossimilar” e a primeira a implementar uma via legal e regulamentar para a aprovação abreviada, com redução da dimensão dos ensaios necessários, dos biossimilares. (55) (56)

O sistema regulamentar da UE possui quatro processos para a autorização de introdução de medicamentos no mercado: centralizado, descentralizado, de reconhecimento mútuo e procedimentos nacionais. Os biossimilares são autorizados a partir do procedimento centralizado, supervisionado pela EMA. Este procedimento centralizado leva a apenas uma AIM, que é válida em toda a UE. (41)

As primeiras *guidelines* publicadas pela EMA sobre os biossimilares eram direcionadas para questões de qualidade, não-clínicas e clínicas, ou seja, *guidelines* mais gerais para o desenvolvimento e aprovação de biossimilares. Posteriormente, foram aprovadas *guidelines* específicas para cada tipo de medicamento, nomeadamente, como para a eritropoietina, hormona de crescimento, insulina, entre outros. (53) (54)

As *guidelines* da EMA incluem a terminologia para os biossimilares; os princípios da biossimilaridade; os requisitos relativos à posologia, via de administração e formulação; o conceito de extrapolação de dados; e, se necessário, o procedimento *Stand Alone* – quando os estudos de comparabilidade apresentam diferenças relevantes é necessário elaborar um pedido de AIM completo, tal como para os medicamentos biológicos inovadores. (53) (54)

Tabela 4 – *Guidelines* Europeias para o desenvolvimento e avaliação dos biossimilares.
Adaptado de, Kurki P. (41)

<i>Guidelines</i>	Tópicos Principais
Guidelines globais dos biossimilares	Definição de um biossimilar
	Medicamento de referência
	Requisitos gerais para a demonstração de biossimilaridade
Outras <i>Guidelines</i> relevantes para os biossimilares	Exercício de comparabilidade da estrutura e físico-química do biossimilar
	Desenvolvimento gradual do programa não-clínico
	Comparabilidade da farmacocinética humana
	Estudos farmacodinâmicos
	Estudos de eficácia clínica e segurança
	Gestão de riscos pós-comercialização
Guidelines para produtos específicos dos biossimilares • Somatropina; • Filgrastim; • Epoetina; • Insulina; • Folitropina; • Interferão alfa; • Interferão beta; • Anticorpos monoclonais; • Heparinas de baixo peso molecular.	Comparabilidade não-clínica
	Farmacocinética comparável
	Marcadores farmacodinâmicos e substitutos
	Design de estudo recomendado e parâmetros clínicos
	Questões de segurança especiais, incluindo imunogenicidade
	Questões de segurança especiais, incluindo imunogenicidade

A EMA, assim como a *United States Food and Drug Administration* (FDA), considera uma abordagem gradual ao longo do desenvolvimento de um biossimilar, para que haja uma redução na dimensão dos estudos pré-clínicos *in vivo* e ensaios clínicos. No entanto, os dados obtidos nos estudos físico-químicos, biológicos e pré-clínicos *in vitro* precisam de ser robustos, tanto do ponto de vista científico como estatístico. (53) (54)

Para os estudos de comparabilidade é necessário que seja utilizado, como comparador, um único medicamento de referência autorizado pela EMA. No entanto, em determinados estudos pré-clínicos *in vivo* e clínicos, a fim de facilitar o desenvolvimento global dos biossimilares e evitar a repetição desnecessária de ensaios clínicos, pode-se usar um medicamento biológico de referência autorizado fora da Europa por uma entidade reguladora com padrões científicos e regulatórios semelhantes aos da EMA. Estas orientações são estabelecidas para garantir a semelhança em termos de qualidade, eficácia e segurança entre o biossimilar e o medicamento de referência. (18) (53) (54)

Por diversos motivos, incluindo a incapacidade dos estudos existentes preverem a imunogenicidade dos biossimilares, os requerentes de uma AIM devem apresentar um *Risk Management Plan*, ou seja, um Plano de Gestão de Risco. (41) (57) Neste plano está incluído: a descrição do sistema de farmacovigilância do requerente e as medidas a adotar para prevenir e minimizar potenciais riscos de segurança relacionados com o medicamento. (41) (57) Existem ainda outras estratégias de controlo proativo do risco, como a elaboração de materiais educacionais para os profissionais de saúde (Anexo III). Estes materiais têm como objetivo alertar e informar os profissionais de saúde envolvidos na prescrição, dispensa ou administração do medicamento, e também os doentes, sobre os riscos de um determinado medicamento. (58)

Desde a publicação das diretrizes dos biossimilares em 2004, a EMA aprovou 20 biossimilares, incluindo 6 diferentes tipos de eritropoietina, 8 filgrastim, 2 alfa-folitropina, 1 infliximab, 1 insulina glargina e 2 somatotropina. (53)

Tabela 5 - Biossimilares aprovados pela EMA

Nome do Medicamento	DCI	Indicação Terapêutica	Titular da AIM	Data da Autorização
Abseamed	Epoetina alfa	Anemia, Cancro, Insuficiência Renal Crónica (ICR)	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Epoetin alfa Hexal			Sandoz GmbH	28/08/2007
Binocrit		Anemia, ICR	Hexal AG	28/08/2007
Retacrit	Epoetina zeta	Anemia, Cancro, ICR, Transfusão de Sangue Autóloga	Hospira UK Limited	18/12/2007
Silapo			Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Benepali	Etanercept	Artrite Reumatoide e Psoriática, Psoríase	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
Accofil	Filgrastim	Neutropenia	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Grastofil			AbZ-Pharma GmbH	15/09/2008
Filgrastim Hexal		Cancro, Transplante de Medula Óssea, Neutropenia	Hexal AG	06/02/2009
Biograstim			Apotex Europe BV	18/10/2013
Nivestim			Hospira UK Ltd	08/06/2010
Ratiograstim			Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Tevagrastim			Teva GmbH	15/09/2008
Zarzio			Sandoz GmbH	06/02/2009
Bemfola	Folitropina alfa	Anovulação	Finox Biotech AG	27/03/2014
Ovaleap			Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Inflectra	Infliximab	Artrite Reumatoide e Psoriática, Psoríase, Colite ulcerosa, Doença de Crohn, Espondilite Anquilosante (EA)	Hospira UK Limited	10/09/2013
Remsima			Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
Abasaglar	Insulina glargina	Diabetes Mellitus	Eli Lilly Regional Operations GmbH	09/09/2014
Omnitrope	Somatropina	Nanismo pituitário, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Turner	Sandoz GmbH	12/04/2006

O sucesso das *guidelines* da EMA não passou despercebido pela restante comunidade científica, tendo sido adotadas por diversos países, como a Austrália, Canadá, Japão, Coreia e África do Sul. (54)

3.2. Estados Unidos da América, FDA

Nos EUA, a submissão de um pedido para AIM para um medicamento biológico de referência é feita através da seção 351 (a) da *Public Health Service Act* (PHS), enquanto que para os biossimilares é feita através da seção 351 (k) da PHS Act e da *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCIA). (18) (53) (54)

A 23 de março de 2010, a BPCIA foi assinada como parte *Patient Protection and Affordable Care Act* (PPACA) – que autorizava a FDA a estabelecer os processos para aprovação dos biossimilares – criando uma via de aprovação abreviada para os produtos biológicos que demonstrassem ser "biossimilares" ou "permutáveis" com um produto biológico aprovado pela FDA. (18) (53) (54) A BPCIA foi considerada equivalente a legislação aplicada aos medicamentos de origem química, como a *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* e a *Hatch-Waxman Act* dos genéricos, uma vez que permitia a disponibilidade de medicamentos a preços acessíveis e promovia a inovação das empresas de medicamentos originais. (18) (53) (54) (59)

A FDA publicou três esboços de *guidelines* em 2012, que foram finalizados a 28 de abril de 2015, tendo como objetivo conceder à indústria orientações e recomendações para o desenvolvimento de biossimilares: (53) (54)

- Considerações científicas para a demonstração de biossimilaridade para com o medicamento biológico de referência;
- Considerações de qualidade para a demonstração de biossimilaridade para com o medicamento biológico de referência;
- Biossimilares: Perguntas e respostas sobre a aplicação do BPCIA.

Em 2014, a FDA publicou o *Purple Book* (equivalente ao *Orange Book*, onde estavam listados todos os medicamentos e equivalentes genéricos), onde se encontram listados os medicamentos biológicos de referência e os biossimilares, que demonstraram biossimilaridade e permutabilidade, autorizados nos EUA. O *Purple Book* contém as informações sobre a data de aprovação do medicamento biológico de referência, a data da primeira submissão a partir do qual a exclusividade de mercado do produto é calculado e também o prazo de validade da exclusividade do medicamento biológico de referência. (18) (53)

A FDA aprovou o seu primeiro biossimilar, o Zarxio ou filgrastim-sndz, a 6 de março de 2015 para todas as cinco indicações para as quais medicamento biológico de referência estava aprovado.

Tabela 6 - Biossimilares aprovados pela FDA. Adaptado de, GaBI (60)

Nome do Medicamento	DCI	Indicação Terapêutica	Titular da AIM	Data da Autorização
Basaglar	Insulina glargina	Diabetes	Eli Lilly / Boehringer Ingelheim	16/12/2015
Inflectra	Infliximab	Artrite Reumatoide e Psoriática, Psoríase, Colite ulcerosa, Doença de Crohn, EA	Pfizer (Hospira)	09/02/2016
Zarxio	Filgrastim	Cancro, Transplante de Medula Óssea, Neutropenia	Sandoz	06/03/2015

3.3. Organização Mundial de Saúde (OMS)

Com o intuito de promover uma harmonização na avaliação e regulação de biossimilares, garantindo a segurança, eficácia e a qualidade desses medicamentos, em 2009 a OMS publicou a *Guideline on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products*. Esta *guideline* teria como principal objetivo estabelecer alguns princípios básicos obrigatórios, permitindo a autorização de biossimilares em qualquer parte do globo. (54) (56)

As *guidelines* da OMS, ainda que semelhantes às da EMA, não são geograficamente específicas e, portanto, seriam um modelo para muitas outras agências reguladoras. Vários países têm adotado os princípios da OMS como base para os seus próprios requisitos regulamentares. (54) (56)

4. Enquadramento do Mercado

Os medicamentos biológicos inovadores exigem um elevado investimento de tempo e monetário no seu desenvolvimento, devido à sua complexa produção, CQ e estudos para aprovação. Os medicamentos biossimilares têm também elevados encargos ao nível da produção. No entanto, ao nível dos estudos para aprovação, foram aplicadas medidas regulamentares para abreviar os respetivos processos de aprovação, permitindo tirar partido da rentabilidade destes medicamentos.

O desenvolvimento e a introdução de medicamentos biossimilares no mercado proporciona uma redução de custos, aumento no acesso à terapêutica do doente e promoção na inovação de terapêuticas.

