

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Medicamentos Biossimilares e Comparabilidade

Miguel Caiola Raposo

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Henriques Lourenço
Ribeiro, Professora Associada

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Medicamentos Biossimilares e Comparabilidade

Miguel Caiola Raposo

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Henriques Lourenço
Ribeiro, Professora Associada

2024

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha família por todo o apoio e financiamento que me deram nestes 5 anos do curso e na minha vida inteira, por isso, Mãe, Pai e Cata, um grande obrigado e esta monografia nunca teria sido feita sem vocês. Aos meus amigos de Elvas, um obrigado por fazerem de mim a pessoa que sou hoje, e sei que estão tão orgulhosos de mim como eu estou de vocês.

A todos os amigos, família e namorada que levo deste curso, estes 5 anos não teriam sido o mesmo sem vocês, e espero ter marcado o vosso percurso da mesma forma que marcaram o meu. Estivemos juntos desde o primeiro exame até à apresentação das nossas monografias, e estou ansioso pelas cervejas que vamos beber quando formos todos Mestres.

À professora Maria Henriques, estou agradecido por orientar esta monografia e me ter introduzido ao mundo dos Biossimilares, e às minhas colegas da Farmácia Lavinha por tudo o que me ensinaram.

Por último, gostava de dedicar esta monografia à minha avó Carlota, que sempre esteve e estará orgulhosa do seu netinho farmacêutico.

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

Os medicamentos biológicos foram uma das maiores inovações na área dos medicamentos, desde a descoberta da penicilina dando origem aos antibióticos que hoje conhecemos, e ambos permitiram que vários milhões de doenças fossem passíveis de tratamento, conferindo ao mesmo tempo uma melhor qualidade e esperança média de vida. Estes medicamentos de origem biológica surgiram pela primeira vez na década de 80, e estão indicados no tratamento de diversas doenças graves e crónicas com grande prevalência mundial, como a diabetes e o cancro. Atualmente, muitos destes medicamentos já perderam os seus direitos de exclusividade, e assim surgiram os biossimilares, que contêm uma versão de uma substância ativa de origem orgânica já autorizada previamente noutro medicamento biológico.

Estes medicamentos altamente similares ao medicamento de referência alteraram a realidade dos medicamentos biológicos, mesmo apresentando uma variabilidade intrínseca, derivada da sua origem. Esta similaridade é então garantida através de estudos intensivos de comparabilidade, que pretendem assegurar a qualidade, segurança, eficácia e atividade biológica do produto final. Além disso, estes medicamentos estão associados a um preço inferior relativamente ao medicamento de referência, de um modo semelhante aos medicamentos genéricos, permitindo reduzir o impacto orçamental dos medicamentos biológicos, que são bastante dispendiosos, garantindo uma melhor acessibilidade do doente à terapêutica necessária.

O primeiro biossimilar foi aprovado em 2006 e atualmente já existem, no mercado europeu, mais de oitenta biossimilares aprovados. Assim, devido à sua grande prevalência e largo espectro de tempo de utilização, vários doentes são tratados diariamente com medicamentos biológicos e biossimilares contendo a mesma substância ativa, que permite efetuar uma comparação direta no contexto clínico real. Tendo em conta estes estudos, os biossimilares comprovaram o seu perfil de segurança e eficácia garantido pelos estudos de comparabilidade é real e que, quando associados às suas vantagens, são uma grande mais-valia para qualquer sistema de saúde no mundo.

Palavras-chave: Medicamento Biológico, Medicamento Biossimilar, Medicamento de Referência, Comparabilidade

Abstract

Biological medicines have been one of the greatest innovations in the field of medicines since the discovery of penicillin, which originated the antibiotics we know today, and both have made it possible to treat several million diseases, while at the same time improving quality of life and average lifetime expectancy. These biological medicines first appeared in the 1980s and are indicated for the treatment of various serious and chronic diseases with a high prevalence worldwide, such as diabetes and cancer. Today, many of these drugs have lost their exclusivity rights, and so biosimilars have emerged, which contain a version of an active substance of organic origin that was previously authorized in another biological drug.

These medicines, which are highly similar to the reference medicine, have changed the reality of biological medicines, even though they have an intrinsic variability due to their origin. This similarity is then guaranteed through intensive comparability studies, which aim to ensure the quality, safety, efficacy, and biological activity of the final product. In addition, these medicines are associated with a lower price than the reference medicine, in a comparable way to the generic ones, which reduces the budgetary impact of biological medicines, which are quite expensive, ensuring better patient accessibility to the necessary therapy.

The first biosimilar was approved in 2006 and there are now more than eighty approved biosimilars on the European market. Thus, due to their high prevalence and wide spectrum of use, many patients are treated daily with biological and biosimilar medicines containing the same active substance, which allows for a direct clinic comparison. Taking these studies into account, biosimilars have proven that their safety and efficiency profile guaranteed by comparability studies is real and that, when combined with their advantages, they are a great asset to any health system in the world.

