

Sara Joana Figueiredo Caria

Medicamentos Biossimilares

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Sara Joana Figueiredo Caria

Medicamentos Biossimilares

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Sara Joana Figueiredo Caria

Medicamentos Biossimilares

Sara Joana Figueiredo Caria

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação do Prof. Doutor Pedro Barata

Resumo

Os medicamentos biológicos e biossimilares são uma área em grande expansão na indústria farmacêutica e representam uma grande fonte de inovação, gerando soluções não encontradas com as terapias convencionais. Os medicamentos biológicos definem-se como medicamentos cuja(s) substância(s) ativa(s) é/são originária(s) ou extraída(s) de um sistema biológico, tais como: insulina, hormona do crescimento e eritropoietinas. Sendo medicamentos altamente específicos e muito eficazes, de elevado peso molecular e muito mais complexos do que os medicamentos não biológicos, no que se refere à sua estrutura, ao processo de fabrico e ao controlo, tendo revolucionado o tratamento de muitas doenças. Representam assim um segmento de grande rentabilidade e altamente benéfico, uma vez que, graças à utilização destes medicamentos, muitas vidas melhoraram significativamente ou foram salvas.

Os medicamentos biossimilares surgiram devido aos elevados custos que acarretam as terapias que utilizam medicamentos biológicos. Os medicamentos biossimilares são medicamentos biológicos similares a um medicamento biológico de referência, autorizado e cuja propriedade intelectual expirou. Não podem ser considerados como medicamentos genéricos dos medicamentos biológicos. Possuem, essencialmente a mesma substância biológica que o medicamento de referência, embora possam existir pequenas diferenças devido à sua natureza complexa e aos métodos de produção, possuindo um elevado grau de variabilidade. A aprovação destes medicamentos requer um processo bastante complexo, necessitando demonstrar similaridade face ao produto de referência em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia. Todo o processo deve seguir estritamente as *guidelines* adotadas pela Agência Europeia do Medicamento e a legislação em vigor, no respetivo país. Este tipo de medicamentos acarreta, no entanto, alguns inconvenientes que questionam em parte a sua utilização, como é o caso do potencial imunogénico que possuem. Adicionalmente, estão sujeitos a um extenso controlo pós-comercialização, de acordo com a legislação europeia.

Palavras-chave: biossimilares, biológicos, imunogenicidade, similaridade.

Abstract

Biologicals and biosimilars medicines are booming segments in the pharmaceutical industry and, represent a great source of innovation, providing solutions for diseases until then not found with traditional therapies. Biologicals medicines are defined as medicines whose active(s) substance(s) are originated or extracted from a biological system, such as: insulin, growth hormone and erythropoietins. Being highly specific and very effective drugs, with high molecular weight and much more complex than non-biological medicines, regarding its structure, manufacturing process and control. These medicines have revolutionized the treatment of many diseases. And represent a segment of high profitability and highly beneficial, since through the use of these drugs, many lives have improved significantly or have been saved by these.

Due to the high cost implied by therapies that use biological drugs, biosimilars medicines emerged. Biosimilar medicines are similar to an authorized biological medicine, and whose patent has expired. These can't be considered as generic of biological medicines. These medicines have essentially the same biological substance that the reference medicinal product, although there may be slight differences due to their complex nature and methods of production, having a high degree of variability. Approval of these medications requires a fairly complex process, requiring demonstration of similarity compared to the reference product in terms of quality, biological activity, safety and efficacy. The entire process should follow the Guidelines adopted by the European Medicines Agency and the legislation of the respective country. Such drugs involves however some drawbacks in question of their use, as is the case of the immunogenic potential they hold. Furthermore, they are subject to extensive post-marketing monitoring, according to the European legislation.

Keywords: Biosimilars, biologicals, immunogenicity, similarity.

Dedicatória

À minha família.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Pedro Barata pela orientação, esclarecimento, simpatia, informação dispensada e disponibilidade durante a execução deste trabalho. O seu conhecimento científico foi um incentivo durante o desenvolvimento deste trabalho, assim como durante o curso, nas disciplinas que lecionou.

Agradeço aos meus pais, irmão, cunhada e avós pelo apoio, carinho e compreensão ao longo de todo o percurso. Por terem acreditado e apoiado, especialmente ao meu pai que concedeu esta oportunidade.

Agradeço ao Bruno por toda a paciência e carinho que teve comigo, principalmente nos momentos de maior stress e nervosismo em que teve sempre palavras/gestos que ajudaram a tornar tudo mais fácil.

Agradeço às minhas amigas: Ana Rita Lima, Áurea Barbosa e Ana Madeira pelos ótimos momentos que passamos juntas ao longo do curso, repletos de companheirismo, amizade e alegria. E, que nos momentos de maior nervosismo, sempre estiveram presentes com palavras de ânimo, amizade e força.

Agradeço à Universidade Fernando Pessoa e ao seu corpo docente pela excelência do ensino prestado e disponibilidade.

A todos aqueles que contribuíram para a minha formação, muito obrigada.

ÍNDICE GERAL

SUMÁRIO

ABSTRACT

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

I. Introdução	1
II. Medicamentos Biológicos	3
III. Medicamentos Biossimilares	6
3.1 Aplicação do conceito de Biossimilar	6
3.2 Estudos clínicos e não clínicos	8
3.1.1 Estudos não-clínicos	8
3.1.2 Estudos Clínicos	8
3.3 Princípios de biossimilaridade	8
3.4 Medicamentos Biossimilares no mercado europeu	10
IV. Proteínas	13
4.1 Glicosilação	14
4.2 A importância do processo de produção “the process is the product” - Cada produto biofarmacêutico é único	16
V. Desafios para a indústria de produtos Biofarmacêuticos	19
VI. Biossimilares e as supostas cópias dos Biológicos	20
6.1 Biossimilares não são genéricos	21
VII. Imunogenicidade	24

7.1	Fatores que podem influenciar o desenvolvimento de uma resposta imune contra a proteína terapêutica _____	25
7.1.1	Fatores relacionados com o doente e com doenças relacionadas _____	25
7.1.1.1	Fatores genéticos que modulam a resposta imune _____	25
7.1.1.2	Fatores genéticos relacionados com um defeito genético _____	26
7.1.1.3	Fatores relacionados com a idade _____	26
7.1.1.4	Fatores relacionados com a doença _____	26
7.1.1.5	Fatores relacionados com tratamentos concomitantes _____	27
7.1.1.6	Fatores relacionados com a duração, via de administração e modalidade de tratamento _____	27
7.1.2	Fatores relacionados com o produto, associados ao risco de imunogenicidade _____	27
7.1.2.1	Fatores relacionados com a estrutura da proteína _____	28
7.1.2.2	Fatores relacionados com a formulação _____	28
7.1.2.3	Factores relacionados com a formação de agregados _____	28
7.1.2.4	Factores relacionados com impurezas _____	29
7.2	Potenciais consequências clínicas da imunogenicidade _____	29
7.3	Plano de gestão de risco _____	30
VIII.	Permutabilidade e substituição automática _____	31
IX.	Extrapolação _____	33
X.	Preocupações clínicas _____	35
XI.	Farmacovigilância _____	37
XII.	Assuntos regulamentares _____	39
XIII.	Aspetos económicos do uso de biossimilares _____	43
13.1	Farmacoeconomia _____	44
XIV.	Conclusão _____	48
XV.	Bibliografia _____	50
XVI.	Anexos _____	53

Índice de Figuras

Figura 1 – Processo de produção dos medicamentos Biológicos	14
Figura 2 – Espectro da complexidade das moléculas biológicas	23
Figura 3 – Evolução da regulamentação dos Biossimilares	41
Figura 4 – Exemplificação de um plano custo-efetividade	47
Figura 5 – Fatores a ter em consideração aquando da avaliação do valor de um Biossimilar pelos membros da comunidade da saúde	47
Figura 6 – Esquematização dos efeitos da poupança com biossimilares, que poderia permitir a realocação de orçamento, para facilitar o tratamento ideal para o paciente	48

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Listagem de medicamentos Biossimilares na Europa.....	10
Tabela 2 – Diferenças entre Biossimilares e Genéricos.....	21
Tabela 3 – Definições de algumas análises usadas frequentemente em estudos de farmacoeconomia.....	46
Tabela 4 - Relatos de imunogenicidade de alguns medicamentos biológicos comercializados – aspetos não-clínicos e em doentes tratados com estes medicamentos.....	54
Tabela 5 - Guidelines específicas ou documentos conceptuais de cada classe específica de produto.....	61

Lista de Abreviaturas

ADA – Anti-drug antibody

CHMP –Committee for Medicinal products for Human Use

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EU – União Europeia

FDA –Food and Drug Administration

HCPs– Proteínas das células hospedeiras

IFN- Interferão

IP – Intraperitoneal

IV -Intravenosa

MAbs–Anticorpo monoclonal

nADA– Neutralizing anti-drug antibody

PD - Farmacodinâmica

PK - Farmacocinética

RAM – Reação adversa a medicamentos

RBP – Produto biológico de referência autorizado

SBDP – Produtos medicinais biológicos similares

SC – Subcutânea

WHO – Organização Mundial de Saúde

I. Introdução

A atualidade e pertinência do tema, Medicamentos Biológicos Biossimilares, suscita uma explicação e a abordagem geral de uma série de conceitos e questões acerca destes.

Os medicamentos Biológicos surgem do desenvolvimento e investigação da biotecnologia industrial e revolucionaram o tratamento de inúmeras doenças, tendo-se transformado num marco de inovação terapêutica.

Os medicamentos Biológicos diferem dos medicamentos convencionais (químicos) em inúmeros aspetos: desde a sua estrutura, muito mais complexa, ao processo de fabrico, igualmente mais complexo, mais dispendioso, mais demorado e, requerente de técnicos muito mais especializados; passando pela tipologia e extensão de estudos clínicos e não-clínicos, pela caracterização das suas características físico-químicas, biológicas, fisiológicas, muito mais complexos de analisar e pelo processo de farmacovigilância que requerem, muito mais rigoroso, criterioso e longo.

Como substâncias ativas, podem conter substâncias tão complexas como: hormonas, interferões, interleucinas, anticorpos, polipéptidos, proteínas e vacinas. E, podem ser classificados como: medicamentos imunológicos, medicamentos derivados do sangue, medicamentos imunológicos veterinários, medicamentos da biotecnologia e medicamentos de terapias inovadoras.

São considerados medicamentos inovadores pela evolução que a sua criação proporcionou, porque geraram inovação na terapêutica de muitas doenças que não possuíam terapêuticas eficazes e devido ao desenvolvimento biotecnológico do qual provêm.

No entanto, a utilização destes medicamentos acarreta algumas preocupações quanto aos efeitos indesejados que podem causar, com especial ênfase para os efeitos da imunogenicidade que podem provocar.

A elevada complexidade de criação, estudo e desenvolvimento destes medicamentos acarreta um custo bastante elevado, o que os torna alvo de grandes estudos farmacoeconómicos e, que originou o surgimento dos medicamentos Biossimilares

(medicamentos similares aos biológicos mas que apresentam custos previsivelmente mais reduzidos).

Os medicamentos Biossimilares são então, medicamentos biológicos que contêm como substância ativa um produto medicinal biológico autorizado e, que demonstra similaridade face ao medicamento de referência em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia. E, apenas podem ser comercializados após expirar a patente do medicamento de referência. Este conceito pode eventualmente originar uma ideia errônea de genérico dos medicamentos biológicos. Os medicamentos biossimilares não são medicamentos genéricos, o conceito de genérico não é aplicável, neste contexto, uma vez que devido à complexidade das moléculas e do processo de obtenção e fabrico, não é possível produzir produtos biológicos iguais, mas sim idênticos/similares.

Devido ao sucesso que os medicamentos biológicos apresentam no tratamento de várias doenças, o mercado dos biossimilares torna-se uma área em expansão e bastante aliciante para a indústria farmacêutica. No entanto, o desenvolvimento destes fármacos é demorado e necessita de seguir todas as diretrizes impostas quer pela legislação do país, quer pela Agência Europeia do Medicamento.

Esta abordagem literária visa fornecer uma visão geral sobre os medicamentos biossimilares, abrangendo várias áreas: o conceito, o processamento, as controvérsias e os usufrutos da sua utilização ao nível da indústria, dos sistemas de saúde, dos profissionais de saúde e pacientes.

II. Medicamentos Biológicos

Os medicamentos biofarmacêuticos representam o segmento que mais cresce na indústria farmacêutica (Wishart, 2013).

Os primeiros medicamentos biofarmacêuticos são cópias de proteínas humanas endógenas, tais como eritropoietina (EPO), insulina, hormona do crescimento e citocinas, produzidas usando DNA recombinante. Estes produtos revolucionaram o tratamento de muitas doenças, incluindo a anemia, a diabetes, o cancro, a hepatite, a esclerose múltipla (Schellekens, 2009) assim como, doenças inflamatórias como artrite reumatóide, psoríase, lúpus eritematoso sistémico e doença de Crohn (Greenstein e Brook, 2011). As proteínas são os produtos biofarmacêuticos mais comuns. Os produtos biofarmacêuticos são altamente específicos e muito eficazes (Wishart, 2013). No tratamento de doenças inflamatórias, mesmo que tenham etiologia auto-imune, tradicionalmente, tratam-se os sintomas da doença com medicamentos como analgésicos e corticosteróides, enquanto que os medicamentos biológicos revolucionaram a abordagem terapêutica, pois não promovem somente o alívio da dor, atuam também bloqueando importantes mediadores endógenos da inflamação, gerando ação analgésica e anti-inflamatória e possivelmente reduzindo significativamente o dano gerado pela cronicidade (Greenstein e Brook, 2011).

