

Sofia Domingas Carvalho Beleza Bandeira Santos

**Medicamentos biossimilares no tratamento do cancro na União
Europeia**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Sofia Domingas Carvalho Beleza Bandeira Santos

**Medicamentos biossimilares no tratamento do cancro na União
Europeia**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Sofia Domingas Carvalho Beleza Bandeira Santos

**Medicamentos biossimilares no tratamento do cancro na União
Europeia**

Sofia Beleza Bandeira

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

Os medicamentos biossimilares surgiram após expirarem as primeiras patentes de medicamentos biológicos, tendo sido legislados pela União Europeia em 2005, e sendo definidos como aqueles que, quando produzidos por um novo fabricante, demonstram semelhança com um medicamento biológico previamente aprovado, designado medicamento biológico de referência. Neste sentido, um medicamento biossimilar tem de demonstrar a mesma qualidade, segurança e eficácia que o medicamento biológico original. Esta classe de medicamentos constitui uma alternativa económica, já que dispensa a realização de alguns estudos dispendiosos, quando comprovado que a sua atividade é semelhante à do medicamento biológico de referência. Em comparação com os medicamentos genéricos clássicos, o desenvolvimento e fabrico de medicamentos biossimilares é mais complexo e dispendioso, uma vez que a sua eficácia e segurança têm de ser confirmadas com dados clínicos e/ou pré-clínicos.

Na primeira parte deste trabalho são descritas as etapas cruciais do desenvolvimento de medicamentos biossimilares, que vão desde a sua produção até à introdução no mercado. De seguida, são apresentados os medicamentos biossimilares usados no tratamento do cancro na Europa. Nesta área, a sua aplicação é notável, de forma direta (no tratamento da doença propriamente dita) e de forma indireta (no tratamento de efeitos secundários resultantes do tratamento da doença). Em qualquer uma das situações, o principal objetivo da utilização destes medicamentos é aumentar a acessibilidade da população à terapia com medicamentos de origem biológica, por se tratar de uma alternativa mais económica para os sistemas de saúde e, conseqüentemente, para o doente.

Palavras-Chave: Medicamento biossimilar, medicamento biológico de referência, tratamento do cancro.

Abstract

Biosimilar medicines emerged after expired the first patents of biological medicines. They were legislated by the European Union in 2005, being defined as those which, when produced by a new manufacturer, show a similarity to a previously approved biological medicine, known as the reference biological medicine. In this sense, a biosimilar drug must demonstrate the same quality, safety and efficacy as the original biological drug. This class of drugs is a more affordable alternative, since it does not require a large number of expensive studies, when proved that their activity is similar to those of the reference biological medicine. However, compared to classical generic drugs, the development and manufacture of biosimilar medicinal products is more complex and costly, once their efficacy and safety are confirmed by clinical and / or preclinical data.

In the first part of this work are described the crucial stages of the development of biosimilar drugs, since their production until their introduction in the market. Then, are presented the biosimilar medicines that are used in the treatment of cancer in Europe. In this area, its use is noticeable directly (in the treatment of the disease itself) and indirectly (in the treatment of side effects resulting from the treatment of the disease). In both cases, the main goal of the use of these medicines is to increase the access to biological therapy by the general population, since it is a more economical alternative for the health systems and, consequently, for the patient.

Keywords: Biosimilar medicine, biologic reference medicine, cancer treatment.

Agradecimentos

Esta caminhada iniciou-se há cinco anos atrás quando ingressei no primeiro ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa. Foi um percurso que não foi fácil, apresentou obstáculos que consegui ultrapassar graças ao trabalho e dedicação mas também graças a algumas pessoas às quais quero agradecer agora.

Aos meus pais, que desde sempre me deram o apoio incondicional e a liberdade de escolher o caminho em que me sentisse bem e, acima de tudo, realizada. Não cabe na palavra *Obrigada* a gratidão que tenho para convosco por me ampararem sempre e me incentivarem a reinventar-me e a crescer pessoal e profissionalmente. Tudo o que sou é graças a Vocês.

À minha irmã que me amparou desde sempre e principalmente nesta fase da minha vida, que me ajudou num percurso que também ela percorreu.

Aos restantes familiares que estão comigo em todos os momentos, muito obrigada a todos.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Catarina Silva, por toda a disponibilidade, ajuda e apoio que me deu. Por me fornecer sempre o máximo de informação possível, por me ajudar durante todo o processo de escrita deste trabalho e, acima de tudo, por ter sido sempre acessível para comigo. Não poderia estar mais grata por toda a orientação prestada.

Aos colegas que com o tempo se tornaram amigos e que percorreram comigo este caminho que todos nós escolhemos e que nos uniu, sem vocês não seria igual nem teria o mesmo brilho alcançar os sonhos e objetivos que nos são comuns.

Por fim, mas não menos importante, quero agradecer à tão nobre casa que me acolheu há cinco anos atrás, a Universidade Fernando Pessoa, a todos os docentes, colaboradores e colegas que primaram pela diferença e que dedicaram um pouco de si para me ajudar nesta fase tão importante da minha vida!

Estou certa de que o meu sucesso e crescimento profissional teve a influência de cada um de vós.

Índice

I. Introdução	1
II. Medicamentos biológicos	4
1. História da biotecnologia moderna	4
2. Definição	5
3. Produção	6
4. Medicamento biológico <i>versus</i> medicamento de síntese	8
III. Medicamentos biossimilares	12
1. Definição	12
2. Produção	13
3. Medicamento biossimilar <i>versus</i> medicamento genérico	16
4. Medicamento biossimilar <i>versus</i> medicamento biológico de referência	17
IV. Regulamentação	19
1. Qualidade e segurança dos medicamentos biossimilares	19
i. Entidades reguladoras dos medicamentos biossimilares	19
2. Aprovação de medicamentos biológicos e medicamentos biossimilares	20
3. Farmacovigilância	20
V. Cancro	22
1. Conceitos	22
2. Fatores de risco	24
3. Detecção, diagnóstico e tratamento	25
VI. Exemplos de medicamentos biossimilares utilizados na União Europeia no tratamento do cancro	28
1. Epoetina alfa e epoetina zeta	30
2. Filgrastim	32
3. Rituximab	33
VII. Conclusão	35
VIII. Bibliografia	38

Índice de Figuras

Figura 1 - Etapas da produção de um medicamento biológico	7
Figura 2 – Estrutura de uma molécula sintética, pequena, simples e fácil de caraterizar (A); Estrutura de uma molécula biológica, complexa, de tamanho médio a grande e difícil de caraterizar (B); Hormona de crescimento humano – molécula biológica com 3091 átomos (C)	9
Figura 3 - Processo de desenvolvimento de bioequivalentes	15
Figura 4 – Medicamentos bioequivalentes aprovados para utilização na União Europeia no tratamento do cancro	29
Figura 5 - Mecanismo de ação da epoetina	31
Figura 6 - Mecanismo de ação do filgrastim	32
Figura 7 - Mecanismo de ação do rituximab	34

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos	11
---	----

Lista de Abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADNr - Ácido desoxirribonucleico recombinante

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CE – Comissão Europeia

EMA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês *European Medicines Agency*)

EPO – Eritropoetina

OMS – Organização Mundial de Saúde

SI – Sistema imunitário

UE – União Europeia

I. Introdução

O início da biotecnologia moderna remonta a um passado com mais de um século, no qual foi conhecida a base da informação genética – o ácido desoxirribonucleico (ADN). Na sequência desta descoberta, foram desenvolvidas técnicas de engenharia genética que permitem manipular e combinar o ADN, possibilitando a troca de material genético entre diferentes organismos vivos. Esta técnica é designada por ácido desoxirribonucleico recombinante (ADNr) e está na base da produção dos produtos biofarmacêuticos que dão origem aos medicamentos biológicos. Na década de oitenta, foi produzido o primeiro medicamento recorrendo às referidas técnicas biotecnológicas, a insulina humana recombinante, que representa aquilo que viria a ser definido como medicamento biológico, isto é, um medicamento produzido com o recurso a técnicas biotecnológicas usando organismos vivos (Amgen, 2015; Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2016; Silva *et al.*, 2015; Walsh, 2007).

Com o passar dos anos, foram caindo algumas das patentes dos primeiros medicamentos biológicos introduzidos no mercado, dando lugar a uma nova classe de medicamentos – os medicamentos biossimilares. Estes são medicamentos biológicos que apresentam uma grande similaridade com outros medicamentos biológicos previamente autorizados e introduzidos no mercado, designados por medicamentos biológicos de referência (European Medicines Agency, 2012a; Rugo *et al.*, 2016).

Os medicamentos biossimilares foram legislados pela União Europeia (UE) em 2005, e são definidos como aqueles que, quando produzidos por um novo fabricante, demonstram semelhança farmacocinética e farmacodinâmica com um medicamento biológico conhecido e já aprovado (medicamento biológico de referência). Neste sentido, um medicamento biossimilar tem de demonstrar a mesma qualidade, segurança e eficácia que o medicamento biológico original. O desenvolvimento e fabrico dos medicamentos biossimilares é complexo e dispendioso, uma vez que a sua eficácia e segurança têm de confirmadas com dados clínicos e/ou pré-clínicos. No entanto, é importante salientar que, ainda assim, o processo fica mais barato que o desenvolvimento do respetivo

medicamento biológico de referência (Comissão Nacional de Terapêutica, 2016; European Medicines Agency, 2012a).

O processo de introdução de um produto biossimilar no mercado europeu, à semelhança do que ocorre com um medicamento biológico, requer a aprovação da Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA). Todas as autorizações e avaliações realizadas partem desta entidade que fornece todas as informações e resultados à Comissão Europeia (CE) para que esta emita o seu parecer sobre a autorização ou negação da introdução do medicamento no mercado (European Commission, 2013; European Medicines Agency, 2012a).

São várias as aplicações clínicas dos medicamentos biossimilares, como por exemplo, a oncologia, doenças reumáticas, doença inflamatória intestinal, psoríase e neutropenia. Neste contexto, o tratamento do cancro tem apresentado avanços significativos nos últimos anos. Atualmente existem catorze medicamentos biossimilares autorizados no mercado europeu, que podem ser agrupados em quatro grupos, de acordo com o princípio de atividade do medicamento: epoetina alfa, epoetina zeta, filgrastim e rituximab (European Medicines Agency, 2017a).

Nos últimos anos, as aplicações dos medicamentos biossimilares no tratamento do cancro têm vindo a aumentar, por potenciarem o tratamento direto (quando o medicamento se destina a tratar a doença propriamente dita), mas também por possibilitarem um tratamento indireto, usado para minimizar ou contornar os efeitos secundários associados à terapêutica desta doença (Rugo *et al.*, 2016).