Keywords: Biological medicine, Biosimilar medicine, Reference medicine, Comparability

Índice:

| | |
|--|----|
| Abreviaturas | 8 |
| 1. Introdução..... | 10 |
| 2. Materiais e Métodos | 11 |
| 3. Medicamentos Biológicos e Biossimilares | 12 |
| 3.1 O que são Medicamentos Biológicos | 12 |
| 3.2 O que são Medicamentos Biossimilares..... | 13 |
| 3.3 Desenvolvimento de Medicamentos Biológicos e Biossimilares | 14 |
| 3.4 Vantagens dos Medicamentos Biossimilares | 15 |
| 4. Contexto Regulamentar dos Medicamentos Biossimilares..... | 19 |
| 4.1 Introdução no mercado e comparabilidade | 19 |
| 4.2 Comparabilidade da Qualidade | 22 |
| 4.2.1 Caracterização do Produto | 24 |
| 4.3 Comparabilidade Não Clínica | 25 |
| 4.4 Comparabilidade Clínica..... | 26 |
| 4.5 Extrapolação..... | 27 |
| 4.6 Segurança e Farmacovigilância..... | 29 |
| 4.7 Intercambialidade, troca e substituição | 30 |
| 5. Biossimilares e o seu medicamento de referência..... | 32 |
| 5.1 Filgrastim | 32 |
| 5.2 Ustekinumab..... | 34 |
| 5.3 Insulina Humana | 37 |
| 6. Conclusões e Perspetivas Futuras | 39 |
| Referências Bibliográficas | 41 |
| Anexos..... | 46 |
| A1. Biossimilares comercializados em Portugal..... | 46 |
| A2. Estudos comparativos não clínicos do Zarzio | 48 |

Índice de Figuras:

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Exemplos de tipos de proteínas em medicamentos biológicos aprovados na UE, adaptado de (4)..... | 12 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| Figura 2 - Evolução da utilização e despesa do adalimumab de 2010 a 2020, adaptado de (11) | 16 |
| Figura 3 – Evolução da quota de mercado dos biossimilares do Filgrastim de 2010 a 2020, adaptado de (11) | 17 |
| Figura 4 - Comparação dos requisitos em matéria de dados para a aprovação de um biossimilar em relação ao medicamento de referência, adaptado de (4) | 20 |
| Figura 5 – Etapas dos estudos de comparabilidade efetuados na aprovação de um medicamento biossimilar, adaptado de (4) | 21 |

Índice de Tabelas:

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Cenários possíveis para o fabricante na avaliação da comparabilidade da qualidade entre dois biológicos de diferentes lotes de produção, adaptado de (17) | 22 |
| Tabela 2 - Estudos clínicos comparativos entre o produto em processo de aprovação e o Stelara, adaptado de (41) | 36 |

Abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AUC0-inf - Área sob a curva desde zero até ao tempo infinito

BMWP - Biosimilar Medicinal Products Working Party

BWP - Biologics Working Party

CHMP - Comité dos Medicamentos para Uso Humano

C_{máx} – Concentração Máxima

CQA – Atributos Críticos de Qualidade

DCI - Denominação Comum Internacional

ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

EUA – Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration

G-CSF - Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos

ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IEF - Focalização Isoelétrica

IL - Interleucina

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

NMPA - National Medical Products Administration

PD – Farmacodinâmica

PK - Farmacocinética

PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PRAC - Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPR - Ressonância Plasmónica de Superfície

UE – União Europeia

1. Introdução

Os medicamentos biológicos alteraram o paradigma de várias doenças quando foram introduzidos pela primeira vez na década de 80, permitindo a várias patologias, que outrora seriam uma sentença de morte atualmente sejam passíveis de tratamento ou de prevenção. Contudo, devido à sua variabilidade intrínseca, requerem estudos intensivos e processos de produção mais complexos que os medicamentos de síntese química, estes são bastante dispendiosos, o que dificultou a sua acessibilidade.

Assim, à medida que os primeiros medicamentos biológicos foram perdendo os seus direitos de exclusividade, começaram a surgir os medicamentos biossimilares, e tal como os medicamentos genéricos permitem que exista um maior número de alternativas no mercado de um medicamento a um preço mais reduzido, apesar se não serem cópias idênticas do medicamento de referência como os genéricos. (1)

A UE foi a grande pioneira na regulamentação dos medicamentos biossimilares a nível mundial, estabelecendo a regulamentação para a sua aprovação e moldando o desenvolvimento de biossimilares, aprovando o primeiro em 2006, através de estudos exaustivos de comparabilidade com o medicamento de referência, com o mesmo rigor e segurança da aprovação dos medicamentos biológicos. (1,2) Por outro lado, estes medicamentos permitiram o acesso de vários doentes à terapêutica necessária e aos sistemas de saúde uma maior redução dos custos associados à aprovação e desenvolvimento destas substâncias.

Desta forma, os biossimilares alteraram o paradigma dos medicamentos biológicos, e, 18 anos depois da aprovação do primeiro biossimilar, já existem inúmeros doentes tratados com estes medicamentos, o que confere uma grande base para estudar a qualidade, eficácia e segurança destes quando comparados ao seu medicamento de referência, tal como o seu impacto económico. Assim, nesta monografia será explorado um medicamento biossimilar com muitos anos no mercado europeu, um recém-aprovado e um em processo de aprovação, de modo a comparar os seus pedidos de autorização no mercado, o seu impacto clínico real e as modificações que ocorreram ao longo dos anos.

2. Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia foram consultados artigos científicos, artigos de revisão, websites, livros, *guidelines*, agências reguladoras e autoridades do medicamento (EMA, FDA, INFARMED), e utilizados motores de busca como o GoogleScholar e PubMed, tendo sido aplicados para a pesquisa os idiomas português e inglês. Foram incluídos artigos focados em biossimilares específicos ou no geral, estudos de comparabilidade entre biossimilares e medicamentos de referência e artigos que abordassem as *guidelines* da FDA e da EMA sobre a esta temática, e excluídos artigos não escritos em inglês ou português ou centrados em outros tipos de medicamentos biológicos como os biobetters.