Os medicamentos biológicos são derivados da biotecnologia industrial. Contemplam citocinas, factores de crescimento, hormonas, interferões, entre outros (Who, 2014).

São medicamentos biológicos, os produtos cuja substância ativa é uma substância biológica, originária ou extraída de um sistema biológico cuja qualidade é estabelecida através da caracterização físico-química e biológica (Ferreira, 2004).

Algumas categorias de agentes biológicos:

- Hormonas (hormona do crescimento, hormona da paratoróide, insulina) – uma substância, normalmente um péptido ou esteróide, produzido por um tecido e transmitida pelo sangue para outro tecido para exercer atividade fisiológica, tal como crescimento ou metabolismo;
- Interferões – proteínas que são normalmente produzidas por células em resposta a uma infeção viral ou outro estímulo;

- Interleucinas – um grande grupo de citocinas. Maioritariamente envolvidas na indução de outras células imunológicas a se dividirem e diferenciarem; (Morrow, 2004)
- Anticorpos monoclonais (MAbs) – são a maior classe de produtos medicinais derivados da biotecnologia. Diferentes mAb partilham algumas propriedades, como, por exemplo, o facto de serem citotóxicas para o alvo ou, neutralizarem citocinas, mas diferem em aspetos como o mecanismo de ação. São estruturalmente complexos e podem ter vários domínios funcionais dentro de uma molécula, dependendo do isótopo (do local de ligação do antígeno, da região complementar de ligação, da zona de interação com os recetores Fc). Cada mAb apresenta um perfil único no que se refere ao local de ligação do antígeno, à função efetora citotóxica dos Fc e, à ligação aos recetores Fc (Ema, 2012).
- Anticorpos policlonais (PAbs) - são altamente complexos, constituindo uma população heterogénea de anticorpos que reconhecem e se ligam a numerosos e diferentes epítopes do antígeno, esta característica aumenta a sensibilidade na deteção do antígeno (Lipman *et al.*, 2005).
- Polipéptidos – péptidos que contêm dez ou mais aminoácidos. Tipicamente contêm menos de 50 aminoácidos, enquanto que, uma proteína contém mais de 50 aminoácidos;
- Proteínas – geram-se naturalmente ou através de polipéptidos sintéticos, de elevado peso molecular;(Morrow, 2004).
- Vacinas – preparações de antígenos derivados de um organismo portador da doença, que provoca a estimulação do organismo do recetor a desenvolver anticorpos específicos para esses antígenos e, desta form, confere imunidade ativa contra essa doença. Conferindo proteção contra doenças específicas através da indução da imunidade ativa e da memória imunológica(Greenstein e Brook, 2011).

Tipos de medicamentos biológicos:

- Medicamentos imunológicos – vacinas (imunidade ativa e imunidade passiva), toxinas, soros, alergénios;
- Medicamentos derivados do sangue;
- Medicamentos imunológicos veterinários;
- Medicamentos de biotecnologia – tecnologia de DNA recombinante; expressão controlada de genes em sistemas celulares procariotas ou eucariotas; métodos de hibridoma e anticorpos monoclonais;
- Medicamentos de terapias inovadoras – terapia génica através de células alogénicas ou xenogénicas (substância ativa: células geneticamente modificadas); terapia génica através de células autólogas (substância ativa: vetor geneticamente modificado); vetores com material inserido para profilaxia, terapêutica ou diagnóstico (substância ativa: vetor geneticamente modificado) (Ferreira, 2004).

Os medicamentos biofarmacêuticos não são somente rentáveis, são também altamente benéficos. Milhões de vidas foram salvas e muitas mais melhoram consideravelmente graças aos medicamentos *block-busters* (como o Infiximab, fluzone, entre outros) (Wishart, 2013).

III. Medicamentos Biossimilares

Um biossimilar é um medicamento biológico que contém como substância ativa um produto medicinal biológico autorizado, produto de referência. E, um biossimilar necessita de demonstrar similaridade face ao produto de referência em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia, sendo para tal necessário efetuar ensaios de comparabilidade (Ema, 2013).

Comercializado por um requerente independente após expirar a patente e o período de exclusividade de comercialização do produto de referência e, autorizado para comercialização de acordo com um procedimento baseado na prova de similaridade em relação ao produto de referência, baseado na informação científica pré-existente e no conhecimento da regulamentação. (Kresse, 2009)

O dossiê de aplicação para autorização de comercialização de um produto medicinal biológico requer que seja similar ao medicamento de referência autorizado e deve conter a demonstração de comparabilidade relativamente ao produto de referência, baseada em testes físico-químicos e biológicos *in vitro* e ensaios clínicos e não-clínicos (Ema, 2013).

A natureza e complexidade do produto de referência tem impacto na extensão dos ensaios clínicos e não-clínicos para confirmar a biossimilaridade. Diferenças observadas em análises físico-químicas e biológicas influenciam o plano dos ensaios clínicos e não-clínicos. No entanto, outros fatores também necessitam ser tidos em consideração, como o mecanismo de ação da substância ativa (por exemplo, se existem recetores envolvidos) e, mecanismos patogénicos envolvidos relativamente às indicações terapêuticas (Ema, 2013).

3.1 Aplicação do conceito de Biossimilar

Em princípio, o conceito de biossimilar é aplicável a qualquer medicamento biológico. No entanto, na prática, desenvolver um biossimilar com sucesso depende da capacidade de produzir uma cópia muito semelhante ao medicamento de referência e de demonstrar a similaridade do medicamento em questão, sendo necessário obter toda a informação

sobre a sua caracterização de forma a permitir a interpretação das diferenças entre o biossimilar e o medicamento de referência (Chmp, 2013).

Portanto:

- A abordagem padrão de genérico (demonstração da bioequivalência relativamente a um medicamento de referência através de estudos de biodisponibilidade apropriados) pode ser aplicada aos medicamentos de derivados-químicos e, em princípio, não é apropriado para medicamentos biotecnológicos/biológicos devido à sua complexidade. A abordagem de biossimilar, baseado no estudo de comparabilidade, deve então ser seguido.
- O conceito de “biossimilar” será aplicável a certos medicamentos biológicos dependendo dos procedimentos analíticos, dos processos de fabrico aplicados, assim como, dos estudos clínicos e fatores regulatórios.
- Exercícios de comparabilidade dos biossimilares são frequentemente mais aplicados aos produtos altamente purificados e que podem ser meticulosamente caracterizados (tais como muitos medicamentos derivados da biotecnologia - biotecnológicos). A abordagem de “biossimilar” é mais difícil de aplicar a outros tipos de medicamentos biológicos os quais, devido à sua natureza, são mais difíceis de caracterizar, tais como substâncias biológicas derivadas de extração de fontes biológicas e/ou aqueles para os quais ainda existe pouca informação clínica e regulatória.
- A posologia e a forma de administração de um biossimilar deve ser a mesma do medicamento de referência. Alterações relativamente ao medicamento de referência, tais como ao nível da formulação ou excipientes, requerem justificação e estudos posteriores.
- Alterações intencionais com o intuito de melhorar a eficácia, não são compatíveis com o conceito de biossimilar.
- A eficácia da segurança dos biossimilares tem de ser demonstrada, mediante os critérios presentes na diretiva 2001/83/EC. E, tem de haver uma monitorização de farmacovigilância (Chmp, 2013).

3.2 Estudos clínicos e não clínicos

3.1.1 Estudos não-clínicos

Estudos não clínicos devem decorrer numa fase anterior aos ensaios clínicos. De forma a, progressivamente, se ir avaliando a similaridade do biossimilar face ao medicamento de referência. Estudos *in vitro* devem ser realizados primeiramente já que, só após a avaliação destes, se verifica a necessidade ou não de se efetuarem ensaios *in vivo*. Sendo de notar que, para o desenvolvimento de um programa apropriado de estudos não-clínicos, é necessário um esclarecimento total das características do produto de referência. Os resultados dos estudos físico-químicos e de caracterização biológica (comparabilidade do biossimilar com o produto de referência) devem ser revistas sob o ponto de vista do potencial impacto na eficácia e segurança (Ema, 2013).

3.1.2 Estudos Clínicos

Durante o processo de produção dos medicamentos biossimilares, é necessário que haja informação clínica que permita o estudo da comparabilidade com o produto de referência, desde o final do processo de produção, representando o perfil de qualidade dos lotes a serem comercializados (Ema, 2013).

Os exercícios clínicos de comparabilidade são normalmente baseados num processo passo-a-passo que se deve iniciar com estudos de farmacocinética e, se possível, de farmacodinâmica, seguidos da determinação da eficácia clínica e segurança (Ema, 2013).

3.3 Princípios de biossimilaridade

O princípio base para o desenvolvimento de um biossimilar baseia-se no estabelecimento da similaridade entre o biossimilar e o medicamento de referência, através dos melhores meios possíveis, de forma a assegurar previamente a comprovação de que a segurança e eficácia aplicáveis ao medicamento de referência é igualmente aplicável ao biossimilar (Chmp, 2013).

O biossimilar deve ser altamente similar relativamente ao produto de referência em termos químicos e biológicos. Qualquer diferença observada deve ser devidamente justificada no que diz respeito ao seu impacto na segurança e eficácia, pois pode contradizer o princípio de biossimilaridade. Diferenças que podem originar benefício ao nível da segurança (por exemplo, níveis mais reduzidos de impurezas ou imunogenicidade) devem ser explicados, pois, podem não impedir a biossimilaridade. Se o exercício de comparabilidade do biossimilar indicar precocemente que existem diferenças significativas entre o biossimilar pretendido e o medicamento de referência, torna-o improvável de estabelecer biossimilaridade, sendo neste caso considerado um desenvolvimento individualizado do medicamento em questão, como um novo medicamento, em vez de um biossimilar (Chmp, 2013).



Uma abordagem gradual é normalmente recomendada durante o desenvolvimento do medicamento, iniciando numa compreensão físico-química e numa caracterização biológica. A extensão e a natureza dos estudos não-clínicos *in vivo* e dos estudos clínicos para ser executada depende do grau de evidência obtida no processo(s) anterior(es) incluindo a solidez dos dados físico-químicos, biológicos e não-clínicos *in vitro* (Chmp, 2013).

Resumindo, o exercício de comparabilidade é utilizado para excluir quaisquer diferenças entre o biossimilar e o medicamento de referência (Chmp, 2013).

Em circunstâncias específicas, por exemplo, no caso de medicamentos biológicos de moléculas estruturalmente mais simples, o estudo comparativo da eficácia clínica pode não ser necessário se a similaridade das características físico-químicas e atividade/potência biológica do biossimilar face ao medicamento de referência forem convenientemente comprovadas e a similaridade, no que refere à segurança e eficácia, puder ser deduzida inequivocamente através desses dados e dados comparativos de PK. No entanto, geralmente, uma abordagem tão simplificada requer sempre o parecer da entidade regulatória, antes de iniciar o seu desenvolvimento (Chmp, 2013).

3.4 Medicamentos Biossimilares no mercado europeu

Tabela 1 – Listagem de medicamentos Biossimilares na Europa (Adaptado de Ema, 2014b-a).