O fim das patentes dos medicamentos biológicos que tem vindo a acontecer nos últimos anos tem permitido o desenvolvimento de medicamentos biossimilares, que estão continuamente a ser introduzidos no mercado. Num futuro próximo, é expectável que se assista à introdução de mais medicamentos biossimilares no mercado, permitindo uma redução de custos para os sistemas de saúde, que se traduz na possibilidade de acesso à terapia biológica para um número superior de pessoas, tendo um impacto importante na saúde pública (Rugo *et al.*, 2016).

A primeira parte deste trabalho de revisão bibliográfica tem como objetivo a descrição das etapas cruciais ao desenvolvimento de medicamentos bioequivalentes, que vão desde a sua produção até à introdução no mercado. Na segunda parte, são apresentados os resultados obtidos da pesquisa e análise da principal doença alvo destes medicamentos, o cancro. Para tal, efetuou-se a pesquisa bibliográfica num intervalo temporal entre 2008 e 2017. Os principais motores de busca utilizados foram: Pubmed, Google académico, Seminars in Oncology, Science Direct, B-on, Cancer Treatment Reviews, National Center for Biotechnology Information, Generics and Biosimilars e algumas das principais associações nacionais e internacionais relacionadas com a doença em foco, como a Liga Portuguesa Contra o Cancro e a *American Cancer Society*.

II. Medicamentos biológicos

1. História da biotecnologia moderna

O início da biotecnologia moderna remete à era de Louis Pasteur, Robert Koch e Gregor Mendel, ilustres figuras da área da Ciência e responsáveis por alguns dos avanços mais notáveis até aos dias de hoje, no que diz respeito à medicina e à biologia (Amgen, 2015; Verma *et al*, 2011).

Pasteur e Koch brilharam nos primórdios da ciência microbiológica e, num campo distinto, Mendel deu o primeiro passo na descrição das leis da herança genética. Foram inúmeras as figuras que contribuíram para o avanço de qualquer uma destas áreas, mas, numa última estância, estas descobertas abriram caminho para uma das mais significativas – o ADN – no início da década de cinquenta que vingou pela descoberta daquela que viria a ser a matéria-prima da genética (Amgen, 2015; Verma *et al*, 2011).

Mais tarde, foi a vez de James Watson e de Francis Crick que definiram a primeira estrutura do ADN. A partir deste momento, a manipulação direta das características genéticas individuais passou a ser possível (Amgen, 2015; Verma *et al*, 2011).

Na década de setenta foram testadas várias técnicas de inclusão de genes estranhos em bactérias por diferentes grupos de investigação em todo o mundo, desde a Universidade da Califórnia às Universidades de Stanford e de Harvard. Nesta altura estava então traçado o caminho para a revolução na área da biotecnologia que surgiu nos anos seguintes (Amgen, 2015; Verma *et al*, 2011).

O primeiro medicamento fruto da biotecnologia moderna foi produzido no final dos anos setenta, por Herbert Boyer e a sua equipa da Universidade da Califórnia, sendo a insulina humana recombinante, uma proteína produzida pelo pâncreas para controlar os níveis de glicose no sangue. A sua administração é fundamental para os doentes com *Diabetes Mellitus* tipo 1, uma vez que estes não têm capacidade de a produzir autonomamente. Desde então, os avanços têm sido muitos e significativos, levando ao desenvolvimento

de muitos medicamentos biológicos, o que significou um enorme avanço na terapêutica das desordens metabólicas e genéticas (Amgen, 2015; Verma *et al*, 2011).

2. Definição

De acordo com a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, um medicamento biológico é definido como:

Aquele que tem uma origem biotecnológica e surge a partir de proteínas derivadas de ADN e processos de hibridização, os quais requerem organismos vivos como parte fundamental do processo de produção, pelo que se denominam medicamentos biotecnológicos.

Ao contrário dos medicamentos obtidos por síntese química, estes têm em conta as variáveis biológicas (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2016).

Encontram-se definidas na Farmacopeia Portuguesa 9 as especificações gerais relativas ao desenvolvimento e fabrico de produtos obtidos pela tecnologia do ADNr (Infarmed, 2008):

Os produtos resultantes da tecnologia do ADNr são obtidos por modificação genética em que o ADN codificante do produto desejado é introduzido, normalmente por intermédio dum plasmídeo ou dum vetor vírico, num microrganismo apropriado ou numa linha celular adequada onde, em qualquer dos casos, o ADN é expresso e traduzido em proteína. O produto em causa é subsequentemente recuperado por extração e purificação. A célula ou o microrganismo ainda isento do vetor denomina-se hospedeiro, enquanto a associação estável de ambos, utilizada no processo de produção, se designa por sistema hospedeiro-vetor.

As principais classes de produtos biofarmacêuticos, que dão origem aos respetivos medicamentos biológicos, são proteínas terapêuticas, como os anticorpos monoclonais, hormonas, fatores de crescimento, fatores sanguíneos, enzimas e vacinas. Além destas, temos também os ácidos nucleicos e as células estaminais, que originam os medicamentos usados em terapia genética e celular (European Commission, 2013).

3. Produção

A maior parte dos medicamentos biológicos são produzidos a partir de células hospedeiras geneticamente modificadas, que podem ser provenientes de bactérias, leveduras, culturas de células de mamíferos, plantas e animais. Na base do fabrico deste tipo de medicamentos está a produção de ADNr. Este consiste em uma forma de ADN que não existe naturalmente e que contém uma combinação de sequências de ADN nova (European Commission, 2013).

A produção de um produto biofarmacêutico divide-se, essencialmente, em duas fases, que posteriormente podem ser divididas em 6 etapas (Figura 1). A primeira fase designa-se de fase ascendente ou *upstream* e consiste na síntese biológica do produto. Por sua vez, a segunda fase é conhecida como descendente ou *downstream* e compreende a purificação e preparação do produto final. Durante o processo de *upstream*, a sequência genética que codifica a proteína a produzir é identificada, isolada e combinada com um vetor de clonagem (por exemplo, um plasmídeo), obtendo-se uma sequência funcional de ADN, o ADNr. De seguida, esta é introduzida em diferentes linhagens de células hospedeiras, para que estas expressem a proteína de interesse durante o cultivo dessas células. Posteriormente, faz-se uma comparação entre as várias linhagens celulares e escolhe-se aquela que produz a proteína com maior efetividade. A linhagem selecionada é cultivada em biorreatores e, desta forma, desencadeia-se o processo de fermentação que permite a produção efetiva do produto biofarmacêutico pretendido. Uma vez terminado o processo de *upstream*, inicia-se o processo de *downstream*, no qual se procede à separação da proteína de interesse com recurso a variados métodos, nomeadamente a filtração e centrifugação. Após a proteína estar purificada e estabilizada é preparado o medicamento biológico final (International Alliance of Patient's Organizations, 2013; Silva, 2017).

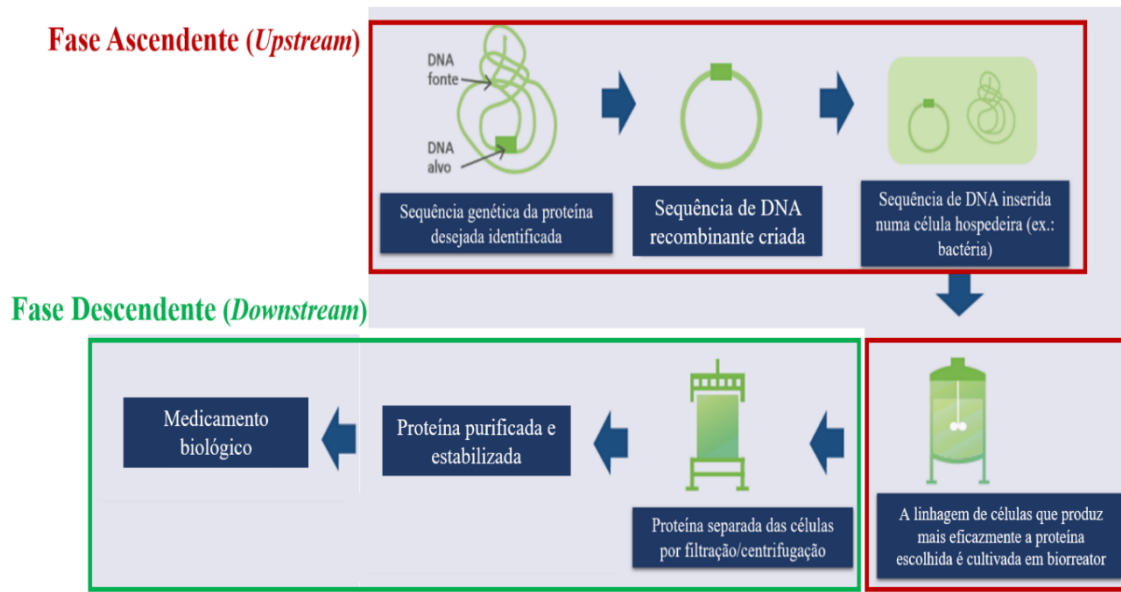


Figura 4 - Etapas da produção de um medicamento biológico (Adaptado de Internacional Alliance of Patient's Organizations, 2013).

Como referido, a produção de medicamentos biológicos tem por base a utilização de células hospedeiras, que podem ser de origem vegetal ou animal, bactérias, vírus e fungos. As linhas celulares variam de fabricante para fabricante, sendo únicas e exclusivas. Por isso, cada empresa tem de desenvolver os seus próprios processos de fabrico, que são igualmente exclusivos (European Commission, 2013).

Os principais processos utilizados nas metodologias biotecnológicas, como por exemplo, a purificação e fermentação, são muito sensíveis e, como tal, necessitam de um controlo muito preciso para que os resultados obtidos sejam coerentes, sendo este fulcral para assegurar a eficácia e segurança do produto final (European Commission, 2013).

O processo de fabrico dos medicamentos biológicos é extremamente complexo e envolve uma grande competência técnica. Exige, em média, 250 ensaios por cada processo, que é um número bastante significativo, quando comparado com os cerca de 50 ensaios que requer o processo de produção de um medicamento obtido por síntese química (European Commission, 2013).

Para que possa haver produção de medicamentos biológicos, cada fabricante bem como cada importador de medicamentos na UE tem de ter, de acordo com a lei, uma Autorização de Fabrico e de Importação de Medicamentos/ Certificado de Boas Práticas de Fabrico (BPF) válidos e emitidos por uma autoridade competente nacional dentro da UE (European Commission, 2013).