Assim, foram consultados vários artigos, mas tendo em conta estes critérios foram incluídos cerca de 20 nesta monografia. Além disso, foram incluídas publicações entre os anos 1999 e 2024, devido à consulta de ICH's relevantes e em vigor atualmente, tendo como preferência artigos a partir do ano 2017. Esta pesquisa foi realizada no período compreendido entre 26 de janeiro de 2024 e 17 de junho de 2024.

3. Medicamentos Biológicos e Biossimilares

3.1 O que são Medicamentos Biológicos

Por definição, um medicamento é classificado como biológico quando a sua substância ativa é produzida ou extraída de uma fonte biológica, o que inclui microrganismos, órgãos e tecidos de origem vegetal ou animal, células ou fluidos de origem humana ou animal. Um medicamento biológico tem origem biotecnológica, envolvendo a utilização de tecnologias de ponta como a técnica do ADN recombinante e o processo de hibridização.(2,3)

Tendo isto em conta, os biológicos podem variar em termos de dimensão e complexidade estrutural, desde as mais simples proteínas como as insulinas ou as hormonas de crescimento até às proteínas mais complexas como os anticorpos monoclonais, e são imprescindíveis para o tratamento de doenças graves e crónicas, tais como a diabetes, doenças autoimunes e o cancro. (Figura 1)



Figura 1 - Exemplos de tipos de proteínas em medicamentos biológicos aprovados na UE, adaptado de (4), a massa das moléculas encontra-se quantificada em daltons, unidade de medida utilizada para expressar a massa de partículas atómicas.

Atualmente, estes medicamentos são uma das maiores fontes de inovação e desenvolvimento da indústria farmacêutica, tendo permitido o tratamento de doenças incuráveis e de doenças cujos tratamentos com medicamentos de síntese química não são eficazes. Deste modo, existem vários medicamentos biológicos aprovados pela EMA, a autoridade europeia

responsável pela sua regulação e supervisão no espaço europeu e pela FDA, nos Estados Unidos, e este número continua em constante atualização. (2)

A descoberta do principal método de produção de medicamentos biológicos, a técnica do ADN recombinante, começou na década de 1970 e foi responsável por uma nova etapa na biotecnologia. Foi através deste processo que o primeiro medicamento biológico foi criado e posteriormente aprovado em 1982, a insulina humana. Além disso, o desenvolvimento de medicamentos biológicos implica tempo e um forte investimento financeiro, uma vez que, em média, são precisos entre 8 a 10 anos e cerca de 200 milhões de euros de investimento por molécula.(5,6)

3.2 O que são Medicamentos Biossimilares

A EMA define um medicamento biossimilar como sendo um medicamento biológico muito semelhante a outro medicamento biológico já aprovado na UE (denominado "medicamento de referência") em termos de estrutura, atividade biológica e eficácia, segurança e perfil de imunogenicidade (a capacidade intrínseca das proteínas e de outros medicamentos biológicos de provocar uma resposta imunitária). (7)

É importante destacar que um biossimilar não pode ser considerado um medicamento genérico, uma vez que os genéricos são quimicamente iguais aos medicamentos de referência, ao contrário dos biossimilares, derivado da sua variabilidade natural de fontes biológicas e o fabrico mais complexo dos medicamentos biológicos que não permite uma reprodução exata da molécula. (4,8,9)

Uma vez que os biossimilares são produzidos em organismos vivos, poderão existir algumas diferenças menores em relação ao medicamento de referência. Estas diferenças menores não são significativas do ponto de vista clínico, ou seja, não se prevê a observação de diferenças em termos de segurança e eficácia. A variabilidade natural é intrínseca a todos os medicamentos biológicos, e deste modo são sempre realizados controlos rigorosos para garantir que a referida variabilidade não afeta o modo como o medicamento atua nem a sua segurança.(1) Além disso, todos os biossimilares são aprovados através das mesmas normas de qualidade, segurança e eficácia que os medicamentos biológicos.

O primeiro biossimilar do mundo foi aprovado em 2006 pela EMA, a hormona de crescimento humano somatotropina, utilizada no tratamento de nanismo ou acromegalia. Por

outro lado, o primeiro biossimilar em Portugal surgiu em 2008 com a epoetina, indicada no tratamento da anemia sintomática associada à insuficiência renal crónica e a pacientes oncológicos. Nos primeiros 9 anos, até 2015, a EMA foi responsável por aprovar cerca de 20 biossimilares, e atualmente estão aprovados e comercializados 83 biossimilares no mercado europeu, o que evidencia uma tendência de crescimento exponencial na aprovação destes.(3,10)

3.3 Desenvolvimento de Medicamentos Biológicos e Biossimilares

Como já foi referido anteriormente, todos os medicamentos biológicos e biossimilares provêm de organismos vivos, que quando alterados através da biotecnologia, produzem uma substância ativa. Deste modo, é importante perceber os processos biotecnológicos envolvidos no desenvolvimento destes medicamentos, para uma melhor compreensão da comparabilidade dos biossimilares em relação ao seu medicamento de referência. A técnica mais utilizada no desenvolvimento destes consiste na junção de fragmentos de ADN provenientes de diferentes organismos, criando uma molécula de ADN que não existe naturalmente, o ADN recombinante. (5)

