

Francisco Pedroso Soares Viegas de Carvalho

---

**Medicamentos Biológicos e Biossimilares pela perspetiva da Indústria  
Farmacêutica e do Doente**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

---

Porto, 2019



Francisco Pedroso Soares Viegas de Carvalho

---

**Medicamentos Biológicos e Biossimilares pela perspetiva da Indústria  
Farmacêutica e do Doente**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

---

Porto, 2019

**Medicamentos Biológicos e Biossimilares pela perspetiva da Indústria  
Farmacêutica e do Doente**

Monografia apresentada à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos  
requisitos para a obtenção do grau de  
mestre em Ciências Farmacêuticas.

## **Sumário**

Os primeiros medicamentos biológicos produzidos foram aprovados na década de 80, o que levou à queda de patentes de muitos destes medicamentos, havendo a necessidade de se desenvolver uma nova classe de medicamentos, os biossimilares. O desenvolvimento desta nova classe é feito de maneira a obter medicamentos com as mesmas indicações terapêuticas que os medicamentos biológicos, com a mesma qualidade, segurança e eficácia.

A entrada destes medicamentos no mercado conduziu a uma inconsistente base regulamentar a nível global. Esta inconsistência regulamentar deve-se a problemas ao nível da nomenclatura, extrapolação de dados, terminologia. Contudo, as empresas farmacêuticas tentam dar solução a estes problemas com o objetivo de conquistar a confiança dos utentes e dos financiadores.

Através desta confiança de ambos, haverá benefícios para ambas as partes, para os financiadores, pois reduzem os gastos na saúde, para a indústria, pois irão aumentar os lucros e para os doentes, pois conseguirão obter este tipo de tratamento.

**Palavras-chave:** Medicamentos biológicos; biossimilares; segurança; eficácia; nomenclatura; terminologia.

**Abstract**

The first biological drugs produced by recombinant DNA techniques were approved in the 1980s, which led to the patenting of many of these drugs, and a new class of drugs, the biosimilars, has to be developed. The development of this new class is done in order to obtain medicines with the same therapeutic indications as biological medicines, with the same quality, safety and efficacy.

The entry of these medicines into the market has led to an inconsistent regulatory base at the global level. This regulatory inconsistency is due to problems at the level of nomenclature, extrapolation of data, terminology. However, pharmaceutical companies try to solve these problems in order to gain the confidence of users and funders.

Through this trust of both, there will be benefits for both parties, for the financiers, because they reduce the health expenses, for the industry, because they will increase the profits and for the patients, because they will be able to obtain this type of treatment.

**Keywords:** Biological drugs; Biosimilars; safety; efficacy; nomenclature; terminology.

## **Metodologia**

Este trabalho tem como objetivo diferenciar medicamentos biológicos de medicamentos biossimilares assim como a entrada destes no mercado seguindo toda uma regulamentação. A elaboração desta dissertação teve por base resultados de uma pesquisa bibliográfica abrangendo o período entre 2003 e 2018, utilizando as seguintes palavras-chave: Medicamentos biológicos; biossimilares; segurança; eficácia; nomenclatura; terminologia. Recorreu-se a diversas bases de dados científicas como a PubMed, Infarmed, AMGEN, EuropaBio, Apifarma e em motores de busca como o Google Académico.

### **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha família por todo o apoio incondicional e por todo o esforço que fez para que eu concluísse este curso.

Aos meus amigos Carmo Lencastre, André Pinto, Margarida Gonçalves, Miguel Peixinho, Renato Rodrigues, João Bezerra pela paciência que tiveram comigo, pela disponibilidade para me ajudarem a conseguir realizar esta dissertação e ao longo do curso.

Ao Professor Doutor Pedro Miguel Barata da Silva Coelho, meu orientador na realização desta dissertação, pela ajuda e disponibilidade que me proporcionou.

**Índice**

<b>Sumário .....</b>	<b>ii</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>i</b>
<b>Metodologia.....</b>	<b>ii</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>iii</b>
<b>Índice de figuras .....</b>	<b>xii</b>
<b>Índice de tabelas .....</b>	<b>xvii</b>
<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>xviii</b>
<b>I. Introdução .....</b>	<b>19</b>
<b>II. Biotecnologia .....</b>	<b>20</b>
<b>II.1. Impacto da biotecnologia na saúde.....</b>	<b>21</b>
<b>III. Definição de Medicamentos Biológicos.....</b>	<b>23</b>
<b>III.1. Processo de fabrico.....</b>	<b>26</b>
<b>IV. Definição de Medicamentos Biossimilares .....</b>	<b>28</b>
<b>IV.1. Produção .....</b>	<b>29</b>
<b>V. Medicamento Biossimilar vs Medicamento Genérico .....</b>	<b>30</b>
<b>VI. História dos Medicamentos Biológicos e Biossimilares.....</b>	<b>32</b>
<b>VII. Regulamentação.....</b>	<b>33</b>
<b>VII.1. União Europeia.....</b>	<b>33</b>
<b>VII.2. Nível Mundial .....</b>	<b>34</b>
<b>VIII. Regulamentação.....</b>	<b>35</b>
<b>IX. Extrapolação .....</b>	<b>37</b>

<b>X.</b>	<b>Farmacovigilância .....</b>	<b>39</b>
<b>XI.</b>	<b>Perspetiva Económica Europeia e Nacional.....</b>	<b>40</b>
<b>XII.</b>	<b>Barreiras à entrada dos Biossimilares no mercado e Desafios da Indústria Farmacêuticas .....</b>	<b>43</b>
<b>XIII.</b>	<b>Perspetiva do Doente .....</b>	<b>46</b>
<b>XIV.</b>	<b>Conclusões .....</b>	<b>49</b>
<b>XV.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>51</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> Processo de fabrico dos medicamentos biológicos (Adaptado de AMGEN Inc.).....	<b>Erro! Marcador não definido.</b>
<b>Figura 2:</b> Ensaios clínicos no processo de fabrico do medicamento (Adaptado de CESIF).....	22
<b>Figura 3:</b> Comparação dos requisitos de dados para aprovação de um biossimilar em relação ao medicamento de referência (Adaptado de European Medicine Agency). <b>Erro! Marcador não definido.</b>	
<b>Figura 4:</b> O desenvolvimento biossimilar é comparativo e progride de maneira gradual (Adaptado Agency, 2017).....	<b>Erro! Marcador não definido.</b>
<b>Figura 5:</b> Valor e previsão do mercado global de medicamentos biológicos (Adaptado de Variant Market Research).....	40
<b>Figura 6:</b> Mercado Global de Medicamentos Biológicos dividido por região (Adaptado de Research, 2017). .....	<b>Erro! Marcador não definido.</b>
<b>Figura 7:</b> Barreiras à adoção de um biossimilar (Adaptado de Oskouei, 2017).....	<b>Erro! Marcador não definido.</b>

**Índice de tabelas**

**Tabela 1:** Comparação do desenvolvimento e das características entre genéricos e biossimilares. .... 30

**Tabela 2:** Biossimilares aprovados pela EMA (Adaptado de European Medicine Agency and Gabi Journal). .... 33

**Lista de abreviaturas**

**ADME**- Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção

**ADN** - Ácido desoxirribonucleico

**CAGR** - Taxa de Crescimento Média Anual

**CQAs** - Atributos críticos de qualidade

**DMARDs** - Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença

**EAs** - Efeitos Adversos

**EMA** - Agência Europeia do Medicamento

**FDA** - Food and Drug Administration

**FI** - Folheto Informativo

**ICH** - Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**RCM** - Resumo das Características do Medicamento

**UE** - União Europeia

## **I. Introdução**

Em meados do século XIX notou-se uma evolução tecnológica e, por consequente, o nascimento da Biotecnologia, isto é, foi conhecida a base da informação genética. A combinação desta informação genética é fundamental na produção dos medicamentos biológicos. Através da biotecnologia houve avanços a nível farmacêutico, entre eles o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento da doença. A indústria farmacêutica sofreu uma revolução dando origem aos medicamentos biológicos, produzidos com o recurso a técnicas biotecnológicas usando organismos vivos. Cerca de 350 milhões de doentes têm beneficiado com a produção destes medicamentos através da biotecnologia, uma vez que estes medicamentos ajudam a tratar ou prevenir numerosas doenças raras e graves, como cancro, esclerose múltipla, diabetes e artrite reumatóide (Infarmed, 2013).

Ao longo do tempo, as patentes dos primeiros medicamentos biológicos introduzidos no mercado caíram, originando uma nova classe, medicamentos biossimilares. Esta introdução contínua de medicamentos biossimilares no mercado poderá vir a permitir uma redução de custos para os sistemas de saúde, que se irá traduzir na possibilidade de acesso à terapia biológica para um número superior de pessoas, tendo impacto importante na saúde pública (Rugo *et al.*, 2016). Com o aparecimento desta nova classe de medicamentos no mercado, é fundamental que haja uma regulamentação em que a eficácia das terapêuticas e a segurança dos doentes seja conservada (EuropaBio, 2014).