4. Medicamento biológico *versus* medicamento de síntese

A primeira grande diferença entre um medicamento biológico e um medicamento de síntese está na sua origem que, tal como o próprio nome indica, nos primeiros é biológica a partir de organismos vivos como, por exemplo, células animais ou vegetais, e nos segundos tem origem em laboratórios de síntese química (European Commission, 2013; Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2012).

Os medicamentos de síntese são constituídos por pequenas moléculas (entre algumas dezenas a poucas centenas de átomos) obtidas por reações de síntese química, ao contrário dos biológicos que, sendo proteínas e ácidos nucleicos, constituem macromoléculas (milhares de átomos) (European Commission, 2013; Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2012). Esta diferença de dimensões pode ser observada na Figura 2, onde é exemplificada a disparidade dimensional entre as duas categorias de moléculas, que tem como consequência uma maior ou menor facilidade de caracterização das mesmas (International Alliance of Patient's Organizations, 2013).

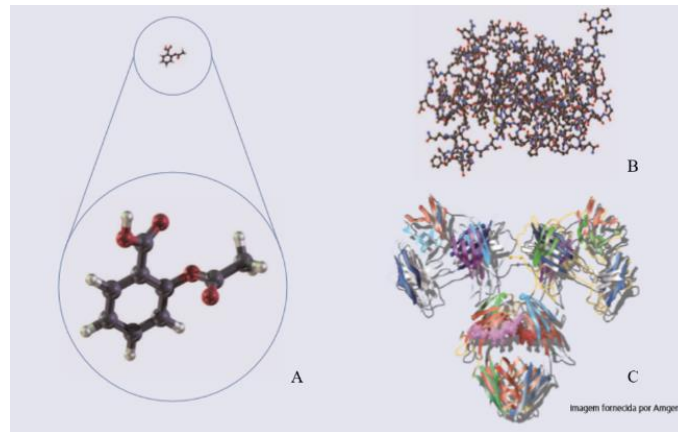


Figura 5 – Estrutura de uma molécula sintética, pequena, simples e fácil de caracterizar (A); Estrutura de uma molécula biológica complexa, de tamanho médio a grande e difícil de caracterizar (B); Hormona de crescimento humano – molécula biológica com 3091 átomos (C) (Adaptado de International Alliance of Patient’s Organizations, 2013).

Uma vez que os medicamentos biológicos são produzidos em organismos vivos, estão sujeitos a uma variabilidade intrínseca associada a estes organismos que é difícil controlar. Além disso, as macromoléculas são instáveis e apresentam pequenas alterações consoante as condições de conservação e armazenamento. Por outro lado, os medicamentos de síntese normalmente possuem estruturas químicas bem definidas, podendo ser analisados e determinados todos os seus constituintes (European Commission, 2013). Esta estrutura altamente definida está associada à sua elevada estabilidade e, como tal, os medicamentos de síntese podem ser replicados de modo idêntico, ao contrário dos medicamentos biológicos, que não podem ser reproduzidos de forma fiel, mesmo dentro do mesmo lote. A variabilidade é uma característica altamente controlada pelos fabricantes e entidades reguladoras, sendo definidos limites considerados aceitáveis (European Commission, 2013; Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2012).

A composição e elevado tamanho molecular dos medicamentos biológicos representa um grande risco de estes serem reconhecidos pelo organismo humano como substâncias extrínsecas e, conseqüentemente, desencadear reações indesejáveis de defesa por parte do sistema imunitário (SI). Estas reações, por norma, não são desencadeadas no caso dos

medicamentos de síntese, uma vez que estes, por apresentarem dimensões muito pequenas, não são reconhecidos como corpos estranhos pelo SI (European Commission, 2013).

Esta possibilidade de resposta imunológica faz com que alguns medicamentos biológicos, nomeadamente as vacinas, consigam estimular as respostas imunológicas do organismo, favorecendo a sua eficácia. No entanto, quando não se pretende que o medicamento biológico desenvolva uma resposta imune, esta é desvantajosa, embora geralmente não exerça efeitos graves nem prejudiciais para o doente (European Commission, 2013).

O desenvolvimento ou não de uma resposta imune indesejada por parte do organismo humano está também dependente de um conjunto de variáveis, tais como os fatores relacionados com o fármaco (medicamento e processo de produção), fatores relacionados com o doente (sexo, idade, características hereditárias, entre outros) e fatores relacionados com o tratamento (via de administração, outros tratamentos a ocorrer em simultâneo, entre outros). Associado a este conjunto de variáveis junta-se ainda o estágio da doença, que também é determinante na possibilidade de existência de uma resposta imune indesejada (European Commission, 2013).

Ao contrário dos medicamentos de síntese, os medicamentos biológicos raramente estão disponíveis para administração por via oral, dado o risco de inativação pela ação das enzimas digestivas e, por isso, são principalmente administrados via parentérica, através de preparações injetáveis ou para perfusão. Podem ainda ser administrados via inalatória (European Commission, 2013; Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2012).

A Tabela 1 apresenta um resumo das principais diferenças entre os medicamentos de síntese e os medicamentos biológicos.

Tabela 1 – Principais diferenças entre medicamentos de síntese e medicamentos biológicos (Adaptado de Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2012).

	Medicamentos de síntese	Medicamentos biológicos
Moléculas	Pequenas	Grandes
Estrutura	Simples	Complexa
Estabilidade	Estáveis	Instáveis
Caracterização	Simples e completa	Difícil e incompleta
Manufatura	Previsível pelo processo químico; Podem ser feitas cópias idênticas	Variável, produzido por sistemas vivos; Impossível fazer cópias idênticas
Patentes	Geralmente única	Múltiplas
Imunogenicidade	Ocasional	Frequente

III. Medicamentos bioequivalentes

1. Definição

A classe dos medicamentos bioequivalentes foi introduzida na legislação europeia no ano de 2005, após expirarem as primeiras patentes dos medicamentos biológicos. Durante os anos em que a patente para um determinado medicamento biológico é válida não é possível autorizar a produção do seu respetivo medicamento bioequivalente, já que esta produção é exclusiva do medicamento biológico em questão. Os medicamentos bioequivalentes são produzidos por um novo fabricante e apresentam farmacocinética e farmacodinâmica semelhantes às do medicamento biológico que lhes deu origem, denominado por medicamento biológico de referência. O princípio ativo presente num medicamento bioequivalente é semelhante à do respetivo medicamento biológico de referência, sendo que a bioequivalência se define como a capacidade de um medicamento demonstrar, relativamente ao medicamento biológico de referência, similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2016; European Medicines Agency, 2012b).

Os medicamentos bioequivalentes são destinados a ser administrados sob a mesma via, na mesma dose e para o tratamento da mesma doença a que se destina o respetivo medicamento biológico de referência. Pela mesma analogia, as indicações especiais associadas ao uso do medicamento de referência devem também ser tidas em conta durante a toma do respetivo medicamento bioequivalente. Nesse sentido, os bioequivalentes são vistos como uma forma de economizar custos nos sistemas de saúde, sendo muito importantes para o desenvolvimento de terapias biológicas de relevância acessíveis a todas a população (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2016; European Medicines Agency, 2012b; Rugo *et al.*, 2016).

Cada medicamento bioequivalente, no seu processo de aprovação, pode ser considerado apto para o conjunto de indicações a que se destina o seu medicamento de referência, ou pode ser aprovado simplesmente para determinadas indicações desse medicamento, sendo esta

aprovação variável consoante o medicamento biossimilar em questão (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2016).

O princípio ativo associado a um medicamento biossimilar é praticamente o mesmo que está presente no seu medicamento biológico de referência, podendo apresentar ligeiras variações associadas à sua elevada complexidade e aos métodos de produção utilizados. Pelo mesmo motivo, o medicamento biossimilar, à semelhança do seu medicamento de referência, apresenta variabilidade intrínseca (European Medicines Agency, 2012b).

De acordo com a EMA, apesar de os princípios para o desenvolvimento de um medicamento biossimilar serem aplicáveis a todos os medicamentos biológicos, na generalidade, a produção de medicamentos biossimilares divide-se em nove classes diferentes (European Medicines Agency, 2013a):

- Epoetinas;
- Filgrastim;
- Insulinas;
- Hormonas de crescimento;
- Interferões alfa;
- Anticorpos monoclonais;
- Interferões beta;
- Folitropinas;
- Heparinas de baixo peso molecular.

2. Produção

Os medicamentos biossimilares são produzidos com o objetivo de serem o mais idênticos possível ao respetivo medicamento de referência em questões de segurança, eficácia e qualidade. Por este motivo, a sua avaliação baseia-se na comparabilidade com o medicamento biológico de referência, demonstrando que as diferenças entre os dois não

são significativas (European Commission, 2013; European Medicines Agency, 2012b; Rugo *et al.*, 2016).

A produção dos biossimilares começa pela determinação das características moleculares e das propriedades de qualidade pretendidas para o medicamento que se pretende desenvolver e comparação com o seu medicamento de referência (European Commission, 2013).

Após a determinação dos parâmetros iniciais, é efetuada uma comparabilidade com o medicamento biológico de referência, que se processa em várias fases (European Commission, 2013):

- Fase 1: comparabilidade da qualidade (comparação das características físico-químicas e biológicas do medicamento);
- Fase 2: comparabilidade não-clínica (realização de estudos não-clínicos comparativos);
- Fase 3: comparabilidade clínica (realização de estudos clínicos comparativos).

Na fase 1 é avaliada a estrutura molecular, a atividade biológica dos princípios ativos associados e realiza-se uma caracterização analítica detalhada semelhante à necessária para aprovação de qualquer outro tipo de medicamento. Nesta caracterização devem constar estudos relativos à ligação ao recetor e bioensaios, realizados com o medicamento biossimilar e com o medicamento biológico de referência, para que possa ser efetuada uma comparação rigorosa entre os dois (European Commission, 2013).

Na fase 2 e 3 verifica-se se as eventuais pequenas diferenças que possam existir entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência não afetam os parâmetros de segurança e eficácia do medicamento biossimilar testado, relativamente aos benefícios, riscos e rejeições imunológicas (European Commission, 2013).

Todo o processo de comparação entre os dois tipos de medicamentos é repetido sempre que se pretenda introduzir um novo medicamento biossimilar no mercado, sendo avaliado

e analisado caso a caso. Sempre que surjam ligeiras variações relativamente a um medicamento biológico de referência, estas têm de ser devidamente justificadas para que o medicamento biossimilar seja aprovado (European Commission, 2013; Weise *et al.*, 2012).

À semelhança de todos os outros medicamentos, também os biossimilares obedecem a um determinado conjunto de padrões de fabrico, sendo inspecionados periodicamente nas instalações de fabrico, por autoridades reguladoras externas ao fabricante (European Medicines Agency, 2012b).