Nome	Substância Ativa	Área Terapêutica	Data de autorização ou rejeição	 	Estado
Abseamed	Epoetina alfa	Anemia; Cancro; Falência renal crónica.	28/08/2007		Autorizado
Alpheon	Interferão alfa-2a recombinant e humano	Hepeatite C crónica	05/09/2006		Rejeitado
Bemfola	Folitropina alfa	Ausência de ovulação	27/03/2014		Autorizado
Benocrit	Eopetina alfa	Anemia; Falência renal crónica.	28/08/2007		Autorizado
Biograstim	Filgrastim	Cancro; Transplante de células estaminais hematopoieticas; Neutropenia	15/09/2008		Autorizado
Epoetin Alfa Hexal	Epoetina alfa	Anemia; Cancro; Falência renal crónica.	28/08/2007		Autorizado
FilgrastimHexal	Filgrastim	Cancro; Transplante de células estaminais hematopoieticas; Neutropenia	06/02/2009		Autorizado

Filgrastimratiopharm	Filgrastim	Cancro; Transplante de células estaminais hematopoieticas; Neutropenia	15/09/2008		Autorizado
Grastofil	Filgrastim	Neutropenia	18/10/2013	▼	Autorizado
Inflectra	Infliximab	Artrite psoriática; artrite reumatóide; Colite ulcerativa; Psoríase; Espondilite anquilosante.	10/09/2013	▼	Autorizado
Nivestim	Filgrastim	Cancro; Transplante de células estaminais hematopoieticas; Neutropenia	08/06/2010		Autorizado
Omnitrope	Somatropina	Nanismo pituitário; Síndrome Prader-Willi; Síndrome Turner.	12/04/2006		Autorizado
Ovaleap	Folitropina alfa	Ausência de ovulação.	27/09/2013	▼	Autorizado
Ratiograstim	Filgrastim	Cancro; Transplante de células estaminais hematopoieticas; Neutropenia	15/09/2009		Autorizado
Remsima	Infliximab	Artrite psoriática;	10/09/2013	▼	Autorizado

		artrite reumatóide; Colite ulcerativa; Psoríase; Espondilite anquilosante.			
Retracrit	Epoetina zeta	Anemia; Transfusão Autóloga de Sangue; Cancro; Falência Renal Crónica.	18/12/2007		Autorizado
Silapo	Epoetina zeta	Anemia; Transfusão Autóloga de Sangue; Cancro; Falência Renal Crónica.	18/12/2007		Autorizado
Tevagrastim	Filgrastim	Cancro; Transplante de células estaminais hematopoieticas; Neutropenia	15/09/2008		Autorizado
Valtropin	Somatropina	Nanismo pituitário; Síndrome Turner.	24/04/2006		Retirado
Zarzio	Filgrastim	Cancro; Transplante de células estaminais hematopoieticas; Neutropenia	06/02/2009		Autorizado

IV. Proteínas

As proteínas são muito mais complexas do que as moléculas químicas convencionais, como, por exemplo, pequenas moléculas sintetizadas quimicamente. As diferenças existem em variados níveis, como: tamanho, estrutura, relação estrutura-atividade, estabilidade e micro-heterogenicidade. (Kresse, 2009)

A nível estrutural, para as proteínas possuírem atividade biológica, necessitam de uma correta estrutura tridimensional (Kresse, 2009). A preservação da estrutura é necessária para a manutenção da atividade biológica de um produto biofarmacêutico (Guiochon e Beaver, 2011). Quanto à sua relação estrutura-atividade, enquanto que, em moléculas pequenas, é usual que todos os átomos da molécula possuam uma função no componente, a relação estrutura-atividade das proteínas é desconhecida ou parcialmente desconhecida e, o impacto de alterações na estrutura molécula não é previsível. Em termos de estabilidade, as proteínas são inerentemente moléculas instáveis, e podem sofrer danos devido ao calor, ao armazenamento prolongado, à desnaturação, a solventes orgânicos, a alterações no pH e a outros factores que podem originar a redução ou perda da atividade biológica. Por fim, relativamente à micro-heterogenicidade, nenhum produto proteico se liberta da célula produtora e o processo de produção é previsível teoricamente, baseado na codificação da sequência de DNA sozinha. E, as proteínas são modificadas biologicamente pelas células produtoras, por exemplo: por glicosilação, acetilação, sulfatação, fosforilação e proteólise mas também pelas condições do processo, tais como oxidação, desaminação, reação com substâncias auxiliares, desnaturação parcial e agregação. A heterogenicidade pode surgir quando se modifica intencionalmente as proteínas, por exemplo, por peguilação em vários locais. No entanto, as proteínas altamente purificadas nunca consistem numa única entidade molecular, mas sim em misturas de espécies moleculares semelhantes. Esta micro-heterogenicidade, pode ser significativa. (Kresse, 2009)

4.1 Glicosilação

A maioria dos produtos biofarmacêuticos consiste em proteínas com vários substituintes no seu núcleo. A estrutura primária da molécula é uma sequência de aminoácidos. Esta sequência é dobrada num complexo estrutural tridimensional, através de um conjunto secundário de ciclizações mediadas por uma série de ligações dissulfureto e, flexão terciária elaborada, devido às interações entre grupos ou cadeias apolares. A preservação destas estruturas é necessária para a manutenção da atividade biológica do produto biofarmacêutico. Sob certas condições, a molécula pode moderadamente alterar a estrutura quando interações apolares enfraquecem devido a alterações moderadas de temperatura, pH ou força iónica. O desdobraimento da molécula normalmente resulta na sua desnaturação e é raramente reversível. A estrutura quaternária pode ser originada, ligando várias cadeias peptídicas dobradas, através de forças apolares, eletrostáticas, covalentes e ligações de hidrogénio. Muitas proteínas de interesse biofarmacêuticos são glicosiladas, ou seja, possuem moléculas de açúcar ligadas ao esqueleto da proteína (Guiochon e Beaver, 2011).

A glicosilação é um processo enzimático que altera a estrutura da proteína por adição de glicanos ou grupos de polissacarídeos a várias localizações na cadeia proteica da molécula. Esses grupos são muito importantes porque influenciam a atividade e estabilidade do produto, podendo igualmente causar uma resposta imune positiva, o que é de forma geral a finalidade do produto ou, por vezes, uma resposta negativa, a qual deve ser evitada. Perceber e controlar a glicosilação e os seus efeitos é de extrema importância para a otimização da produção de glicoproteínas (Guiochon e Beaver, 2011).

A glicosilação é a forma mais comum de modificação pós-translacional, um processo diverso, mediada por enzimas, pelo qual as cadeias laterais de oligossacarídeos estão ligados covalentemente, quer à cadeia lateral de asparagina (N-linked) ou serina/treonina (O-linked) (Li e D'anjou, 2009).

Desta forma, a glicosilação das proteínas é uma das abordagens mais promissoras para otimizar a sua eficácia terapêutica, devido ao facto de ter sido demonstrado que proporciona simultaneamente melhorias na maior parte dos parâmetros necessários à otimização da eficácia da proteína *in vivo* (por exemplo, da estabilidade molecular, da

resposta farmacodinâmica e do perfil farmacocinético), permitindo ao mesmo tempo o direcionamento da mesma para o local de ação desejado (Solá e Griebenow, 2010).

Uma fração substancial das proteínas terapêuticas aprovadas, necessitam de sofrer glicosilações apropriadas, para exibirem eficácia terapêutica otimizada. A glicosilação influencia uma variedade de processos fisiológicos tanto a nível celular (por exemplo, direcionamento intracelular) como a nível proteico (por exemplo, ligação entre proteínas, estabilidade molecular da proteína). A glicosilação é a modificação química mais complexa e mais prevalente que ocorre naturalmente nas proteínas, podendo originar heterogenicidade estrutural, no que refere aos locais de ligação dos glicanos (macro-heterogenicidade) e, no que se refere à estrutura dos glicanos (micro-heterogenicidade) (Solá e Griebenow, 2010).

A glicosilação aumenta a estabilidade molecular da proteína e, possibilita o melhoramento de instabilidades relevantes adjacentes às proteínas terapêuticas, como por exemplo: oxidação, pH, químicas, desnaturação advinda de alterações bruscas na temperatura, precipitação, inativação cinética e agregação. Pode desta forma, aumentar também a estabilidade molecular da proteína *in vivo*, originando ao aumento do tempo de vida das suas formas funcionais, atuando prevenindo a degradação proteolítica (Solá e Griebenow, 2010).

Alterações nos parâmetros PK das proteínas, oriundos da glicosilação, englobam: melhoria da absorção de pequenos péptidos, modulação da absorção de grandes proteínas, melhoria na distribuição, permanência durante mais tempo em circulação e diminuição dos níveis de clearance. Desta forma, a glicosilação para modular a eficácia *in vivo* das proteínas terapêuticas por alteração do balanço PD/PK.

Desta forma, a glicosilação otimiza a estabilidade molecular da proteína, da farmacocinética, da farmacodinâmica e do seu alvo terapêutico (Solá e Griebenow, 2010).

4.2 A importância do processo de produção “the process is the product” - Cada produto biofarmacêutico é único

O processo de produção de medicamentos biossimilares é bastante complexo, devido à complexidade dos produtos derivados biotecnológicos e biológicos e a cada processo de produção (Zuniga e Calvo, 2010).

As proteínas são geradas por células vivas, tais como bactérias, leveduras, plantas ou, células de mamíferos, que atuam como o seu local de fabrico (Kresse, 2009).

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

- 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)

O desenvolvimento e produção de produtos contendo proteínas recombinantes incluem: a clonagem de seqüências de DNA para um vetor de DNA; a transferência desse vetor para a célula hospedeira; triagem para a célula que forma os produtos na qualidade desejada e quantidade necessária, subclonagem e desenvolvimento desta célula tendo em conta a sua expressão, fatores de crescimento... transformando-a num banco de células, a partir do qual todas as fases de produção subsequentes são realizadas; o crescimento das células recombinantes em bioreactores de larga escala, variando a dimensão de acordo com as necessidades; purificação da proteína alvo utilizando um processo multi-etapa; e finalmente, incorporação numa formulação e dispositivo de transporte, armazenamento e aplicação aos pacientes. Todo este processo decorre sob ambiente estritamente controlado, com condições validadas e sistemas fechados que assegurem a consistência e evitem qualquer contaminação (Figura 1) (Kresse, 2009).

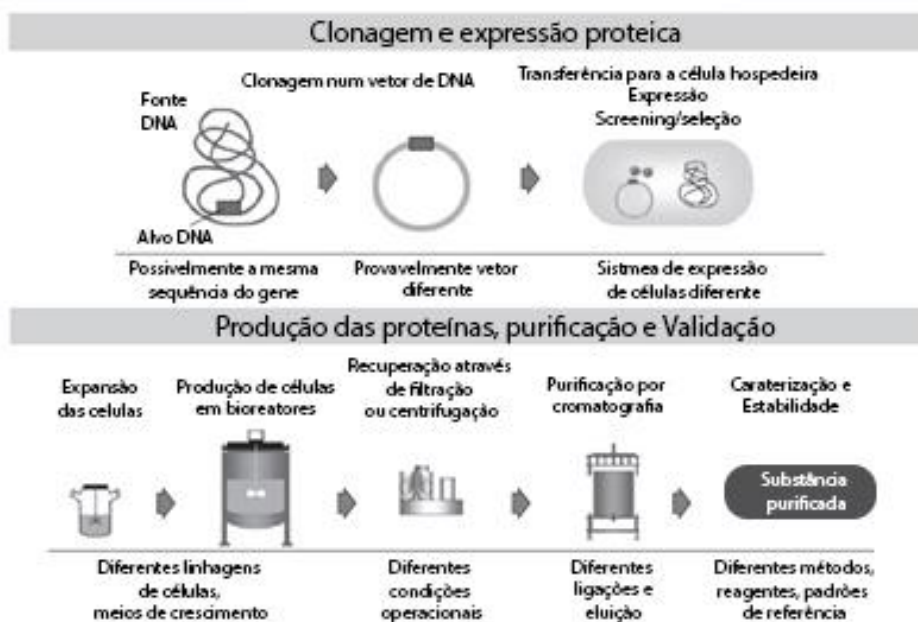


Figura 1 – Processo de produção dos medicamentos Biológicos (Adaptada de Zelenetz *et al.*, 2011).

O padrão e variabilidade das proteínas, em termos de micro-heterogenicidade, depende da forma como as proteínas são produzidas. No entanto, nem todas as variações que ocorrem têm impacto no perfil clínico de segurança e eficácia destas mas, como apenas existe um limitado número de características que podem ser analiticamente analisadas, não se pode assumir, à partida, que proteínas produzidas por processos diferentes tenham propriedades idênticas. (Kresse, 2009). É altamente improvável que a substância ativa entre dois produtos seja idêntica (Schellekens, 2009).

Os produtores de produtos biológicos/biotecnológicos efetuam alterações no processo de fabrico dos seus produtos frequentemente, durante o seu desenvolvimento e durante o período pós-aprovação. Como tal, é necessário demonstrar a comparabilidade do produto antes e após as alterações, iniciando por estudos de qualidade e, se necessário, através de estudos não-clínicos, clínicos e/ou de farmacovigilância, de forma a permitir verificar se não existe impacto na segurança e eficácia do produto (Emea, 2007b).

Na maior parte dos casos, grande parte das alterações no processo de produção não implica alterações na qualidade do produto, que poderiam aferir efeitos adversos no que

se refere à segurança e eficácia do produto e, tal pode ser demonstrado através de estudos físico-químicos e biológicos. Deste modo, os exercícios de comparabilidade podem estar limitados a um rigoroso processo de validação ou ser extensível a critérios de qualidade tais como controlos durante o processo de fabrico, caracterização analítica e biológica e informação sobre a estabilidade. No entanto, em algumas circunstâncias, é previsível que se verifiquem efeitos na eficácia e/ou segurança do produto, baseados na observação das diferenças existentes ou, quando não pode ser descartada essa possibilidade, aquando da observação dos testes biológicos ou físico-químicos. Nestes casos, são necessários estudos adicionais não-clínicos ou clínicos. Os estudos a efetuar e a sua extensão são variáveis e dependem de vários fatores relacionados com a substância e com o produto, tais como:

- Conhecimento da molécula e de outras moléculas da mesma classe;
- Estado de desenvolvimento de produtos ainda não autorizados;
- Resultados dos exercícios de comparabilidade físico-química e biológica;
- Utilização clínica (Emea, 2007b).