4.1. Panorama e previsões de Mercado

Os biossimilares encontram-se no mercado com uma redução nos preços, a rondar os 10-30%, em relação aos medicamentos de referência. Na UE, a introdução dos biossimilares e a concorrência com os novos biossimilares, forçou a queda dos preços dos medicamentos de referência. Nos EUA, estima-se que a entrada dos biossimilares no mercado permitirá economizar cerca de 3 a 4,5 mil milhões de dólares por ano e até 378 mil milhões de dólares ao longo das próximas duas décadas. (18)

Para 2020 prevê-se que os biossimilares poderão entrar em mercados para uma série de produtos biológicos com vendas atuais de mais de 40 mil milhões de euros. Com os biossimilares a poupança cumulativa para os sistemas de saúde, nos cinco principais mercados da UE e nos EUA, poderá exceder os 50 milhões de euros no total ao longo dos próximos cinco anos e alcançar os 100 milhões de euros. Ao nível do mercado global dos medicamentos biológicos prevê-se que exceda os 390 mil milhões de dólares em 2020, sendo que nessa altura os medicamentos biológicos serão responsáveis por até 28% do valor do mercado global de produtos farmacêuticos. Torna-se então evidente que os medicamentos biossimilares têm um papel cada vez mais importante a desempenhar. (61)

Os EUA, a UE e o Japão são mercados extremamente atrativos para os biossimilares, possivelmente devido à sua posição socioeconómica, que por sua vez leva a um elevado volume de mercado nos medicamentos biológicos. Contudo, é cada vez mais perceptível que grande parte do desenvolvimento dos biossimilares encontra-se nos países

emergentes como a Coreia do Sul e o Brasil, Rússia, Índia e China. Para as empresas de biossimilares, os mercados emergentes oferecem mais vantagens comparativamente com os mercados mais maduros: mão-de-obra barata; acesso ao mercado doméstico e regional e, em muitos casos, o apoio do governo; e a autorização de mercado é mais fácil em países com uma fraca estrutura regulamentar. (18) (61) Por outro lado, estes países possuem limitações nas infraestruturas e cobertura de seguro de saúde deficientes, o que pode condicionar essa aposta. (54)

4.2. Oportunidade com a queda de Patentes

Na Europa, as patentes têm uma duração de 20 anos podendo ser prolongadas por mais 5 anos com a aquisição de um certificado complementar de proteção, que garante a proteção da propriedade intelectual da invenção. Quanto à exclusividade de mercado, na UE tem uma duração de 10 anos (podendo ser estendido mais um ano) e nos EUA 12 anos, sendo que durante esse período não pode ser comercializado nenhum medicamento biossimilar. Já a exclusividade de dados, que permite a proteção dos dados de caracterização e produção do medicamento original, na UE tem uma duração de 8 anos (sendo que um “concorrente” só pode comercializar ao fim de 10 anos da AIM do medicamento biológico de referência) e nos EUA 4 anos após o início de comercialização, permitindo que as empresas produtoras de biossimilares, após este período, desenvolvam o seu biossimilar. (50) (62)

A queda de patentes de medicamentos biológicos originais, abre uma grande oportunidade para o mercado dos biossimilares. Em 2015, expiraram sete patentes na UE e duas nos EUA. Em 2016, está previsto que expirem duas patentes na UE e quatro nos EUA (Tabela 7). (63)

Para que as outras empresas farmacêuticas possam entrar no mercado após a queda da patente, é necessário que antes estejam a ser estudados um conjunto de medicamentos para serem submetidos como biossimilares - *pipeline*. (64) No final de 2015, haviam cerca de 41 medicamentos biossimilares em *pipeline* para quatro medicamentos biológicos originais (Figura 6). (61)

Tabela 7 - Data da expiração das patente de medicamentos biológicos na UE e EUA.
Adaptado de, Walsh G. (63)

Produto	Patente UE	Patente EUA
Humira®	2018	2016
Enbrel®	2015	2028
Remicade®	2015	2018
Rituxan/MabThera®	2013	2016
Avastin®	2019	2017
Herceptin®	2014	2019
Lucentis®	2016	2016
Aranesp/Nesp ®	2016	2024
Actrapid/Novolin®	2017	-
Erbitux®	2014	2016
Eylea®	2020	2021

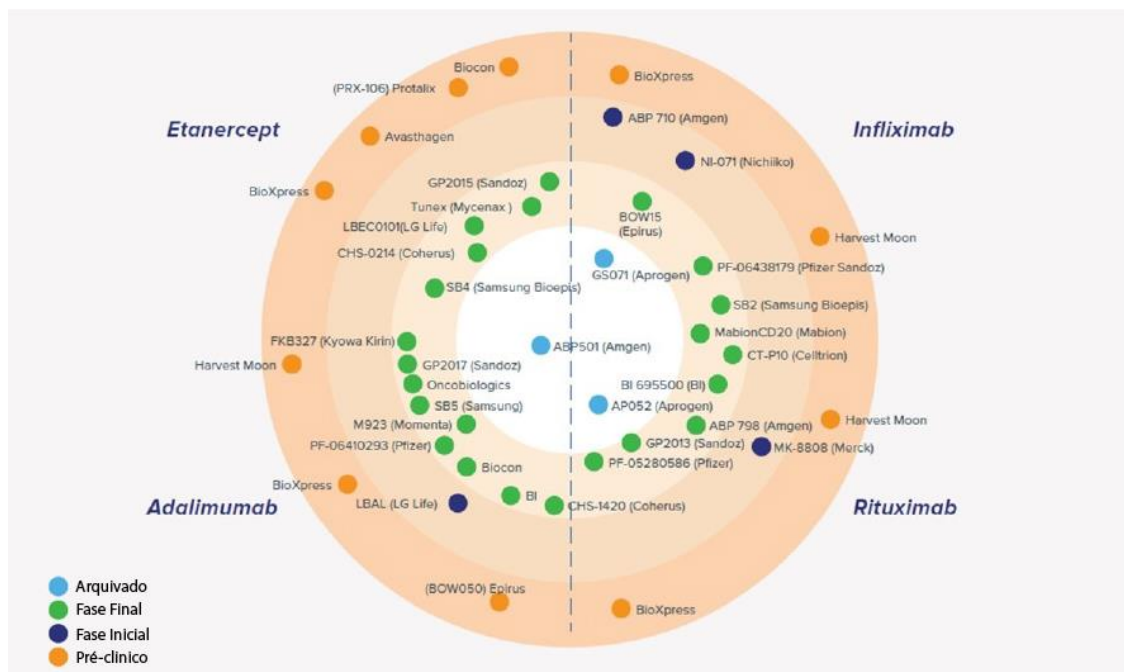


Figura 6 - Biossimilares em pipeline, 2015. Adaptado de, Aitken M. (61)

5. Objetivo

Esta dissertação visa fornecer uma visão geral sobre os medicamentos biossimilares, abrangendo diversos conceitos científicos, regulamentares e de mercado. Teve ainda como objetivo analisar a regulamentação de diferentes autoridades do medicamento, nomeadamente FDA e EMA, e apreciar os diferentes aspetos regulamentares não consensuais dos medicamentos biossimilares.

6. Metodologia

Para a presente dissertação, foi elaborado um estudo de carácter retrospectivo, analisando todo o processo de produção de um medicamento biossimilar, a regulamentação necessária para a sua aprovação e o desenvolvimento dos mercados internacionais. Foi também elaborado um estudo de carácter prospetivo, analisando as previsões dos mercados e os desafios futuros para estes produtos. Para tal, realizou-se uma análise de carácter observacional, através da análise de documentação científica, documentação regulamentar e consulta bibliográfica. A amostra de estudo é do tipo seletiva, estando compreendida em duas regiões, EUA e UE, e nas respetivas autoridades do medicamento.

7. Aspetos não consensuais sobre medicamentos Biossimilares

7.1. Terminologia

A simples distinção entre um medicamento biológico de referência e um medicamento biossimilar é bastante comum e usual na UE. No entanto, existem outras terminologias para os medicamentos biológicos que levam a que os termos existentes não sejam aplicados de forma correta.

A expressão “medicamento biológico similar” foi oficialmente usada pela primeira vez, em 2001, pela Comissão Europeia (CE). Em 2005, viria a ser abreviada para “biossimilar” abrangendo as *guidelines* da EMA. Mais tarde, este termo foi adotado pela FDA. Os critérios da EMA foram reconhecidos ainda por outras agências, no entanto, ainda existe uma lacuna regulamentar com alguns órgãos reguladores, principalmente de países emergentes. Esta lacuna permitiu que os *non-originals biologicals* (NOB), ou medicamentos biológicos não-originais, fossem lançados em muitas regiões. (33) (45) (65)

O uso inconsistente da terminologia, principalmente do termo “biossimilar”, pode ter implicações negativas na perceção e aceitação destes medicamentos entre os prescritores e os doentes. (33)

Ora, perante esta situação surge a necessidade de simplificar a compreensão sobre esta temática. Não existe uma classificação formal dos medicamentos biológicos *per se*, mas, e de acordo com fontes bibliográficas, estes medicamentos podem ser classificados de acordo com:

- Originalidade: medicamentos biológicos originais e medicamentos biológicos não-originais, como descrito na Figura 7; (66)
- Similaridade: medicamento biológico similar e não-similar, como descrito na Figura 8. (45)

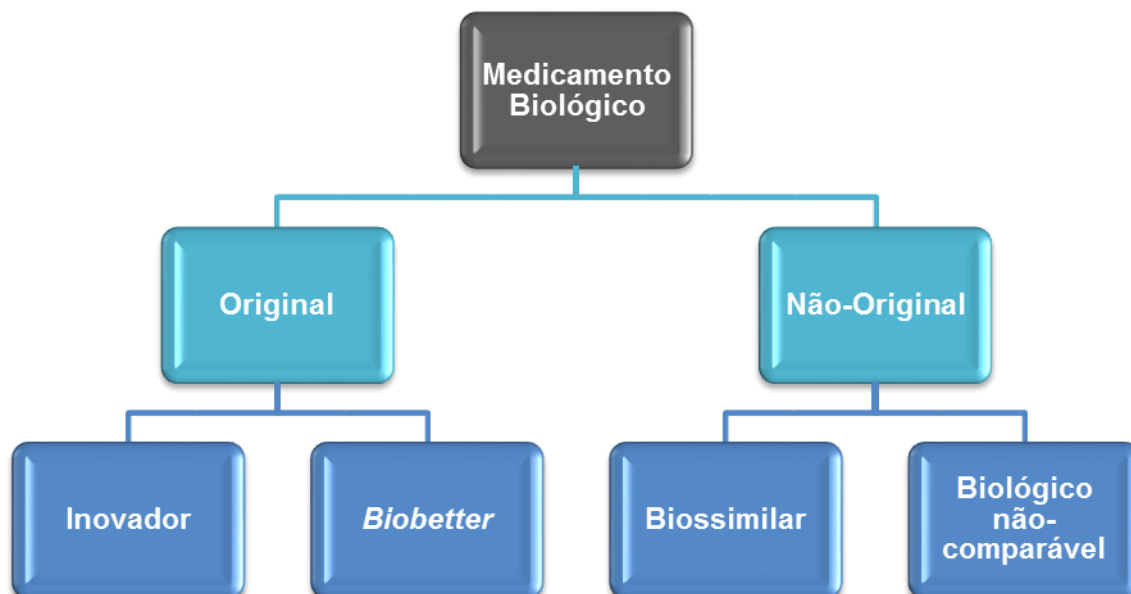


Figura 7 – Classificação de medicamentos biológicos por Originalidade. Adaptado de, Teale C. (66)