## II. Biotecnologia

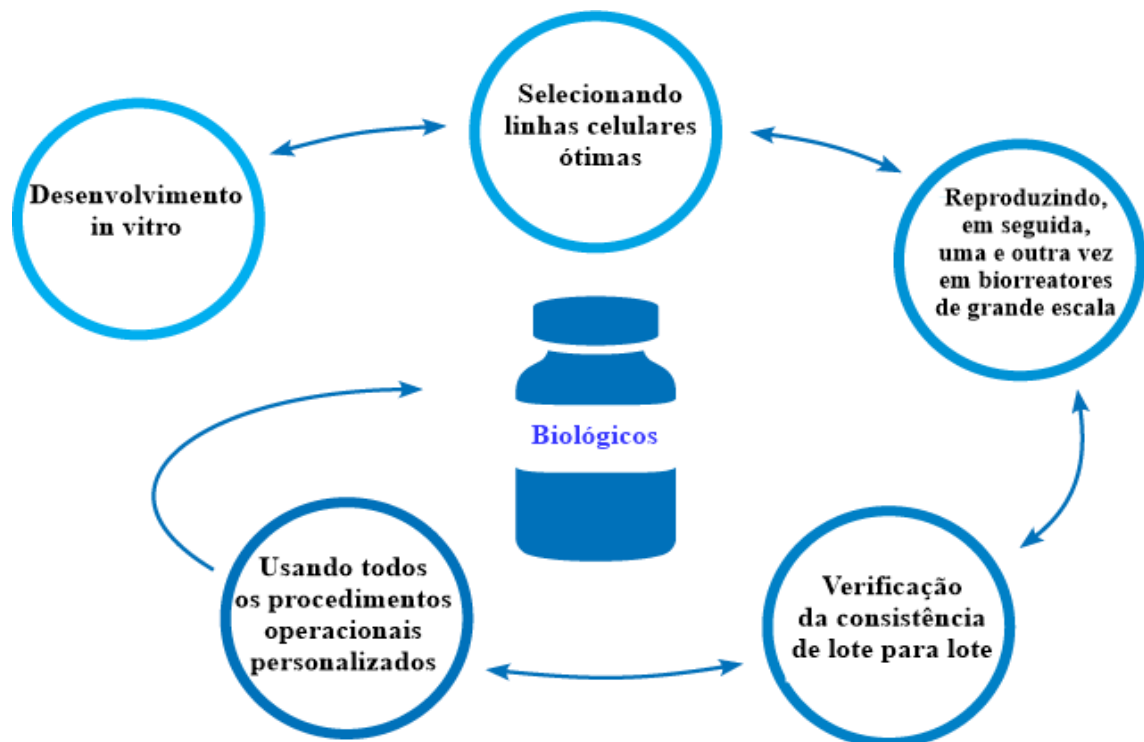
O termo ‘biotecnologia’ provém de três palavras gregas: bios (βίος) - vida; technos (τεχνηος) – tecnologia; logos (λόγος) – pensamento (KAFARSKI, 2012). O engenheiro húngaro Karl Ereky, em 1919, utiliza a biotecnologia pela primeira vez com o intuito de unir a biologia com a tecnologia, isto é, transformar matérias-primas em produtos uteis (AMGEN).

Segundo a Convenção das Nações Unidas sobre Diversidade Biológica, a biotecnologia é definida como “qualquer aplicação tecnológica que utiliza sistemas biológicos, organismos vivos ou seus derivados, para fazer ou modificar produtos ou processos para uso específico”.

A biotecnologia é classificada através de um método colorimétrico em:

- Verde, dedicado ao desenvolvimento da tecnologia na agricultura;
- Branco, dedicado à biotecnologia industrial;
- Azul, dedicado ao desenvolvimento da tecnologia aquática e marinha;
- Vermelho, dedicado à medicina e saúde humana.

A biotecnologia moderna é frequentemente associada à possibilidade de alterar o material genético de um ser vivo. O Ácido Desoxirribonucleico (ADN) é o material hereditário ou genético contido em cada célula - a descoberta desta biomolécula, da sua estrutura e função deu a possibilidade aos cientistas de o modificarem. Com esta capacidade, os cientistas podem controlar a produção de uma ou mais proteínas num ser vivo, alterando as características do mesmo.



**Figura 1:** Processo de fabrico dos medicamentos biológicos (Adaptado de AMGEN Inc.)

### II.1. Impacto da biotecnologia na saúde

Os ensaios clínicos são realizados em várias fases. Cada fase tem uma finalidade diferente e ajuda os investigadores a responderem a diferentes questões. Se uma fase tiver êxito, o candidato a medicamento avança para a fase seguinte. Se não tiver êxito, os ensaios clínicos são interrompidos, o medicamento é suspenso e a empresa patrocinadora regressa à fase inicial para procurar outro candidato a medicamento.

**Fase 1** - O objetivo consiste em avaliar a segurança, a tolerabilidade e o intervalo de dosagem seguro do medicamento. O grupo de teste é frequentemente pequeno, variando entre 20 a 50 participantes e, geralmente, estes são voluntários saudáveis.

**Fase 2** - O objetivo dos ensaios de fase 2 é determinar a eficácia e segurança do novo medicamento investigacional num grupo maior de voluntários, agora doentes, constituído normalmente por 100 a 300 pessoas.

**Fase 3** - Os ensaios de fase 3 têm como objetivo confirmar a eficácia do novo medicamento investigacional e compará-lo com os placebos ou terapêuticas já disponíveis no mercado. Para este fim são testados centenas ou milhares de voluntários doentes. Assim que a fase 3 é concluída com êxito, a empresa patrocinadora apresenta um pedido de autorização de introdução no mercado. Se a autoridade reguladora responsável [a Food and Drug Administration (FDA) nos EUA ou a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) na Europa] aprovar o medicamento, a empresa patrocinadora poderá comercializar e vender o produto no país ou países regulados por essa autoridade.

**Fase 4** - Os ensaios clínicos de fase 4 ocorrem após a entrada no mercado de um medicamento aprovado. Um dos objetivos é monitorizar a eficácia e segurança do medicamento, quando utilizado num cenário médico normal numa população de doentes que pode chegar à casa dos milhões.



**Figura 2:** Ensaios clínicos no processo de fabrico do medicamento (Adaptado de CESIF).

### III. Definição de Medicamentos Biológicos

A administração de um fármaco num organismo, a partir de uma forma farmacêutica, submete as suas moléculas a uma série de processos que se podem resumir em libertação e à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) até à obtenção do efeito farmacoterapêutico (Berrozpe *et al.*, 1997). Hoje em dia considera-se que a ação de um fármaco no organismo se divide em três fases: a fase biofarmacêutica, a fase farmacocinética e a fase farmacodinâmica (Silva, 2010, LeBlanc, 2000).

A farmacodinâmica estuda a relação entre a concentração do fármaco no seu local de ação e a respetiva resposta farmacológica, incluindo os efeitos fisiológicos e bioquímicos que influenciam a interação com o fármaco (Shargel *et al.*, 2004). Esta área da farmacologia aborda as ações farmacológicas dos mecanismos pelos quais os fármacos atuam, e determinam a magnitude do efeito numa concentração específica (Katzung *et al.*, 2013).

A farmacocinética pode definir-se como o estudo, em função do tempo, do processo de ADME das quantidades ou concentrações do fármaco e/ou dos seus metabolitos, *in vivo*, em diferentes fluidos fisiológicos, órgãos, tecidos ou excreções do organismo, tendo em conta a dose administrada que se traduzem depois no efeito farmacoterapêutico. Também tem em conta os fatores que os modificam, recorrendo a modelos matemáticos que, ao descreverem o trajeto do fármaco no organismo, permitem fazer previsões sobre a quantidade de fármaco disponível e as suas concentrações em função do tempo nos diferentes tecidos organismo para exercer ação fisiológica. A relação entre a farmacocinética e a farmacodinâmica é óbvia, uma vez que todos os processos farmacocinéticos influenciam a intensidade e a duração da resposta farmacológica, podendo atuar como um fator limitante da mesma (Rang *et al.*, 2007, Berrozpe *et al.*, 1997).