Assim, o desenvolvimento destes medicamentos pode ser geralmente dividido em duas fases, a fase *upstream* ou ascendente e a fase *downstream* ou descendente. Por um lado, na fase ascendente ocorre a biossíntese do produto, ou seja, o crescimento celular que irá dar origem ao produto biológico e subsequente substância ativa. Após ser selecionada, a cadeia de ADN responsável pela codificação do produto, obtém-se através de um vetor de expressão uma cadeia de ADN recombinante. Esta cadeia é posteriormente introduzida nas várias linhas celulares, de modo que estas produzam as proteínas recombinantes pretendidas. Assim, cada produtor possui o seu banco de células único, e as células mais efetivas são selecionadas e cultivadas em fermentadores ou biorreatores apropriados, onde decorre o processo de fermentação, permitindo a produção da substância ativa. (5,11)

Por outro lado, na fase descendente, através de processos como a centrifugação e filtração, o produto farmacêutico é separado do resto dos componentes do meio, e após ser estabilizado, purificado e processado, obtém-se o medicamento biológico final. Além disso, durante todo o processo, em especial na fase ascendente, é necessário identificar anteriormente os vários pontos críticos do processo, como a seleção da linha celular, o meio de cultura e os padrões de crescimento e otimização. O controlo rigoroso das condições dos biorreatores como

o pH, a temperatura e os nutrientes utilizados é igualmente importante para garantir a otimização do processo.(5,11)

Tendo isto em conta, o processo de desenvolvimento de medicamentos biossimilares começa com uma avaliação do processo do medicamento de referência, onde são identificados os atributos críticos de qualidade (CQA). Estes atributos podem sofrer bastantes alterações, devido à sua variabilidade intrínseca, e devido a este facto devem ser definidos os valores mínimos e máximos de aceitação destes durante o desenvolvimento de um biossimilar. Além disso, o processo de desenvolvimento deve ser o mais consistente possível, visto que qualquer modificação pode causar uma alteração significativa dos CQA e impactar a segurança e eficácia do medicamento. (11)

Concluindo, a produção de medicamentos biológicos e biossimilares difere apenas na pesquisa e investigação rigorosa que o medicamento de referência tem de efetuar antes de todo o processo, uma vez que a variabilidade está intrínseca no desenvolvimento destes, e existe mesmo dentro de um mesmo lote de produção. Deste modo, esta produção tem de ser controlada e monitorizada de uma forma intensiva, de forma a garantir a comparabilidade e segurança clínica entre estes medicamentos.

3.4 Vantagens dos Medicamentos Biossimilares

É um facto que os medicamentos biossimilares são um dos mercados, ao nível da saúde, em maior crescimento no mundo, e isto deve-se a todas as vantagens e inovações evidenciadas desde a sua introdução. Em Portugal, os medicamentos biológicos encontram-se, na sua maioria, em meio hospitalar, dado que o seu foco é sobretudo o tratamento de doenças raras, oncológicas e hematológicas, entre outras, sendo possível dispensar alguns nas farmácias comunitárias. Estes medicamentos são bastante dispendiosos, e são em parte ou, em alguns casos, comparticipados totalmente pelo Sistema Nacional de Saúde, financiado pelo estado. Deste modo, para garantir a sustentabilidade do SNS é necessário assegurar a redução dos custos destes, uma vez que apresentam um forte impacto orçamental. (5)

De um modo geral, os medicamentos biossimilares apresentam duas grandes vantagens para qualquer país, a melhoria na acessibilidade do utente ao tratamento com medicamentos biológicos, porque a existência de biossimilares alarga as opções terapêuticas, e a diminuição de custos para o sistema de saúde do país de vários milhões de euros, uma vez que o desenvolvimento de medicamentos biossimilares assenta nos conhecimentos científicos obtidos

com o medicamento de referência, não sendo assim necessário repetir todos os estudos efetuados anteriormente, que são bastante dispendiosos. Além disso, quando são introduzidos no mercado, têm de competir com o medicamento de referência, tal como acontece com os medicamentos genéricos, refletindo-se numa comercialização a um preço inferior da respetiva substância ativa. (4)

Em 2021, o INFARMED publicou um estudo sobre a caracterização do mercado dos bioequivalentes entre 2010 e 2020 onde se destacam as vantagens referidas anteriormente. Tendo em conta este estudo, temos o exemplo do adalimumab, indicado no tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase em placas, comercializado pela primeira vez na europa pelo nome de *Humira*, e em 2018 foi introduzido pela primeira vez um bioequivalente desta substância ativa.(12)