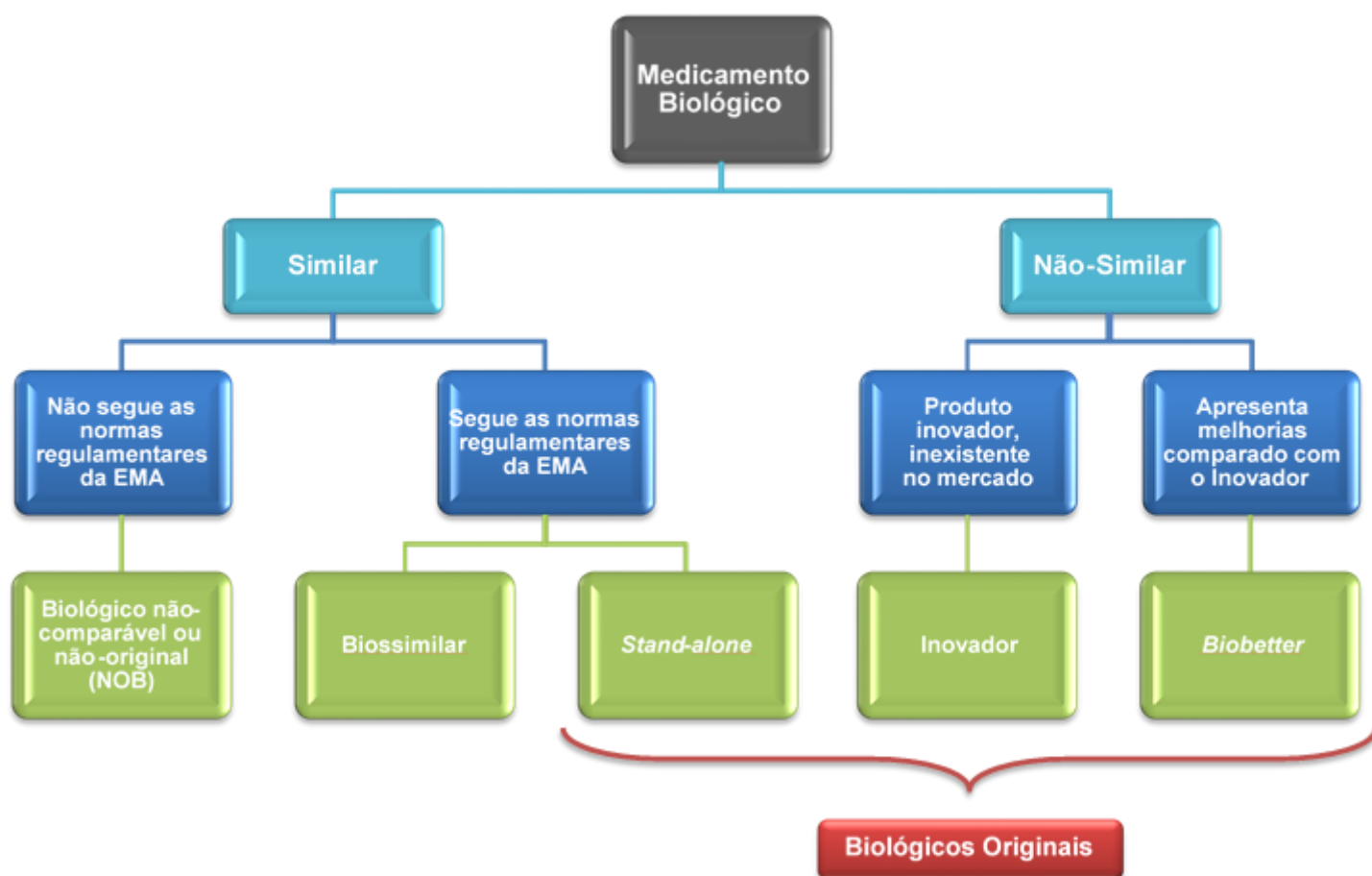


Figura 8 - Classificação de medicamentos biológicos por Similaridade. Adaptado de, De Mora F. (45)

7.1.1. Medicamento Biológico Inovador

O medicamento biológico inovador, ou medicamento biológico de referência ou original, é um produto que apresenta inovação seja pela indicação terapêutica, pelo alvo ou pelo regime posológico e no qual são realizados uma combinação de ensaios clínicos e pré-clínicos, assim como, ensaios de qualidade antes de ter autorização para introdução no mercado. (10) (45)

7.1.2. Medicamento Biossimilar

O biossimilar é, portanto, um medicamento biológico similar a um medicamento biológico de referência, tendo demonstrado similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia, relativamente a esse medicamento biológico de referência.

Após a introdução do termo “medicamento biológico similar”, surgiram vários novos termos em diferentes partes do mundo, incluindo Biossimilares, Biofármacos similares, Biogénéricos, Proteínas não-inovadoras, *Subsequent-entry Biologics* (SEB), *Follow-on Biologics* (Anexo I). Para além disso, surgiram também diferentes definições para o mesmo termo em diferentes regiões geográficas. (33)

A falta de consenso na terminologia dos medicamentos biossimilares criou um caos semântico no universo farmacêutico, podendo vir a ter efeitos nefastos na saúde dos doentes e, conseqüentemente, na aceitação destes produtos.

7.1.3. Biobetter

O *biobetter* (ou *second generation biologic* ou *next generation biologic*) é semelhante ao medicamento biológico de referência, tendo o mesmo alvo terapêutico e produzido pela mesma empresa que detém a patente. Contudo, sofreu alterações ao nível estrutural e/ou funcional que lhe permitiu apresentar melhorias clínicas comparativamente ao medicamento de referência. Este tipo de medicamentos tende a apresentar melhorias na eficácia e segurança, permitindo uma redução dos custos associados à substância ativa. O termo *biobetter*, atualmente, não é reconhecido pelas entidades regulamentares. (67) (68) (69)

Existe alguma confusão com a utilização dos termos *biobetter* e biossimilar, isto porque, em algumas regiões, ambos se enquadram numa categoria denominada de *Follow-*

on *Biologics*, que significa “todos os que seguem aos Biológicos” (de referência). No entanto, é necessário entender as diferenças entre um *biobetter* e um biossimilar. Por exemplo, melhorar o tempo de semi-vida de um medicamento ou a sua potência altera o regime posológico, mas não altera o alvo terapêutico ou a indicação terapêutica. Em tais casos, seria razoável para a Empresa realizar estudos de comparabilidade com o medicamento de referência para demonstrar os benefícios clínicos. (33) (45) Contudo, o objetivo desta comparação não seria para demonstrar similaridade, mas para provar que o novo produto é clinicamente superior em alguns aspetos. O produto, portanto, não se qualificaria como um biossimilar. Isto porque, um biossimilar não tem que apresentar eficácia e segurança, mas tem que demonstrar que a sua eficácia e segurança são comparáveis com o medicamento de referência. (33) (45) (69)

Existe ainda, uma outra controvérsia em torno dos *biobettters*. Se um medicamento biológico de referência, ou um biossimilar, sofrer uma alteração devido à micro-heterogeneidade existente nestes medicamentos, tornando esse medicamento superior em termos de qualidade, eficácia e/ou segurança, então temos o aparecimento involuntário de um *biobetter*. Ou seja, um medicamento biológico A do lote de 2005, não é idêntico ao medicamento biológico A do lote de 2015. E se essas diferenças contribuírem para uma melhor *performance* medicamento biológico A do lote de 2015, então temos um *biobetter* de si mesmo.

Apesar de o termo *biobetter* não ser reconhecido pela EMA, a distinção entre estes termos seria pertinente, uma vez que os dois são frequentemente agrupados.

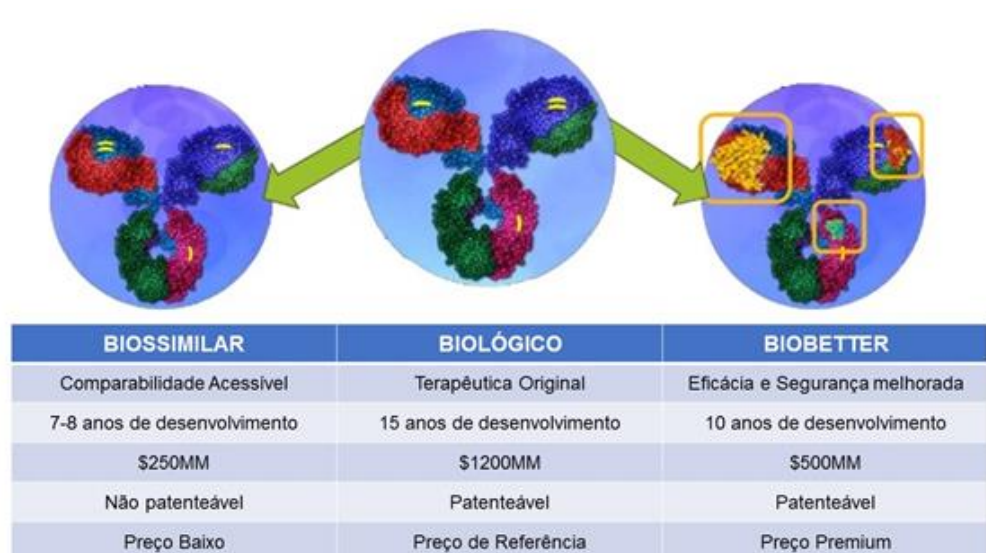


Figura 9 - Comparação entre Medicamentos Biológico de Referência, Biossimilares e *Biobettters*. Adaptado de, IBM (107)

7.1.4. Medicamento Biológico não-comparável

O medicamento biológico não-comparável é classificado como um medicamento biológico que tem como objetivo ser o mais idêntico possível a um medicamento biológico de referência. No entanto, não existe uma análise comparativa entre ambos e a sua aprovação não segue uma via regulamentar com base nas *guidelines* da OMS, que garantem qualidade, segurança e eficácia. Este tipo de produto é, frequentemente, produzido em países emergentes onde não existe uma forte componente regulamentar. (70)

Devido a uma terminologia inconsistente e diversificada, os medicamentos biológicos não-comparáveis são frequentemente confundidos com os medicamentos biossimilares. (70)

Apesar da Indústria Biofarmacêutica estar centrada nos países desenvolvidos, muitos países em desenvolvimento começam a ganhar terreno nesta área. Este interesse crescente, obrigou que tais países adotassem medidas legais, *guidelines* e alguns regulamentos, principalmente da EMA, para a produção de medicamentos biológicos similares (ou biossimilares). No entanto, essas medidas não são corretamente aplicadas ou não seguem os padrões da EMA. Esta lacuna regulamentar permite que medicamentos biológicos cuja biossimilaridade não foi provada, entrem em mercado. Por este motivo, medicamentos biológicos aprovados para lá da Europa, EUA, Canadá, Japão, Austrália e da Coreia do Sul são denominados de medicamentos biológicos não-comparáveis, medicamentos não-originais ou NOB. (45) (70)

Devido ao caráter pouco exigente das entidades e autoridades regulamentares do medicamento nos países emergentes e aos débeis sistemas de farmacovigilância, não é possível determinar a eficácia e segurança dos NOB nesses mesmos países. No entanto, estudos de imunogenicidade revelam perturbadoras diferenças para com o medicamento biológico de referência. (45) (70)

Existe algum receio, por parte dos profissionais de saúde, que este tipo de medicamentos possa entrar na cadeia do medicamento europeu. Contudo esse receio é infundado, uma vez que todos os medicamentos biossimilares para serem comercializados no espaço europeu tem de apresentar estudos de biossimilaridade de acordo com os padrões da EMA. (45) (70)

7.1.5. *Stand-alone*

Por vezes, um medicamento biológico é similar a outro medicamento biológico de referência, mas a empresa que o desenvolveu opta por não realizar estudos de biossimilaridade, por razões comerciais ou regulatórias. Em vez disso, elabora um requerimento denominado *stand-alone* à EMA. De realçar que o conceito “*stand-alone*” é muito vasto, uma vez que inclui um requisito baseado nos seus próprios dados para aprovação, ou seja, não fazendo referência ao dossier de outro medicamento. (45) (71)

A distinção entre *biobetter* e um *stand-alone*, pode em alguns casos ser arbitrária. Isto porque, ambos os termos qualificam os produtos como originais. Para além disso, os “*stand-alone*” são por vezes incorretamente interpretados como sendo biossimilares. (45)

7.2. Nomenclatura

Em 1950, de modo a que a identificação, prescrição e dispensa de uma substância ativa fosse clara, acessível e segura para a comunidade médica e científica, foi criada a Denominação Comum Internacional (DCI). Cada DCI é exclusiva e globalmente reconhecida. (72) (73)

O objetivo deste sistema tem sido fornecer aos profissionais de saúde um nome único e universal para identificar cada substância farmacêutica. A existência de uma nomenclatura internacional para as substâncias farmacêuticas, sob a forma de DCI, é importante para a segurança dos doentes e para a comunicação e partilha de informações entre profissionais de saúde e cientistas em todo o mundo. (72) (74)

A utilização desta nomenclatura internacional torna-se relevante na prática clínica como na dispensa de medicamentos, sendo utilizada há 40 anos com os medicamentos de origem química de referência e os genéricos. Contudo, no campo dos medicamentos biológicos de referência e medicamentos biossimilares, levantam-se questões quanto à coerência desta nomenclatura. Estamos perante um aspeto não consensual, uma vez que existem duas posições sobre a aplicação da DCI em medicamentos biológicos. (13) (74)