Na Figura 3 é esquematizado, sucintamente, o processo de desenvolvimento dos medicamentos biossimilares.

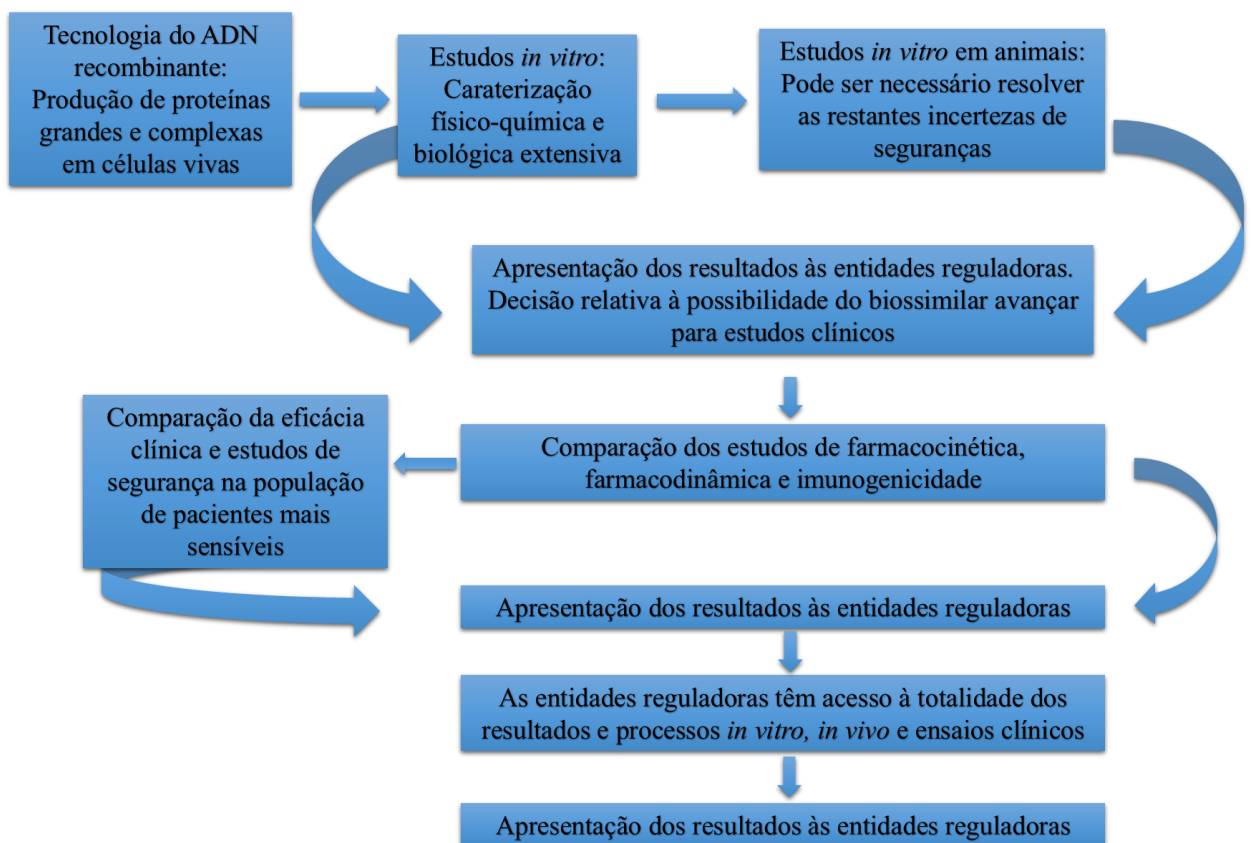


Figura 6 - Processo de desenvolvimento dos medicamentos biossimilares (Adaptado de Rugo *et al.*, 2016).

3. Medicamento bioequivalente *versus* medicamento genérico

Apesar de ambos terem como base um medicamento de referência, os medicamentos bioequivalentes são diferentes dos medicamentos genéricos, já que os segundos apresentam uma estrutura química pequena bem definida e são idênticos aos seus medicamentos de referência (European Medicines Agency, 2012b).

Um medicamento genérico é aquele que é produzido com a finalidade de ser idêntico a um medicamento de síntese previamente autorizado, que é conhecido como o seu medicamento de referência. Contém, por isso, a(s) mesma(s) dose(s) de substância(s) ativa(s). Além disso, é desenvolvido com o mesmo objetivo terapêutico do seu medicamento de referência. As diferenças estão associadas ao nome do produto (que difere do medicamento de marca para o genérico), à aparência (em tamanho, cor ou forma) e à embalagem (European Medicines Agency, 2012a).

Ao contrário dos medicamentos bioequivalentes, os medicamentos genéricos podem apresentar diferenças face ao seu medicamento de síntese de referência, nomeadamente no que concerne aos excipientes usados na formulação. Além desta diferença, também a substância ativa dos medicamentos genéricos pode apresentar ligeiras variações na sua estrutura molecular relativamente à molécula do medicamento de referência, embora estas não exerçam efeitos significativos na atividade terapêutica. Tais alterações não sucedem da mesma maneira nos medicamentos bioequivalentes, já que apenas podem ser verificadas pequenas diferenças associadas ao fato destes serem produzidos a partir de organismos vivos (European Medicines Agency, 2012a; European Medicines Agency, 2012b).

Tanto os medicamentos genéricos como os medicamentos bioequivalentes estão destinados a serem utilizados nas mesmas doses, com a mesma posologia e no tratamento das mesmas doenças que os respetivos medicamentos de referência (Weise *et al.*, 2012).

No que diz respeito ao desenvolvimento e aprovação, os medicamentos genéricos têm processos de recolha de dados e caracterização mais simples do que os medicamentos

biossimilares. Para comprovar a semelhança face ao produto de referência, os primeiros necessitam apenas de caracterização física e química e de uma demonstração de que o seu perfil farmacocinético é idêntico ao produto de marca que lhe deu origem. Por outro lado, os medicamentos biossimilares necessitam de um estudo mais aprofundado para garantir a sua semelhança relativamente ao medicamento de referência, no que concerne às características físicas, químicas e biológicas, eficácia e segurança, para que possam, posteriormente, ser aprovados e comercializados (Weise *et al.*, 2012).

Uma vez que os produtos biossimilares são produzidos por um fabricante diferente do medicamento biológico de referência, todos os estudos envolvidos no processo são semelhantes aos estudos necessários à aprovação de um novo medicamento biológico. A vantagem que o fabricante dos biossimilares tem é o facto de já ter o início do estudo delineado, uma vez que a sequência de ácidos nucleicos que vai expressar a proteína desejada (ou seja, o DNA recombinante) é conhecida, dado que é a mesma do medicamento de referência (Weise *et al.*, 2012).

4. Medicamento biossimilar *versus* medicamento biológico de referência

Um medicamento biossimilar pretende ser uma cópia do respetivo medicamento biológico de referência. No entanto, por ser produzido a partir de organismos vivos ou células (designados por hospedeiros) e por ser constituído por macromoléculas tem, conforme referido anteriormente, uma variabilidade inerente associada à variabilidade do sistema biológico usado como hospedeiro e ao processo de produção. Esta pequena variação, conhecida por “*microheterogeneity*” é verificada mesmo quando se tratam de produtos que pertencem ao mesmo lote de produção. Assim, um produto biossimilar não pode ser considerado uma cópia idêntica do seu produto biológico de referência (Weise *et al.*, 2012).

Apesar de ser aceite que os medicamentos biossimilares apresentem ligeiras variações, a sequência de aminoácidos expressa tem de ser a mesma que usada no respetivo

medicamento biológico de referência. Nesse sentido, sempre que se desenvolve um medicamento bioequivalente é feita uma avaliação muito minuciosa sobre todas as particularidades físicas e funcionais do produto bioequivalente e do produto biológico de referência. Além desta análise é feita uma outra sobre todas as impurezas associadas ao processo de produção e ao produto final. Qualquer alteração mínima verificada tem de ser devidamente justificada para que, posteriormente, não ocorra um impacto no desempenho do medicamento bioequivalente (Weise *et al.*, 2012).

A quantidade e o tipo de dados clínicos que têm de ser recolhidos para a produção de um medicamento bioequivalente vai depender da complexidade do princípio ativo associado e da facilidade com que pode ser caracterizado e comparado com o medicamento biológico de referência, dos cuidados de segurança que estão associados aos produtos de referência da mesma classe do princípio ativo e da possibilidade de extrapolar os dados relativos à eficácia e à segurança indicados para o produto de referência (Weise *et al.*, 2012).

Apesar de todas as condicionantes relativas aos dados clínicos que devem ser recolhidas para os medicamentos bioequivalentes, é de salientar que, por questões éticas e científicas comprovadas, não é necessário nem recomendado repetir todo o estudo intensivo que foi realizado para o medicamento biológico de referência. Por este motivo é que a extrapolação de dados, verificação da semelhança entre os dois produtos e a justificação clínica das possíveis pequenas diferenças é fundamental, evitando que o estudo seja desenvolvido novamente e, desta forma, que sejam levantadas questões éticas (Weise *et al.*, 2012).

IV. Regulamentação

1. Qualidade e segurança dos medicamentos biossimilares

À semelhança de todos os medicamentos, os medicamentos biossimilares têm a sua segurança monitorizada de forma contínua após a autorização de introdução no mercado. Cada fabricante necessita de ter um sistema de monitorização dos possíveis efeitos secundários que estejam referenciados para cada medicamento que produz. Os doentes devem informar sobre eventuais efeitos adversos que surjam. Os dados são recolhidos deste sistema e são analisados pelas entidades reguladoras. Sempre que surjam sinais de um eventual problema de segurança, as autoridades reguladoras têm o poder de realizar uma investigação e tomar as medidas necessárias para contornar e resolver a situação (European Medicines Agency, 2012b).

i. Entidades reguladoras dos medicamentos biossimilares

Dada a similaridade e equivalência que estes medicamentos têm com os medicamentos biológicos foi estipulado que a legislação aplicada a estes últimos seria também aplicada aos medicamentos biossimilares (European Commission, 2013).

Assim, ao nível europeu, as principais entidades reguladoras envolvidas são a EMA e a CE que tem o poder de decisão com base no trabalho científico da EMA (European Commission, 2013). Uma vez que Portugal pertence ao grupo de estados membros da UE, também as decisões tomadas por estas duas entidades são aplicáveis a nível nacional.