Os seres vivos consistem em sistemas complexos, não sendo simples o estabelecimento de relações quantitativas entre a dose de fármaco, a via de administração utilizada e a quantidade ou concentração de fármaco nas distintas zonas anatómicas ao longo do tempo de duração do tratamento. A metodologia mais rigorosa de que se dispõe hoje em dia para responder às problemáticas da farmacocinética assenta na utilização dos

chamados modelos farmacocinéticos para descrever as variações, ao longo do tempo, dos processos de administração e ADME dos fármacos, com vista a alcançar uma adequada descrição da sua evolução temporal. A variável básica desses estudos é a concentração do fármaco e dos seus metabolitos nos diferentes fluidos, tecidos e excreções. As referidas quantidades ou concentrações servem de dados para a construção de modelos que, por sua vez, permitem uma interpretação profícua dos mesmos. Para tal, estes são reduzidos a um número significativo de parâmetros figurativos que são analisados usando uma representação matemática que reproduz uma parte ou a totalidade de um organismo. Por isso, com o objetivo de alcançar uma adequada descrição da evolução temporal dos níveis do fármaco, recorre-se então a modelos farmacocinéticos, os quais expressam matematicamente as velocidades dos processos de absorção, distribuição e eliminação que, finalmente, conduzem a equações que permitem compreender, interpretar e predizer as quantidades ou concentrações do fármaco no organismo em função do tempo. Estas equações são formuladas, fundamentalmente, a partir do princípio de conservação da massa, usando modelos compartimentais e modelos fisiológicos que permitem, mediante a simulação numérica, determinar os teores do fármaco e dos seus metabolitos em diferentes locais do organismo. Estes modelos são, como é óbvio, uma simplificação dos processos complexos que ocorrem no organismo. Todavia, tornaram-se indispensáveis na farmacocinética uma vez que fornecem, ainda assim, a descrição mais realista que se consegue ter da ADME do fármaco (Berrozpe et al., 1997). Um medicamento biológico é um composto cuja substância ativa é uma substância biológica. Esta substância biológica é extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica, cuja caracterização e definição de qualidade requer a realização de ensaios físicos, químicos e biológicos (Europeu, 2003).

Os medicamentos biológicos são constituídos por proteínas, como hormonas (crescimento, insulinas) mas também por produtos derivados do sangue, medicamentos imunológicos, como soros e as vacinas. Os medicamentos biológicos interagem com o organismo para produzir um efeito terapêutico, podendo o seu mecanismo variar em função do medicamento e das indicações terapêuticas, ou seja, podem ser produzidos apenas para se ligarem ao alvo pretendido (Infarmed, 2013).

A obtenção de medicamentos por síntese química apresenta normalmente um maior grau de pureza e o seu controlo de qualidade é feito com uma maior facilidade através da tecnologia analítica atual quando comparado com os medicamentos biológicos, uma vez que a atividade dos agentes biológicos pode ser prejudicada pelas condições ambientais e pelo sistema da célula onde é produzido.

Os medicamentos por síntese química revelam um processo de produção relativamente bem concebido e determinado, havendo uma produção uniforme em grandes quantidades. Por outro lado, o processo de produção das moléculas biológicas é mais complexo, sendo produzidas em pequenas quantidades. Devido a esta complexidade, o grau de pureza desta molécula e a equivalência entre os diferentes lotes apresentam grandes dificuldades.

Há uma ampla gama de medicamentos biológicos, tais como:

- Hormonas, para deficiências hormonais, como, por exemplo, a insulina para diabetes e a hormona do crescimento para distúrbios do hormônio do crescimento;
- Anticorpos monoclonais, para o tratamento de doenças autoimunes e cancro;
- Hemoderivados para, por exemplo, o tratamento da hemofilia;
- Imunomoduladores, por exemplo, interferon beta para esclerose múltipla;
- Enzimas, por exemplo, para a remoção de coágulos sanguíneos;
- Vacinas para a prevenção de várias doenças (IAPO, 2013).

### **III.1. Processo de fabrico**

A produção da maior parte dos medicamentos biológicos é feita através de células hospedeiras geneticamente modificadas que podem ser provenientes de bactérias, leveduras, plantas ou animais. Cada fabricante de medicamentos biológicos tem o seu próprio banco de células hospedeiras produzindo uma linhagem celular única, e cada um desses fabricantes desenvolve o seu próprio processo de fabricação.

1. Primeiro, o código genético (a sequência de ADN) da proteína escolhida (por exemplo, um hormônio, anticorpo, hemoderivado) é identificado e, então, é criada uma sequência funcional de ADN;
2. O código genético é inserido em várias linhagens de células hospedeiras (por exemplo, bactérias ou leveduras), de forma que as células hospedeiras produzam essa proteína;
3. Seleciona-se a linhagem de células hospedeiras que produz a proteína de maneira mais efetiva;
4. Essa linhagem de células é então cultivada em máquinas denominadas biorreatores, sendo que este processo é denominado de fermentação;
5. A proteína é separada fora do biorreator (por exemplo, por filtração);
6. Essa proteína é purificada, estabilizada e processada em um medicamento (por exemplo, injeções de insulina) (IAPO, 2013).

A complexidade do processo de fabrico dos medicamentos biológicos requer que a sua produção seja controlada de modo a obter resultados consistentes e conseqüentemente garantir segurança e eficácia do medicamento.

Os medicamentos biológicos são produzidos a partir de linhas celulares geneticamente modificadas.

O fabrico de medicamentos biológicos é um processo complexo, o qual requer um elevado nível de competência técnica, com a realização de cerca de 250 ensaios em

processo, em comparação com os cerca de 50 ensaios necessários para a produção de um medicamento de pequena molécula (Infarmed, 2013).

Durante o processo de produção vários fatores podem originar variações nos medicamentos biológicos, alterando o seu perfil de segurança e a eficácia, incluindo:

- 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 (Apifarma, 2013).

#### **IV. Definição de Medicamentos Biossimilares**

Um medicamento é designado biossimilar quando demonstra a sua aparência farmacocinética e farmacodinâmica com um medicamento biológico, designado por medicamento de referência (Infarmed, 2016a).

A comercialização do medicamento biossimilar pode ser realizada após expiração da patente do medicamento de referência (Morrow and Felcone, 2004).

Um medicamento biossimilar apresenta um princípio ativo semelhante à do respetivo medicamento biológico de referência.

Um medicamento é aprovado como biossimilar quando demonstra certeza de integridade e consistência no processo de fabrico, quando é produzido segundo as boas práticas de fabrico, tendo de estar em conformidade com a regulamentação aplicável, usando ensaios pertinentes e uniformizados. Uma das principais preocupações relativamente à aprovação dos medicamentos biossimilares são a modificação pós-tradução e a imunogenicidade.

Verifica-se um aumento da concorrência com a disponibilização de medicamentos biossimilares, com capacidade para melhorar o acesso dos doentes aos medicamentos biológicos e colaborar para a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde da União Europeia (UE). Esta disponibilização para além de apresentar um benefício económico para os sistemas de saúde da UE, favorece a abordagem a novas opções de tratamento devido a um avanço significativo na ciência médica (Sekhon and Saluja, 2011).

A biossimilaridade consiste na capacidade de um medicamento demonstrar similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia, relativamente ao medicamento biológico de referência, podendo apresentar divergência devido aos métodos de produção e à sua natureza complexa.

#### **IV.1. Produção**

Na produção de biossimilares também se verifica uma complexidade já existente na produção de medicamentos biológicos. Os biossimilares são aprovados após demonstrarem similaridade a nível de segurança, eficácia e qualidade com os medicamentos biológicos de referência (AMGEN, 2018).

A sua avaliação consiste na comparação com o medicamento de referência, verificando-se que as diferenças entre eles não são consideráveis (Commission, 2013).

Os dados do medicamento biossimilar são comparados com os do medicamento de referência durante toda a sua produção, ou seja, é fundamental entender o medicamento de referência e produzir e seleccionar o biossimilar (McCamish and Woollett, 2011).

No processo de desenvolvimento de um biossimilar, os cientistas orientam uma análise profunda do produto referência e identificam os atributos críticos de qualidade (CQAs). Estes atributos definem a segurança e a eficácia do ingrediente ativo, ou seja, é feita uma comparação entre os medicamentos de referência e o biossimilar através dos intervalos medidos para os CQAs. De seguida, há a seleção de uma linha de células que irá exprimir uma proteína que corresponda aos CQAs o mais aproximadamente possível.

O desenvolvimento do processo de fabrico é iniciado após a identificação e seleção da linha de células, usando tecnologias de cultura de células e purificação para obter um produto final o mais seguro e robusto possível. Após todos estes requisitos, procede-se então ao fabrico do produto, fabrico este que requer uma equipa de cientistas e técnicos especializados e usando tecnologias bastante sofisticadas (Biogen, 2017).

## V. Medicamento Biossimilar vs Medicamento Genérico

Um medicamento com uma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas iguais, com a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados, é denominado medicamento genérico (Infarmed, 2006). No entanto, o nome do medicamento, a sua aparência (cor ou forma) e a sua embalagem podem ser diferentes do medicamento de referência.