Por um lado, é defendido que um medicamento biossimilar não sendo idêntico a um biológico de referência, não deve ter a mesma nomenclatura, o mesmo nome. Como tal, deveria ser estabelecida uma nomenclatura distinta para todos os medicamentos biológicos, incluindo biossimilares, que assegurava que os doentes recebiam o que era prescrito pelo médico e que o rastreio de potenciais efeitos adversos era feito de forma inequívoca. Essa DCI distinta passaria por atribuir um prefixo (por exemplo, sim-) e/ou sufixo (por exemplo, -BS1) no nome do biossimilar. (13) (73) Um estudo realizado pela *Alliance for Safe Biologic Medicines* (ASBM), na UE em 2013, indicava que cerca de 53% dos médicos inquiridos entendem que denominação comum implica estrutura idêntica (o que não se verifica nos biossimilares nem em diferentes lotes dos biológicos de referência), e 15% dos médicos não tinha uma opinião fundamentada, sobressaindo a existência de confusão ou falta de compreensão. (75) (76) Com este estudo torna-se claro que, para os prescritores, medicamentos com a mesma denominação têm de ter a mesma estrutura. Realçando assim, a necessidade de nomenclaturas distintas. (74) (75) (76)

Por outro lado, alguns argumentos utilizados para aplicação de uma DCI distinta, para os medicamentos biológicos, têm sido bastante criticados pela sua falta de coerência,

por promover a desconfiança e estabelecer uma confusão desnecessária a nível global para os profissionais de saúde como para os doentes. (74) O argumento de que os bioessimilares não são idênticos aos biológicos de referência, é um exemplo dessa falta de coerência. Isto porque, um medicamento biológico de referência produzido na mesma fábrica, pelo mesmo processo, apresenta diferenças de lote para lote, apresenta micro-heterogeneidade. Se o produtor do medicamento biológico de referência alterar o seu método de produção, mudar de fornecedor ou iniciar a produção num local diferente o produto final não será idêntico. Por isso, e se fosse implementada uma DCI distinta devido à variabilidade existente, então teríamos de ter diferentes DCI's para cada lote do medicamento biológico de referência. (2) (73) (74) (76)

Um outro argumento considerado incoerente é o da assunção que uma DCI distinta permitiria maior rastreabilidade do medicamento, para efeitos de farmacovigilância. (74) (77) Ora, se a rastreabilidade fosse exclusivamente dependente da DCI, teríamos um sistema de verificação débil, com apenas uma variável. Deveria ser também necessário o nome da marca, do fabricante e o número de lote do medicamento. Para além disso, a implementação de sistemas eletrónicos e automáticos no rastreio e verificação de medicamentos, como os códigos *Data Matrix* utilizados no combate à contrafação farmacêutica, aparentam ser uma melhor solução. (78) Num estudo, realizado pela ASBM em 2013, foi demonstrada a importância da DCI nas Notificações de Reações Adversas Medicamentos feitas por médicos na UE, em que 17%, ou um em cada seis médicos, notificava apenas com a DCI e que apenas pouco mais de metade tinha notificado com a DCI e com o nome da marca. (73) (76)

Perante a falta de consenso global sobre esta questão cada região ou país, foi estabelecendo as suas próprias regras.

- Na UE cada medicamento é designado por um nome comercial, ou pelo nome da substância ativa acompanhado do nome da empresa/marca comercial. O nome aprovado, juntamente com o número de lote, é importante para uma correta identificação do medicamento, no âmbito da notificação de reações adversas e da monitorização da sua utilização em condições de segurança. Se o bioessimilar provar comparabilidade (similaridade), então não é necessária uma DCI diferente. Contudo, existem 7 países membros da EU (Bélgica, Alemanha, Hungria, Islândia, Lituânia, Holanda e Espanha) onde é aplicada uma nomenclatura distinta para biológicos e bioessimilares. (13) (74) (79)
- Nos EUA, apesar de possuírem um Código Nacional para o Medicamento - *National Drug Code* - a FDA pretende incluir na DCI um sufixo composto por quatro letras minúsculas. (73) (74) (80)

- No Japão, os biossimilares apresentam a DCI seguido de “*Follow-on*” e o nome da marca é seguido de “BS” (Biossimilar). (73)
- A Austrália, requer que seja introduzido o sufixo “sim” (de similar) à DCI do biossimilar e que esse sufixo pode terminar noutra letra, se empresa desejar. (73)

No sentido de uniformizar o sistema de nomenclatura dos medicamentos biológicos (incluindo medicamentos biológicos similares), a OMS está a desenvolver um *Biological Qualifier* (BQ), ou Qualificador Biológico. Enquanto que a DCI é um nome público de denominação comum para uma dada substância ativa, o BQ é um código único de identificação usado em conjunto com a DCI de um produto biológico para identificar a sua substância ativa. O BQ poderia conter: quatro letras; ou quatro letras seguidas da *checksum*⁷, (soma de verificação); ou duas letras, dois dígitos e duas letras, imitando as matrículas dos automóveis. (81)

Tabela 8 - Exemplo da formatação do BQ. Adaptado de, *World Health Organization* (81)

Nome da Marca*	DCI*	BQ*
GROKINO	Anonutropina-alfa	bxsh
GROKINO	Anonutropina-alfa	bxsh08
GROKINO	Anonutropina-alfa	bx08sh

* Nomes/termos fictícios

A OMS prevê que a implementação deste sistema permitiria a identificação inequívoca das substâncias ativas e reforçaria os sistemas de prescrição e dispensa de medicamentos, assim como os sistemas de farmacovigilância. Apesar dos benefícios que este novo sistema de nomenclatura para os medicamentos biológicos poderia trazer, inúmeras organizações não concordam com a mesma. (3) (73) (81)

⁷ *Checksum*, ou soma de verificação, é um método usado em matemática, informática e telecomunicações para a deteção de erros. Tem como função a manutenção da integridade dos dados transmitidos através de um canal com ruídos ou em sistemas de armazenamento não imunes a falhas. Este método consiste na transmissão de todas as palavras juntamente com o resultado da sua soma binária. (105)

7.3. Extrapolação de Dados

De acordo com a sua definição, extrapolação é o ato ou efeito de tirar uma ilação, a partir de uma analogia com casos conhecidos. (82) (83)

O conceito de extrapolação não é recente e há muito que é utilizado. A extrapolação de dados é uma prática bastante usual na área das ciências da saúde, como por exemplo: extrapolar informações estudadas em adultos para doentes pediátricos, quando não existem dados para crianças; extrapolar dados de um pequeno grupo de pessoas para uma enorme população; extrapolar dados de animais para humanos; entre outros. (18) (59) Neste caso, a extrapolação dos dados clínicos de eficácia e de segurança para o medicamento biossimilar, refere-se à aprovação de outras indicações terapêuticas do medicamento de referência que não tenham sido especificamente estudadas durante o desenvolvimento clínico do biossimilar, com base no resultado do exercício de comparabilidade e com uma justificação científica adequada. (53) (59) (84)

Segundo a EMA e a FDA, a extrapolação de uma indicação terapêutica para outra, só é possível se for comprovada biossimilaridade e perante uma justificação clínica e científica. (41) (71) (85) Essa justificação teria como base uma discussão completa da literatura disponível, incluindo o(s) recetor(es) do antigénio e o(s) mecanismo(s) de ação envolvidos, e ainda abordar preocupações de segurança, como a imunogenicidade. (40) (86)

Nos últimos anos, têm ocorrido alguns casos controversos relacionados com a extrapolação de dados. Um desses casos está relacionado com a complexidade dos critérios da extrapolação de dados nos anticorpos monoclonais. Tal complexidade deve-se ao complexo mecanismo de ação e há ausência de total compreensão das diferentes relações de estrutura-atividade dos anticorpos. Este conhecimento incompleto é a base da controvérsia em torno do biossimilar Inflectra™ (infliximab), anticorpo monoclonal. Este foi aprovado pela CE, após um parecer positivo por parte do Comité de Medicamentos para Uso Humano, ou *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) da EMA, concedendo-lhe todas as indicações para as quais o medicamento de referência, Remicade® (infliximab), tinha sido aprovado tendo como base três estudos clínicos, que incluíam doentes com artrite reumatoide (AR) e com EA. (87) A *Health Canada* também aprovou este medicamento para as indicações estudadas, AR e EA, e para indicações extrapoladas, como a artrite psoriática e psoríase. No entanto, não aprovou o medicamento para o tratamento da doença de Crohn e colite ulcerosa, alegando que haviam diferenças na afinidade de ligação do anticorpo com os recetores. A EMA considerou que essas diferenças não eram representativas da situação fisiológica.

Outros casos desta natureza insólita ocorreram por todo o mundo como, requisitar estudos com uma duração superior a 1 ano para avaliar a imunogenicidade dos medicamentos biossimilares, quando aos medicamentos biológicos inovadores tal não era pedido. (41) (59) (88)

Inúmeras entidades reguladoras reconhecem o princípio da extrapolação como sendo fundamental para o conceito de biossimilares, sendo uma mais valia para o desenvolvimento destes medicamentos, uma vez que reduz a necessidade de estudos clínicos e, por isso, reduz o tempo de desenvolvimento e o custo do mesmo. Contudo, são praticadas abordagens diferentes, na avaliação e interpretação dos dados requisitados, para aprovar a extrapolação em diferentes regiões. (59) (88)

Para além disso, são levantadas questões por inúmeras entidades quanto à segurança dos biossimilares para indicações terapêuticas não estudadas, devido à complexidade das patologias para as quais os medicamentos biológicos de referência têm indicação, bem como devido às características dos doentes, regime terapêutico e medicação concomitante. (13) (89) Por outro lado, diversas entidades defendem que a extrapolação de dados, para outras indicações do produto de referência, não implica menos garantias no que diz respeito à eficácia e segurança do biossimilar, se houver uma justificação científica sólida. (86)

Levantam-se ainda outras questões sobre a viabilidade e a melhor forma para informar os profissionais de saúde e os utentes sobre os dados utilizados para a autorização de um biossimilar. Ou seja, existe alguma controvérsia no que respeita à forma e conteúdo da rotulagem e do Resumo das Características do Medicamento (RCM). (88)

A extrapolação de indicações terapêuticas é então considerada um aspeto não-consensual dos medicamentos biossimilares.

7.3.1. União Europeia, EMA

Na UE, a EMA tem em consideração três critérios científicos para avaliar e aprovar a extrapolação de indicações terapêuticas nos medicamentos biossimilares: (39) (59) (88) (90)

- Informação científica que comprova que o biossimilar tem o mesmo mecanismo de ação, ou muito semelhante, que o medicamento de referência.
- Comparabilidade demonstrada, entre o biossimilar e o medicamento de referência, a um nível biológico e de qualidade.
- Provas conclusivas demonstrando segurança e eficácia semelhantes em pelo menos uma indicação terapêutica do medicamento de referência.