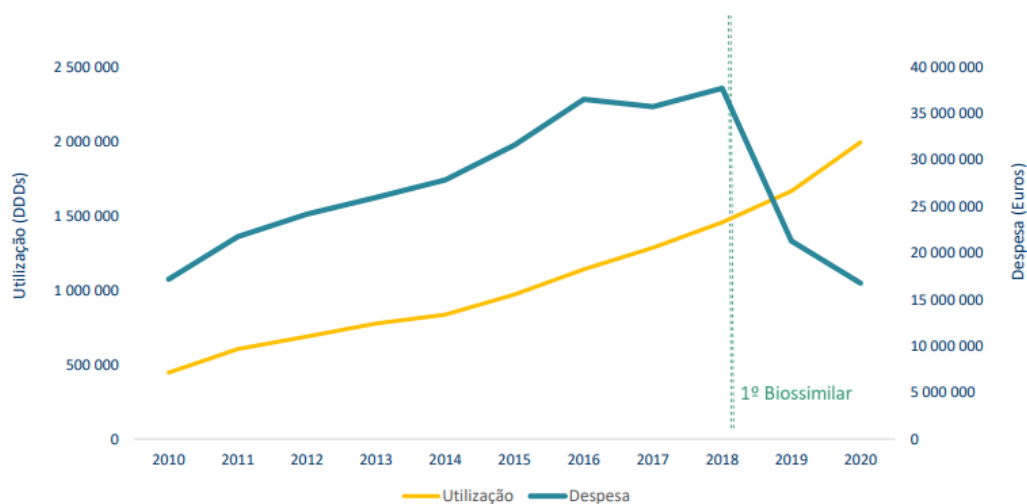


Figura 2 - Evolução da utilização e despesa do adalimumab de 2010 a 2020, adaptado de (12), no eixo dos y encontra-se a utilização expressa em DDD's, que corresponde à dose média diária de manutenção do fármaco, em adultos, para a sua indicação principal, e no eixo dos x a despesa expressa em euros gastos.

Tendo em conta o gráfico é possível extrapolar uma redução muito significativa na despesa sem existir uma diminuição do crescimento constante da utilização deste. Por estes motivos, em 2020 a quota de bioequivalente do adalimumab atingiu os 32,7%.(12)

O filgrastrim é um fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) e teve o seu primeiro bioequivalente comercializado em Portugal em 2009, verificando-se um maior aumento na utilização e a redução da despesa desta DCI. Deste modo, em 2013, a quota dos bioequivalentes

no mercado já era praticamente 100%, e seguiu este padrão durante os 10 anos seguintes até atingir este valor em 2020.

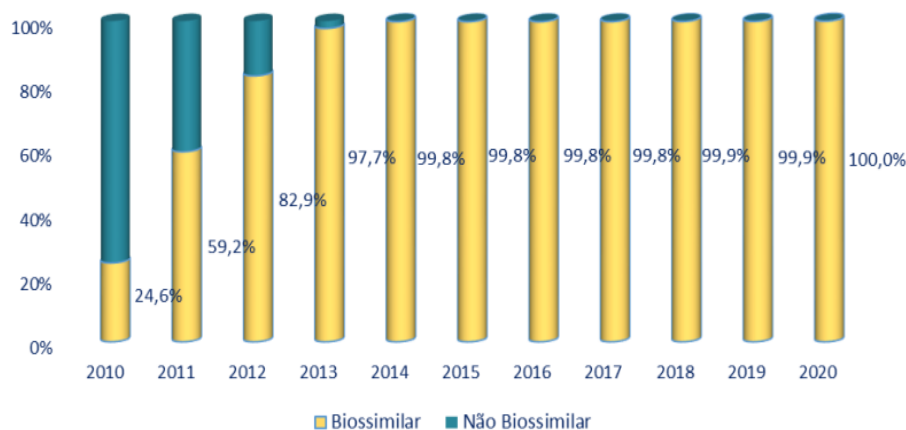


Figura 3 – Evolução da quota de mercado dos biossimilares do Filgrastrim de 2010 a 2020, adaptado de (12), a cor amarela representa a percentagem de biossimilares utilizados no mercado do filgrastrim, e a cor azul a percentagem do medicamento de referência.

Contudo, no caso de Portugal, alguns medicamentos biológicos não têm estas vantagens evidenciadas tão claramente como nos exemplos supramencionados, como no caso da insulina glargina, utilizado no tratamento da diabetes, tanto a utilização como a despesa apresentaram tendência de crescimento, antes e após a introdução do 1º biossimilar desta insulina em 2016, ou seja, a introdução do biossimilar não alterou necessariamente o seu padrão de crescimento mas pode ter ajudado a manter esta tendência. Isto pode ser justificado devido ao facto que no mercado ambulatorio, em determinados casos, sendo esta substância comparticipada a 100%, poder não existir tanta sensibilidade ao preço principalmente por parte do utente, mas também do prescriptor. (12)

Estas vantagens encontram-se também evidenciadas por toda a Europa, como por exemplo na Alemanha, onde um estudo sobre a poupança de três medicamentos biossimilares aprovados com indicação na área na oncologia, contendo as substâncias biológicas rituximab, o trazituzumab e o filgrastrim, foram analisadas relativamente ao seu impacto neste sistema de saúde. Após a análise, o estudo chegou à conclusão que, se fossem usados exclusivamente biossimilares destas substâncias ativas, e tendo em conta o custo médio do medicamento biossimilar e do de referência, a poupança seria de mais de 250 milhões de euros em apenas um

ano, evidenciando-se principalmente nos medicamentos com trazituzumab e o filgrastim, uma vez que são bastante usados em contexto hospitalar. (13)

Considerando agora outras partes do mundo, nos EUA, apesar de uma aceitação inicial mais lenta, a aprovação de biossimilares por parte da FDA nos últimos anos foi aumentando exponencialmente, refletindo-se bastante na economia do país. Em 2019 foram aprovados 3 biossimilares de diferentes substâncias, o bevacizumab, o trastuzumab e o rituximab, e nos primeiros três anos alcançaram uma quota no mercado de 82%, 80% e 67%, respetivamente.(14) Deste modo, estes medicamentos têm uma quota de mercado mais elevada do que os biossimilares previamente aprovados nos EUA nos primeiros 3 anos e são semelhantes ou superiores às taxas de aceitação na Europa, revelando uma grande evolução do mercado dos biossimilares neste país e mais uma vez demonstrou que as vantagens destes são universais.