V. Desafios para a indústria de produtos Biofarmacêuticos

Um aspeto crítico relativamente ao desenvolvimentos destes produtos, refere-se à expiração das patentes dos produtos biofarmacêuticos de primeira geração, tais como produtos derivados de DNA recombinante, nomeadamente interferões, hormonas do crescimentos e eritropoetina, uma vez que se coloca a questão de como seria possível atribuir autorizações a cópias deste tipo de produtos, visto se tratar de moléculas biológicas altamente complexas que requerem processos de produção igualmente complexos aos quais está inerente o problema da variabilidade biológica. Como tal, efetuar cópias de produtos biológicos é muito mais complexo do que copiar pequenas moléculas, tendo-se colocado a questão de como se proceder com as autorizações de inserção no mercado, se se trata de dados provenientes de produtos inovadores. Surgiram assim, várias questões no que respeita à regulação e avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos Biossimilares. (Knezevic e Griffiths, 2011)

A complexidade e coerência do processo de produção é fundamental, uma vez que pequenas alterações na produção podem originar maiores efeitos adversos, tais como imunogenicidade com sérias implicações no que respeita à segurança destes produtos. (Knezevic e Griffiths, 2011). Pequenas diferenças no processo de produção ou entre processos de produção podem gerar um impacto significativo na qualidade, pureza, características biológicas e, atividade clínica final do produto. Mesmo quando os biossimilares são produzidos pelo mesmo fabricante, usando a mesma técnica, formulação e armazenamento que os produtos inovadores, não é garantido que seja comparável ao produto de referência (Schellekens, 2009).

Os requisitos necessários para comprovar a segurança e eficácia destes medicamentos, são específicos para cada produto tanto no que se refere a dados clínicos ou não-clínicos e têm necessariamente de ser determinados caso a caso. Como tal, a questão com que os fabricantes se deparam refere-se à quantidade de estudos necessários para demonstrar a similaridade e ao tipo de informação que devem incluir para requerer a autorização de comercialização de biossimilares. (Zuniga e Calvo, 2010)

VI. Biossimilares e as supostas cópias dos Biológicos

A EMA foi a primeira autoridade regulatória a abordar esta questão e, em 2004, desenvolveu o conceito de produtos medicinais similares biológicos, encurtado para biossimilares e, em 2005, desenvolveu o quadro regulamentar e *guidelines* específicas para lidar com estes. Este processo envolveu estudos de comparabilidade que implicaram a demonstração caso a caso da “similaridade” das características dos novos produtos (em termos físico-químicos e de atividade biológica) relativamente a um produto biológico de referência autorizado (RBP) e, quando demonstrada a similaridade, pode originar a redução de necessidade de obtenção de dados clínicos e não-clínicos. Não desconsiderando, no entanto, a necessidade de comparar os produtos, no que se refere especialmente à questão inerente da imunogenicidade que estes acarretam. Subsequentemente, a EMA desenvolveu *guidelines* específicas para os produtos e autorizou catorze produtos biossimilares. (Knezevic e Griffiths, 2011)

Na conferência internacional das autoridades reguladoras dos medicamento, Seoul, 2006, a WHO requereu a conceção de uma regulamentação global consensual e também foi acordada a possibilidade de autorizar novos medicamentos biológicos com base na sua similaridade com um produto de referência autorizado. (Knezevic e Griffiths, 2011)

As *guidelines* da WHO referentes à avaliação de produtos bioterapêuticos similares, publicada em 2010, dependem de uma demonstração caso a caso da “similaridade” das características do novo produto (em termos físico-químicos e de atividade biológica) relativamente, a um produto biológico de referência autorizado para justificar a redução de dados clínicos e não clínicos. As *guidelines* assinalam que os estudos clínicos devem ser elaborados de forma a demonstrar a segurança e eficácia entre produtos, usando modelos clínicos estabelecidos e devem ser equivalentes. Este tipo de estudos, expectavelmente, são mais curtos do que os estudos clínicos normais. Como tal, deve ser demonstrada a similaridade físico-química, as propriedades biológicas, a eficácia e segurança destes. As *guidelines* da WHO destinam-se a promover uma aceitação global de um conjunto de princípios básicos de avaliação dos biossimilares mas deve haver o reconhecimento que estas não vão por si só resolver todas as questões inerentes a estes. Daí, vários países terem desenvolvido as suas próprias *guidelines*, nas quais se denotam algumas diferenças a nível jurídico, como a escolha do produto biológico de referência

(RBP) ou as indicações inerentes à extrapolação dos estudos clínicos. (Knezevic e Griffiths, 2011)

Na conferência da WHO, em Seoul 2010, foi reafirmado que apenas produtos medicinais autorizados com base numa completa comparação no que respeita à qualidade, aspetos clínicos e não clínicos, devem ser denominados de biossimilares. (Knezevic e Griffiths, 2011)

6.1 Biossimilares não são genéricos

Os biossimilares não são versões genéricas dos produtos inovadores (Schellekens, 2009).

Os biossimilares são concebidos de forma a terem o maior grau de similaridade com os medicamentos biológicos referentes, uma vez que não é possível efetuar cópias exatas dos medicamentos biológicos, os biossimilares não devem ser referidos como genéricos, como cópias exatas dos medicamentos biológicos inovadores (Tkaczuk e Jacobs, 2014). Tais diferenças podem ser visualizadas na tabela 3. Os genéricos convencionais são considerados equivalentes, em termos terapêuticos, face ao produto farmacêutico de referência (com a mesma substância) e bioequivalentes (farmacocinética semelhante) e não necessitam de estudos que demonstrem a eficácia e segurança clínica (Schellekens, 2009).

Tabela 2 – Diferenças entre Biossimilares e Genéricos (adaptada de Tkaczuk e Jacobs, 2014).

	Biossimilares	Genéricos
Síntese	Produzidos em sistemas vivos, geralmente utilizando tecnologia de DNA recombinante.	Produzidos por síntese química standardizada.

Identidade com o produto de referência	Projetados e construídos para serem similares, não podendo ser 100% idênticos.	Tipicamente idênticos ao produto de referência.
Caraterísticas estruturais	Possuem várias camadas estruturais, primária, secundária, terciária, quaternária assim como, modificações pós-translacionais.	Tipicamente possuem uma estrutura molecular simples.
Estabilidade	É necessária a monitorização das condições de fabrico para manter e controlar a estabilidade.	São tipicamente moléculas estáveis.
Imunogenicidade	Testes imunológicos e de farmacovigilância são usados para monitorizar a imunogenicidade.	Tipicamente não são imunogénicos.
Permutabilidade	dependentes de autorização. Tanto podem ser permutáveis como não, para um produto de referência.	Permutáveis com um produto de referência, assumindo que a bioequivalência e pureza foi demonstrada.
Substituição automática	Dependente de autorização. Tanto podem automaticamente substituir, como não, o medicamento de referência.	Geralmente a substituição automática do produto de referência é autorizada.

Nomenclatura	Sistema de nomenclatura internacional para os biossimilares é variável.	Geralmente possuem a mesma designação comum internacional que o produto de referência.
--------------	---	--

Como tal, não podem ser criadas versões “genérico” dos medicamentos biológicos, devido a complexidade de produção. Biológicos, incluindo anticorpos monoclonais humanizados, são compostos por muitas moléculas e estruturalmente complexas (Figura 2). Exigindo testes extensivos imunogénicos e estratégias de farmacovigilância para monitorizar o potencial de reacção imunológica (imunogenicidade). Devido aos medicamentos biossimilares não poderem gerar cópias exatas, o termo biossimilar surgiu para descrever biológicos que foram concebidos com um alto grau de similaridade face ao medicamento de referência (Weise *et al.*, 2012).

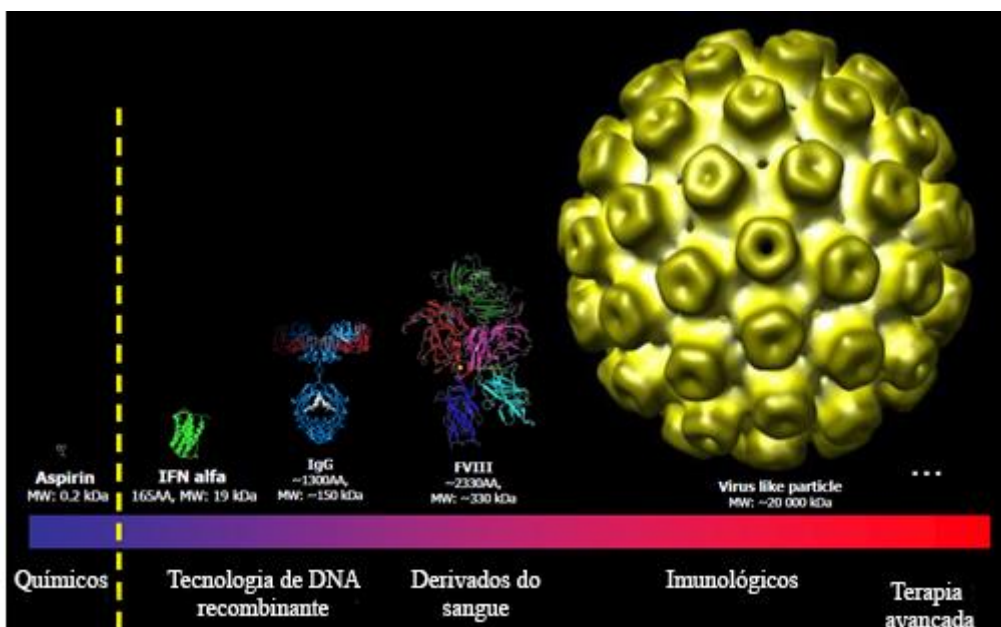


Figura 2 – Espectro da complexidade das moléculas biológicas (adaptada de Jimenez e Brake, 2011).

VII. Imunogenicidade

Imunogenicidade refere-se à propriedade inerente de uma molécula estimular uma resposta imunológica (Ponce *et al.*, 2009).

A maioria das proteínas biológicas ou derivadas da biotecnologia induzem uma resposta imunitária indesejável, desencadeada por mais do que um fator. Esta resposta imunológica é complexa e, juntamente com a indução da formação de anticorpos, outros eventos, tais como a ativação das células T ou ativação da resposta imunológica inata, podem contribuir para que surjam respostas potencial adversas (Emea, 2007a).

As consequências da ocorrência de resposta imunológica face a proteínas terapêuticas, variam desde o surgimento de anticorpos sem qualquer significado clínico até condições graves de risco de vida. Consequências com potencial clínico, oriundas de uma resposta imune indesejável são: perda da eficácia da proteína terapêutica; efeitos imunes gerais tais como, anafilaxia; e para proteínas terapêuticas usadas para substituição, um potencial de reatividade cruzada com o homólogo endógeno, caso esta ainda se encontre a ser produzida (Emea, 2007a).

Vários factores podem influenciar a imunogenicidade das proteínas terapêuticas, podendo estar relacionados com o paciente, a doença ou o produto. Factores relacionados com o paciente podem predispor o indivíduo a uma resposta imune, tais como: doença subjacente, base genética, estado imunológico, incluindo terapia imunomoduladora e esquema de administração. Factores relacionados com o produto também influenciam o aparecimento de resposta imune, por exemplo, os processos de produção, a formulação e as características de estabilidade (Emea, 2007a).

Embora, informação acerca de possíveis reações imunológicas devido às proteínas terapêuticas seja obrigatória antes da autorização de comercialização, vão continuar a surgir problemas no período pós-autorização. Dependendo do potencial imunogénico da proteína terapêutica e da raridade da doença, a quantidade de dados sobre a imunogenicidade pode ser limitado. Adicionalmente, após a autorização de comercialização, podem ser necessários testes sistemáticos de imunogenicidade que, podem também estar incluídos no plano de gestão de risco (Emea, 2007a).

Como regra, proteínas terapêuticas devem ser vistas como produtos únicos e dados relacionados com proteínas semelhantes apenas podem ser considerados como apoio. Neste âmbito, medicações concomitantes e outros factores relacionados com o paciente, tais como doença subjacente, têm de ser tidos em conta, visto que também podem influenciar a apresentação clínica da imunogenicidade. Por estes motivos, a avaliação da imunogenicidade deve ser estudada individualmente para cada indicação ou população de pacientes (Emea, 2007a).

Sendo desta forma aceite que a imunogenicidade das proteínas terapêuticas pode comprometer a sua eficácia e comprometer a sua utilização como agentes terapêuticos (Singh *et al.*, 2012).

7.1 Factores que podem influenciar o desenvolvimento de uma resposta imune contra a proteína terapêutica

7.1.1 Factores relacionados com o doente e com doenças relacionadas

Factores relacionados com o doente podem influenciar a resposta imune face a uma proteína terapêutica, tais como, factores genéticos, idade, relacionados com a doença incluindo outros tratamentos e exposição, no passado, a proteínas similares. (Emea, 2007a).

7.1.1.1 Factores genéticos que modulam a resposta imune

Factores genéticos, que modulam a resposta imune, relacionam-se com a variabilidade inter-paciente. O polimorfismo dos alelos no complexo principal de histocompatibilidade (MHC) tem impacto na afinidade e estabilidade da interação entre as moléculas de MHC e os péptidos dos antígenos e os genes que codificam o recetor das células T das células T auxiliares podem influenciar a resposta imunitária e a indução da tolerância imunológica. Respostas imunológicas podem surgir mesmo quando a sequência de aminoácidos da proteína terapêutica é completamente humana. Outros factores também

podem influenciar a imunogenicidade, tais como, o plomorfismo genético das citocinas (por exemplo: interleucina-10, TGF-beta, etc.) (Emea, 2007a).