Quanto à rotulagem, a EMA emitiu orientações que coloca os biossimilares na mesma categoria que os genéricos e produtos híbridos. (91) Atualmente, os RCMs dos biossimilares não diferem dos medicamentos biológicos de referência, apesar do nome da marca ser substituído pela DCI. Os RCMs dos medicamentos biológicos de referência e dos biossimilares contêm um triângulo preto, indicando que o produto está sujeito a uma monitorização adicional pós-autorização por parte do EMA. (92) Esses triângulos pretos estão incluídos no RCM por 5 anos ou até que o Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância, ou *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), da EMA decida removê-lo da lista de medicamentos sob monitorização adicional. Apesar dos RCMs dos biossimilares não fornecerem os estudos de comparabilidade realizados para demonstrar a biossimilaridade, esses estudos estão disponibilizados no Relatório de Avaliação Público Europeu (EPAR) do respetivo medicamento. (88)

7.3.2. Estados Unidos da América, FDA

Atualmente, as diretivas pela qual a FDA se rege são as *Draft Guidelines on Biosimilars* de 2012 anexadas ao processo de aprovação da BPCIA. As *Draft Guidance* da FDA para a Indústria afirmam que a extrapolação de indicações para um biossimilar é possível, se forem apresentados dados robustos e perante uma justificação científica. (93) (94)

No que diz respeito à informação disponibilizada, para além dos tradicionais Folhetos Informativos, a FDA partilha uma quantidade considerável de informação sobre a avaliação realizada aos biossimilares, embora alguns itens sejam editados por conterem informações

proprietárias ou pessoais. Estes documentos estão disponíveis *online* e podem conter mais informações que os EPARs. (88)

Em março de 2016, foi publicado uma *Draft Guidance – Labelling for Biosimilar Products*. Nesta pode-se ler, de uma forma resumida, que:

- Os dados dos estudos clínicos, destinados a comprovar biossimilaridade, não são considerados relevantes para a toma de decisões de um profissional de saúde sobre o uso seguro e eficaz do biossimilar, podendo resultar numa compreensão imprecisa do perfil de risco-benefício do produto; (95)
- Com base numa demonstração de biossimilaridade, a rotulagem de um biossimilar deve incluir uma descrição dos dados clínicos que suportam a segurança e a eficácia do medicamento de referência, tal como descrito na rotulagem aprovada pela FDA do medicamento de referência. (95)

7.3.3. Outras Regiões

No Canadá a *Health Canada*, tal como a EMA, aceita a extrapolação de indicações com base na avaliação de diferentes princípios científicos e no exercício de comparabilidade. Apesar disso, na *Health Canada* a extrapolação de dados dos biossimilares, ou SEB, é limitada devido há elevada exigência dos estudos. Tal, pode ser explicado pelo facto de, no Canadá os biossimilares serem abrangidos pelas mesmas disposições legais que os medicamentos biológicos inovadores. (59) (88) (96)

Por este motivo, os biossimilares não podem utilizar na integra a monografia do produto, ou *Product Monography* (PM), ou RCM, dos medicamentos de referência como se fosse sua. A PM de um biossimilar deve: ter descrito que o produto é um biossimilar; incluir os dados usados para tomar a decisão de autorização de comercialização, com tabelas comparativas entre o biossimilar e o biológico de referência; e informações sobre as indicações para o qual foi aprovado. (59) (88) (96)

A *Health Canada* publica um resumo com os fundamentos utilizados para decidir se determinados medicamentos seriam aprovados. Esse documento fornece informações mais detalhadas sobre a decisão *Health Canada*, mas é menos detalhado que os documentos publicados pela FDA e que os EPARs. (59) (88) (96)

Na Austrália é praticada uma abordagem semelhante, em que as informações relevantes obtidas no ensaio clínico do medicamento biológico de referência e relatadas no *Product Information* (PI), ou informação do medicamento (RCM, Folheto Informativo e Rotulagem), do mesmo podem ser incorporadas no PI do biossimilar. No entanto, esses dados devem ser identificados como tendo sido produzidos utilizando o medicamento biológico de referência e não o biossimilar. Estes PI possuem ainda uma descrição detalhada dos estudos de comparabilidade realizados. (59) (88) (97)

A Austrália também partilha informações mais detalhadas sobre os procedimentos de avaliação em relatórios de avaliação públicos, que no seu conteúdo se assemelham aos EPARs. (88)

7.3.4. Organização Mundial de Saúde (OMS)

Devido às diferentes abordagens regulamentares e às divergências na segurança da extrapolação de dados, a OMS estabeleceu *guidelines* simples e compatíveis com as de outras entidades reguladoras. Nessas *guidelines* é definido que se for demonstrada eficácia e segurança semelhante entre o biossimilar e biológico de referência, para uma indicação clínica, a extrapolação desses dados para outras indicações (não estudadas em estudos clínicos independentes para o biossimilar) pode ser possível, se estiverem reunidas certas condições (comparabilidade, mecanismo de ação e segurança). (98)

Os biossimilares são um conceito recente em muitos mercados, sendo por isso fulcral garantir a compreensão da extrapolação de dados para fomentar a confiança nos profissionais de saúde sobre os biossimilares, assim como nos doentes.

7.4. Permutabilidade e Substituição automática

Um outro aspeto não consensual nos medicamentos biossimilares está relacionado com a permutabilidade e/ou substituição automática. Esta falta de consenso inicia-se, desde logo, na confusão em torno da terminologia utilizada. Isto porque, permutabilidade e substituição automática, apesar de serem conceitos diferentes, estão intimamente relacionados, uma vez que para que seja feita a substituição automática (nas farmácias) é necessário que o biossimilar tenha sido “classificado” como permutável. Por este motivo, e como se pode verificar na tabela seguinte, a CE providenciou as definições para os seguintes termos: permutabilidade (*interchangeability*), substituição automática (*automatic substitution*) e troca (*switch*). (1) (18) (86) (99)

Tabela 9 - Terminologia relevante para a permutabilidade de medicamentos biológicos.
Adaptado de, Comissão Europeia (1)

Termo	Definição
Permutabilidade	Prática médica de mudar de um medicamento para outro, esperando-se alcançar o mesmo efeito clínico, num dado contexto clínico e em qualquer doente, pela iniciativa ou com o acordo do médico prescriptor.
Substituição	Prática de dispensar um medicamento em vez de outro medicamento equivalente e permutável, ao nível da farmácia sem ser necessário consultar o médico prescriptor.
Troca	Decisão tomada pelo médico assistente de trocar um medicamento por outro, com a mesma finalidade terapêutica, em doentes submetidos ao mesmo tratamento.

Para muitos, o verdadeiro potencial de um biossimilar está relacionado com a possibilidade da sua permutabilidade. No entanto, as *guidelines* ou legislações para a demonstração de permutabilidade são muito mais rigorosas quando comparadas com a demonstração de biossimilaridade, para além de não existir uniformidade regulamentar entre as autoridades do medicamento, como a EMA e a FDA. (53) (99) (100)

7.4.1. União Europeia, EMA

Os medicamentos biossimilares são aprovados com base nos requisitos estabelecidos pela EMA, a partir da demonstração de similaridade para com o medicamento biológico de referência em termos de eficácia e segurança. (100) A designação regulamentar da UE de biossimilaridade, em nada prejudica as decisões de prescrição e de comparticipação, que permanecem da competência dos Estados-Membros da UE. Mas tal designação deveria servir como garantia para os prescritores utilizarem os biossimilares de forma permutável com o biológico de referência, apesar de isso não significar que os farmacêuticos pudessem proceder a essa substituição visto não existir qualquer tipo de relação legal entre permutabilidade e substituição. (99) Contudo, a EMA não tem autoridade para designar um biossimilar como "permutável", recaindo essa decisão sobre os Estados-Membros da UE. (1) (86) (100)

Na UE, mais de 12 países proibiram a substituição automática de medicamentos biológicos inovadores por biossimilares (Anexo II). (13) (100)

- A França contrariou esta tendência, tendo sido pioneira na autorização da substituição automática deste tipo de medicamentos. De acordo com o Artigo Nr.º47 da Lei de Financiamento da Segurança Social Francesa de 2014, os farmacêuticos só podem substituir um medicamento biológico prescrito por um biossimilar se o médico não proibir a substituição.
- Na Alemanha não existe qualquer tipo de legislação relativamente à substituição deste tipo de medicamentos. No entanto, o farmacêutico pode efetuar a substituição de um biossimilar a abrigo da legislação para os genéricos.
- Em Inglaterra e em Espanha a substituição não é permitida.
- Em Itália a substituição não é permitida, mas incentiva-se os médicos a prescrever medicamentos biossimilares.
- Na Holanda a substituição é permitida entre biossimilares, mas não com o biológico de referência.
- Na Áustria a substituição é promovida em doentes que iniciam a terapêutica pela primeira vez.

7.4.2. Estados Unidos da América, FDA

A BPCIA, estabelece uma via de aprovação abreviada para os medicamentos biológicos que queiram demonstrar eficácia e segurança semelhante ao medicamento biológico de referência. A legislação americana aprova estes medicamentos de duas maneiras distintas: Biossimilares e Biossimilares permutáveis. Para aprovação da permutabilidade a FDA exige os dados de segurança para determinar que nenhum risco adicional é incorrido pelo doente quando dois produtos biológicos são alternados em comparação com o uso do medicamento inovador sozinho. (41) (100)

A posição regulamentar da FDA é diferente da EMA, uma vez que tem competências para classificar os biossimilares como "permutáveis", sendo que a atribuição deste estatuto permite a substituição ao nível da farmácia. No entanto, a substituição só é permitida: nos Estados Americanos que aprovarem o projeto-lei para autorização da substituição dos medicamentos biológicos; e caso o médico não tenha proibido a substituição na prescrição. Ou seja, a FDA pode classificar um medicamento biológico como permutável, mas são os Estados que autorizam a substituição ao nível das farmácias. (99) (100)

Os requisitos para a substituição de um biossimilar são resumidos em 5 princípios:

1. A substituição deve ocorrer somente quando a FDA aprova o medicamento biológico como "permutável".
2. O médico prescritor detém o poder de decisão para impedir a substituição do biossimilar no interesse do doente.
3. O farmacêutico deve informar o médico prescritor no caso de substituição.
4. O doente ou representante autorizado pelo doente deve ser notificado em caso de substituição.
5. Os médicos prescritores e os farmacêuticos devem guardar registos de substituição.

Nos Estados onde foi aprovada a substituição de biológicos, os farmacêuticos passam a poder substituir desde que informem o médico prescritor no prazo pré-estabelecido. Contudo, esse prazo varia de Estado para Estado, entre 2 a 10 dias. Da mesma forma, o período de retenção de registos para o farmacêutico, em formato eletrónico, também varia de Estado para Estado entre 2 anos a 10 anos (Anexo II). (99) (100)

Em 2014 é lançado o *Purple Book*, que menciona a listagem de medicamentos biológicos, incluindo qualquer biossimilar e medicamento biológico de referência permutável, aprovado pela FDA.

7.4.3. Desafios da Permutabilidade

Estabelecer permutabilidade é um passo importante para garantir uma completa aceitação dos biossimilares e uma elevada penetração de mercado. No entanto, e para além das distinções regulamentares existentes em diferentes regiões do globo (EUA e UE) e das diferenças intra-regionais, existem ainda outros desafios no que respeita à permutabilidade dos medicamentos biológicos.

Um desses desafios está relacionado com a possibilidade de realizar estudos para demonstrar que um biossimilar pode ser permutável. Estudos esses que teriam como objetivo demonstrar que a eficácia e segurança, da alternância entre medicamentos, seria comparável. Portanto, se for provada a eficácia e segurança da permutabilidade de um biossimilar para com o medicamento biológico de referência, será que poderíamos automaticamente assumir que esse mesmo biossimilar é permutável para com outros biossimilares permutáveis? Ou seja, estaríamos a conceder à permutabilidade a capacidade de ser “extrapolada”. (99) (100)

O risco de imunogenicidade é um outro desafio da permutabilidade para os biossimilares. A troca de um medicamento biológico por um biossimilar pode promover o aumento da imunogenicidade comprometendo a eficácia e segurança de ambos os medicamentos. Por este motivo, quando se considera a permutabilidade, levantam-se questões de segurança sobre a transição de terapêutica dos doentes, independentemente do grau de imunogenicidade de um biossimilar ou do medicamento biológico de referência. É importante realçar que tanto as vias reguladoras dos biossimilares da UE, como as do EUA, permitem que o candidato a biossimilar tenha uma imunogenicidade menor que a do medicamento biológico de referência, desde que isso não altere a eficácia terapêutica. Isto pode levar a uma situação paradoxal em que, apesar do biossimilar ser mais seguro, menos imunogénico, que o biológico de referência, não é considerado permutável por razões de segurança. (99) (100)

Um outro desafio para os biossimilares está relacionado com a necessidade de garantir uma permutabilidade continuada ao longo do ciclo de vida do produto, especialmente após alterações tanto no biológico de referência como nas (múltiplas) versões de biossimilares. Sendo necessário, garantir que esses produtos possam vir a ser utilizados, com o mesmo risco-benefício terapêutico, em qualquer indivíduo. (99) (100)

Atualmente, várias questões de segurança, tais como a imunogenicidade ou a purificação, têm impedido os reguladores de atribuírem a um biossimilar o estatuto de permutável. Isto porque existe falta de clareza nas diretrizes e regulamentos, devido a

barreiras técnicas e complexidade associada ao processo de fabrico. No entanto, alguns países possuem legislações que aceitam a permutabilidade ao nível da farmácia, com algumas restrições. A experiência pioneira na França, servirá de exemplo para outros países implementarem legislações e diretrizes semelhantes.