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.

A substância ativa de um medicamento é o que lhe confere o seu efeito terapêutico. Um fabricante de genéricos pode optar por utilizar uma forma diferente da substância ativa, por exemplo, o fabricante pode decidir utilizar um sal de «cloridrato» da substância ativa, porque esta forma é mais estável. No entanto, isso só pode ser feito desde que não afete a atividade do medicamento (Agency, 2012).

**Tabela 1:** Comparação do desenvolvimento e das características entre genéricos e biossimilares.

Medicamento Genérico	Medicamento Biossimilar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Produzido geralmente por síntese química.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Obtido a partir de uma fonte biológica.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Em geral, é possível obter exatamente a mesma molécula.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Possibilidade de reproduzir a molécula com um elevado grau de similaridade, devido aos métodos de fabrico de medicamentos biológicos únicos e à variabilidade biológica natural.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Principalmente moléculas mais pequenas, mais fáceis de caracterizar.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Regra geral, moléculas maiores e estruturalmente mais complexas que necessitam de várias tecnologias para a sua caracterização.</li></ul>

Medicamentos Biológicos e Biossimilares pela perspectiva da Indústria Farmacêutica e do Doente

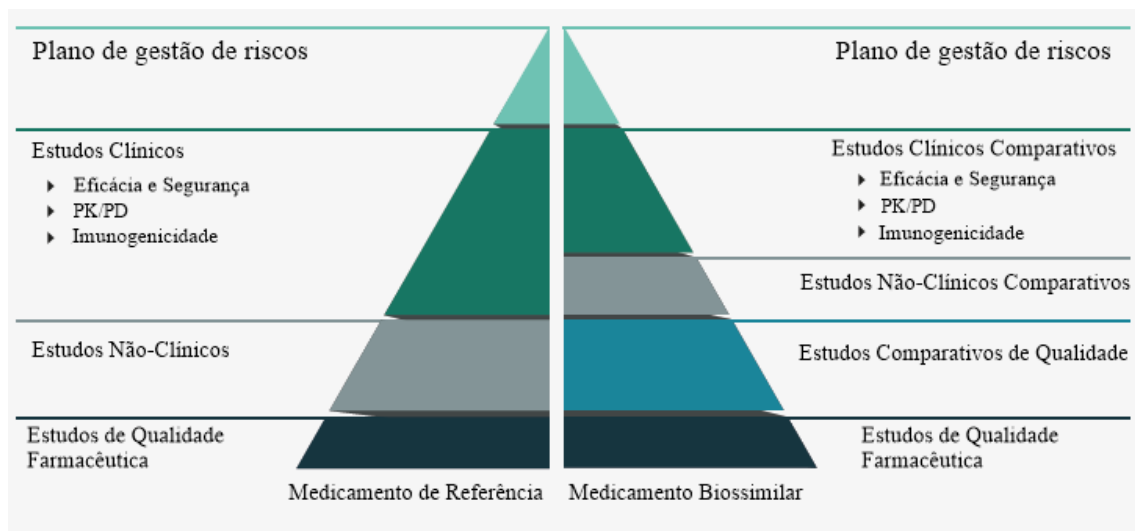
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitos em matéria de dados completos sobre a qualidade farmacêutica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitos em matéria de dados completos sobre a qualidade farmacêutica, a par de estudos de qualidade suplementares que comparam a estrutura e a atividade biológica do biossimilar com o medicamento de referência.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenvolvimento com base na demonstração da bioequivalência (ou seja, o genérico e o medicamento de referência libertam a substância ativa no organismo ao mesmo ritmo e na mesma medida, em condições similares).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenvolvimento com base na demonstração da biossimilaridade mediante o recurso a estudos da comparabilidade (comparação direta exaustiva do biossimilar com o medicamento de referência, a fim de demonstrar a alta similaridade em termos de estrutura química, função biológica, eficácia, segurança e imunogenicidade).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os requisitos em matéria de dados clínicos consistem principalmente em estudos da bioequivalência farmacocinética.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Além dos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos comparativos, podem ser exigidos dados sobre a segurança e a eficácia, nomeadamente de medicamentos biológicos mais complexos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas as indicações aprovadas do medicamento de referência podem ser concedidas com base na bioequivalência demonstrada, sem haver a necessidade de outros dados clínicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A eficácia e a segurança têm de ser fundamentadas em todas as indicações. Geralmente, não é, no entanto, necessário efetuar ensaios clínicos de confirmação com o biossimilar em toda e qualquer indicação que tenha sido aprovada para o medicamento de referência. Após a demonstração da biossimilaridade, é possível efetuar a extrapolação dos dados a outras indicações caso as provas científicas disponíveis contemplem todos os aspetos específicos das referidas indicações.</li> </ul>

Quando a bioequivalência for comprovada, estes medicamentos ficam dispensados de apresentar ensaios pré-clínicos e clínicos (Infarmed, 2016b). O tempo de desenvolvimento dos genéricos ronda os 2-3 anos com custos na ordem dos 2 a 5 milhões de dólares, sendo o seu preço de venda ao público 75% inferior do que o medicamento de referência. Em comparação, os medicamentos biossimilares têm de demonstrar similaridade nos aspetos de qualidade, não-clínica e clínica com o medicamento biológico de referência.

## VI. História dos Medicamentos Biológicos e Biossimilares

Os primeiros medicamentos biológicos produzidos por técnicas de ADN recombinante foram aprovados na década de 80, ou seja, as patentes e outros direitos de proteção de dados caducaram. Devido a esta expiração das patentes e da proteção de dados, tem havido o desenvolvimento de vários medicamentos biológicos e biossimilares, definidos pela EMA (Infarmed, 2013).

Desde 2005, foi acordado pela UE uma estrutura regulatória baseada na ciência para garantir biossimilares de alta qualidade que é monitorizada e atualizada de forma contínua.



**Figura 3:** Comparação dos requisitos de dados para aprovação de um biossimilar em relação ao medicamento de referência (Adaptado de European Medicine Agency).

Este método requer que os produtores demonstrem semelhança com o medicamento de referência em termos de segurança, eficácia e qualidade. A nível económico há uma concorrência enorme, uma vez que o desenvolvimento dos biossimilares são menos caros que os medicamentos de referência, podendo libertar fundos para apoiar a inovação e pesquisas futuras.

Em 2006, aprovado na Europa pela EMA, surge o primeiro medicamento biossimilar (Omnitrope) (Schiestl *et al.*, 2017).

## VII. Regulamentação

### VII.1. União Europeia

Na UE, a EMA foi a primeira entidade competente que introduziu o quadro para aprovação de biossimilares em 2004 (Kumar and Sigala, 2016).

A UE é a precursora do mercado de biossimilares, pelo número de medicamentos aprovados, pelo abrangente mercado, pela publicação das diretrizes (Malhotra *et al.*, 2015).

Estas diretrizes científicas foram emitidas pela EMA para ajudar na aprovação dos biossimilares, estando em conformidade com os regulamentos requeridos.

O sistema regulador da UE tem quatro procedimentos de autorização de introdução no mercado: centralizado, descentralizado, reconhecimento mútuo e procedimentos nacionais (Kurki and Ekman, 2015).

Tanto os medicamentos produzidos por biotecnologia como aqueles para indicações específicas (cancro; doenças autoimunes) devem ser aprovados pela EMA na UE, através do procedimento centralizado.

**Tabela 2:** Biossimilares aprovados pela EMA (Adaptado de European Medicine Agency and Gabi Journal).

Nome do Medicamento	DCI	Indicação Terapêutica	Titular da AIM	Data de Autorização
Abseamed	Epoetina Alfa	Anemia, Cancro, Insuficiência Renal Crónica (ICR)	Medice Arzneimittel Putter 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, 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 Medula Óssea, Neutropenia	Hexal AG	06/02/2009
Biograstim			Apotex Europe BV	18/10/2013
Nivestim			Hospira UK Ltd	08/06/2010

## Medicamentos Biológicos e Biossimilares pela perspectiva da Indústria Farmacêutica e do Doente

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, Epondilite 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

### VII.2. Nível Mundial

A aprovação de um biossimilar pelas entidades reguladoras é feita com base em três componentes principais: grau de semelhança clínica e não clínica em relação ao produto de referência, a imunogenicidade e segurança e a qualidade do processo de fabrico.

Nos EUA, com a introdução da nova lei de competições e inovação de preços biológicos, aprovada em 2010, a FDA aprova os biossimilares e decide sobre a comparabilidade com o produto de referência, sendo que nos EUA não há processo legislativo abreviado para a aprovação de biossimilares, ao contrário da situação na Europa.

Em países como Austrália, Canadá e Japão são usados requisitos semelhantes aos da EMA para um caminho de aprovação abreviado.