7.1.1.2 Fatores genéticos relacionados com um defeito genético

Se uma proteína terapêutica é usada para substituição de uma proteína endógena, níveis reduzidos da proteína ou mesmo a ausência da mesma podem influenciar a tolerância imunológica (Emea, 2007a).

7.1.1.3 Fatores relacionados com a idade

A resposta imune relativamente a uma proteína pode estar relacionada com a idade, como tal, dados de um determinado grupo etário, não podem, à partida, ser aceites para outro grupo etário (Emea, 2007a).

7.1.1.4 Fatores relacionados com a doença

Doenças subjacentes podem ser um fator que auxilie a propensão ao desenvolvimento de resposta imune indesejável. Doentes com infeções crónicas podem estar mais predispostos a desenvolver respostas imunes, visto que o seu sistema imunológico se encontra ativo. Noutras condições (como malnutrição, doença metastática avançada, HIV em estado avançado, falência orgânica), uma resposta imune contra a proteína terapêutica é menos provável de acontecer devido ao comprometimento do sistema imunológico. Para alguns produtos, o desenvolvimento de anticorpos pode variar de acordo com a indicação terapêutica ou fase de desenvolvimento da doença, daí que a imunogenicidade da proteína terapêutica deve ser estudada de acordo com a doença e fase de desenvolvimento desta (Emea, 2007a).

7.1.1.5 Fatores relacionados com tratamentos concomitantes

Terapias concomitantes podem aumentar ou diminuir o risco de desenvolvimento de uma resposta imune relativamente a uma proteína terapêutica. Habitualmente, reações imunológicas contra proteínas terapêuticas são reduzidas quando usados medicamentos imunossuppressores concomitantemente. Também deve ser tido em conta tratamentos anteriores (Emea, 2007a).

Pode igualmente desenvolver-se tolerância pelo uso de anti-inflamatórios ou imunossuppressores, tais como glucocorticóides, anticorpos monoclonais anti-CD52 (Ponce et al., 2009).

7.1.1.6 Fatores relacionados com a duração, via de administração e modalidade de tratamento

A via de administração e a dose podem incrementar a resposta imunológica relativamente a proteína terapêutica. Medicamentos administrados pela via intravenosa podem ser menos imunogénicos que os administrados pela via subcutânea ou intramuscular. Em tratamentos a curto-prazo é menos frequente a associação de resposta imune do que nos tratamentos a longo prazo e medicamentos administrados continuamente são geralmente menos imunogénicos que quando administrados intermitentemente. Tratamento intermitente ou re-exposição, após um longo intervalo de tratamento, podem estar associados a um aumento da resposta imune (Emea, 2007a).

7.1.2 Fatores relacionados com o produto, associados ao risco de imunogenicidade

Fatores relacionados com o produto influenciam a imunogenicidade de proteínas terapêuticas biológicas ou derivadas de biotecnologia, relacionam-se com a natureza da substância ativa (estrutura, modificações translacionais), modificações na proteína nativa (por exemplo: peguilação), impurezas inculidas ao produto ou processo (por exemplo: proteínas de células hospedeiras, lípidos ou DNA) e, com a formulação. (Emea, 2007a).

7.1.2.1 Fatores relacionados com a estrutura da proteína

Análogos biotecnológicos de proteínas endógenas humanas podem induzir um aumento da resposta imune, fatores relacionados com variações na sequência de aminoácidos ou alterações na estrutura das proteínas como resultado de modificações pós-translacionais, físicas, químicas ou degradação enzimática e/ou modificações por exemplo: desaminadação, oxidação, sulfuração durante o processo de produção e seu armazenamento. A glicosilação é uma modificação pós-translacional frequente em proteínas terapêuticas derivadas de biotecnologia. Estas modificações podem diferir no número e posição dos locais onde ocorreu glicosilação, assim como, a sequência, o tamanho da cadeia. Como tal, quando a mesma é proteína produzida sob diferentes condições (por exemplo: alterações no processo de cultura de células) podem ocorrer alterações no padrão das modificações pós-translacionais e no potencial imunogénico da proteína. Este facto igualmente significa que anticorpos induzidos por uma determinada proteína podem reagir de forma diferente com um produto análogo, quando produzidos sob condições modificadas. Como tal, todos estes fatores têm relevância aquando da avaliação da imunogenicidade (Emea, 2007a).

7.1.2.2 Fatores relacionados com a formulação

A composição da formulação é o fator principal no que refere à manutenção da conformidade das proteínas terapêuticas. A formulação e a fonte dos excipientes podem alterar a imunogenicidade das proteínas terapêuticas, como tal, deve ser tido em conta aquando do aparecimento desse tipo de eventos e de variações efetuadas na formulação (Emea, 2007a).

7.1.2.3 Factores relacionados com a formação de agregados

A formação de agregados de proteínas podem originar novos epitopes ou, originar a formação de epitopes multivalentes, os quais podem estimular o sistema imunológico. Fatores que podem influenciar o aparecimento destes agregados incluem: formulação, processos de purificação, procedimentos de inativação viral, condições de

armazenamento do produto final. O uso de proteínas como, por exemplo, a albumina, como excipiente podem induzir a formação de mais agregados imunogénicos (Emea, 2007a).

Dos fatores relacionados com o produto, a formação de agregados é considerado o fator que acarreta maior risco de potenciação da imunogenicidade (Singh et al., 2012).

7.1.2.4 Factores relacionados com impurezas

Existem algumas impurezas nas proteínas terapêuticas, que podem agir como adjuvantes (Emea, 2007a).

Proteínas de células hospedeiras (HCPs) ou DNA podem atuar como adjuvantes (Singh et al., 2012)

7.2 Potenciais consequências clínicas da imunogenicidade

Consequências clínicas podem incluir, entre outras, a perda da eficácia, alterações na farmacocinética, reações na administração e anafilaxia (Hoffman e Berger, 2011).

As consequências, ao nível dos anticorpos, face à proteína terapêutica, incluem alterações ao nível do reconhecimento de epitopes, da afinidade, de classes de anticorpos, da quantidade de anticorpos produzidos e das propriedades farmacológicas do medicamento biotecnológico. Normalmente anticorpos reconhecem epitopes nas proteínas terapêuticas não relacionados com a actividade terapêutica, no entanto, esses anticorpos podem influenciar a farmacocinética das proteínas terapêuticas, influenciando, por exemplo, a eficácia indiretamente. Anticorpos “neutralizantes”, interferem com a atividade biológica devido a sua ligação ao local ativo ou perto deste, ou por indução de alterações conformacionais, o que pode originar uma redução da eficácia (Emea, 2007a).

A perda da eficácia e alteração no perfil de segurança não estão necessariamente correlacionados. Questões de segurança podem ocorrer sem que haja perda de eficácia (Emea, 2007a).

7.3 Plano de gestão de risco

Juntamente com o pedido de autorização de comercialização, o candidato deve apresentar um plano de gestão de risco, de acordo com a legislação em vigor na EU e as *guidelines* de farmacovigilância incluindo a “CHMP Guideline on risk management Systems for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/96268/2005)”. A informação relacionada com a imunogenicidade deve vir sempre referida no plano de gestão de risco (RMP), tendo em conta os riscos identificados durante o desenvolvimento do produto e os potenciais riscos e consequências de respostas imunes indesejadas nos pacientes (Emea, 2007a).

A quantidade de informação sobre a imunogenicidade, a ser recolhida no período pós-comercialização, vai depender de vários fatores incluindo:

- Fatores relacionados com a doença, como a prevalência, a vulnerabilidade dos pacientes, a disponibilidade de terapias alternativas, a duração do tratamento, etc.
- Resultados sobre imunogenicidade pré-autorização, incluindo o impacto sobre a eficácia e segurança.
- Estudos sobre a imunogenicidade de proteínas semelhantes ou membros relacionados com a classe de proteínas, incluindo proteínas fabricadas sob processos de produção semelhantes.
- Gravidade da reação imune (Emea, 2007a).

No entanto, proteínas derivadas da biotecnologia devem ser consideradas individualmente e, por isso, a extrapolação com dados de outras proteínas semelhantes é limitada e necessita de ser devidamente justificada (Emea, 2007a).

O plano de gestão de risco deve incluir:

- Identificação e caracterização do risco;
- Monitorização do risco;
- Minimização do risco e estratégias para o atenuar;
- Comunicação do risco;
- Atividades de monitorização do risco, para assegurar a efetiva minimização do risco (Emea, 2007a).

VIII. Permutabilidade e substituição automática

Permutabilidade significa que um produto biológico pode ser substituído pelo de referência sem que seja necessária a intervenção do profissional de saúde prescritor. Um medicamento biológico é considerado permutável com o de referência se, o produto biológico é biossimilar relativamente ao de referência e, se for expectável o mesmo efeito clínico em qualquer paciente. Biossimilaridade não implica permutabilidade, que é bastante mais rigoroso, quando a FDA declara biossimilaridade a dois medicamentos, não é sinónimo que sejam permutáveis (Chow, 2014).

Permutabilidade significa então, que os mesmos produtos biofarmacêuticos são totalmente substituíveis por outro, baseado num processo científico sem perda de eficácia ou de segurança. A título de exemplo, para ser considerado permutável, os riscos em termos de segurança e eficácia de um anticorpo monoclonal biossimilar não devem ser superiores aos riscos de um anticorpo monoclonal de referência. A substituição automática é um processo legal. Os farmacêuticos podem substituir os medicamentos desde que a decisão respeite a regulação nacional. No entanto, a permutabilidade provavelmente não deve ser autorizada até que o biossimilar possua um extensivo historial através de estudos pós-comercialização para que existam resultados que permitam demonstrar que é idêntico ao produto de referência. (Mellstedt, 2013)

Como tal, é necessário ter em conta que, alternar diferentes fármacos biológicos num mesmo doente constitui um risco de segurança acrescido para o doente, devido ao potencial imunogénico destes fármacos. Assim, as orientações aos profissionais de saúde a emitir pelas Autoridades de Saúde devem recomendar que qualquer alteração ao tratamento com medicamentos biológicos deve apenas ser realizada pelo médico prescritor e que os doentes têm o direito de ser informados sempre que for alterado o medicamento que estão a receber. A substituição automática de medicamentos biológicos sem o consentimento prévio do prescritor não deve ser uma prática aceitável, deve ser considerada uma alteração do tratamento do doente (Apifarma, 2013).

“Não é possível garantir que o biossimilar é intercambiável (com o inovador). A decisão da substituição é da competência nacional.” Director Executivo EMEA Thomas Lönngren, 21 Julho 2006 (Apifarma, 2013). Não há determinação específica que trate da

permutabilidade ou da substituição automática do produto de referência pelo seu biossimilar. A Agência Europeia do Medicamento delega as decisões para as autoridades nacionais, encontrando-se assim este assunto fora das suas competências (Peres *et al.*, 2012).

IX. Extrapolação

A extrapolação refere-se à aprovação de um medicamento para indicações para as quais não foi avaliado em testes clínicos, necessitando para isso de estudos de comparabilidade (Peres et al., 2012).

Caso o medicamento possua mais do que uma indicação, a eficácia e segurança do produto que alega similaridade necessita de ser justificada ou, se necessário, demonstrada separadamente para cada uma das indicações. Em determinados casos, pode ser possível extrapolar similaridade terapêutica, demonstrando numa indicação para outras indicações do medicamento de referência. A justificação vai depender por exemplo, da experiência clínica, da literatura disponível, do facto de os mecanismos de ação serem os mesmos ou não, e do facto dos mesmos recetores estarem envolvidos em todas as indicações. Possíveis questões de segurança, em diferentes subpopulações, devem igualmente estar anexadas (Ema, 2006).

Os biossimilares podem, no entanto, receber autorização para todas as indicações referentes ao medicamento de referência, mesmo quando os dados clínicos comparativos só são referentes a um subconjunto de indicações autorizadas, designando-se “extrapolação de indicações”.

Na Europa, todas as indicações referentes ao Remicade® foram atribuídas ao seu biossimilar, baseado em estudos clínicos comparativos para a artrite reumatóide e espondilite anquilosante, apenas. Várias sociedades científicas tomaram a posição de que a extrapolação de indicações, nunca deveria ser permitida e que dados clínicos deviam ser necessários para todas as indicações. Outras apoiam, em geral, a extrapolação e defendem uma criteriosa monitorização pós-autorização de comercialização do biossimilar (Ebberts, 2014).

Para que possa existir extrapolação de informação é necessário que vários requisitos sejam cumpridos, dois quais:

- A similaridade com o produto de referência tem de ser convenientemente demonstrada e baseada totalmente em evidências oriundas dos exercícios de comparabilidade;

- Se a similaridade clínica para uma determinada indicação puder ser comprovada, a extrapolação de indicações, referentes à eficácia e segurança relativas ao medicamento de referência, pode ser possível (por exemplo, quando o mecanismo de ação e/ou o receptor(es) envolvidos na extrapolação de indicações são os mesmos);
- O perfil de segurança do biossimilar tem de ser devidamente caracterizado (Ebbers, 2014).