8. Perspetivas futuras

É consensual que parte do nosso futuro passa pela biotecnologia, pelos medicamentos biológicos.

O crescimento destes medicamentos nos mercados, em particular dos biossimilares, obriga a que haja uma constante evolução regulamentar, científica e, por sua vez, ao nível dos mercados. É factual que a introdução dos biossimilares levou a uma revolução no campo regulamentar, para garantir a segurança e eficácia dos produtos. O sinergismo entre o contexto regulamentar e os biossimilares permite um aumento da penetração desses medicamentos no mercado. O crescimento dos biossimilares nos mercados, obriga a que as empresas dos biológicos originais inovem. Tal inovação cria uma revolução científica, cria uma nova terapêutica ou um novo produto terapêutico. Por sua vez, o novo produto terapêutico necessitará de um suporte regulamentar (ou inserir-se-á num já estabelecido), criando uma nova agitação nos mercados. Portanto, podemos assumir que a dinâmica ciência-regulamentação-mercados se assemelha a um organismo vivo.

Como tal, e numa perspetiva futura, a Indústria Farmacêutica está a investir cada vez mais em novas terapêuticas, nomeadamente no desenvolvimento de fragmentos de anticorpos. Estes fragmentos de anticorpos monoclonais, de menor peso molecular, teriam os mesmos alvos terapêuticos que os anticorpos monoclonais já existentes. (101)

Do ponto de vista regulamentar, a resolução dos aspetos não consensuais (a simplificação da terminologia, a harmonização da nomenclatura, a permissão controlada da extrapolação de dados, da permutabilidade e da substituição automática) é o grande foco para a otimização dos medicamentos biossimilares. No fundo, a criação de uma estrutura regulamentar sólida e cientificamente robusta levará: a menos encargos para as empresas de biossimilares e, por sua vez, a menos encargos para os doentes; a maior celeridade na introdução destes medicamentos no mercado. A *International Council for Harmonisation* (ICH) foi criada com esse propósito, a harmonização dos requerimentos regulamentares. No entanto, é uma entidade que emite propostas de harmonização não tendo qualquer poder institucional para impor normas *standard* para todas as autoridades do medicamento.

Quanto ao mercado, para as empresas de biossimilares as perspetivas e desafios futuros cingem-se muito nas futuras quedas de patentes e nas *pipelines*. Mas, as empresas de medicamentos biológicos inovadores (os *BigPharma*) para além do investimento em novas terapêuticas e produtos, podem apostar estrategicamente no desenvolvimento de *biobetters*. O desenvolvimento destes medicamentos é mais vantajoso que o desenvolvimento de um

biossimilar, visto ser considerado um medicamento inovador. Apesar de ser uma molécula inovadora, o seu custo de desenvolvimento e os riscos associados são muito reduzidos, visto já existirem dados e estudos da molécula anterior. Por ser uma molécula inovadora tem direito a patente e a exclusividade de dados e não têm que esperar que a patente do medicamento original expire. Por fim, a comercialização de um *biobetter* pode ser feita mantendo um preço igual ao de referência ou estabelece-se um preço superior dada a qualidade superior (*premium price*). (50) (69)

9. Conclusão

Os medicamentos biológicos, assim como os seus biossimilares, atualmente são fulcrais no tratamento de diversas patologias, como o Cancro, Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla, Diabetes, entre outras.

Os biossimilares, por serem medicamentos que acarretam uma enorme poupança para os doentes, tornaram-se num produto bastante apetecível para os mercados. A queda das patentes de vários medicamentos biológicos levou a uma explosão no desenvolvimento de biossimilares, tornando necessário orientações específicas relacionadas com o desenvolvimento e aprovação dos mesmos. Apesar de haverem cada vez mais países a adotar diretrizes para os biossimilares, existem inconsistências nos conceitos científicos e divergências nos requisitos regulamentares entre diferentes regiões.

A existência de aspetos não consensuais como, o uso e a criação inconsistente de termos, as mutáveis nomenclaturas, a incompreensão da extrapolação de dados e as disparidades na decisão de permutabilidade e substituição automática, são perniciosos para os medicamentos biossimilares. Todos estes aspetos não consensuais dos biossimilares, têm uma causa em comum: Tempo. Os biossimilares, e os biológicos, são recentes, não tendo por isso muitos estudos para tirar elações robustas sobre determinados aspetos (por exemplo, imunogenicidade, extrapolação de dados, permutabilidade e substituição automática).

As divergências regulamentares, entre diferentes regiões, podem ter repercussões ao nível económico dificultando a expansão destes medicamentos a outros mercados e ampliam a confusão e desconfiança dos profissionais de saúde e dos doentes sobre biossimilares.

É cada vez mais evidente que existe uma necessidade de harmonização global dos conceitos científicos e requisitos regulamentares dos biossimilares. A OMS e a ICH são duas entidades que promovem a harmonização regulamentar dos biossimilares. Contudo, as suas ações são lentas comparativamente à velocidade estonteante da evolução científica e tecnológica. Para além disso, ambas as entidades não têm o poder necessário para fazer a diferença. A ICH recomenda a adoção de determinadas medidas promovendo o consenso, não estando implícito que os países-membros as aceitem e/ou ponham em vigor. A OMS apesar de desenvolver *guidelines* para estabelecer consenso regulamentar, não acompanha ao mesmo ritmo a evolução científica e tecnológica, nem acompanha as restantes autoridades do medicamento, visto que grande parte das suas medidas têm como base as Diretrizes Europeias da EMA.

Perante a necessidade populacional de novas alternativas terapêuticas a preços acessíveis, perante as divergências regulamentares intra- e inter-regionais e perante a expansão dos biossimilares nos mercados internacionais, podemos antecipar que a junção da necessidade, com a desordem regulamentar e com o fator monetário é uma mistura bastante perigosa. Isto porque, pode abrir portas para introdução de medicamentos biológicos nos mercados sem os requisitos de qualidade, segurança e eficácia necessários.

Concluindo, e tendo em conta que os medicamentos biossimilares podem gerar benefício à população, é necessário que se continue a investir na realização de mais estudos que permitam uma melhor compreensão dos mesmos e investir na inovação para otimizar as terapêuticas, e assim melhorar a qualidade de vida.

Bibliografia

1. Comissão Europeia. O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares [Internet]; 2013 [Acedido a 10 de fevereiro de 2016]. Disponível em: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_pt.pdf
2. EuropaBio. Guide to Biological Medicines - A Focus on Biosimilar Medicines. 2011.
3. EuropaBio. EuropaBio Position Paper on Biosimilars in Europe. 2014;
4. Tkaczuk K, Jacobs I. Biosimilars in oncology: From development to clinical practice. Seminary of Oncology, 2014.
5. APIFARMA, Inovacao Biofarmacêutica. 2013.
6. Demain A. History of Industrial Biotechnology. Industrial Biotechnology: Sustainable Growth and Economic Success. 2010.
7. AMGEN. What Is Biotechnology? [Internet]. [Acedido a 21 de fevereiro de 2016] Disponível em: <http://www.biotechnology.amgen.com/biotechnology-explained.html>
8. EuropaBio. What is biotechnology? [Internet]. [Acedido a 21 de fevereiro de 2016] Disponível em: <http://www.europabio.org/what-biotechnology>
9. Kafarski P. Rainbow code of biotechnology. Chemik. 2012;
10. Directiva 2003/63/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de Junho. 2003. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. pp. 46–94.
11. Jacquet P, Schwarzbach E, Oren I. *The New Face Of Blockbuster Drugs. In Vivo: The Bussiness & Medicine Report*. 2011.
12. AMGEN. How a Biologic is Made [Internet]. [Acedido a 21 de fevereiro de 2016] Disponível em: www.amgenbiosimilars.com/manufacturing/how-a-biologic-is-made/
13. APIFARMA. Position paper - Biossilimares. 2013.
14. Ho K. Manufacturing process of biologics. International Conference on Harmonisation, 2011.
15. Pfizer. Manual de Medicamentos Biológicos e Biossimilares. 2014.

16. INFARMED. Anexo II - Fabrico de Medicamentos Biológicos para Uso Humano [Internet]. [Acedido a 23 de fevereiro de 2016] Disponível em: www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/FABRICANTES/BOAS_PRATICAS_FABRICO_MUH/ANEXOS/Microsoft Word - 15_435-10-anx02en200408 Ing-Pt _LOM_.pdf
17. Comissão Europeia. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Introduction. EudraLex. 2010.
18. Tsurutaa L, Santosa M, Moro A. Biosimilars advancements: moving on the future. Biotechnology Progress. 2015.
19. Quintiles. About Biosimilars [Internet]. [Acedido a 2 de março de 2016] Disponível em: <http://www.quintiles.com/microsites/biosimilars-knowledge-connect/about-biosimilars>
20. GaBI. Small molecule versus biological drugs [Internet]. GaBI Online, 2012 [Acedido a 2 de março de 2016]. Disponível em: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Small-molecule-versus-biological-drugs>
21. BIO. How do Drugs and Biologics Differ? [Internet]. 2010 [Acedido a 2 de março de 2016]. Disponível em: <http://www.bio.org/articles/how-do-drugs-and-biologics-differ>
22. Interfarma. Entendendo os Medicamentos Biológicos. 2012.
23. Chhina M. Overview of Biological Products. U.S. Food and Drug Administration; 2013.
24. Valentin J. Pharmacological characteristics of biologics and large molecules. AstraZeneca; 2009.
25. AMGEN. Biosimilars Versus Generics [Internet]. [Acedido a 2 de março de 2016] Disponível em: <http://www.amgenbiosimilars.com/the-basics/biosimilars-versus-generics/>
26. European Medicines Agency. Perguntas e respostas sobre medicamentos biossimilares (medicamentos biológicos similares). 2012.
27. INFARMED. Medicamentos Uso Humano [Internet]. [Acedido a 4 de março de 2016] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO#12

28. AMGEN. Biosimilar Development [Internet]. [Acedido a 4 de março de 2016] Disponível em: <http://www.amgenbiosimilars.com/the-science/biosimilar-development/>
29. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. MAbs. 2011.
30. Biogen. Biosimilars manufacturing [Internet]. [Acedido a 23 de março de 2016] Disponível em: https://www.biogen.com/en_us/about-biogen/biosimilars-manufacturing.html
31. European Medicines Agency. ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities) [Internet]. 2012 [Acedido a 23 de março de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000354.jsp&mid=WC0b01ac0580028bfd
32. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Annals of Oncology. 2008.
33. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, et al. Biosimilars - why terminology matters. Nature biotechnology. 2011.
34. Munsch J. Biosimilars: new promise for reducing healthcare costs. The Journal of Biomedical Research. 2014.
35. Roche. Roche Position on Similar Biotherapeutic Products – Biosimilars. 2014.
36. European Generic and Biosimilar Medicines Association. Biosimilars Handbook. 2016.
37. Lima B. Aspectos gerais e regulamentares na avaliação da biosimilaridade entre medicamentos à base de anticorpos monoclonais. Farmacêutico News. 2014.
38. AMGEN. Biosimilar Frenzy : Facts, Fiction, and Future. 2015.
39. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [Internet]. 2012 [Acedido a 24 de março de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf.

40. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency [Internet]. 2014 [Acedido a 24 de março de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
41. Kurki P, Ekman N. Biosimilar regulation in the EU. Expert Rev Clin Pharmacol [Internet]. 2015 [Acedido a 24 de março de 2016]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2015.1071188>
42. Hospira. Biosimilars and Generic Drugs [Internet]. [Acedido a 25 de março de 2016] Disponível em: http://www.hospira.de/en/about_hospira/biologics/biosimilars_generic_drugs
43. AMGEN. Comparability vs Biosimilarity [Internet]. [Acedido a 26 de março de 2016] Disponível em: <http://www.amgenbiosimilars.com/manufacturing/comparability-vs-biosimilarity/>
44. Hospira. Developing SEBs [Internet]. [Acedido a 25 de março de 2016] Disponível em: https://www.hospira.ca/en/about_hospira/biologics_seb/developing_seb
45. De Mora F. Biosimilar: What it is not. British Journal of Clinical Pharmacology. 2015;80(5):949–56.
46. Deloitte. Winning with biosimilars Opportunities in global markets. 2015.
47. Decreto-Lei n.º176/2006 de 30 de Agosto. Diário da República n.º 167/2006 - I Série.Ministério da Saúde. [Acedido a 5 de fevereiro de 2016]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf
48. Pharmaceutical Management Agency. Generic and Biosimilar. New Zealand Government.
49. INFARMED. Medicamentos Genéricos [Internet]. [Acedido a 28 de março de 2016] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_MEDICAMENTOS_GENERICOS

50. Erwin A, Fuhr J. The Economics of Biosimilars. 2003;37(3):666–99.
51. OPTUM. Biosimilars drug cost relief may take years [Internet]. 2014. Disponível em: <https://www.optum.com/thought-leadership/biosimilars.html> [Acedido a 28 de março de 2016]
52. Drug and therapeutics bulletin. What are biosimilars and are they important?. Drug and therapeutics bulletin [Internet]. 2013;51(5):57–60. [Acedido a 28 de março de 2016] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657197>
53. Kumar R, Sigala S. Biosimilars: Regulatory Status and Implications across the World. Journal of Pharmacovigilance. 2015.
54. Krishnan A, Mody R, Malhotra H. Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. Biosimilars. 2015;5:19–32.
55. Tsiftoglou A, Ruiz S, Schneider C. Development and regulation of biosimilars: Current status and future challenges. BioDrugs. 2013;27(3):203–11.
56. Olech E. Biosimilars: Rationale and Current Regulatory Landscape. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2016.
57. Fernandes J, Gonçalves J. Segurança e Eficácia Clínica na Substituição de Medicamentos Biossimilares: Avaliação Crítica da Bibliografia. Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 2005;7:7–27.
58. INFARMED. Materiais Educacionais [Internet]. [Acedido a 28 de março de 2016] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS
59. Ramachandra S, Bukofzer S, Skeens L. Why Extrapolation is Paramount to Achieving the Full Promise of Biosimilars - Extrapolation Will Lead to Cost Savings and Improved Access. Hospira. 2015.
60. GaBI. Biosimilars approved in the US [Internet]. GaBI Online. 2015 [Acedido a 30 de março de 2016]. Disponível em: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-the-US>

61. Aitken M. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines: The Role of Functioning Competitive Markets Introduction. IMS Health. 2016.
62. Frias Z. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards [Internet]. European Medicines Agency. 2013 [Acedido a 30 de março de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
63. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2014. Nature biotechnology. 2014;32(7):992–1000.
64. Pfizer. Pipeline [Internet]. [Acedido a 2 de abril de 2016] Disponível em: <http://www.pfizerbiosimilars.com/pfizer-pipeline>
65. Johnson J. FDA Regulation of Follow-On Biologics [Internet]. Congressional Research Service. 2010 [Acedido a 2 de abril de 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761588>
66. Teale C. Navigating the changing biosimilar landscape [Internet]. GfK. 2014 [Acedido a 21 de fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://blog.gfk.com/2014/12/navigating-the-changing-biosimilar-landscape/>
67. René Anour D. Biosimilars versus “biobetters” - a regulator’s perspective. Generics and Biosimilars Initiative Journal [Internet]. 2014;3(4):166–7 [Acedido a 26 de fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://gabi-journal.net/biosimilars-versus-biobetters-a-regulators-perspective.html>
68. GaBI. Biosimilars or biobetters - what does the future hold [Internet]. GaBI Online. 2011 [Acedido a 26 de fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://gabionline.net/Biosimilars/Research/Biosimilars-or-biobetters-what-does-the-future-hold>
69. Gorham H. The Value of Biobetters. PRA Health Sciences [Internet]. 2015;62(2):471–89 [Acedido a 26 de fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.11.009>
70. IFPMA. Non-comparable Biotherapeutic Products. 2014.

71. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products [Internet]; 2013 [Acedido a 26 de fevereiro de 2016]. Disponível em: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
72. World Health Organization. Guidance on INN [Internet]. World Health Organization. [Acedido a 28 de fevereiro de 2016] Disponível em: <http://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/>
73. Robertson J. The challenges of nomenclature – INN, biosimilars and biological qualifiers. Generics and Biosimilars Initiative Journal [Internet]. 2015;4(3) [Acedido a 8 de março de 2016]. Disponível em: <http://gabi-journal.net/the-challenges-of-nomenclature-inn-biosimilars-and-biological-qualifiers.html>
74. Ramachandra S. What's in a name? Hospira. 2013.
75. Directiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro. 2010. Jornal Oficial das Comunidades Europeias.
76. Dolinar R, Reilly M. Biosimilars naming, label transparency and authority of choice – survey findings among European physicians. Generics and Biosimilars Initiative Journal [Internet]. 2014;3(2):58–62 [Acedido a 8 de março de 2016]. Disponível em: <http://gabi-journal.net/biosimilars-naming-label-transparency-and-authority-of-choice-survey-findings-among-european-physicians.html>
77. GPhA. Naming of Biosimilars [Internet]. 2013 [Acedido a 8 de março de 2016]. Disponível em: <http://www.gphaonline.org/gpha-media/gpha-resources/1naming-biosimilars>
78. Kox S. EGA-EBG Considerations on WHO's BQ Proposal. European Generic and Biosimilar Medicines Association. 2015.
79. Richardson P. EMA & Biosimilar update: Trends from marketing authorisation applications, scientific advice procedures and policies. European Medicines Agency. 2015. p. 1–14.
80. FDA - U.S Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry Nonproprietary Naming of Biological Products. 2015.
81. World Health Organization. Biological Qualifier An INN Proposal. 2015.

82. Priberam. Extrapolação [Internet]. [Acedido a 29 de março de 2016] Disponível em: <http://www.priberam.pt/dlpo/extrapol%C3%A7%C3%A3o>
83. Infopédia. Definição ou significado de extrapolação no Dicionário da Língua Portuguesa com Acordo Ortográfico [Internet]. [Acedido a 29 de março de 2016] Disponível em: <http://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/extrapol%C3%A7%C3%A3o>
84. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M, Schneider C. Biosimilars: The science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191–6.
85. Dalgaard K, Evers M, Silva J. Biosimilars seven years on: Where are we and what 's next?. 2013.
86. Weise M, Bielsky M, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen T, et al. Biosimilars: What clinicians should know. *Blood*. 2012;120(26):5111–7.
87. European Medicines Agency. Inflectra (infliximab): EPAR [Internet]. 2013 [Acedido a 29 de março de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002778/WC500151491.pdf
88. Ebbers H, Chamberlain P. Controversies in Establishing Biosimilarity: Extrapolation of Indications and Global Labeling Practices. *BioDrugs*. Springer International Publishing; 2016.
89. Fonseca J, Gonçalves J, Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Canhão H, et al. The portuguese society of rheumatology position paper on the use of biosimilars. *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2014;39(1):60–71.
90. Ebbers H. Biosimilars: In support of extrapolation of indications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(5):431–5.
91. European Medicines Agency. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. 2012.
92. European Medicines Agency. Medicines under additional monitoring. [Acedido a 2 de maio de 2016] Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp

93. FDA - U.S Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. 2015.
94. Hospira. Biosimilar Approval Process - Extrapolation [Internet]. Biosimilar Facts. [Acedido a 4 de abril de 2016] Disponível em: <http://www.biosimilarfacts.com/biosimilar-approval-process/extrapolation/>
95. FDA - U.S Food and Drug Administration. Labeling for Biosimilar Products. 2016.
96. Klein A, Wang J, Bedford P. Subsequent Entry Biologics (biosimilars) In Canada: Approaches To Interchangeability And The Extrapolation Of Indications And Uses. Generics and Biosimilars Initiative Journal [Internet]. 2014;3(3):150–4 [Acedido a 4 de abril de 2016]. Disponível em: <http://gabi-journal.net/subsequent-entry-biologics-biosimilars-in-canada-approaches-to-interchangeability-and-the-extrapolation-of-indications-and-uses.html>
97. Department of Health - Therapeutic Goods Administration. Regulation of biosimilar medicines [Internet]. Australian Government. [Acedido a 4 de abril de 2016] Disponível em: <https://www.tga.gov.au/publication/evaluation-biosimilars>
98. World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 2009.
99. Ebbers H, Chamberlain P. Interchangeability. An Insurmountable Fifth Hurdle?. Generics and Biosimilars Initiative Journal [Internet]. 2014;3(2):88–93 [Acedido a 6 de abril de 2016]. Disponível em: <http://gabi-journal.net/interchangeability-an-insurmountable-fifth-hurdle.html>
100. Thimmaraju P, Rakshambikai R, Farista R, Juluru K. Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU – developments far from visibility [Internet]. Generics and Biosimilars Initiative Journal. 2015 [Acedido a 6 de abril de 2016]. Disponível em: <http://www.gabionline.net/Sponsored-Articles/Legislations-on-biosimilar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility>
101. Kijanka M, Dorresteyn B, Oliveira S, et al. Nanobody - based cancer therapy of solid tumors. Nanomedicine. 2015;10(1):161–74.
102. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Glossary. 2010 [Acedido a 20 de abril de 2016]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

103. PwC. Ensaios clínicos em Portugal [Internet]. APIFARMA. 2013 [Acedido a 2 de maio de 2016]. Disponível em: http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf
104. INFARMED. Avaliação Biodisponibilidade/Bioequivalência [Internet]. [Acedido a 6 de março de 2016] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_TECNICO_CIENTIFICA/AVALIACAO_DISPONIBILIDADE_EQUIVALENCIA
105. Rodrigues M. Códigos de Detecção e Correção de Erros. Departamento de Informática da Universidade da Beira Interior
106. Schwarzenberger I. Biosimilar Product Labelling. European Generic and Biosimilar Medicines Association. 2016.
107. IBM. Biobetters, Better [Internet]. [Acedido a 20 de fevereiro de 2016] Disponível em: <http://pt.slideshare.net/LizNerad/ibm-biobetter-presentation>