2. Aprovação de medicamentos biológicos e medicamentos bioequivalentes

Para que um medicamento seja introduzido no mercado na UE é necessário, numa primeira instância, efetuar um pedido de autorização de introdução do produto no mercado. Os medicamentos bioequivalentes não são exceção e, tal como todos os medicamentos obtidos por processos biotecnológicos, são avaliados pela EMA que estabelece um parecer científico sobre o medicamento. É de acordo com esta opinião que, posteriormente, a CE toma uma decisão no que concerne à autorização de comercialização desse mesmo medicamento. Uma vez conseguida a autorização, esta é válida em todos os estados membros da UE (European Commission, 2013).

Os processos de regulamentação e legislação associados aos bioequivalentes tiveram origem na UE, tendo sido aprovado pela CE em 2006 o primeiro medicamento bioequivalente (European Commission, 2013).

3. Farmacovigilância

À semelhança dos medicamentos biológicos, também nos medicamentos bioequivalentes não podem ser identificados todos os efeitos adversos possíveis durante a fase de testes clínicos em que são aprovados. Neste sentido, é extremamente importante continuar com a avaliação da sua segurança mesmo depois de introduzidos no mercado (Tkaczuk e Jacobs, 2014).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a realização de relatórios de segurança para a avaliação da tolerância do medicamento após a introdução do mesmo no mercado. Nestes relatórios deverão constar avaliações científicas das causas dos efeitos adversos bem como da frequência com que estes acontecem (Tkaczuk e Jacobs, 2014).

Existe outra orientação da OMS relacionada com a prevenção de eventuais efeitos adversos que possam surgir e estar relacionados com o medicamento. Esta é direcionada ao fabricante, sugerindo que este tenha um sistema implementado que detete, avalie, estude e previna o aparecimento destes efeitos. Este sistema pode também ser denominado de farmacovigilância e tem de prever os efeitos adversos associados a um determinado medicamento, independentemente do país onde é comercializado, isto é, os efeitos adversos deverão ser identificados, avaliados e estudados de forma universal (Tkaczuk e Jacobs, 2014).

A farmacovigilância é definida, de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, como sendo (Conselho Nacional da Qualidade, 2009):

A atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos.

Por forma a garantir as condições de segurança, a EMA determinou planos de monitorização dos medicamentos após a sua introdução no mercado assim como planos de farmacovigilância para medicamentos biológicos e medicamentos biossimilares. Além disso, tanto a EMA como a OMS recomendam que, sempre que seja necessário algum procedimento de monitorização de segurança ou de farmacovigilância adicional, cuja necessidade seja comprovada nos ensaios clínicos para um determinado medicamento biológico de referência, deve também realizar-se o mesmo procedimento no medicamento biossimilar correspondente (Tkaczuk e Jacobs, 2014).

Da mesma forma, qualquer efeito adverso que seja verificado no medicamento biossimilar deverá ser considerado e avaliado afincadamente no medicamento biológico de referência (Tkaczuk e Jacobs, 2014).

V. Cancro

Ao longo dos últimos anos, o cancro foi uma das doenças que mais destaque recebeu perante a população. Sabe-se que não é uma doença recente e que coexistiu com o ser humano durante muitos anos, no entanto, os conhecimentos científicos de outros tempos não permitiam, na maioria das vezes tratar a doença nem diagnosticá-la. Com os grandes avanços que ciência tem tido nas últimas décadas, pode-se afirmar que atualmente o número de pessoas que vive com o diagnóstico de cancro atingiu a escala milionária. Isto deve-se, não só a uma maior capacidade de diagnóstico, mas também a uma maior taxa de sucesso no tratamento (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

1. Conceitos

O cancro consiste em uma proliferação anormal de células malignas. Este tipo de células, ao contrário das células normais, não responde aos vários mecanismos que o organismo tem de regulação celular. Assim, estas células crescem e multiplicam-se de forma descontrolada invadindo vários tecidos e órgãos do organismo. A perda de controlo da proliferação das células cancerígenas tem origem na acumulação de um conjunto de anomalias nos vários sistemas de regulação das células, que se refletem em vários aspetos ao nível do comportamento celular (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

Existem vários tipos de cancro que podem afetar diferentes tecidos e órgãos do organismo humano, que se desenvolvem e respondem a tratamentos de forma diferente. Este facto é justificado pela grande diversidade de células do organismo, já que a origem do cancro está nos mecanismos de proliferação anormal das células (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

A primeira distinção efetuada no diagnóstico do cancro diz respeito à classificação do tumor como benigno ou maligno. Independentemente das zonas do organismo que podem ser lesadas pela doença, o ponto crucial, quer no desenvolvimento, quer no tratamento, é a sua definição como tumor maligno ou tumor benigno. Um tumor consiste em uma proliferação anormal de células, originando uma massa que pode ser benigna ou maligna. Um tumor benigno é caracterizado por se cingir ao seu local de origem, pelo que não lesa o tecido normal que se encontra em seu redor, nem gera metástases em outras partes do corpo. Por este motivo, normalmente, não coloca a vida em risco e tem uma fácil resolução através, em última estância, da sua remoção cirúrgica. Muitas vezes este processo não é necessário, já que são muitos os casos em que o tumor não evolui e, inclusive, até pode regredir. Por sua vez, um tumor maligno tem a capacidade de migrar e afetar não só os tecidos e órgãos circundantes, mas também zonas mais distantes do seu ponto de origem, criando metástases no organismo. Isto acontece quando as células tumorais se libertam do tumor de origem (tumor primitivo) e circulam quer através da corrente sanguínea, quer através do sistema linfático. Este processo é conhecido por metastização das células cancerígenas, que têm assim a capacidade de gerar novos tumores noutros órgãos. Por este motivo, este tipo de tumor apresenta um risco associado muito maior do que o anterior. Além disso, muitas vezes não é passível de ser removido e mesmo quando o é pode voltar a crescer (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

Com efeito, a designação de cancro é atribuída apenas aos tumores malignos, já que apenas estes têm a capacidade de criar metástases e alastrar pelo organismo. É precisamente esta capacidade de desenvolvimento indiferenciado que faz do cancro uma doença tão preocupante e perigosa já que, ao contrário dos tumores benignos que podem ser removidos recorrendo a uma cirurgia, os tumores malignos dificultam o tratamento, pois dissipam-se com tanta rapidez e facilidade que muitas vezes se torna difícil localizar a sua origem para que possam ser tratados corretamente (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

A classificação dos tumores malignos é feita de acordo com o tipo de célula em que estes tiveram origem, sendo designados por carcinomas, sarcomas, linfomas ou leucemias. Os carcinomas incluem cerca de 90% dos cancros humanos conhecidos e têm origem nas

células epiteliais. Os sarcomas, um tipo de tumor mais raro em humanos, são tumores sólidos com origem em tecidos conjuntivos. Os linfomas compreendem os tumores cuja origem são as células do SI. As leucemias abrangem os tumores com origem nos leucócitos, também conhecidos como glóbulos brancos (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

2. Fatores de risco

Existem vários fatores de risco associados ao surgimento do cancro, sendo que alguns podem ser evitados, pois estão relacionados com o estilo de vida de cada pessoa, enquanto outros apenas podem ser controlados como medida preventiva, pois não podem ser precavidos na totalidade, como é o caso dos que têm origem hereditária (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

Entre os fatores de risco externos que podem ser prevenidos destacam-se a exposição excessiva à luz solar, o tabagismo, a exposição a radiação ionizante, a exposição a determinadas substâncias químicas, algumas infeções virais e bacterianas, a ingestão de elevadas quantidades de álcool, um estilo de vida sedentário com uma dieta pobre, relacionado com falta de atividade física e/ou excesso de peso. Por outro lado, há fatores que um indivíduo apenas pode controlar, mas nunca evitar, nomeadamente a história genética familiar. Nestes casos é importante haver um acompanhamento médico que adote medidas preventivas adequadas, como a realização de exames de despiste (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

3. Detecção, diagnóstico e tratamento

Dependendo do tipo de cancro, este pode ser detetado com recurso a métodos de diagnóstico, como exames de despiste que permitem atuar antes de haver danos extremos no organismo ou antes de ocorrer propagação das células tumorais. Os exames de despiste podem ser realizados em todas as pessoas, incluindo aquelas que não apresentam sintomas aparentes da doença. Este tipo de exames é cada vez mais frequente na sociedade atual e é conhecido como rastreio (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

Devido ao facto de o tratamento do cancro ser mais eficaz quando a deteção da doença é feita em estados precoces, este campo tem vindo a ganhar uma dimensão cada vez maior e permite aos médicos avançar na direção correta de tratamento, de forma antecipada. Assim, é também por este motivo, paralelamente aos avanços nos métodos e técnicas de tratamento da doença, que atualmente se conseguem taxas de sucesso no tratamento do cancro muito superiores aos obtidos há poucas décadas atrás (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

Além dos testes regularmente utilizados para despiste da doença existem outros testes que podem ser feitos com o intuito de diagnosticar o cancro. Estes podem ser agrupados segundo o método utilizado na sua realização em testes de radiologia, procedimentos de endoscopia, testes citológicos e biópsia (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

Atualmente existe uma grande diversidade de tratamentos possíveis para o cancro, que vão desde os tratamentos mais clássicos, como a cirurgia, a quimioterapia ou a radioterapia, aos tratamentos mais inovadores, onde se inclui a terapia biológica e hormonal. Paralelamente aos métodos previamente mencionados existem técnicas alternativas, que têm vindo a ser bastante utilizadas, nomeadamente, hipertermia, transfusão sanguínea, radiação laser, terapia fotodinâmica e transplante de células

estaminais (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

A cirurgia é um dos métodos mais antigos no tratamento do cancro, apresentando também um papel de destaque no campo do diagnóstico e na avaliação da extensão da doença. Quando aplicada como método de tratamento, a cirurgia visa remover o tumor, bem como algum tecido circundante do mesmo, no caso de se verificar ameaça de metástase ou de alastramento desse tumor (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

A quimioterapia engloba a utilização de fármacos com a finalidade de matar as células cancerígenas. A administração destes fármacos é geralmente feita por via oral (através de comprimidos) ou por via intravenosa. Uma vez que em ambas as situações o fármaco entra na corrente sanguínea, pode-se afirmar que a quimioterapia é uma terapia sistémica. Por esse motivo, os fármacos quimioterápicos vão afetar as células normais e tumorais, sendo a quimioterapia considerada um tratamento muito agressivo para o doente, uma vez que pode gerar efeitos adversos graves (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

A radioterapia é um método que recorre ao uso de radiações de alta intensidade para matar as células cancerígenas. Existem três tipos de radiação de acordo com a sua origem: radiação externa (proveniente de uma máquina emissora), radiação interna (também conhecida por radiação por implante ou braquiterapia, proveniente de material radioativo previamente inserido no organismo através de partículas, agulhas ou tubos finos de plástico) e radiação sistémica (proveniente de um líquido ou de cápsulas que circulam no organismo contendo o material radioativo). À semelhança da quimioterapia, também a radioterapia pode ser utilizada de forma isolada ou em associação com vários tipos de radiação ou com outros tipos de tratamento (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