A agência reguladora do Canadá (Health Canada) tenciona enviar orientações para as classes específicas de medicamentos, semelhante à abordagem europeia.

O ministério da saúde japonês, também divulgou recentemente diretrizes para a aprovação de biossimilares que estão de acordo com os critérios da EMA (Dranitsaris *et al.*, 2011).

### VIII. Regulamentação

Para o desenvolvimento de um medicamento biossimilar é fundamental haver uma comparação entre o medicamento biológico de referência e o medicamento biossimilar.

No processo de fabrico de um medicamento biológico e no desenvolvimento do respetivo medicamento biossimilar os princípios científicos implícitos ao exercício de comparabilidade quando se executam alterações são os mesmos (Infarmed, 2013).

O responsável pelo processo de fabricação terá um amplo conhecimento sobre o produto, como controlos estabelecidos, parâmetros de aceitação e uma vasta base de dados analíticos, facilitando a certificação de que os produtos são similares tendo em consideração a segurança e eficácia (Roche, 2017).

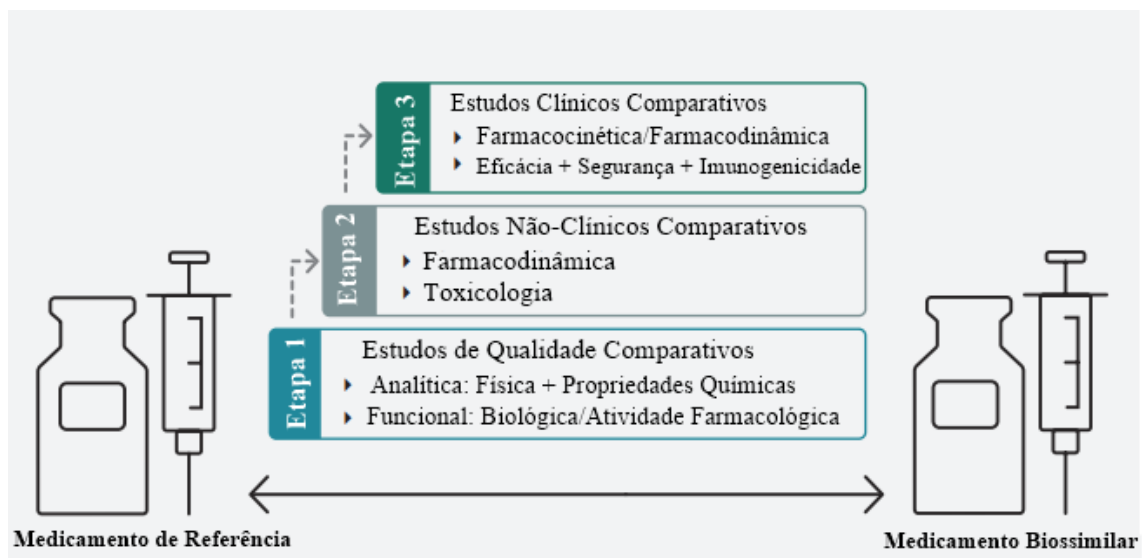
A imunogenicidade é um parâmetro que também deve ser avaliado comparando o biossimilar com o medicamento de referência. Os níveis de imunogenicidade e o tipo dependem da classe e da experiência adquirida do medicamento de referência. Um aumento significativo da imunogenicidade do biossimilar em comparação com o medicamento de referência pode ser um problema no que diz respeito à análise de risco-benefício e também na sua própria aprovação (Blandizzi *et al.*, 2017).

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

- **Etapa 1:** Estudos comparativos de qualidade - É feita uma comparação entre a estrutura das proteínas e a função biológica, através de estudos *in vitro*, usando técnicas sensíveis capaz de detetar pequenas diferenças com relevância entre o biossimilar e o medicamento de referência. Os ensaios *in vitro* tendem a ser mais específicos e sensíveis para detetar diferenças entre os biossimilares e os medicamentos de referência do que estudos em animais, podendo serem estes ensaios considerados primordiais para o exercício de comparabilidade biossimilar não clínica;
- **Etapa 2:** Estudos não clínicos comparativos - Esta etapa consiste na realização de estudos farmacodinâmicos *in vitro*, em que examinam a ligação e ativação/inibição de alvos fisiológicos e efeitos fisiológicos nas células. Apenas

é feito estudo farmacodinâmico in vivo se não existir um modelo in vitro de acordo com os parâmetros requeridos. Este estudo só é necessário em alguns casos, isto é, quando o tipo de célula usado na produção do biossimilar é novo ou quando há inclusão de novos excipientes na formulação;

- **Etapa 3:** Estudos clínicos comparativos - O estudo em seres humanos não é feito com o objetivo de demonstrar segurança e eficácia nos pacientes, visto que já foi determinado para o medicamento de referência. Há uma adaptação nos ensaios clínicos para confirmar a biossimilaridade e resolver questões que podem permanecer analisando dados analíticos ou estudos anteriores (Agency, 2017).



**Figura 4:** O desenvolvimento biossimilar é comparativo e progride de maneira gradual (Adaptado Agency, 2017).

## **IX. Extrapolação**

A extrapolação é a autorização para o biossimilar assimilar as indicações clínicas do medicamento de referência, sem a necessidade de realizar ensaios clínicos para essas indicações, este é um elemento importante do conceito de biossimilaridade (Gronde *et al.*, 2017).

Na área das ciências da saúde, a extrapolação de dados é um procedimento bastante rotineiro, como por exemplo: extrapolar informações para doentes pediátricos a partir de estudos feitos em adultos, quando não existem dados relacionados com crianças; extrapolação de dados a partir de um pequeno grupo para uma enorme população; extrapolar dados de animais para humanos (Tsuruta *et al.*, 2015).

O uso de biossimilares para indicações obtidas por extrapolação foi desencorajada por várias sociedades médicas profissionais. Entretanto, do ponto de vista científico e regulamentar, a substância ativa do biossimilar é apenas outra versão da substância ativa do medicamento original. A extrapolação das indicações do medicamento de referência é aceitável quando a comparabilidade do biossimilar for demonstrada, mas precisa de ser cientificamente justificada e considerada através da análise de todos os dados analíticos, não clínicos e clínicos (Gronde *et al.*, 2017).

Se a substância ativa do medicamento de referência interagir com vários recetores que possam ter um impacto diferente nas indicações terapêuticas serão necessários dados adicionais, ou a indicação terapêutica estudada não é sensível o suficiente para detetar diferenças em todos os aspetos relevantes de eficácia e segurança. Estes dados adicionais irão incluir, preferencialmente, normas de farmacodinâmica e/ou ensaios funcionais específicos que retratem as ações farmacológicas da molécula (Schiestl *et al.*, 2017).

Segundo a regulamentação aprovada pela EMA, para produtos biológicos de referência, todos os dados resultantes do desenvolvimento clínico estão incluídos no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Para os biossimilares, o desenvolvimento foi concebido para demonstrar a semelhança com o medicamento de referência a um nível de qualidade, complementado por estudos pré-clínicos e com dados clínicos destinados

apenas a reconfirmar a semelhança já demonstrada (e a não estabelecer a segurança e eficácia).

## **X. Farmacovigilância**

De acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas, a farmacovigilância é definida como sendo 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 (EAs) dos medicamentos (Farmacêuticos, 2009)

Após a introdução do medicamento no mercado, a Organização Mundial de Saúde aconselha a realização de relatórios de segurança para a avaliação da tolerância do mesmo. As causas e o número de vezes que ocorrem EAs devem estar presentes nestes relatórios (Rak Tkaczuk and Jacobs, 2014).

Após a aprovação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) também recomenda que o fabricante possua um sistema capaz de detetar, avaliar e impedir que haja o aparecimento de um EA relacionado com o medicamento. Este sistema, denominado farmacovigilância, deve ser capaz de prever os EAs independentemente do país onde o medicamento é comercializado.

O RCM e o Folheto Informativo, em todos os medicamentos, deverão conter um texto estimulando os médicos, farmacêuticos e doentes a informar qualquer suspeita de efeito adverso através dos sistemas nacionais de notificação espontânea e também através de formulários disponíveis na internet.

Um novo tópico foi introduzido pela nova legislação de farmacovigilância da UE que foca-se em divulgar uma lista de medicamentos submetidos a monitorização adicional durante um determinado período de tempo. Estes medicamentos são identificáveis através de um símbolo preto com um respetivo texto no RCM e no FI.

A nova legislação ao ser implementada fez com que houvesse um reforço a nível da farmacovigilância de todos os medicamentos, aumentando a transparência, comunicação e confiança (Infarmed, 2013).