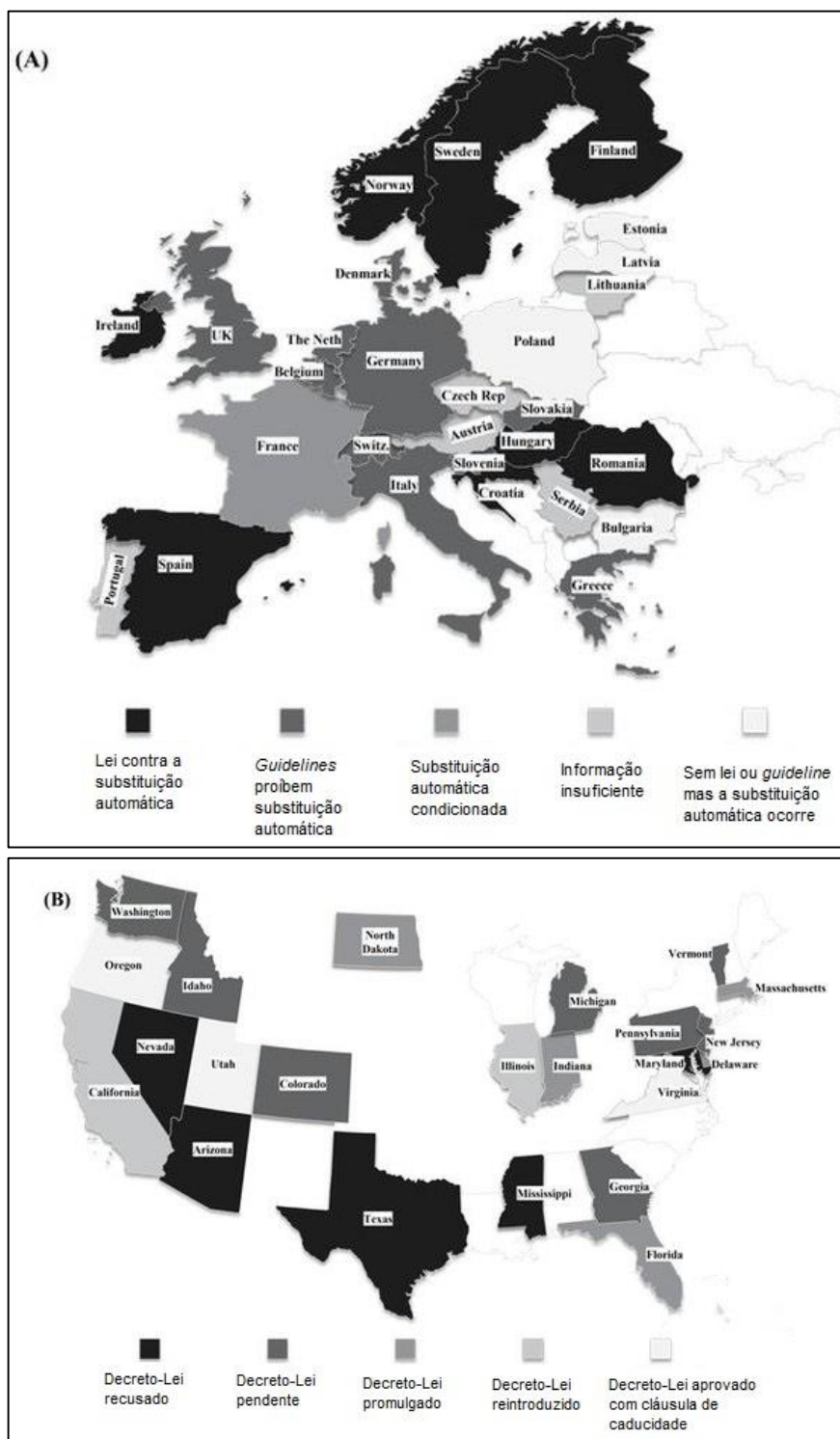
Anexo I - Termos e Definições de Biossimilares em diferentes regiões

Tabela - Termos e Definições de Biossimilares em diferentes regiões.

Agência	Termo	Definição
WHO	Produto Bioterapêutico Similar	Produto bioterapêutico semelhante em termos de qualidade, segurança e eficácia a um produto bioterapêutico de referência já licenciado.
EMA	Biossimilar	Cópia de um medicamento biológico de referência já autorizado na EEA (<i>European Economic Area</i>) com similaridade em termos de características físico-químicas, qualidade, segurança e eficácia demonstrada, com base num exercício de comparabilidade global.
FDA	<i>Follow-on Biologic</i> ou Biossimilar	Produto biológico muito semelhante a um medicamento biológico de referência aprovado nos EUA, apesar das pequenas diferenças de componentes clinicamente inativos, e para o qual não existem diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência.
<i>Health Canada</i>	<i>Subsequent-entry Biologics</i>	Produto biológico semelhante a um produto biológico inovador já aprovado e que entra no mercado posteriormente.
PMDA (<i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency, Japan</i>)	<i>Follow-on Biologic</i> ou Biossimilar	Medicamento biotecnológico desenvolvido, por uma empresa diferente, para ser comparável a um produto biotecnológico inovador já aprovado (produto de referência).

Fonte: Tsurutaa L, Santosa M, Moro A. Biosimilars advancements: moving on the future. *Biotechnology Progress*. 2015.

Anexo II – Estados que aprovaram a permutabilidade e substituição automática na UE e EUA



Fonte: Thimmaraju P, Rakshambikai R, Farista R, Juluru K. Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU – developments far from visibility. Generics and Biosimilars Initiative Journal. 2015

Anexo III – Brochura Educativa

Contatos para notificação de reações adversas ao medicamento:
INFARMED, I.P.
Formulário online do Portal RAM disponível no site do INFARMED, I.P.
em: <http://extranet.infarmed.pt/page/seram-frontoffice/seramhomepage>
(preferencialmente) ou para
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Tel: 217987140/41
Fax: 217987397
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1023 Budapest
Árpád Fejedelem útja 26-28.
Hungria
Tel: 36-1-428-4400
Fax: 36-1-428-4444
E-mail: healthcare.hu@celltrion.com

Estes materiais educacionais e outras informações podem ser
regulamentados ao representante local do Titular de AIM.

Referências
1. Remsima™ (Infliximab), Resumo das Características do Medicamento.

**HEALTHCARE
CELLTRION**

Brochura educativa para profissionais de saúde:

Informação de segurança importante sobre a utilização de Remsima™ em crianças com doença inflamatória intestinal

Esta brochura identifica os riscos chave associados à utilização de infliximab e destina-se a apoiar a abordagem médica na utilização de Remsima™ em doentes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais. Está disponível mais informação no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Remsima™
Infliximab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional.

Indicações terapêuticas para a população pediátrica
Remsima™ (Infliximab) é um anticorpo monoclonal biossimilar indicado para o tratamento das:

Doença de Crohn pediátrica ativa grave em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, que não apresentaram resposta à terapêutica convencional, incluindo um corticosteroide, um imunomodulador e terapêutica de nutrição primária, ou que apresentam intolerância ou contraindicações para tais terapêuticas. Infliximab foi estudado apenas em associação com terapêutica imunossupressora convencional.

Colite ulcerosa pediátrica ativa grave em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional, incluindo corticosteroídes e 6-MP ou AZA, ou que apresentam intolerância ou contraindicações para tais terapêuticas.

A doença de Crohn pediátrica e a colite ulcerosa pediátrica estão associadas a níveis excessivos de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no organismo, que causam uma resposta inflamatória. Remsima™ é um inibidor do TNF- α que atua por bloqueio do excesso de TNF- α , reduzindo assim a inflamação.

Riscos maiores:

- **Infecções oportunistas e tuberculose (TB) em doentes tratados com Remsima™ (Infliximab)**
– Avaliar o risco de TB em doentes antes do tratamento com infliximab.
– É fornecido um cartão de alerta do doente em cada embalagem de Remsima™ que salienta os riscos de infeções e TB, encorajando o registo do rastreio da TB.
- **Reações agudas relacionadas com a perfusão a reações de hipersensibilidade tardia.**
- **Linfoma e outras neoplasias malignas.**
- **As crianças poderão ter um risco maior de desenvolverem infeções e existe a necessidade das imunizações estarem atualizadas.**

Para ajudar a minimizar os riscos, é fornecido em cada embalagem de Remsima™ um Cartão de Alerta do Doente. Este cartão deve ser lido juntamente com o folheto informativo incluso na embalagem. Recomenda-se que seja explicado ao doente e/ou ao prestador de cuidados o conteúdo deste cartão.

No caso de um doente sofrer qualquer suspeita de reação adversa ao medicamento (RAM), é importante registar o nome comercial e o número do lote do medicamento recebido pelo doente. Qualquer suspeita de reação adversa deve ser notificada através do sistema nacional de notificação de RAM, cujos contactos estão referidos na última página desta brochura.

Informação importante de segurança

Infeções graves
O tratamento com Remsima (Infliximab) aumenta o risco de o doente desenvolver infeções graves.
Algumas destas infeções resultaram em hospitalização e foram fatais. A maioria dos doentes que desenvolveram estas infeções graves estava a receber imunossupressores concomitantemente (por ex., corticosteroídes ou metotrexato).
Deve descontinuar-se o Remsima (Infliximab) se o doente desenvolver uma infeção grave ou séptica.

As infeções graves notificadas incluem:

- TB ativa em doentes que apresentam doença disseminada ou extrapulmonar e reativação de TB latente. Os doentes devem ser testados para rastreio de TB latente, antes e durante o tratamento. O tratamento da infeção latente deve ser iniciado antes do tratamento com Remsima™.
- Infeções bacterianas, fúngicas e virais. Foram referidas outras infeções causadas por agentes patogénicos oportunistas tais como *Listeria* e *Legionella*.
- Raramente infeções invasivas, incluindo histoplasmoze, coccidioidomicose, candidíase, aspergilose, blastomicose e pneumocistose. Os doentes podem apresentar doença disseminada e não localizada. Deve ponderar-se terapêutica antifúngica empírica em doentes com risco de infeções fúngicas invasivas que desenvolvam doença sistémica grave.

Os prestadores de cuidados de saúde devem considerar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com Remsima™ antes de iniciarem o tratamento em doentes com infeção ou com infeção crónica. Durante e após o tratamento com Remsima™, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de desenvolvimento de infeção, incluindo o desenvolvimento de TB em doentes negativos para infeção com TB latente antes de iniciarem o tratamento.

O risco de infeção pode ser superior em doentes pediátricos, doentes com comorbilidade e/ou doentes a fazerem terapêutica imunossupressora concomitante.

Hipersensibilidade
Ocorreram reações de hipersensibilidade aguda e tardia após o tratamento com perfusões de infliximab. Foram referidas urticária aguda, dispnéia e hipotensão; as reações graves como anafilaxia são pouco frequentes.
Podem desenvolver-se reações agudas à perfusão, incluindo reações anafiláticas durante a perfusão, no período de alguns segundos ou algumas horas após a mesma. Se ocorrerem reações agudas à perfusão, a perfusão deve ser imediatamente interrompida. Deve estar disponível equipamento de emergência, como adrenalina, anti-histamínicos, corticosteroídes e uma via respiratória artificial. Os doentes podem ser pré-tratados com, por exemplo, um anti-histamínico, hidrocortisona e/ou paracetamol, para prevenir efeitos ligeiros e transitórios.
Os dados disponíveis sugerem haver um aumento do risco de hipersensibilidade tardia com o aumento do intervalo sem infliximab. Se os doentes voltarem a ser tratados após um período prolongado, devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de hipersensibilidade tardia.

Neoplasias malignas
Foram notificadas neoplasias malignas em crianças, adolescentes e adultos jovens (até aos 22 anos de idade) tratados com terapêutica bloqueadora do TNF, as quais em alguns casos foram fatais. Aproximadamente metade dos casos notificados foram linfomas, enquanto que os restantes foram neoplasias malignas várias, incluindo neoplasias malignas raras geralmente mais ligadas à imunossupressão. Dado desconhecer-se o potencial papel dos inibidores do TNF no desenvolvimento de neoplasias malignas, deve exercer-se cautela ao se ponderar o tratamento de doentes com antecedentes ou diagnóstico atual de neoplasias malignas, ou com outros fatores de risco, tais como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Foram notificadas melanoma e carcinoma das células de Merkel em doentes tratados com terapêutica bloqueadora do TNF, incluindo infliximab. Recomenda-se a todos os doentes um exame periódico da pele, em particular nos doentes com fatores de risco para cancro da pele.

Vacinas
Não existem dados sobre a resposta a vacinas vivas em doentes tratados com infliximab. Assim, recomenda-se que as vacinas vivas não sejam administradas com Remsima™.
Dado o aumento do risco de infeção em doentes pediátricos, é importante que todas as vacinas destes doentes estejam atualizadas antes de se iniciar Remsima™. A administração de vacinas vivas a crianças potencialmente expostas ao infliximab durante a gravidez deve ser efetuada com cuidado. Recomenda-se que se atue esta administração até 6 meses após a última perfusão de infliximab de mãe.

Versão 1 – dezembro 2013

Fonte: HealthCare Celltrion. Brochura educativa para profissionais de saúde: Informação de segurança importante sobre a utilização de Remsima™ em crianças com doença inflamatória intestinal. 2013.