X. Preocupações clínicas

Preocupações frequentes sobre biossimilares são expressas pelos médicos, principalmente através de sociedades científicas e, relacionam-se com a sua qualidade farmacêutica, segurança, e com a sua capacidade de permutabilidade com o medicamento de referência. Também surgem dúvidas sobre a eficácia clínica e segurança quando há extrapolação de indicações, para as quais não existem estudos clínicos formais realizados para o biossimilar (Weise et al., 2012).

- O medo da baixa qualidade ou precariedade dos medicamentos biossimilares não é fundamentada, porque o processo de fabrico de um biossimilar deve cumprir os requisitos de qualidade, assim com qualquer medicamento biológico novo e deve demonstrar que o processo de produção é consistentemente capaz de produzir um produto de alta qualidade. É elaborada uma extensiva comparação das características físico-químicas e funcionais do biossimilar, face ao medicamentos de referência são um requisito adicional ao desenvolvimento deste.
- O paradigma “similar mas não idêntico” parece gerar incertezas acerca dos biossimilares. No entanto, este princípio não é novo na biotecnologia, acontece igualmente com os medicamentos originais devido à complexidade das moléculas em questão e ao seu fabrico. Não entanto, esta questão e as diferenças que possam surgir, são rigorosamente monitorizadas e controladas.
- A expressão da informação obtida acerca da segurança destes, aquando da aprovação, também gera preocupações, particularmente no que refere à imunogenicidade. No entanto, a similaridade do biossimilar, face ao medicamento de referência aplica-se igualmente aos dados sobre a segurança, ou seja, os dados sobre a segurança do produto de referência também são aplicáveis aos Biossimilares. E o risco de deteção de um efeito adverso novo (sério) após a autorização de um biossimilar é muito inferior ao de um produto biológico que contenha substâncias ativas novas ou modificadas. No entanto, no que refere à imunogenicidade, este é um fator que acarreta preocupação constante principalmente para os biológicos cujas respostas imunes foram associadas a problemas de segurança sérios.

- A questão da comparabilidade da eficácia do biossimilar relativamente ao medicamento de referência também suscita alguma dúvida.
- Dúvidas acerca da utilização de biossimilares em indicações ou populações de pacientes para os quais foi aprovado o uso do produto de referência e para as quais não houve uma investigação formal durante o desenvolvimento clínico, tendo sido autorizado com base na extrapolação da informação relativa à eficácia e segurança, estão a causar um aumento da preocupação dos clínicos, particularmente em casos de tratamento de cancro e noutras patologias. Contudo, é necessário considerar que, no caso dos biossimilares, qualquer extrapolação de informação necessita de justificação científica que a suporte;
- A questão da permutabilidade do produto de referência pelo biossimilar (como alternativa terapêutica) e a consequente substituição automática a nível farmacêutico (sem o conhecimento do clínico) pode surgir. A questão subjacente à substituição automática não se encontra sob a alçada da Agência Europeia do Medicamento, sendo da responsabilidade de cada estado membro. No entanto, na UE não foi implementada a substituição automática para nenhum biossimilar. Há a necessidade de acompanhamento e decisão por parte do clínico, de esclarecimento e informação do paciente e de garantias de rastreabilidade dos produtos (Weise et al., 2012).

XI. Farmacovigilância

Um sistema de farmacovigilância é definido como um sistema usado por uma organização como forma de cumprir os requisitos legais e as responsabilidades relacionadas com a farmacovigilância e elaborado para monitorizar a segurança de um medicamento autorizado assim como detetar qualquer alteração no balanço benefício-risco (Ema, 2012b).

A farmacovigilância tem como objetivo a deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos (RAM) após a sua comercialização. Este método contribui para o melhor conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos, para garantir que os potenciais sinais são detetados (RAM), para a monitorização contínua das suas relações benefício/risco e, para manter as autoridades, os profissionais de saúde e os pacientes informados (Commission, 2008).

Todos os medicamentos biológicos são sujeitos a um extenso controlo pós-comercialização, todavia, questiona-se se são intensos o suficiente. Este facto aplica-se não só aos biossimilares, mas aos medicamentos biológicos em geral. Devido à sua natureza, os agentes biológicos interagem com o sistema imunológico e podem causar raros e inexpectáveis efeitos a longo prazo (Jackson, 2013).

A informação obtida de estudos de pré-autorização é normalmente insuficiente na identificação de efeitos adversos raros. Portanto, a segurança clínica dos biossimilares deve ser rigorosa e continuamente monitorizada durante a fase de pós-aprovação, assim como a contínua avaliação do benefício-risco (Ema, 2013).

Juntamente com o processo de autorização, o fabricante deve apresentar uma descrição do sistema de farmacovigilância e o plano de gestão de risco, de acordo com a legislação europeia (Ema, 2013), assim como, fornecer um dossiê com as especificações de risco associadas ao medicamento em questão. Incluindo nesse dossiê a descrição de possíveis questões de segurança relacionados com a tolerabilidade do medicamento que podem ser resultantes do processo de fabrico, diferente do original (Ema, 2006).

Durante o processo de autorização, o fabricante deve apresentar um plano de gestão de risco / plano de farmacovigilância de acordo com a legislação em vigor na EU e as *guidelines* de farmacovigilância. Devem estar incluídos os riscos identificados durante o

desenvolvimento do produto, assim como os potenciais riscos. Sistemas e farmacovigilância e procedimentos de rastreabilidade, que permitam a monitorização destes medicamentos, devem estar garantidos aquando da autorização de comercialização. E, qualquer especificação de monitorização, imposta ao medicamento de referência, deve ser tida em consideração no plano de gestão de risco (Ema, 2006).

Um quarto dos medicamentos biológicos em uso, foram aprovados entre 1995 e 2008, e exigiram alguma ação por parte das entidades reguladoras devido a questões de segurança pós-comercialização e 19 avisos com triângulos pretos invertidos foram imitados, nomeadamente, para o cetuximab, o aviso que pode causar paragem cardiorrespiratória, dois anos após a sua aprovação em 2004 (Jackson, 2013).

XII. Assuntos regulamentares

As autoridades reguladoras reconhecem que, diferenças na produção dos produtos biofarmacêuticos, acarretam diferenças nos atributos dos produtos, as quais não são passíveis de caracterização analítica. Como tal, não só os testes bioquímicos e biológicos, mas também o processo de produção intervêm na determinação da qualidade dos produtos, dando assim maior importância ao controlo do processo, à validação do processo e aos testes do produto. Como tal, proteínas terapêuticas provenientes de um processo de fabrico independente, nunca podem ser iguais, na melhor das hipóteses podem ser “similares” e possuírem o mesmo perfil de segurança e eficácia, mas não são “a mesma molécula”. (Kresse, 2009)

Para um restrito grupo de biossimilares, existe um processo legal e regulamentação de forma a garantir um balanço perfeito entre o objetivo de entrar no mercado (figura 3) e a concorrência entre medicamentos não patenteados, assim como o esforço para promover a inovação científica e médica e compensá-lo adequadamente mas, particularmente evitar riscos desnecessários à segurança do paciente. Como é desejável evitar desnecessários ou até mesmo pouco éticos ensaios clínicos em animais ou humanos, os biossimilares, apesar de oferecerem benefícios económicos, por definição, não trazem progresso a nível médico desde que produtos de referência se encontrem disponíveis e cuja segurança e eficácia tenham sido provados por vários anos. No entanto, no processo de aprovação dos biossimilares é necessário garantir os mesmos níveis de exigência e elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia, que é assegurada aos medicamentos inovadores. No que se refere aos biossimilares, não existe (não é apropriada) a adoção do conceito de “genérico”, como existe nos medicamentos convencionais, daí que algumas partes do mundo tenham adotado regulações específicas para este tipo de medicamentos. (Kresse, 2009)

O Comité para os medicamentos de uso humano (CHMP) da agência europeia do medicamento (EMA) criou uma série de *guidelines* para os biossimilares para sua aprovação de comercialização. Os biossimilares serão aprovados quando o seu produto de referência perder a patente. As *guidelines* da EMA defendem a existência de estudos pré-clínicos e clínicos dos biossimilares, para demonstrar a sua segurança e eficácia

previamente à autorização de comercialização, seguidos de planos de farmacovigilância e monitorização do potencial imunogénico (Schellekens, 2009).



Figura 3 – Evolução da regulamentação dos Biossimilares (adaptada de Jimenez e Brake, 2011).

As *guidelines* da EMA contemplam um vasto número de questões, incluindo o fabrico, avaliação da comparabilidade, análise biológica e físico-química e estudos clínicos. Para além destes factores, para os medicamentos biossimilares também é requerida informação adicional acerca da toxicologia e outros estudos clínicos e não-clínicos. O objetivo é a demonstração da similaridade do medicamento biossimilar face ao medicamento de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia. Posteriormente cada produto será tratado caso a caso, o que reflete a complexidade e diversidade dos produtos, sendo que as atualizações às *guidelines* serão publicadas no website da EMA (www.ema.europa.eu) (Schellekens, 2009).

A EMA/CHMP emitiu algumas *guidelines* abrangentes para os biossimilares – “Guideline on similar biological medicinal products”, para o desenvolvimento dos biossimilares e as questões de qualidade que lhes são inerentes – “Guideline on similar biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues”, para as questões clínicas e não clínicas “Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues” e para a questão da imunogenicidade associada ao medicamento biossimilares e inovadores – “Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins”. Para além destas *guidelines*, a EMA/CMHP

emitiu *guidelines* específicas ou documentos conceptuais de cada classe específica de produto (Tabela 5 – anexo 2) (Schellekens, 2009).

Resumindo as *Guidelines* mais abrangentes:

- A “Guideline on similar biological medicinal products ”, adotada em março de 2013, refere os princípios gerais aplicáveis aos medicamentos biossimilares, o seu conceito, a escolha do produto de referência e os princípios para estabelecimento da similaridade, assim como refere outras *guidelines* importantes a ter em conta (Chmp, 2013).
- A “Guideline on similar biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues”, adotada em 2006, refere os requisitos de qualidade dos medicamentos biológicos que pretendem comprovar a similaridade face a um medicamento aprovado. Refere requisitos relacionados com o processo de fabrico, com os estudos de comparabilidade, com a escolha do produto de referência, com a metodologia analítica a adotar, com a caracterização físico-química, com a atividade biológica, com a pureza e com as especificações de qualidade de um medicamento biossimilar, assim como refere outras *guidelines* importantes a ter em conta (Ema, 2014).
- A “Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues”, adotada em junho de 2013, refere os requisitos clínicos e não-clínicos para um medicamento que alega ser similar face a um de referência autorizado (“biossimilar”). A secção *non-clinical* refere-se à avaliação farmacêutica e toxicológica. A secção *clinical* refere-se aos requisitos dos estudos de farmacocinética, farmacodinâmica e de eficácia. A secção “*on clinical safety and pharmacovigilance*” refere-se aos estudos clínicos e ao plano de gestão de risco, como especial ênfase para o estudo da imunogenicidade do biossimilar. Refere ainda outras *guidelines* importantes a ter em conta (Ema, 2013).
- A “Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins”, adotada em 2007, refere-se à potencial indução de resposta imune indesejada através da utilização destes medicamentos. Explica os fatores

que podem influenciar essas respostas contra as proteínas terapêuticas, as potenciais causas, o impacto da imunogenicidade (eficácia e segurança) e o desenvolvimento de um plano de risco. No entanto, este conceito deve ser adaptado de caso para caso, já que há especificidades. Refere também outras *guidelines* importantes a ter em conta (Emea, 2007a).

XIII. Aspetos económicos do uso de biossimilares

A constante pressão para a redução de custos na maioria dos mercados gerou um aumento do consumo de genéricos e gerou igualmente uma procura dos biossimilares. No entanto, o custo e o tempo de desenvolvimento dos biossimilares são muito superiores aos genéricos de pequenas moléculas e existe uma barreira à entrada dos biossimilares e seu crescimento no mercado (Kresse, 2009).

O principal objetivo da produção de biossimilares é a redução de custos com medicamentos biológicos (Mellstedt, 2013). Os medicamentos biológicos requerem alta complexidade no processo de fabrico e demoram bastante tempo para ser inseridos no mercado. São consideravelmente dispendiosos e a sua utilização implica um aumento nos encargos económicos nos sistemas de saúde mundiais. Daí que os Biossimilares possuem o potencial de aumentar o acesso a este tipo de medicamentos com um custo mais reduzido (Tkaczuk e Jacobs, 2014), oferecendo então poupança com eficácia e segurança comparáveis ao medicamento inovador e aumentam o acesso dos pacientes a estas terapias potencialmente valiosas (Henry e Taylor, 2014).

Devido ao aumento dos custos com os cuidados de saúde e à expansão da população envelhecida, os gestores dos recursos da saúde preveem poupanças com o uso dos biossimilares. E, se um biossimilar for aprovado, os clínicos necessitam de justificar o porquê de não optarem pelo biossimilar quando este acarreta poupança (Jackson, 2013).

Na Europa, é estimada uma redução do preço dos biossimilares, a rondar os 20-30% para medicamentos inovadores. Porém irá existir uma competição no mercado o que vai originar uma redução dos preços dos medicamentos inovadores. Em alguns países esta redução do preço de mercado já se fez notar (30-40%) para o filgrastim e eritropoetina inovadores. No entanto, o custo com este tipo de medicação no tratamento do cancro representa apenas uma pequena parcela (10%-15%), o que deve ser tido em consideração quando se avaliar a relação custo-benefício da terapia com biossimilares (Mellstedt, 2013).