A terapia biológica ou imunoterapia recorre ao próprio SI para combater as células cancerígenas. Este tipo de tratamento pressupõe a estimulação do próprio sistema de

defesa do organismo através da administração de microrganismos, como por exemplo, bactérias vivas não patogénicas, que ativam o SI, fazendo com que este ataque indiretamente as células cancerígenas. Uma vez que estas constituem uma agressão maior para o organismo, o SI, quando ativado, vai atuar preferencialmente nestas células. É precisamente na terapia biológica que se inserem grande parte dos medicamentos biossimilares atualmente autorizados na Europa para o tratamento do cancro (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

A terapia hormonal tem por base a inibição da ligação das células tumorais às hormonas naturais do organismo. Uma vez que estas células necessitam de se ligar aos recetores das hormonas para que se possam desenvolver, a inibição desta ligação constitui uma forma de evitar a proliferação das células. A terapia hormonal pode ser realizada com recurso a um medicamento biológico ou a uma cirurgia. Esta última opção é viável quando não há qualquer entrave por parte do doente, relativamente à remoção do órgão afetado. Quando a terapia é feita utilizando um medicamento biológico, é inibida a produção e/ou ação natural da hormona no organismo. Esta via da terapia hormonal constitui uma grande área de aplicação dos medicamentos biossimilares aprovados na Europa para o tratamento do cancro (American Cancer Society, 2017; American Society of Clinical Oncology, 2015; Gotwals *et al*, 2017; Miller *et al*, 2016).

VI. Exemplos de medicamentos bioequivalentes utilizados na União Europeia no tratamento do cancro

Os medicamentos biológicos são muito utilizados no tratamento de variados tipos de cancro. Além de serem usados de forma direta na doença propriamente dita, estes medicamentos também são usados de forma indireta, através de cuidados secundários que visam tratar efeitos adversos associados ao tratamento do cancro. A utilização destes medicamentos na terapêutica e nos cuidados secundários prestados em oncologia tem vindo a melhorar as opções de tratamento para os doentes e, em muitos casos, tem possibilitado a eliminação do tumor (Rugo *et al.*, 2016).

O acesso aos medicamentos biológicos que podem ter um papel eficaz no tratamento do cancro é limitado em muitas partes do mundo. No entanto, espera-se que, com o término das patentes de muitos medicamentos biológicos que se avizinha nos próximos tempos, se possam desenvolver alguns medicamentos bioequivalentes, que têm vindo a ser estudados afinadamente com a finalidade de reduzir os custos nos sistemas de saúde e assim permitir o acesso desta terapia a um número muito maior de pessoas (Rugo *et al.*, 2016).

As principais patentes de medicamentos biológicos que se encontram em vias de caducar são de anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do cancro. Neste sentido, têm sido efetuados vários estudos e pedidos de autorização para o desenvolvimento de novos medicamentos bioequivalentes e posterior introdução no mercado da UE. Particularmente nos últimos dois anos, este campo apresentou um crescimento exponencial. Os requisitos necessários para o desenvolvimento clínico de bioequivalentes em oncologia baseiam-se nas imposições exigidas para a aprovação do medicamento biológico de referência que lhe deu origem (European Medicines Agency, 2017a;Rugo *et al.*, 2016).

Os médicos oncologistas devem ter presente a noção de que em alguns países foram introduzidos medicamentos que, além de não serem cópias praticamente idênticas do seu medicamento biológico de referência, não foram avaliados e estudados de forma correta, na medida em que não foram aprovados por nenhuma das agências superiores que validam a sua entrada segura no mercado, nomeadamente, EMA, *Food and Drug*

Administration ou a OMS. Assim, é preciso ter sempre presente a máxima de que o uso de medicamentos biológicos e biossimilares sem qualidade devidamente validada e perfil clínico demonstrado pode causar um risco maior e desnecessário na segurança do doente, além de poder não demonstrar qualquer tipo de eficácia (Rugo *et al.*, 2016).

Na Figura 4 estão enumerados os medicamentos biossimilares usados em oncologia aprovados na UE, agrupados segundo a substância ativa que contêm. Estes medicamentos, por estarem validados e autorizados pelos órgãos máximos europeus, são utilizados em Portugal.

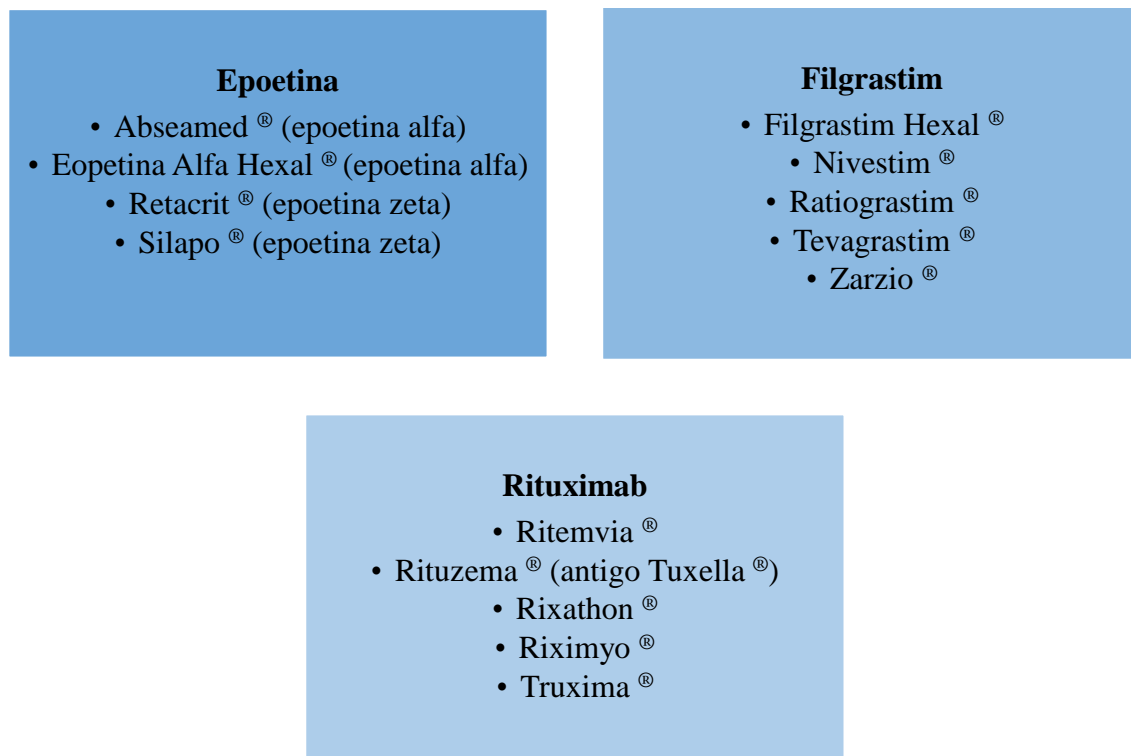


Figura 4 – Medicamentos biossimilares aprovados para utilização na EU no tratamento do cancro (Adaptado de European Medicines Agency, 2017a).

No caso da epoetina, estão disponíveis no mercado europeu quatro medicamentos como alternativa ao Eprex[®] e ao Erypo[®] (medicamentos biológicos de referência). Estes medicamentos biossimilares ainda podem ser agrupados em dois pequenos grupos, de acordo com o tipo de epoetina - alfa ou zeta. Quando a epoetina necessária é a alfa, existem duas alternativas biossimilares, o Abseamed[®] ou a epoetina alfa Hexal[®]. Quando a epoetina necessária é a zeta, pode administrar-se uma das duas alternativas biossimilares, Retacrit[®] e Silapo[®]. (European Medicines Agency, 2011b; European Medicines Agency, 2014c; European Medicines Agency, 2016c; European Medicines Agency, 2016d; European Medicines Agency, 2017a).

Para o filgrastim, estão disponíveis no mercado europeu cinco medicamentos como alternativa ao Neupogen[®] (medicamento biológico de referência). Apesar de terem sido aprovados no passado outros medicamentos biossimilares para o Neupogen[®], atualmente apenas constam no mercado europeu o Filgrastim Hexal[®], o Nivestim[®], o Ratiograstim[®], o Tevagrastim[®] e o Zarzio[®], já que os restantes foram, entretanto, descontinuados (European Medicines Agency, 2014a; European Medicines Agency, 2017a).

No que diz respeito ao rituximab, estão disponíveis no mercado europeu cinco medicamentos como alternativa ao MabThera[®] - Ritemvia[®], Rituzema[®], Rixathon[®], Riximyo[®] e Truxima[®]. Estes medicamentos constituem assim uma alternativa ao seu medicamento biológico de referência para o rituximab (European Medicines Agency, 2017a).

1. Epoetina alfa e epoetina zeta

A epoetina alfa e a epoetina zeta correspondem a cópias da eritropoetina (EPO) – uma glicoproteína humana – que atuam de forma idêntica, estimulando a medula óssea a produzir glóbulos vermelhos, responsáveis pelo transporte da hemoglobina – substância transportadora de oxigénio (European Medicines Agency, 2011a; European Medicines Agency, 2014b; Infarmed, 2014).

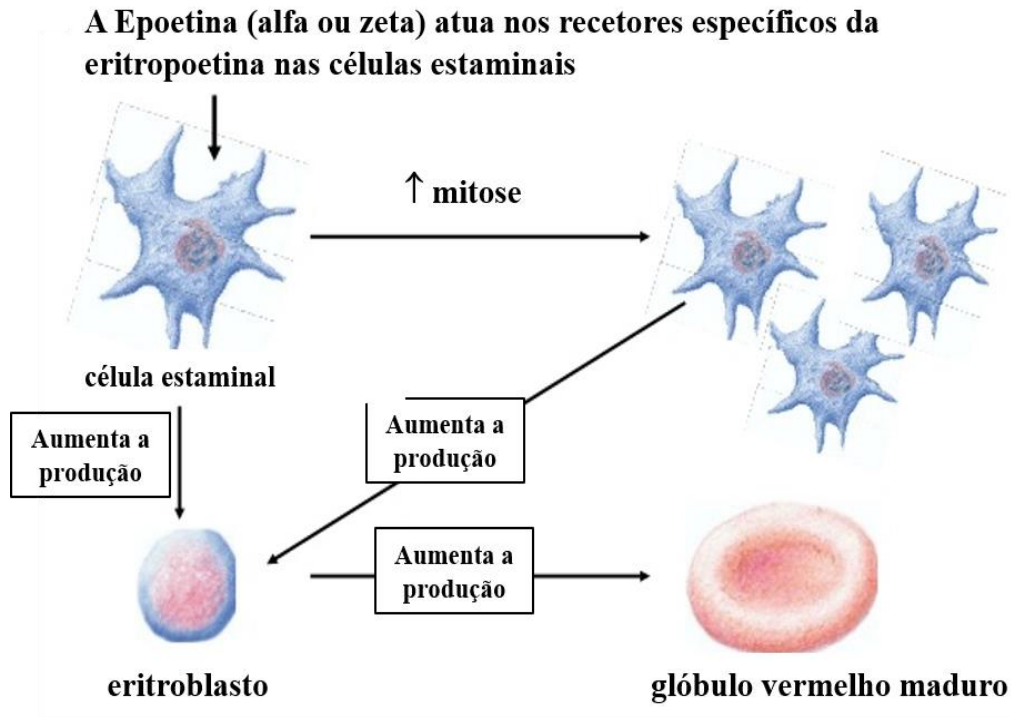


Figura 5 - Mecanismo de ação da epoetina (Adaptado de Eritropoetina, 2012).