Além disso, estima-se relativamente aos últimos 10 anos, nos EUA, 36 mil milhões de dólares de despesas com biossimilares resultaram em poupanças de cerca de 56 mil milhões de dólares no orçamento americano, quando comparado ao que se iria gastar caso não existissem. Prevê-se ainda nos próximos cinco anos, esta poupança deve chegar aos 181 mil milhões de dólares, uma vez que existem vários biossimilares recém-aprovados e a expectativa é que este ritmo de aprovação continue a aumentar.(14)

No continente asiático, foi efetuado um estudo nos medicamentos biológicos e biossimilares indicados para a diabetes mellitus tipo 1 e 2, teve como objetivo analisar as perspetivas dos pacientes com estas patologias. Assim, chegou à conclusão que embora exista ainda uma grande falta de confiança em relação aos biossimilares para os pacientes com diabetes tipo 1, os pacientes com a diabetes tipo 2, a mais prevalente a nível mundial, tendem a preferir estes medicamentos devido ao seu menor valor monetário. (15)

Considerando este estudo, atualmente as farmácias comunitárias em Portugal apresentam todos os dias bastante escassez na medicação para pacientes diabéticos, devido à alta procura e pouca disponibilidade no mercado, da família do glucagon, como a liraglutido, semaglutido e o dulaglutido, e não está disponível em Portugal nenhum biossimilar uma vez que ainda não terminou o período de exclusividade. Contudo, algumas destas patentes expiram já no final deste ano, permitindo o desenvolvimento de biossimilares e conseqüente mais produtos no mercado com esta indicação terapêutica, permitindo um melhor acesso à terapêutica por parte de todos os utentes. (10,16)

4. Contexto Regulamentar dos Medicamentos Biossimilares

4.1 Introdução no mercado e comparabilidade

Relativamente à introdução dos medicamentos biossimilares no mercado europeu, a EMA é o órgão que recebe o pedido de AIM por parte da empresa a desenvolver o medicamento, e este pedido é posteriormente analisado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) e o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC). Além disso, os grupos de peritos da UE de medicamentos biológicos (BWP) e biossimilares (BMWP) são também responsáveis por fazer a sua análise que culminará num parecer científico enviado à Comissão Europeia, e só este órgão pode conceder uma autorização de introdução no mercado ao nível da UE. Este pedido só é possível após o medicamento de referência concluir o período de exclusividade de direitos, que consiste num período de oito anos a partir da autorização inicial durante o qual o titular da autorização de introdução no mercado beneficia de direitos exclusivos sobre os resultados dos testes pré-clínicos e dos ensaios clínicos do medicamento. (5)

Num pedido de AIM de um medicamento biossimilar, as empresas seguem vias específicas para a aprovação destes criados em 2004 na UE, seguindo os métodos descritos nas “orientações científicas sobre medicamentos biossimilares” do Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMA, que é responsável por aprovar o maior número de medicamentos biossimilares no mundo desde então. Desta forma, a EMA tem um conjunto de *guidelines* a evoluir de forma a acompanhar os rápidos progressos registados na biotecnologia e nas ciências analíticas. (1)

Tendo isto em conta, é crucial entender de que modo um medicamento biológico tem de demonstrar a sua similaridade relativamente a um medicamento de referência para ser aprovado. Assim, é necessário este medicamento demonstrar que a sua substância ativa é altamente similar à do medicamento de referência através de vários estudos de comparabilidade relacionados com a qualidade, segurança e eficácia. Através destes estudos, qualquer alteração nas linhas celulares, excipientes, processos de fabrico, fechos de recipientes, parâmetros de ensaio, impurezas, condições de armazenamento, prazo de validade, imunogenicidade, diferenças nos parâmetros de segurança, como a toxicidade ou número e tipo de reações

adversas, podem ser justificados desde que demonstrem nenhuma alteração nos parâmetros essenciais da comparabilidade do medicamento. (17)

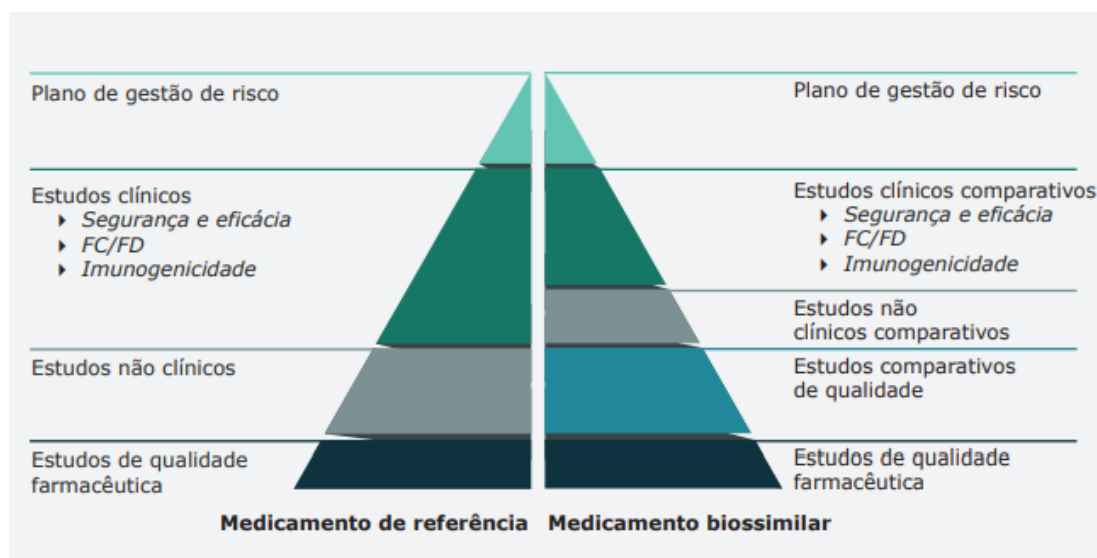


Figura 4 - Comparação dos requisitos em matéria de dados para a aprovação de um biossimilar em relação ao medicamento de referência, adaptado de (4)