## XI. Perspetiva Económica Europeia e Nacional

### XI.1. Mercado dos medicamentos biológicos

O mercado global de medicamentos biológicos é estimado que chegue a US \$394 bilhões até 2024, sendo que houve um crescimento a uma Taxa de Crescimento Média Anual (CAGR) de 10,3% de 2016 a 2024. Ao contrário de outros medicamentos, os biológicos devem manter-se constantes a nível da qualidade e pureza durante todo o processo, uma vez que são sensíveis a pequenas mudanças, sendo por isso crucial que os medicamentos biológicos sejam fabricados em ambientes altamente controlados para garantir resultados previsíveis.

Os medicamentos biológicos são uma das terapias mais avançadas disponíveis com



**Figura 5:** Valor e previsão do mercado global de medicamentos biológicos (Adaptado de Variant Market Research).

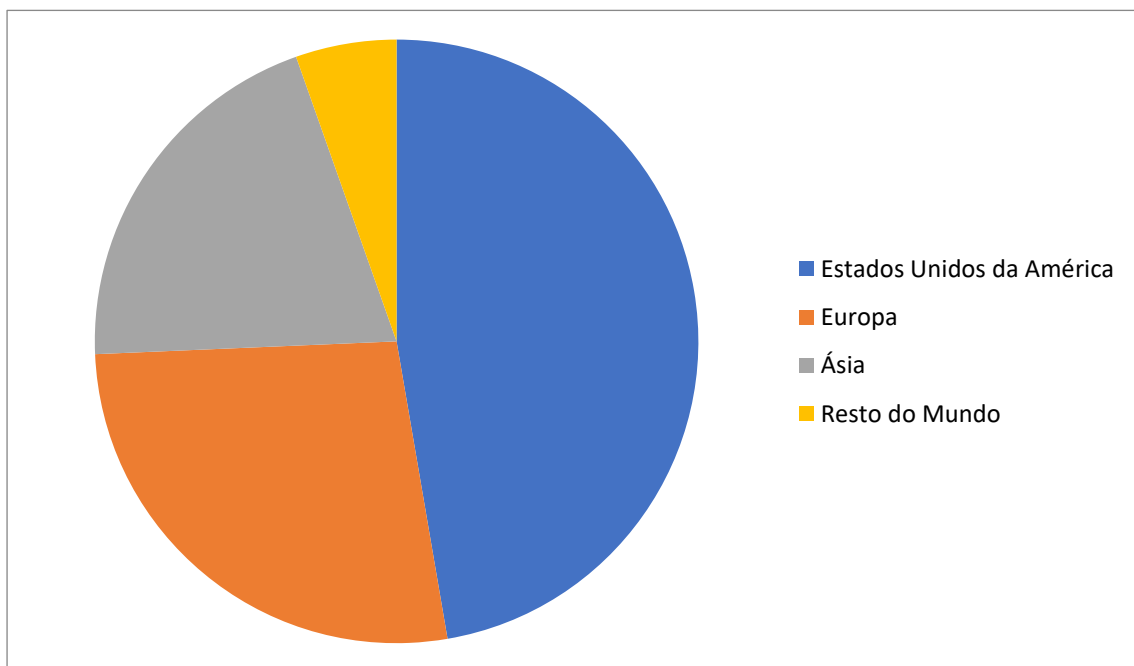
capacidade de tratar o cancro, artrite reumatóide e outras doenças autoimunes, sendo muitas das vezes desenvolvidos para tratar doenças crónicas e graves.

Fatores como o crescimento da população idosa, o aumento da prevalência do estilo de vida e doenças crónicas levam a um aumento de mercado a nível dos medicamentos biológicos. Porém, os elevados custos destes medicamentos e a possibilidade de existência de efeitos adversos podem dificultar este crescimento de mercado, sendo por isso necessário apostar em avanços tecnológicos para rentabilizar o processo de fabrico e redução de custos.

O mercado de medicamentos biológicos é categorizado em tipo de produto e geografia. A nível do tipo de produto, o mercado é fragmentado em proteínas terapêuticas (Lantus, Neulasta, Avone, Novolog, Rebif, Humalog, Aranesp, Epidem); anticorpo monoclonal (Rituxan, Avastin, Herceptin, Lucentis, Humira) e vacina (Prevenar 13, Gardasil, Fluzone, Varivax, Cervarix e outros).

A nível de geografia, o mercado foi dividido na América do Norte (EUA, o Canadá e o México), Europa (Reino Unido, a Alemanha, a França, a Itália e outros), Ásia-Pacífico (China, Japão, Índia, Coreia do Sul e outros) e Resto do Mundo (América do Sul, Oriente Médio e África).

Neste mercado, as principais empresas incluem a Baxter International Inc., a Amgen Inc., a Biogen Inc., a Novartis AG, a Pfizer Inc. e Abbott Laboratories, entre outros (Research, 2017).



**Figura 6:** Mercado Global de Medicamentos Biológicos dividido por região (Adaptado de Research, 2017).

## **XI.2. Mercado dos medicamentos biossimilares**

Estima-se que o mercado de biossimilares chegue a US \$ 46,0 bilhões até 2025, crescendo a um CAGR de 33% entre 2017 e 2025. Os biossimilares são considerados o produto biotecnológico que se provou ser comparável a um produto de referência aprovado na avaliação clínica, não clínica e de qualidade. São usados no tratamento de uma ampla gama de condições, incluindo o cancro e doenças autoimunes. No desenvolvimento destes medicamentos, as diretrizes reguladoras são rigorosas e são aperfeiçoadas constantemente. Os biossimilares oferecem boas opções de tratamento alternativo em pacientes que não podem ser tratados com DMARDs sintéticos.

Fatores como o aumento da incidência de doenças crônicas, artrite, asma, cancro, diabetes e algumas doenças virais impulsionam o crescimento do mercado dos medicamentos biossimilares. A sua relação custo-benefício e a crescente requisição também levaram ao crescimento no mercado, mas por outro lado a complexidade na fabricação é uma restrição do mercado.

O mercado dos biossimilares tem como segmento o produto, tipo de fabrico, doença e geografia. Em relação ao produto é classificado em proteínas não glicosiladas recombinantes (insulina, interferão, hormona de crescimento humano recombinante), proteínas glicosiladas recombinantes (glucagon, calcitonina). No tipo de fabrico é bifurcado em fabricação interna e fabricação por contrato. No segmento da doença é incluído a oncologia, doenças crónicas, deficiência da hormona de crescimento, doenças do sangue, doenças autoimunes.

Tendo em conta a geografia, os biossimilares segmentam-se na América do Norte (EUA, no Canadá e no México), Europa (Reino Unido, Alemanha, França, Itália e Resto da Europa), Ásia-Pacífico (Índia, China, Japão, Coreia do Sul e Resto da Ásia-Pacífico) e Resto do Mundo (América do Sul, Oriente Médio e África).

Neste mercado as principais empresas incluem a Celltrion Inc., a Merck KGaA, a Biogen, a Genentech, Inc., a LG Life Sciences, a Novartis AG, e a Teva Pharmaceutical Industries Ltd., entre outras (Research, 2018).

## **XII. Barreiras à entrada dos Biossimilares no mercado e Desafios da Indústria Farmacêuticas**

Nos países desenvolvidos a esperança média de vida aumentou 30 anos no último século, devendo-se, principalmente, à inovação que tem surgido na área da saúde. Recentemente no mercado tem aparecido um elevado número de novas terapias e com esta inovação houve uma redução de 20% nas últimas décadas, relativamente à mortalidade por cancro.

Os biossimilares apresentam desafios diferentes daqueles apresentados pelos genéricos, principalmente para os fabricantes, relativamente ao desenvolvimento clínico, acesso ao mercado, fabrico, vendas e capacidades de marketing:

- Elevados custos de desenvolvimento: o processo de fabrico de um biossimilar não é simples, mas exige um investimento significativo, capacidade técnica e experiência em ensaios clínicos. Em caso do investimento em equipamento esteja incluído estimou-se um custo médio de US \$100-250 milhões ou US \$100 milhões para o caso de o investimento não estar incluído. Estes valores são superiores aos custos associados ao desenvolvimento de genéricos tradicionais, que normalmente são cerca de US \$1,4 milhões;
- Diferenças regulamentares: o quadro regulamentar dos biossimilares é ainda muito recente na maioria dos mercados, exceto na Europa, comparando com o processo de aprovação para genéricos de pequenas moléculas;
- Fabrico: os biossimilares no seu desenvolvimento requerem tecnologias e processos requintados, aumentando o risco de investimento;
- Mentalidade de marca: adquirir a confiança das partes interessadas requereria muitos recursos de uma empresa farmacêutica, envolvendo mudanças nos modelos comerciais. Iniciativas para aliviar as preocupações da segurança entre médicos e pacientes são especificamente importantes, apoiadas por equipas de venda com conhecimento técnico e médico mais detalhado, isto é, haverá um investimento em vendas e marketing, usando modelos comerciais e também em preços e acesso a mercados, uma vez que a vigilância pós-comercialização já é obrigatória na Europa.