Com recurso à biotecnologia, tanto a epoetina alfa como a zeta são produzidas em linhas celulares obtidas a partir do ovário de hamsters chineses (*chinese hamster ovary* - CHO) através da tecnologia do ADNr (European Medicines Agency, 2011a; European Medicines Agency, 2014b; European Medicines Agency, 2016a; European Medicines Agency, 2016b).

A EPO é produzida pelos rins, existindo dois quadros clínicos que comprometem a sua produção: doentes com problemas renais e pacientes que estejam a ser submetidos a quimioterapia. Nestes casos há um risco acrescido de desenvolvimento de anemia, quer pelo défice de EPO, quer pela incapacidade do organismo para produzir os seus níveis normais. Quando isto sucede, recorre-se à substância biossimilar – epoetina alfa ou zeta – para perfazer as quantidades necessárias da glicoproteína no organismo (European Medicines Agency, 2011a; European Medicines Agency, 2011b; European Medicines Agency, 2014b; European Medicines Agency, 2014c; European Medicines Agency, 2016a; European Medicines Agency, 2016b; European Medicines Agency, 2016c; European Medicines Agency, 2016d; Infarmed, 2014).

Em adultos que estejam a ser submetidos a quimioterapia para o tratamento de tumores sólidos, linfoma maligno ou mieloma múltiplo, a epoetina é utilizada para tratar a anemia associada evitando a necessidade de submeter o doente a transfusões (European Medicines Agency, 2011a; European Medicines Agency, 2014b; European Medicines Agency, 2016a; European Medicines Agency, 2016b; European Medicines Agency, 2016c; European Medicines Agency, 2016d).

2. Filgrastim

O filgrastim é um fator de crescimento de glóbulos brancos (fator de crescimento de colónias de granulócitos) incluído no grupo das citocinas. Apesar de ser uma proteína produzida naturalmente no organismo, esta pode também ser obtido com recurso à biotecnologia. Quer na sua forma natural, quer na forma de medicamento, este fator de crescimento atua na medula óssea por forma a acelerar o processo de produção de glóbulos brancos (Infarmed, 2015).

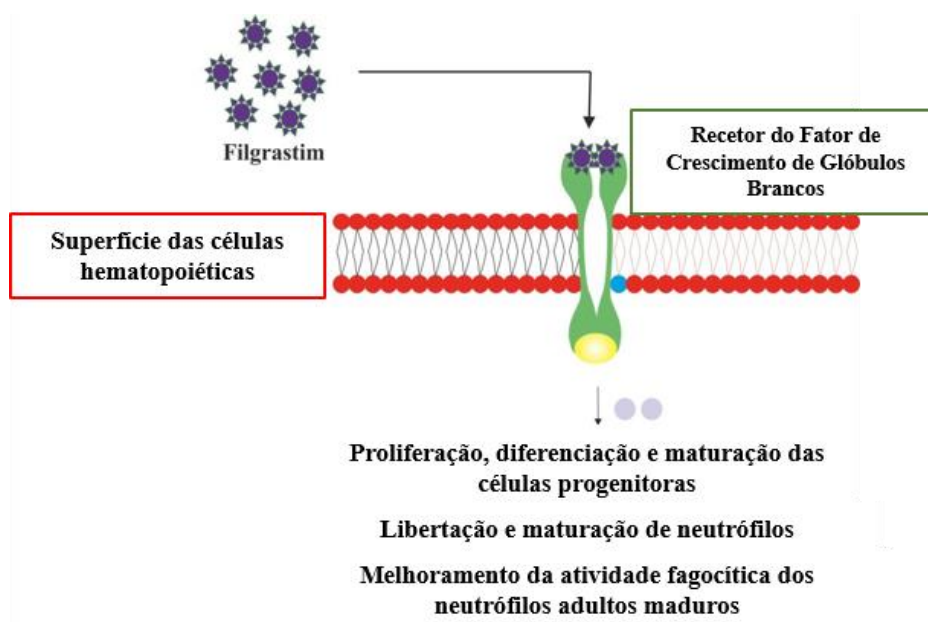


Figura 6 - Mecanismo de ação do filgrastim (Adaptado de Drugs Details Know Your Drugs, 2017).

O uso do filgrastim tem vindo a tornar-se comum em oncologia, nas situações em que é necessário acelerar a produção de glóbulos brancos. Neste campo, o seu uso destaca-se em pacientes que estejam a ser submetidos a quimioterapia que apresentem défice de neutrófilos (neutropenia), quer para reduzir rapidamente a duração do período de neutropenia, quer para evitar a ocorrência de neutropenia febril. Além disso, é frequentemente usado em pacientes que estejam a ser submetidos a tratamentos destruidores da medula óssea antes da realização de um transplante da mesma, como sucede em alguns doentes que sofrem de leucemia e que estão em risco de sofrer de neutropenia crónica (European Medicines Agency, 2008b).

3. Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico, obtido através de técnicas de ADN_r, que possui uma porção proveniente de um rato e outra porção proveniente de humanos. Este anticorpo tem o objetivo de reconhecer e ligar-se à proteína CD20, que existe na superfície dos linfócitos do tipo B (European Medicines Agency, 2008a; European Medicines Agency, 2016cb).

Foi desenvolvido com o intuito de tratar alguns tipos de cancros do sangue e estados inflamatórios. No que concerne aos cancros do sangue, os seus principais usos concentram-se no linfoma folicular, no linfoma não-Hodgkin difuso de linfócitos B e na leucemia linfocítica crónica (European Medicines Agency, 2017b).

Com a ligação aos linfócitos do tipo B, o rituximab induz a morte nos mesmos e desta forma ajuda no tratamento de linfomas e da leucemia linfocítica crónica (figura 7) (European Medicines Agency, 2008a; European Medicines Agency, 2016c).

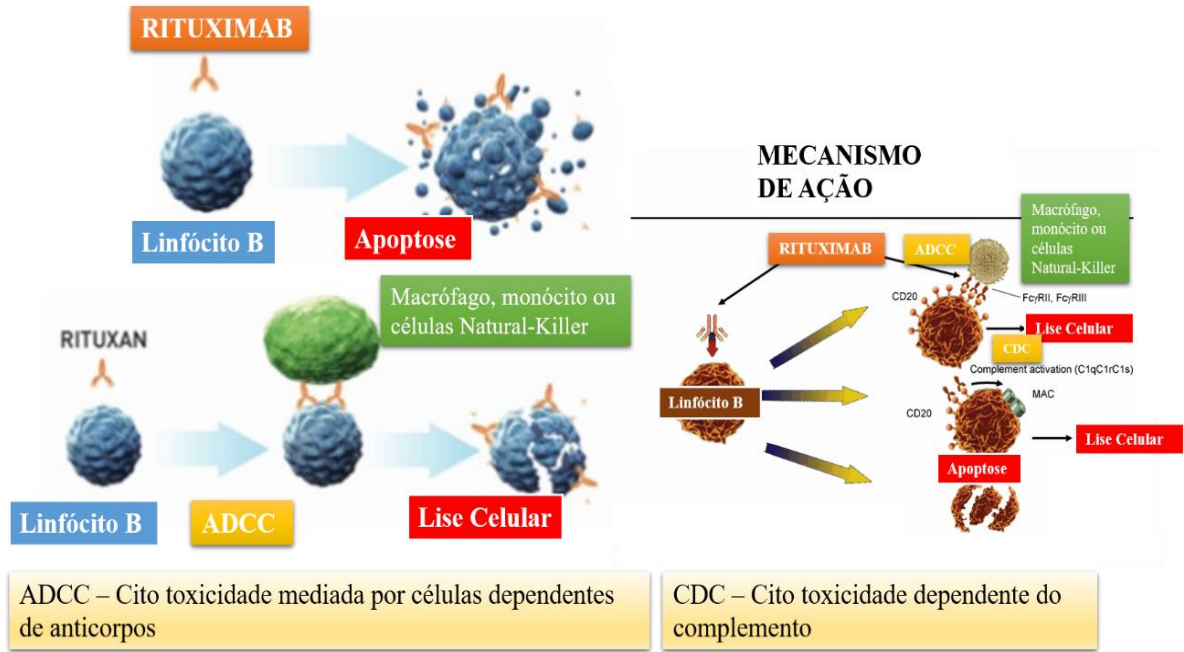


Figura 7 - Mecanismo de ação do rituximab (Adaptado de Universidade Anhanguera de São Paulo - Unidade Pirituba, 2014).

VII. Conclusão

Os medicamentos biossimilares constituem uma das realidades mais inovadoras no campo da terapêutica. Sendo também medicamentos biológicos, são, à semelhança dos seus medicamentos de referência, obtidos através de técnicas biotecnológicas, que recorrem à engenharia genética para sintetizar proteínas obtidas a partir da expressão de ADNr ou por processos de hibridização, utilizando organismos vivos para a sua produção.

Ao contrário dos medicamentos de síntese, a produção dos medicamentos biológicos apresenta inúmeras variáveis biológicas, inerentes à diversidade associada aos organismos vivos. Por este motivo, o processo de introdução no mercado dos medicamentos biossimilares não pode ser comparado ao dos medicamentos genéricos, que se baseia apenas na similaridade que estes medicamentos apresentam relativamente ao medicamento de referência.

O estudo, desenvolvimento e produção de um medicamento biossimilar tem por base o princípio de que este será aplicado no mesmo tipo de tratamento, para as mesmas doenças, na mesma dosagem e na mesma via de administração que o medicamento biológico de referência. A aprovação para introdução de um medicamento desta classe no mercado nem sempre necessita de contemplar a totalidade das aplicações do medicamento biológico de referência, isto é, pode apenas incluir um conjunto selecionado de aplicações de acordo com a finalidade pretendida para o medicamento.