13.1 Farmacoeconomia

A farmacoeconomia visa a avaliação económica dos produtos farmacêuticos, com o objetivo de apoiar a tomada de decisão, identificar as intervenções farmacológicas que contribuem para maximizar o bem-estar relacionado com a saúde dos cidadãos, minimizar o custo de oportunidade, identificar, medir e valorizar os custos e consequências das alternativas terapêuticas. Apoia as decisões sobre a prescrição de medicamentos e apoia a tomada de decisão por parte das entidades reguladoras (Pereira, 2009).

Os Biossimilares podem ajudar ao desenvolvimento e melhoramento da saúde e, ao mesmo tempo, minimizar os custos para os pacientes e sistemas de saúde. O valor global dos biossimilares não é determinado somente pelo seu preço. A eficácia e segurança relativa ao medicamento biológico de referência, assim como os custos de desenvolvimento e fabrico, os custos de administração do tratamento e os resultados de segurança monitorizados a longo prazo, também devem ser considerados. Como tal, a otimização da eficiência económica faz parte da tomada de decisões em curso na saúde, com todas as terapias que visam atingir altos níveis de qualidade e segurança, de acordo com os recursos disponíveis (Henry e Taylor, 2014).

Os Estados Unidos estimam uma poupança advinda da utilização dos biossimilares, na ordem dos \$3.0 - \$4.0 biliões anuais e acima de \$378 biliões, durante as próximas duas décadas (Henry e Taylor, 2014).

Considerações farmacoeconómicas para com os sistemas de saúde podem impulsionar o uso de Biossimilares em vários países. Os estudos de farmacoeconomia mais pertinentes irão depender das propriedades do biossimilar e do produto biológico de referência. Quatro tipos de análises farmacoeconómicas devem ser tidas em consideração: custo-efetividade, custo-minimização, custo-utilidade e custo-benefício (tabela 5) (Henry e Taylor, 2014).

Tabela 3 – Definições de algumas análises usadas frequentemente em estudos de farmacoeconomia (Pereira, 2009).

Tipo de análise	Definição
custo-efetividade	Análise de custo-efetividade, em que os custos das alternativas são comparados com um efeito comum que difere em magnitude. Em que as consequências são medidas em unidades naturais (número de casos detetados, anos de vida ganhos, entre outros).
custo-minimização	Análise de minimização de custos é usada em casos em que duas ou mais terapêuticas apresentem a mesma magnitude em termos de resultados, verificando-se qual a menos dispendiosa.
custo-utilidade	Análise de custo-utilidade baseia-se numa visão mais ampla da tomada de decisão sobre a afetação de recursos em saúde. Com o objetivo global de maximizar a esperança de vida e a qualidade de vida relacionada com a saúde dos cidadãos.
custo-benefício	Na análise de custo-benefício, quer os custos, quer as consequências das alternativas são medidos monetariamente, visando determinar qual a alternativa que maximiza a diferença ou razão entre os benefícios e os custos.

Estudos clínicos adequadamente concebidos, demonstrando a elevada similaridade em termos de perfil de eficácia e segurança entre o Biossimilar e o produto Biológico de referência, permitem uma análise de custo-minimização que ajudaria a determinar a terapia mais barata (Figura 4) (Henry e Taylor, 2014).

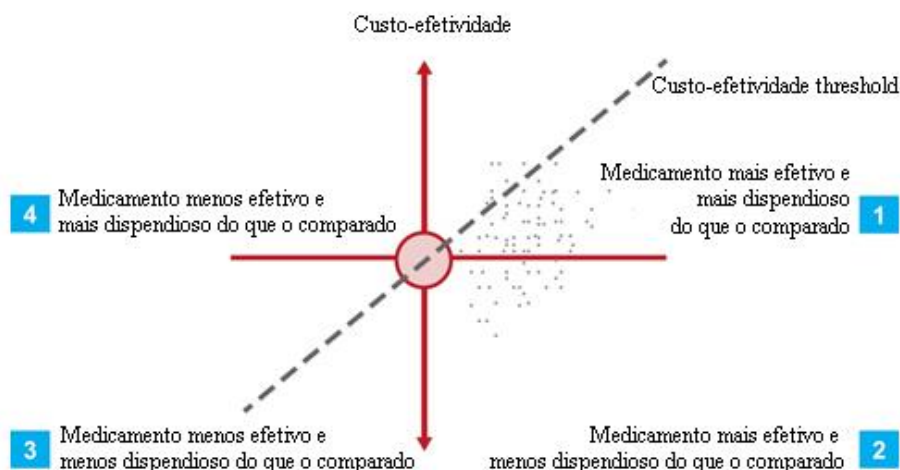


Figura 4 – Exemplificação de um plano custo-efetividade. Idealmente, a maioria dos medicamentos deveria enquadrar-se no quadrante superior direito ou, como no caso dos biossimilares vs medicamento biológico de referência, em que a eficácia é comparável e que o medicamento é menos dispendioso, os pontos encontrar-se-iam no segundo quadrante. (adaptada de Simoens, 2011).

O valor dos biossimilares, na sociedade deve condicionar a perspectiva dos profissionais de saúde, dos pacientes, dos pagadores e pode ser afetado por diversas variáveis. Ter em conta apenas os custos, não é suficiente, é necessário efetuar uma análise que permita verificar a contribuição de uma determinada terapia para a melhoria do bem-estar e saúde do paciente (Figura 5) (Henry e Taylor, 2014).

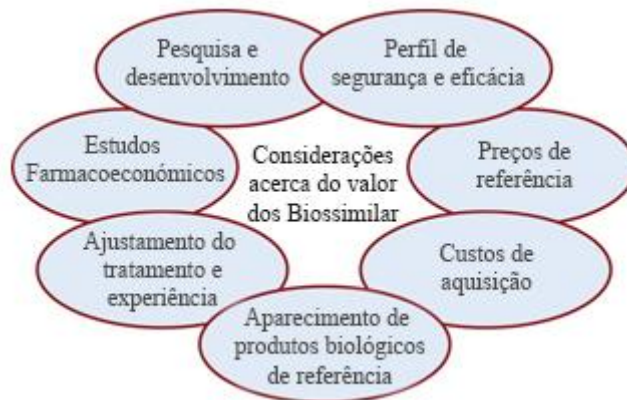


Figura 5 – Fatores a ter em consideração aquando da avaliação do valor de um Biossimilar pelos membros da comunidade da saúde (adaptada de Henry e Taylor, 2014).

Desta forma, uma análise farmacoeconómica pode ajudar a informar os profissionais de saúde acerca das opções terapêuticas que apresentam um potencial benéfico e alternativa económica para os pacientes e sistemas de saúde (Henry e Taylor, 2014).

A poupança gerada com o uso dos Biossimilares possui o potencial de permitir o uso de medicamentos biológicos (na forma de biossimilares) a pacientes que não tiveram acesso a terapias biológicas anteriormente, originando resultados potencialmente melhorados nos pacientes e, por sua vez, ter um efeito positivo nos modelos custo-efetividade (Figura 6). Desta forma, é possível aumentar o acesso a terapias inovadoras (Henry e Taylor, 2014).



Figura 6 – Esquematização dos efeitos da poupança com biossimilares, que poderia permitir a realocação de orçamento, para facilitar o tratamento ideal para o paciente (adaptada de Henry e Taylor, 2014).

Em última análise, a questão poderá deixar de ser “Poderão os Biossimilares originar redução de custos?” para se tornar em: “Serão os Biossimilares em termos de custo-efetividade comparáveis com os seus equivalentes?” (Henry e Taylor, 2014).

XIV. Conclusão

A presente monografia teve como objetivo a apresentação de uma revisão bibliográfica e uma visão geral acerca dos biossimilares, tendo sido expostos vários conceitos, apresentadas as características, especificações, esclarecimentos/questões, aspetos regulamentares e económicos que a estes se encontram associados.

Os medicamentos biossimilares representam assim uma importante perspetiva terapêutica futura.

A qualidade, estrutura e função dos biossimilares estão estritamente dependentes do seu processo de fabrico.

Para que sejam autorizados, estes medicamentos necessitam de extensivos estudos que comprovem a sua similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia e precisam de seguir todos os critérios impostos pelas *guidelines* da EMA. Após a autorização, devido às questões de segurança adjacentes a estes medicamentos, segue-se um longo processo de monitorização (farmacovigilância), o qual representa uma parte fundamental para uma adequada implementação destes medicamentos.

Os biossimilares representam uma potencial oportunidade de aumentar o acesso dos doentes, aos tratamentos com medicamentos biológicos com menor custo, embora a redução de custos destes, não seja tão drástica como ocorreu no caso dos genéricos, uma vez que o custo do seu desenvolvimento, fabrico e monitorização ainda assim é bastante elevado.

Como, em termos conceptuais, não podem ser considerados medicamentos genéricos, em termos de substituição automática também não. Não é permitida a substituição automática de um medicamento biológico por um biossimilar, necessita de ser opção do clínico e o doente tem de ser informado.

No entanto, dado que os biossimilares ainda estão em fase de expansão e surgimento, surgem várias questões e relutância acerca destes medicamentos, quer por parte dos clínicos, das entidades reguladoras, como dos pacientes. As questões relacionadas com o potencial de imunogenicidade que estes podem desencadear tornam-se no grande foco

destes medicamentos. Cumulativamente, surgem igualmente questões quanto à sua eficácia, à extensão dos estudos clínicos e à extrapolação de indicações.

Como produtos inovadores que podem gerar benefício à população, porém ainda em fase de desenvolvimento e ascensão, é necessário que se continue a investir nesta área, podendo advir um avanço no tratamento de algumas doenças, assim como, na qualidade e longevidade dos pacientes devido a um mais vasto acesso às terapêuticas.

XV. Bibliografia

- Apifarma (2013). Position paper biossimilares. pp.
- Chmp (2013). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. *European Medicines Agency*, pp.
- Chow, S.-C. (2014). *Biosimilars: design and analysis of follow-on biologics*. Taylor & Francis
- Comission, E. (2008). *Rules of Governing Medicinal Products in European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*.
- Ebbers, H. C. (2014). Biosimilars: In support of extrapolation of indications. *Journal of Crohn's and Colitis*, pp.
- Ema (2006). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues., pp.
- Ema (2012). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues. *European Medicines Agency*, pp.
- Ema (2012b). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) module I - pharmacovigilance systems and their quality systems. pp.
- Ema (2013). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. *European Medicines Agency*, pp.
- Ema (2014). Guideline on similar biological mmedicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. *European Medicines Agency*, pp.
- Ema. 2014b-a. Place Pulished. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit [Accessed 14/07/2014].
- Ema (2014b-b). Product specific biosimilar guidelines. pp.
- Emea (2007a). Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. *European Medicines Agency*, pp.
- Emea (2007b). Guideline on comparability of biotechnology.derived medicinal products after a change in the manufacturing process: non-clinical and clinical issues. *European Medicines Agency*, pp.
- Ferreira, M. M. (2004). Medicamentos Biológicos: vacina, derivados do sangue, de biotecnologia... *Simpósio "A qualidade e a segurança dos medicamentos" INFARMED*, pp.
- Greenstein, B. e Brook, D. A. (2011). Biological Therapeutics. pp.

- Guiochon, G. e Beaver, L. A. (2011). Separation science is the key to successful biopharmaceuticals. *Journal of Chromatography A* pp. 8836-8858.
- Henry, D. e Taylor, C. (2014). Pharmacoeconomics of cancer therapies: considerations with the introduction of biosimilars. *Seminars in oncology* 41, pp. 513-520.
- Hoffman, D. e Berger, M. (2011). Statistical considerations for calculation of immunogenicity screening assay cut points. *Journal of Immunological Methods*, 373, pp. 200-208.
- Jackson, G. (2013). Biosimilars versus biological agents: comparable clinical efficacy and equivalent safety profiles are key. *Guidelines in Practice*, 16, pp.
- Jimenez, A. G. e Brake, B. (2011). Biosimilars in European Union - regulatory perspectives. pp.
- Knezevic, I. e Griffiths, E. (2011). Biosimilars--global issues, national solutions. *Biologicals*, 39, pp. 252-5.
- Kresse, G. B. (2009). Biosimilars--science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm*, 72, pp. 479-86.
- Li, H. e D'anjou, M. (2009). Pharmacological significance of glycosylation in therapeutic proteins. *Current opinion on Biotechnology*, pp. 678.
- Lipman, N. S., et al. (2005). Monoclonal versus Polyclonal Antibodies: Distinguishing Characteristics, Applications, and Information Resources. *ILAR Journal*, 46, pp. 256-260.
- Mellstedt, H. (2013). Anti-neoplastic biosimilars--the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol*, 24 Suppl 5, pp. v23-8.
- Morrow, T. (2004). Defining the difference: What makes Biologics Unique. *Biothechnology Healthcare*, pp. 28.
- Pereira, J. (2009). *Farmacoeconomia: Princípios e Métodos*.
- Peres, B. S., Padilha, G. e Quental, C. (2012). Questões relevantes para a aprovação de medicamentos biossimilares. *Revista Brasileira Epidemiologia*, 15, pp. 751.
- Ponce, R., et al. (2009). Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: assessment and interpretation of nonclinical safety studies. *Regul Toxicol Pharmacol*, 54, pp. 164-82.
- Schellekens, H. (2009). Biosimilar therapeutics - what do we need to consider? *NDT plus*, pp. i27-i36.
- Simoens, S. (2011). Biosimilar medicines and cost-effectiveness. 3, pp.
- Singh, S. K., et al. (2012). Determination of immunogenic response to protein therapeutics. *Biologicals*, 40, pp. 364-368.
- Solá, R. J. e Griebenow, K. (2010). Glycosylation of Therapeutic Proteins: An Effective Strategy to Optimize Efficacy. *BioDrugs*, pp.
- Tkaczuk, K. H. R. e Jacobs, I. A. (2014). Biosimilars in Oncology: From development to clinical practice. *Seminars in Oncology*, 41, pp. S3-S12.