Uma entrada no mercado com sucesso é fundamental, sendo por isso necessário ter capacidade de desenvolver as melhores estratégias comerciais.

A produção de medicamentos biossimilares leva a que as empresas adotem estratégias bem definidas para a comercialização e para que haja rentabilização a nível financeiro, sendo algumas dessas estratégias:

- Preço: o principal desafio para as empresas que produzem o medicamento original é antecipar o preço dos biossimilares. A estratégia, muitas vezes, é efetuar um desconto de preço no sector institucional, levando a que os biossimilares obtenham um preço similar ao original e, conseqüentemente, o original obtém a sua vantagem;
- Experiência estabelecida: a barreira técnica em princípio será ultrapassada com facilidade em classes de medicamentos onde há aceitação generalizada da elevada similaridade entre biossimilares e marcas originais, bem como experiência comprovada do seu uso na Europa.

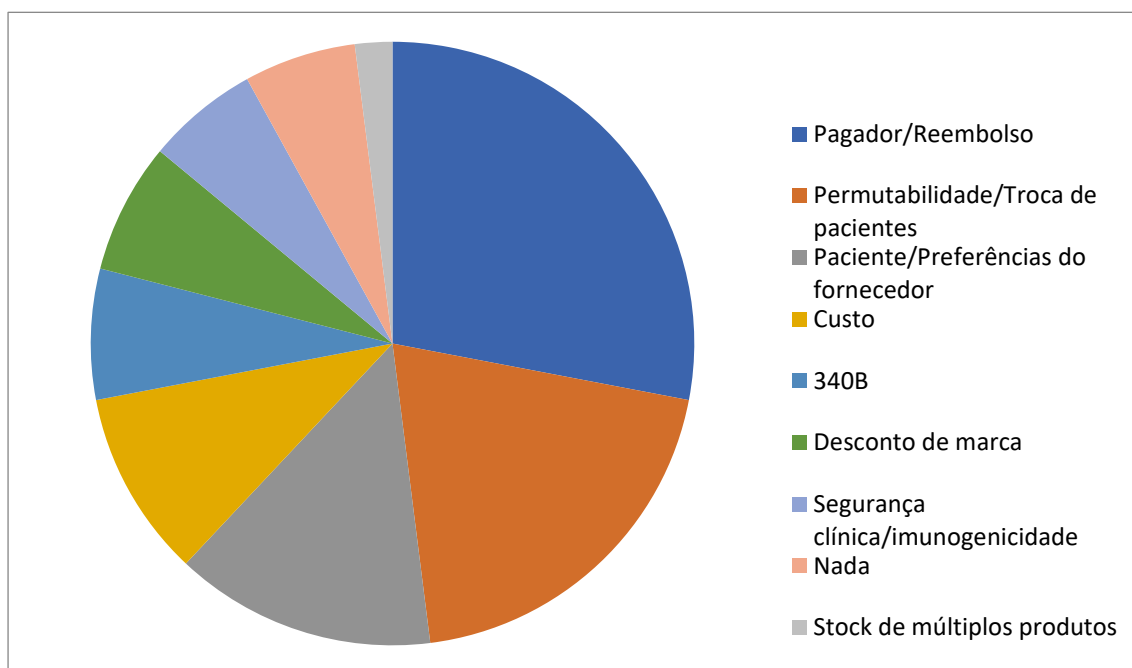
Por outro lado, os biossimilares usados no tratamento de doenças autoimunes enfrentarão dificuldades em substituírem os originais, a menos que estes falhem no tratamento atual. Havendo uma vantagem financeira e uma demonstração de segurança e intermutabilidade é provável que haja interesse dos cuidados gerenciados para iniciar a terapêutica com esses medicamentos;

- Duração da terapia: na adoção dos biossimilares, a frequência de uso de determinado medicamento será uma referência importante, isto é, aqueles usados nas doenças crônicas, como artrite reumatóide e psoríase podem encarar uma investigação pelos financiadores ao observar o impacto de exposição financeira potencial à terapia provavelmente ao longo da vida;
- Familiaridade e confiança: é essencial que os médicos acreditem e confiem na eficácia dos biossimilares, na segurança e que seguem o exemplo dos biológicos;
- Difusão de incertezas: as incertezas são as principais questões, relacionadas com os biossimilares, para os pacientes e financiadores. O nível de copagamento será crucial em grandes populações de pacientes, ou seja, haverá pouco incentivo ao uso no caso de

uma população significativamente menor. O aspeto fundamental para os fabricantes obterem sucesso é apostar em realizar contratos com grandes entidades em vez de andarem a convencer os médicos um por um.

### XIII. Perspetiva do Doente

As preferências dos prescritores e do paciente foram identificadas como a terceira maior barreira à adoção de um biossimilar pelos sistemas de saúde (14%), com a imunogenicidade e a segurança clínica destacadas também (6%). Os sistemas de saúde continuam a tentar ultrapassar essas barreiras através da educação dos principais interessados, com os temas de extrapolação, intermutabilidade e processo regulamentar para os biossimilares. Em relação à educação biossimilar, é essencial que todos os envolvidos compreendam como é que os biossimilares são definidos, concebidos e aprovados, permitindo que os profissionais de saúde e os pacientes tomem decisões informadas ao avaliar os produtos (Oskouei, 2017).



**Figura 7:** Barreiras à adoção de um biossimilar (Adaptado de Oskouei, 2017).

Os medicamentos biológicos são cruciais para os pacientes em estado de doenças inflamatórias crônicas e autoimunes. Os biossimilares, ao fornecer opções adicionais de tratamento, podem aumentar o acesso a terapias biológicas, o que pode melhorar o atendimento ao paciente. Os biossimilares têm o potencial de proporcionar uma melhoria da economia e da eficiência dos sistemas de saúde, o que pode levar a uma libertação de recursos para outros aspetos importantes da assistência à saúde.

O aumento do acesso a produtos biológicos com o uso de biossimilares deve ser acompanhado por factos de alta qualidade, segurança e eficácia em relação ao medicamento original.

Os biossimilares são desenvolvidos usando princípios sólidos e os requisitos de dados para o desenvolvimento e aprovação regulamentar de biossimilares são muito maiores do que aqueles para produtos genéricos de pequenas moléculas.

A nível da farmacovigilância global de medicamentos biossimilares, o uso de padrões elevados é fundamental e deve abranger a existência de sistemas capazes de notificar eventos adversos (Fonseca *et al.*, 2014).

A opinião das associações de doentes tem grande impacto nas decisões tomadas a nível governamental e demonstração disso foi a alteração às orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de Março de 2018, que referiam que o médico era obrigado a fazer a prescrição por denominação comum internacional.

As associações que representam doentes crónicos com doença inflamatória do intestino, com artrite reumatóide, com psoríase ou com espondilite defendiam que desta forma o doente não tem informação necessária em relação ao medicamento que vai levantar ao hospital ou quando vai para ser administrado, isto é, pode não ser exatamente o que o médico lhe receitou. Estas contestações das associações levaram a que a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica reformulasse as suas deliberações (Lusa, 2018).

As associações de doentes reconhecem o potencial da concorrência para reduzir preços e proporcionar economia ao orçamento da saúde. No entanto, apoiam que esses recursos devam ser reinvestidos em saúde, incluindo a ampliação do acesso para pacientes que precisam dessas terapias e que, actualmente, não atendem aos rigorosos requisitos para o tratamento subsidiado.

Apoiam fortemente um programa avançado de vigilância e farmacovigilância para esses medicamentos, ou seja, deve incluir um processo pelo qual a prescrição eletrónica permita a recolha precisa de dados, vinculada ao paciente, para que este possa ser avisado caso surja algum problema com o medicamento dispensado. Os prescritores

também devem ter conhecimento sobre o que é realmente dispensado ao paciente em tempo real.

Defendem que a decisão de prescrever qualquer medicamento deve ser do prescritor, em consulta com o paciente informado. No caso de haver substituição do medicamento, não deve ocorrer sem o conhecimento e consentimento do paciente.

Os folhetos informativos devem indicar de um modo claro as indicações para as quais um biossimilar é aprovado, especificar para as quais existem dados específicos sobre o desempenho do biossimilar e quais informações que são derivadas de estudos sobre o original.

As decisões relativas à intermutabilidade e extrapolação de indicações devem basear-se em provas e, quando a prova não estiver disponível, tal deve ficar claro em todas as comunicações relativas a esses produtos.

Por fim, as associações de doentes acreditam que a introdução de uma convenção de nomenclatura é fundamental para facilitar o rastreamento. Até que uma decisão seja tomada é recomendável prescrever por nome de marca e marcar a caixa ‘substituição de marca não permitida’ para fornecer certeza sobre o que realmente foi dispensado ao paciente (Association, 2016).