Um medicamento biossimilar apenas é introduzido no mercado após comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, comparativamente ao medicamento biológico de referência. No entanto, existe a possibilidade de extrapolar as indicações terapêuticas do medicamento biológico de referência para o medicamento biossimilar, desde que seja comprovado que o mecanismo de ação é idêntico assim como o perfil de segurança e eficácia.

No que concerne ao tratamento do cancro, a terapia com medicamentos biológicos tem vindo a ser uma das áreas mais trabalhadas na medida em que permite, individualmente

ou em associação com outros tipos de terapia, alcançar resultados muito vantajosos para o doente sendo que, muitas vezes, não só é possível reduzir o tumor como efetivamente eliminá-lo.

A crescente queda de patentes nos últimos anos tem permitido o estudo e, em caso de sucesso, a consequente produção de medicamentos biossimilares, constituindo alternativas promissoras aos medicamentos biológicos já existentes neste campo. Estas alternativas podem apresentar vantagens terapêuticas para o doente, na medida em que podem ser evitados alguns dos efeitos adversos observados com o medicamento biológico de referência. Por outro lado, apresentam também vantagens económicas, já que o seu custo é significativamente mais baixo, quer pela possibilidade de extrapolação de resultados dos estudos do medicamento biológico de referência, quer pela ausência de obrigatoriedade de realização de determinados estudos, que se tornam dispensáveis assim que comprovada a similaridade com o medicamento de referência.

Atualmente existem catorze medicamentos biossimilares aprovados na UE para o tratamento do cancro, que se agrupam fundamentalmente em três grupos de acordo com a substância e modo de atuação – a epoetina, o filgrastim e o rituximab. No decorrer do presente ano civil foram muitas as alterações verificadas nesta área de aplicação dos medicamentos biossimilares, sendo que alguns dos produtos foram retirados do mercado e outros foram introduzidos para substituir os anteriores. O uso da epoetina ganha particular aplicação em pacientes que estejam a ser submetidos a quimioterapia, para combater a necessidade transfusões sanguíneas e para contornar quadros clínicos de anemia sintomática. O filgrastim é importante para evitar quadros de neutropenia febril que podem levar a complicações secundárias. Além disso, o seu uso também se destaca em casos dos pacientes com leucemia que corram o risco de sofrer de neutropenia crónica e antes da realização de transplantes da medula óssea. A utilização do anticorpo monoclonal rituximab destaca-se no tratamento de patologias específicas dos linfócitos B.

No que diz respeito ao tratamento direto do cancro, são estes os medicamentos passíveis de serem utilizados na UE com autorização da CE e com o parecer positivo da EMA.

Uma vez que existem inúmeras complicações secundárias associadas ao tratamento do cancro, é possível que existam outras alternativas terapêuticas que possam ser aplicadas, de forma indireta, com o intuito de controlar efeitos adversos das terapêuticas diretas.

Em suma, a temática dos medicamentos biossimilares é uma das áreas da biotecnologia que apresenta maior evolução e mudança, quer nos últimos anos, mas principalmente nos tempos que se avizinham, já que a queda das patentes dos medicamentos biológicos é uma constante e, conseqüentemente, o motivo para o desenvolvimento destes medicamentos. No tratamento do cancro, a sua aplicação tem vindo a ser crescente e esperam-se que surjam, em breve, mais alternativas que vêm reforçar um mercado cujo objetivo é, primordialmente, possibilitar o acesso à terapia a um maior número de pessoas.

VIII. Bibliografia

American Society of Clinical Oncology. (2015). American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *Journal of Clinical Oncology*, 33, pp 2563-2577.

American Cancer Society. (2017). [Em linha]. Disponível em <<https://www.cancer.org/healthy/find-cancer-early/tests-to-find-and-diagnose-cancer.html>>. [Consultado em 20/09/2017].

Amgen. (2015). [Em linha]. Disponível em <http://www.amgen.pt/science/resource_library_4992.htm>. [Consultado em 03/10/2017].

Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2016). Orientações Medicamentos Biossimilares. Portugal, Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/ESTRUTURA_E_ORGANIZACAO/CTE/Comissao_Nacional_de_Farmacacia_Terapeutica/FNM_ANEXOS/Orienta%E7%F5es_CNFT_Completa_Final.pdf>. [Consultado em 01/10/2016].

Conselho Nacional da Qualidade. (2009). Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª Edição. Ordem dos Farmacêuticos.

Cooper, G. M. (2000). The Development and Causes of Cancer. In: *The Cell: A Molecular Approach*. 2ª Edição. Sunderland (MA): Sinauer Associates. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>>. [Consultado em 19/09/2017].

Drugs Details Know Your Drugs. (2017). [Em linha]. Disponível em <<https://drugdetails.com/filgrastim/>>. [Consultado em 02/10/2017].

Eritropoetina. (2012). [Em linha]. Disponível em <<http://www.eritropoetina.com.br/acao>>. [Consultado em 02/10/2016].

European Commission. (2013). What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. European Commission. [Em linha]. Disponível em <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf>. [Consultado em 02/10/2016].

European Medicines Agency. (2008a). EPAR: MabThera – Rituximab. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf>. [Consultado em 22/11/2016].

European Medicines Agency. (2008b). EPAR summary for the public: Biogastrim. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000826/WC500053902.pdf>. [Consultado em 13/09/2017].

European Medicines Agency. (2011a). EPAR: Retacrit. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000872/WC500054377.pdf>. [Consultado em 14/09/2017].

European Medicines Agency. (2011b). EPAR summary for the public: Retacrit. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000872/WC500054372.pdf>. [Consultado em 14/09/2017].

European Medicines Agency. (2012a). Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf>. [Consultado em 02/10/2016].

European Medicines Agency. (2012b). Questions and answers on generic medicines. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf>. [Consultado em 10/10/2016].

European Medicines Agency. (2013a). Biosimilar medicinal products. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2011/03/WC500104228.pdf>. [Consultado em 02/10/2016].

European Medicines Agency. (2014a). EPAR summary for the public: Filgrastim Hexal. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000918/WC500022469.pdf>. [Consultado em 01/10/2017].

European Medicines Agency. (2014b). EPAR: Silapo. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000760/WC500050917.pdf>. [Consultado em 14/09/2017].

European Medicines Agency. (2014c). EPAR summary for the public: Silapo. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[_Summary_for_the_public/human/000760/WC500050912.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000760/WC500050912.pdf)>. [Consultado em 14/09/2017].

European Medicines Agency. (2016a). EPAR: Abseamed. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000727/WC500020661.pdf>. [Consultado em 14/09/2017].

European Medicines Agency. (2016b). EPAR: Epoetin Alfa Hexal. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000726/WC500028282.pdf>. [Consultado em 14/09/2017].

European Medicines Agency. (2016c). EPAR summary for the public: Abseamed. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000727/WC500020663.pdf>. [Consultado em 13/09/2017].

European Medicines Agency. (2016d). EPAR summary for the public: Epoetin Alfa Hexal. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000726/WC500028285.pdf>. [Consultado em 14/09/2017].

European Medicines Agency. (2017a). [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?mid=WC0b01ac058001d124&searchType=name&taxonomyPath=&genericsKeywordSearch=Submit&searchGenericType=biosimilars&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Ffinding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended>

&status=Refused&treeNumber=&searchTab=searchByAuthType&pageNo=1>.

[Consultado em 14/09/2017].

European Medicines Agency. (2017b). EPAR summary for the public: Blitzima. Londres, European Medicines Agency. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004723/WC500233588.pdf>. [Consultado em 13/09/2017].

Gotwals, P., Cameron, S., Cipoletta, D., et al. (2017). Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. Nature Reviews Cancer. Disponível em <<https://www.nature.com/articles/nrc.2017.17>>. [Consultado em 13/10/2017].

Infarmed. (2008). Farmacopeia Portuguesa 9. Lisboa, Ministério da Saúde.

Infarmed. (2014). Folheto informativo: Informação para o Utilizador - EPREX 2.000 UI/ml, 4.000 UI/ml, 10.000 UI/ml e 40.000 UI/ml SOLUÇÃO INJETÁVEL EM SERINGAS PRÉ-CHEIAS (epoetina alfa). Lisboa, Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3042&tipo_doc=fi>. [Consultado em 13/09/2017]

Infarmed. (2015). Folheto informativo: Informação para o Utilizador – Neupogen 300 30 MU (0,3 mg/ml) e 480 48 MU (0,3 mg/ml) SOLUÇÃO INJETÁVEL Filgrastim. Lisboa, Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35352&tipo_doc=fi>. [Consultado em 13/09/2017]

International Alliance of Patient's Organizations. (2013). Relatório informativo sobre medicamentos biológicos e biossimilares. São Paulo, International Alliance of Patient's Organizations. [Em linha]. Disponível em

<https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO_Biosimilars_Briefing_Paper_PT.pdf>. [Consultado em 30/09/2016].

Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. (2012). Entendendo os medicamentos biológicos. Brasil, Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. [Em linha]. Disponível em <<http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>>. [Consultado em 01/10/2016].

Miller, K. D., Siegel, R. L., Lin, C. C. *et al.* (2016). Cancer Treatment and Survivorship Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66, pp. 271-289.

Rugo, H. S., Linton, K. M., Cervi, P., *et al.* (2016). A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treatment Reviews*, 46, pp. 73-9.

Silva, A. C. *et al.* (2015). Lipid Nanoparticles for the Delivery of Biopharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 4, pp. 291 - 302.

Silva, A. C. (2017). *Biotecnologia Industrial Farmacêutica – Manual de Apoio às Aulas Teóricas 2017/2018*. Porto, Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde.

Tkaczuk, K. H. R. e Jacobs, I. A. (2014). Biosimilars in Oncology: From Development to Clinical Practice. *Semin Oncol*, 41 Suppl 3, pp. S3-S12.

Universidade Anhanguera de São Paulo – Unidade Pirituba. (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://pt.slideshare.net/niraldo/antineoplsicos-41761202>>. [Consultado em 22/11/2016].

Verma, A. S., Agrahari, S., Rastogi, S. *et al.* (2011). Biotechnology in the Realm of History. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3, pp. 321-323. [Em linha].

Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3178936/>>. [Consultado em 03/10/2017].

Walsh, G. (2007). *Pharmaceutical Biotechnology Concepts and Applications*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd.

Weise, M., Bielsky, M. C., De Smet, K., *et al.* (2012). Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*, 120, pp. 5111-7.

Zelenetz, A. D. (2016). Biosimilars in Oncology. *Oncology & Hematology Review (US)*, 12, pp. 22-28.