Como é possível identificar na Figura 4, os requisitos para a aprovação de um biossimilar em relação ao medicamento de referência são diferentes, uma vez que, na demonstração da biossimilaridade, o biossimilar conta com a experiência adquirida pelo medicamento de referência, resultando num processo menos dispendioso a nível monetário, mas não a nível de rigor científico. Desta forma, todos os medicamentos biossimilares autorizados no mercado passaram por processos rigorosos e exaustivos que comparam diretamente estes com o seu medicamento de referência. (4)

O conceito de comparabilidade não surgiu pela primeira vez com o aparecimento dos biossimilares, dado que este já era usado décadas antes no fabrico de medicamentos biológicos com recurso à biotecnologia. Com o evoluir das tecnologias, os processos de fabrico também se alteraram ao longo dos anos, seja para produzir mais eficientemente ou em maior escala os produtos biológicos. Deste modo, qualquer alteração no processo obriga o fabricante a efetuar uma comparação dos lotes antes e após a realização destas modificações, com o objetivo de assegurar a homogeneidade, garantindo que não existem alterações na qualidade, eficácia e segurança do medicamento, tal como nos estudos de comparabilidade dos biossimilares. Geralmente, na alteração do processo de fabrico, os dados analíticos e funcionais são

suficientes, não sendo necessários estudos clínicos e não clínicos, exceto nos casos em que os estudos da qualidade do produto não são suficientes.(18)

No mercado dos EUA, o primeiro biossimilar aprovado através das diretivas estabelecidas pela Lei da Concorrência e Inovação de Preços Biológicos, foi lançado em 2015. É então responsabilidade da FDA aprovar medicamentos biossimilares e fornecer o aconselhamento científico e regulamentar necessário para colocar no mercado medicamentos seguros e eficazes. Além da FDA e da EMA, existem ainda mais agências reguladoras distribuídas pelas várias regiões do mundo, como a *Health Canada*, no Canadá, a ANVISA, no Brasil, a NMPA, na China e a PMDA no Japão, que têm em comum a sua missão de aprovar biossimilares competentes e seguros no mercado, entre outras. Apesar das suas diferenças, existem vários casos de colaboração entre as agências de modo a permitir uma harmonização nos processos de aprovação destes medicamentos. (19–23)

Em suma, a comparabilidade é a base da aprovação dos biossimilares, sendo um processo, de acordo com a regulamentação da Comissão Europeia, bem consolidado que se baseia em três etapas distintas e ordenadas, a comparabilidade da qualidade, a comparabilidade não clínica e a comparabilidade clínica, cujos princípios são baseados nas ICH pertinentes e nas *guidelines* de qualidade do CHMP sobre esta temática.(7,18,24)

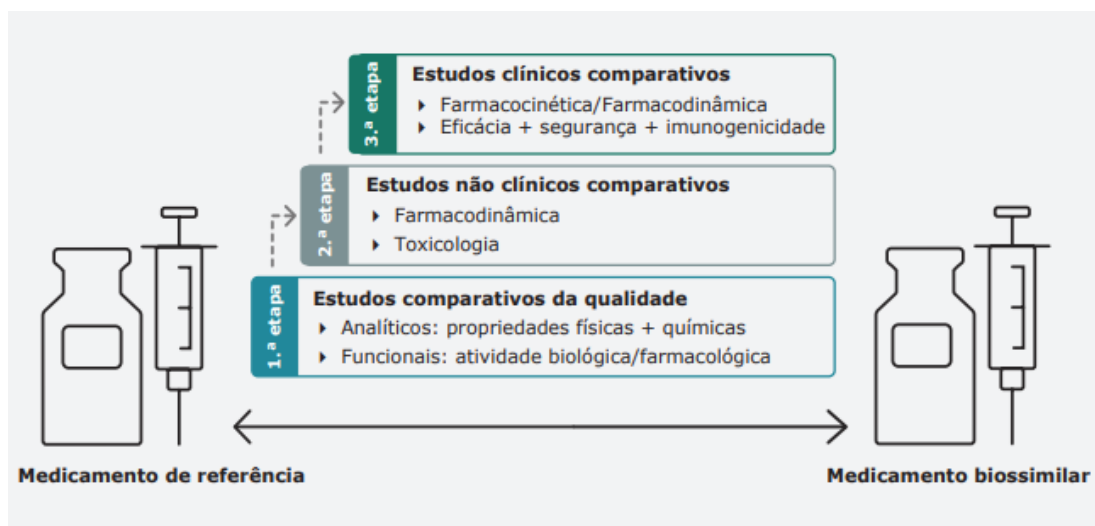


Figura 5 – Etapas dos estudos de comparabilidade efetuados na aprovação de um medicamento biossimilar, adaptado de (4)

4.2 Comparabilidade da Qualidade

Em primeiro lugar, para demonstrar bioequivalência em relação ao medicamento de referência, a nova substância é sujeita a estudos comparativos da qualidade, que comparam a estrutura e função biológica da substância ativa do bioequivalente e do medicamento de referência, onde existe frequentemente variabilidade que não afeta nem a segurança nem eficácia destes. Deste modo, a comparabilidade entre produtos biológicos iguais de lotes diferentes pode frequentemente ser deduzida através de apenas estudos de qualidade, consoante o caso, pode-se basear numa análise limitada ou exaustiva, apesar da variabilidade se verificar igualmente. Contudo, em alguns casos são identificadas variabilidades que podem afetar esses parâmetros essenciais de comparabilidade, e serão posteriormente analisadas nas etapas seguintes. Assim, todos os cenários possíveis desta etapa relativamente a estes casos estão descritos na Tabela 1, tal como as respetivas conclusões.