Weise, M., *et al.* (2012). Biosimilars: What clinicians should know. *Blood*, 120, pp. 5111-5117.

Who. 2014. *Biotherapeutic products* [Online]. Place Pulished. Available: <http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/biotherapeutic-products/en/> [Accessed 16/07/2014].

Wishart, D. S. (2013). Characterization of biopharmaceuticals by NMR spectroscopy. *Trends in Analytical Chemistry*, 48, pp.

Zelenetz, A. D., *et al.* (2011). NCCN: Biosimilars: Regulatory, Scientific, and Patient Safety Perspectives. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, pp.

Zuniga, L. e Calvo, B. (2010). Biosimilars approval process. *Regul Toxicol Pharmacol*, 56, pp. 374-7.

XVI. Anexos

Anexo 1

Tabela 4 - Relatos de imunogenicidade de alguns medicamentos biológicos comercializados – aspetos não-clínicos e em doentes tratados com estes medicamentos (adaptada de (Ponce et al., 2009)).

Amevive (alefacept) proteína de fusão dimérica	Espécie	Macacos sinomolgos, babuínos.
	Dosagem	IV uma ou duas vezes por semana durante 44 semanas.
	Resumo dos resultados	Detetada uma baixa incidência (não especificada) de ADA. Alegadamente, não afetou a interpretação dos dados do estudo.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	3% (bula).
Aranesp(darbepoetin alfa) análogo da eritropoietina humana	Espécie	Ratos, cães.
	Dosagem	IV ou SC uma ou três vezes por semana durante 6 meses.
	Resumo dos resultados	Anafilaxia observado em cães na semana 3, em todos os grupos de tratamento (incluindo os controlos). A severidade e incidência diminuíram com o tempo. Atribuída à albumina do soro humano presente na formulação. Os animais foram tratados com epinefrina e anti-histamínicos para controlar a reação e permitir a continuação da dose. Exposição de cães supostamente não afetados pelos ADA. ADA foram relatados entre ratos, avaliadas num grupo satélite PK. A utilização de animais satélite para as avaliações de PK / ADA limitou a

		capacidade de extrapolar resultados para os principais animais do estudo.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	4% (Falência renal crónica) e 3% (cancro) (bula).
Avastin (bevacizumab) IgG1 quimérico	Espécie	Macacos sinomolgos
	Dosagem	IV duas vezes por semana, durante 26 semanas
	Resumo dos resultados	Não houve deteção de ADA nos animais tratados, no entanto, os níveis do medicamento (>40µg/mL) aquando dos testes de ADA podem ter interferido com os resultados do estudo.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	
Avonex (interferão beta glicoproteína recombinante 1a)	Espécie	Macacos Rhesus
	Dosagem	SC, 2-9 semanas (incluindo convalescença)
	Resumo dos resultados	Entre os efeitos clínicos relacionados com o medicamento, elevada temperatura, perda de apetite, diminuição da contagem de plaquetas e ligeira diminuição das concentrações séricas de albumina foram negados pelo nADA que se tornou evidente após 2 semanas do início do tratamento.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	
Campath (alemtuzumab)	Espécie	Macacos sinomolgos, ratos, coelhos e ratinhos

anticorpo monoclonal humanizado IgG1 k	Dosagem	SC
	Resumo dos resultados	Ao longo dos estudos, 100% dos animais demonstraram evidência de ADA. O desenvolvimento de nADA foi relatado em macacos cinomolgos, ratos e coelhos, e limitou a duração do estudo crônico em macacos cinomolgos, a 30 dias (vs 12 semanas planejadas em seres humanos)
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	1,9% (leucemia linfocítica crônica), 63% (artrite reumatóide) (bula)
Fabrazyme (agalsidase beta) glicoproteína homodimérica humana recombinante a-galactosidase A	Espécie	
	Dosagem	
	Resumo dos resultados	Hipoatividade grave, cianose, respiração ofegante e inchaço das extremidades observadas na semana 3. Sintomas prevenidos pela difenidramina administrada em pré-tratamento. A maioria dos animais desenvolveu ADA, após 12 semanas. Alguns animais ADA-positivos não apresentaram título de anticorpos detetável na semana 24, o que foi atribuído ao desenvolvimento de tolerância. Não houve relação entre o título de anticorpos e a dose ou o sexo. Não há informação sobre o possível encobrimento da toxicidade advinda dos nADA e o pré-tratamento com a difenidramina.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	89% (bula)
Herceptin (trastuzumab) anticorpo	Espécie	Macacos sinomolgos, macacos Rhesus
	Dosagem	

monoclonal humanizado recombinante	Resumo dos resultados	nADAdetetados da 5-26 semana, numa dose baixa num macaco sinomologo fêmea (incidência = 1,2%)
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	0,1% (bula)
Humira / trudexa (adalimumab) anticorpo monoclonal recombinante humano IgG1	Espécie	Macacos sinomologos
	Dosagem	SC e IV semanal ou mensalmente durante 6 meses
	Resumo dos resultados	Observada a formação de ADA em 100% dos animais tratados, a partir do dia 12 do tratamento. Sendo que o titulo de ADA foi superior nos animais em que administração foi feita mensalmente relativamente aos animais em que foi administrada semanalmente. E, o título de ADA foi superior na administração IV quando comparada com a SC.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	12% (monoterapia)
Intron-A (interferon alfa-2b) interferão-a recombinante	Espécie	Macacos sinomologos
	Dosagem	IM diariamente, durante 3 meses
	Resumo dos resultados	O desenvolvimento de nADA nos animais em estudo, após doses repetida, condicionou o estudo a longo prazo. Num estudo, foram observados ADA em metade dos animais a partir da 4-13 semanas.

	Taxa de imunogenicidade nos humanos	0-13% (bula)
Pegasys (peginterderon alfa-2a) interferão-a recombinante peguilado	Espécie	Macacos sinomologos
	Dosagem	SC diariamente ou duas vezes por semana, em regime incerto, até 13 semanas
	Resumo dos resultados	Com o aumento da dose, observou-se o desenvolvimento de ADA. Nos animais a que foram administradas altas doses, 100% apresentaram ADA. Elevados níveis de nADA observados em 100% dos animais nos grupos médios e elevados, após 72h da última dose. Com a diminuição dos níveis do fármaco, foi observado um aumento dos níveis de ADA e da actividade de nADA. Num estudo de 4 semanas, a exposição não foi detetável após duas semanas de tratamento. No entanto, os níveis do fármaco em tempos mais prolongados, durante as 13 semanas de estudo, aumentaram mais do que esperado, sendo atribuído ao desenvolvimento de bADA.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	9% bADA (3% nADA), 29% bADA (13% nADA) (hepatite B vírus) (bula)
PEG-INTRON (peginterferon alfa 2b) interferão-a recombinante peguilado	Espécie	Macacos sinomologos (estudos de segurança adicionais em ratos e camundongos não foram consideradas espécies relevantes)
	Dosagem	SC regime incerto
	Resumo dos resultados	nADA detetados na maioria dos animais a partir da semana 3, foram associados com

		a diminuição da exposição e da reversão da toxicidade hematológica.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	8-15% bADA (2% nADA) (bula)
Rebif (IFN beta-1a) citocina humana recombinante	Espécie	Macacos sinomologos e ratos
	Dosagem	Injeções SC durante 26 semanas (sinomologos) e, IM ou IV diariamente durante 13 semanas (ratos)
	Resumo dos resultados	ADA para a albumina do soro humano e de fármacos, foram detetados em ambas as espécies, e tendem a ser maiores após administração IM do que após administração IV. Os títulos de anticorpos aumentaram geralmente após 4 semanas de administração. Em macacos Cynomolgus, foram observados ADA em 100% dos animais tratados. Desenvolvimento da atividade de ADA e nADA foi associada com a diminuição da exposição ao fármaco e à diminuição da atividade farmacodinâmica.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	24-31% nADA (bula)
Remicade (infiximab (cA2)) IgG1 quimérica	Espécie	Ratinhos, chimpanzés e macacos sinomólogos
	Dosagem	IV (ambas as espécies), IP (ratinhos) regime incerto
	Resumo dos resultados	A resposta em termos de ADA entre ratos e macacos tratados com doses mais altas parecem ser afetadas pela presença de fármaco livre, o que interfere com a deteção. A resposta com baixo nível de ADA nível foi observado em chimpanzés,

		mas não os macacos cinomolgos, que não aumentam com injeções subsequentes.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	10-61% (bula)
Rituxan (rituximab) Mab IgG1 quimérico	Espécie	Macacos sinomologos
	Dosagem	IV duas vezes por semana, durante 4 a 8 semanas
	Resumo dos resultados	Desenvolvimento de ADA modificados, tanto farmacológica ou farmacocineticamente. Os anticorpos foram dirigidos para a região de ligação.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	1,1% (bula)
Simulect (basilixumab) IgG1 humano/murino quimérico	Espécie	Macacos sinomólogos e Rhesus
	Dosagem	Modo de administração e regime incerto
	Resumo dos resultados	Verificado um aumento da clearance em animais em que foram administradas baixas doses, atribuído ao aparecimento de ADA em 75% dos animais após 4 semanas de tratamento
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	1.2 – 3.5% (bula, duas doses)
TNKase (tenectaplaste)	Espécie	Cães e coelhos
	Dosagem	IV diariamente ou duas vezes por semana (coelhos) e, SC diariamente ou duas vezes por semana (cães)
	Resumo dos resultados	ADA foram detetados em 100% dos coelhos tratados ao 8º dia e, em 100% dos cães ao 18º dia. O aumento de ADA

		relacionado com o aumento da dose foi verificado nos coelhos.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	
Xolair (omalizumab) IgG1 humanizado	Espécie	
	Dosagem	
	Resumo dos resultados	A indução de anticorpos não pode ser avaliada na maioria das amostras, porque os sistemas de ensaio eram muito suscetíveis a alteração tanto na presença de omalizumab, como de amalizumab: complexos IgE. Alguns dos soros que foram possíveis de avaliar eram positivos.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	<0.1% (bula)
Zenapax (daclizumab) IgG1 humanizado	Espécie	Macacos sinomólogos
	Dosagem	Modo de administração e regime incerto
	Resumo dos resultados	Declarações Relatório Resumido: maior resposta ao anticorpo murino em comparação com o anticorpo humanizado.
	Taxa de imunogenicidade nos humanos	8.4% (bula)
<p>Não foram reportados dados de imunogenicidade relativos a Epogen/procrit (epoetin alfa); Erbitux (cetuximab); Actimmune (interferon-gamma 1b); Activase (alteplase); ReoPro (abciximab); Roferon-a (interferon alfa 2a); Synagis (palivizumab); Proleukin (aldesleukin); Pulmozyme (Dornase alfa); Raptiva (efalizumab); Infergen (interferon alfacon-1); Betaseron (interferon beta-1b).</p>		

Anexo 2

Tabela 4 - *Guidelines* específicas ou documentos conceituais de cada classe específica de produto (adaptada de (Ema, 2014b-b).

Título	Tipo de Documento	Acerca	Efetivação
“Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone”	Guideline Concept paper	Hormonafoliculo-estimulante recombinante	1 de setembro 2013
“Similar biological medicinal products containing interferon beta”	Guideline Concept paper	Interferão beta	1 de setembro 2013
“Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues”	Guideline Concept paper	Anticorpos monoclonais	1 de dezembro de 2012
“Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins”	Guideline Concept paper	Eritropoietina recombinante	30 de setembro de 2010
“Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins”	Guideline	Eritropoietina recombinante	julho 2006

“Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins”	Concept paper Draft Guideline	Heparinas de baixo peso molecular	
“Similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins”	Guideline Concept paper	Heparinas de baixo peso molecular	outubro 2009
“Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha”	Guideline Concept paper	Interferão alfa recombinante	junho 2006
“Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor”	Guideline	Factores recombinantes de estimulação de colónias de granulócitos	junho 2006
“Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing somatropin”	Guideline	Somatropina	junho 2006

<p>“Revision of the guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues”</p>	<p>Concept paper</p>	<p>Insulina recombinate e análogos da insulina</p>	
<p>“Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin”</p>	<p>Guideline</p>	<p>Insulina recombinate humana</p>	<p>junho 2006</p>