Os utentes apoiam ainda que mais estudos sejam realizados com pacientes tratados com biossimilares para aumentar o conhecimento sobre respostas imunogénicas potencialmente diferentes.

#### **XIV. Conclusões**

Atualmente, os medicamentos biológicos e, conseqüentemente, os seus biossimilares, são fundamentais no tratamento de variadíssimas doenças como cancro, artrite reumatóide, esclerose múltipla, entre outras. A produção dos medicamentos biológicos apresenta algumas variáveis biológicas, inerentes à diversidade associada aos organismos vivos, ou seja, o processo de introdução no mercado dos medicamentos biossimilares não pode ser comparado ao dos medicamentos genéricos, em que se baseia apenas na similaridade que estes medicamentos apresentam relativamente ao medicamento de referência.

Os biossimilares são medicamentos que, para além de proporcionarem uma vantagem económica, já que o seu custo é significativamente mais baixo, quer pela possibilidade de extrapolação de resultados dos estudos dos medicamentos biológicos de referência, quer pela ausência de obrigatoriedade de certos estudos, tornam-se indispensáveis assim que comprovada a similaridade com o medicamento de referência. Podem apresentar vantagens terapêuticas, na medida em que podem ser evitados alguns dos efeitos adversos com o medicamento biológico de referência, tornando-se num produto desejável para os mercados. O aumento de produção destes medicamentos está relacionado com a queda das patentes de vários medicamentos biológicos, sendo necessário haver orientações específicas em relação ao desenvolvimento e aprovação dos mesmos.

A OMS e o Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (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.

Em suma, é certo que os medicamentos biossimilares apresentam um benefício para a população, mas é necessário que haja um maior investimento no desenvolvimento de estudos que permitam uma melhor compreensão dos mesmos e investir na otimização das terapêuticas, melhorando assim a qualidade de vida.

## XV. Bibliografia

- Agency, E. M. (2012). *Questions and answers on generic medicines* [Em linha]. [Consultado em: 06/03/2019].
- Agency, E. M. (2017). *Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals*. pp.
- AMGEN. *What is Biotechnology?* [Em linha]. Disponível em: <http://www.biotechnology.amgen.com/biotechnology-explained.html> [Consultado em: 22/11/2018].
- AMGEN. (2018). *Manufacturing* [Em linha]. Disponível em: <https://www.amgenbiosimilars.com/expertise/manufacturing/> [Consultado em: 10/12/2018].
- Apifarma. (2013). *Position Paper Biossimilares* [Em linha]. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/PostionPaperBiossimilares APIFARMA Abril2013.pdf> [Consultado em: 12/12/2018].
- Association, A. R. (2016). *ARA POSITION ON THE INTRODUCTION OF BIOSIMILARS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES* [Em linha]. [Consultado em: 17/12/2018].
- Berrozpe, J. D., Lanao, J. M. and Delfina, J. M. P. (1997). *Biofarmacia y farmacocinética*, Madrid, Síntesis.
- Biogen. (2017). *Biosimilars manufacturing* [Em linha]. Disponível em: <https://www.biogen-international.com/en/about-biogen/the-company/biosimilars-manufacturing.html> [Consultado em: 27/11/2018].
- Blandizzi, C., Meroni, P. L. and Lapadula, G. (2017). Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues. *Clin Ther*, 39, pp. 1026-1039.
- Commission, E. (2013). *What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products*. pp.

- Dranitsaris, G., Amir, E. and Dorward, K. (2011). Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*, 71, pp. 1527-1536.
- EuropaBio. (2014). *Guide on Biosimilars in Europe* [Em linha]. [Consultado em: 06/12/2018].
- Europeu, P. (2003). DIRECTIVA 2003/63/CE DA COMISSÃO. *Jornal Oficial da União Europeia*, pp. 46-94
- Farmacêuticos, O. d. (2009). *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária* [Em linha]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf) [Consultado em: 15/12/2018].
- Fonseca, J. E., Goncalves, J., Araujo, F., *et al.* (2014). The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars. *Acta Reumatol Port*, 39, pp. 60-71.
- Gronde, T. V., Uyl-de Groot, C. A. and Pieters, T. (2017). Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: A systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks. *PLoS One*, 12, pp. 240-247.
- IAPO. (2013). *Relatório informativo sobre medicamentos biológicos e biossimilares* [Em linha]. Disponível em: [https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO\\_Biosimilars\\_Briefing\\_Paper\\_PT.pdf](https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO_Biosimilars_Briefing_Paper_PT.pdf) [Consultado em: 22/11/2018].
- Infarmed. (2006). *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto* [Em linha]. [Consultado em: 07/03/2019].
- Infarmed. (2013). *O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares* [Em linha]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Documento+informativo+de+c>

[onsenso+sobre+biossimilares\\_0.pdf/dc4a6def-bc69-444f-a597-2e1c5e6bb75f](https://www.infarmed.pt/documentos/15786/1816213/Orienta%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+5+-+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+biossimilares/ddf4797c-a329-40d7-8d92-a1635a2f2ea7)

[Consultado em: 18/11/2018].

Infarmed. (2016a). *Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica* [Em linha].

Disponível em:

<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orienta%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+5+-+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+biossimilares/ddf4797c-a329-40d7-8d92-a1635a2f2ea7> [Consultado em: 15/11/2018].

Infarmed. (2016b). *Medicamentos Genéricos* [Em linha]. Disponível em:

[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/muh\\_medicamentos\\_genericos](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_medicamentos_genericos)

[Consultado em: 18/06/2019].

KAFARSKI, P. (2012). Rainbow code of biotechnology. pp. 65-69.

Katzung, B. G., Masters, S. B. and Trevor, A. J. (2013). *Farmacologia Básica & Clínica*, Nova Iorque, McGraw Hill.

Kumar, R. and Sigala, S. (2016). Biosimilars: Regulatory Status and Implications across the World. *Journal of Pharmacovigilance*, 04, pp. 25-27.

Kurki, P. and Ekman, N. (2015). Biosimilar regulation in the EU. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 8, pp. 649-659.

LeBlanc, P. P. (2000). *Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética*, Lisboa, Edições Piaget.

Lusa. (2018). *DOENTES CRÓNICOS CONTESTAM NOVA NORMA SOBRE MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES* [Em linha]. Disponível em:

<https://lifestyle.sapo.pt/saude/noticias-saude/artigos/doentes-cronicos-contestam-nova-norma-sobre-medicamentos-biossimilares> [Consultado em:

29/11/2018].

Malhotra, H., Krishnan, A. and Mody, R. (2015). Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. *Biosimilars*, pp. 19.

McCamish, M. and Woollett, G. (2011). Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs*, 3, pp. 209-217.

- Morrow, T. and Felcone, L. H. (2004). Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnol Healthc*, 1, pp. 24-29.
- Oskouei, S. T. (2017). Following the Biosimilar Breadcrumbs: When Health Systems and Manufacturers Approach Forks in the Road. *J Manag Care Spec Pharm*, 23, pp. 1245-1248.
- Rak Tkaczuk, K. H. and Jacobs, I. A. (2014). Biosimilars in oncology: from development to clinical practice. *Semin Oncol*, 41 Suppl 3, pp. 3-12.
- Rang, H. P., Flower, R. J., Hendersen, G., *et al.* (2007). *Rang & Dale Farmacologia*, Rio de Janeiro, Elsevier.
- Research, V. M. (2017). *Biological Drugs Market Overview* [Em linha]. Disponível em: <https://www.variantmarketresearch.com/report-categories/pharmaceuticals/biological-drugs-market> [Consultado em: 03/01/2019].
- Research, V. M. (2018). *Biosimilars Market Overview* [Em linha]. Disponível em: <https://www.variantmarketresearch.com/report-categories/pharmaceuticals/biosimilars-market> [Consultado em: 08/01/2019].
- Roche (2017). Roche Position on Similar Biotherapeutic Products – Biosimilars. pp.
- Rugo, H. S., Linton, K. M., Cervi, P., *et al.* (2016). A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treat Rev*, 46, pp. 73-79.
- Schiestl, M., Zabransky, M. and Sorgel, F. (2017). Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther*, 11, pp. 1509-1515.
- Sekhon, B. and Saluja, V. (2011). Biosimilars: An overview. *Biosimilars*, 1, pp. 1-11.
- Shargel, L., Yu, A. and Wu-Pong, S. (2004). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, Nova Iorque, McGraw-Hill.
- Silva, P. (2010). *Farmacologia*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Tsuruta, L. R., Lopes dos Santos, M. and Moro, A. M. (2015). Biosimilars advancements: Moving on to the future. *Biotechnol Prog*, 31, pp. 1139-1149.