Tabela 1 - Cenários possíveis para o fabricante na avaliação da comparabilidade da qualidade entre dois biológicos de diferentes lotes de produção, adaptado de (18)

| | Cenário | Conclusão |
|----------|---|---|
| 1 | Os parâmetros analisados demonstraram que os produtos são comparáveis, não se prevê qualquer impacto negativo no perfil de segurança ou de eficácia, não sendo necessário efetuar mais estudos. | Comparabilidade demonstrada, não são necessários mais estudos. |
| 2 | O produto revelou atributos comparáveis ao produto de referência e umas diferenças nos atributos de qualidade, mas pode ser demonstrado que estas não terão impacto no perfil de segurança nem de eficácia, com base na experiência do fabricante | Neste caso, a comparabilidade considera-se demonstrada. |
| 3 | O produto apresentou semelhanças bastante relevantes, mas não são suficientes para discernir diferenças que possam ter impacto a segurança e a eficácia do produto. Além disso, é necessária uma melhor caracterização do produto. | Serão necessários mais estudos nesta etapa ou estudos clínicos e não clínicos para chegar a uma conclusão definitiva. |

| | | |
|---|---|--|
| 4 | O produto apresentou semelhanças bastante relevantes, mas foi detetada uma diferença que pode ter um impacto negativo na segurança e eficácia do produto. | Mais estudos nesta etapa não chegarão para uma conclusão válida, deverá prosseguir para a próxima etapa. |
| 5 | Foram encontradas diferenças nos atributos de qualidade tão significativas que se determina que os produtos não possuem muita semelhança. | Comparabilidade não demonstrada. |

Os testes necessários para o exercício de comparabilidade nesta etapa devem ser seleccionados e otimizados de modo a maximizar o potencial de deteção de diferenças relevantes nos atributos de qualidade do produto proposto. Contudo, é difícil garantir que o conjunto escolhido de procedimentos analíticos para o biossimilar seja capaz de detetar todas as modificações do produto devido a limitações de alguns ensaios e à complexidade de alguns produtos devido à heterogeneidade molecular.(25)

Tendo isto em conta, os conceitos aplicados na demonstração de comparabilidade da qualidade de produtos biológicos, após uma mudança no processo de fabrico, são em tudo semelhantes aos aplicados na demonstração de qualidade entre o biossimilar em aprovação e o medicamento de referência, sendo única diferença o facto de na aprovação de um medicamento biossimilar, ao contrário da comparabilidade entre lotes quando existe uma mudança no processo de fabrico, não ser possível estabelecer a similaridade sem demonstrar comparabilidade não clínica e clínica, que são essenciais para um pedido de autorização no mercado ser aceite na União Europeia.(4)

Os dois produtos são comparados utilizando métodos analíticos como a ressonância plasmónica de superfície (SPR), ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), espectrometria de massa e citometria de fluxo. Os atributos de qualidade a avaliar incluem as propriedades físico-químicas, a atividade biológica, as propriedades imunoquímicas, a pureza e as impurezas, a quantidade, a resistência, os perfis de estabilidade térmica e outras modificações, como a oxidação e a desaminação. (26)

Além disso, é responsabilidade do fabricante determinar se os testes são apropriados para a determinação da qualidade ou se é necessário acrescentar novos em resultado de

alterações que os métodos existentes não são capazes de medir. Pode ainda ser apropriado desenvolver novos procedimentos analíticos, ou seja, empregar técnicas analíticas adicionais, para além das utilizadas anteriormente para caracterização ou nos ensaios de rotina, tendo em conta as várias normas da ICH adequadas. (27)

4.2.1 Caracterização do Produto

A caracterização de um produto biotecnológico/biológico através de técnicas adequadas, conforme descrito nas normas ICH (Q6B), inclui a determinação das propriedades físico-químicas, atividade biológica, propriedades imunoquímicas (caso existam), pureza, impurezas, contaminantes e quantidade, e cada um é um determinante essencial no exercício da comparabilidade.(24,25,28) Além disso, estas propriedades poderão constituir um ponto de referência para exercícios de comparabilidade subsequentes, no caso de ter sido efetuada uma alteração do processo de fabrico, após a sua aprovação no mercado, que possa ter um impacto nos atributos de qualidade. Nestes casos, é efetuada uma repetição da atividade de caracterização para comparar diretamente o produto antes e depois da alteração.

Por um lado, o fabricante deve efetuar avaliação dos parâmetros físico-químicos e uma identificação estrutural de substâncias e impurezas relacionadas com o produto. Um programa de caracterização físico-química deve incluir a determinação da composição, das propriedades físicas, das estruturas primárias e de ordem superior do biossimilar, utilizando metodologias adequadas. Se não for possível, será necessário efetuar uma análise da atividade biológica, cujos resultados podem ser úteis para a caracterização do produto e dos seus lotes, uma vez que estão relacionados diretamente com a atividade clínica. Nos casos em que estas análises servem de complemento às determinações físico-químicas, são uma abordagem adequada para confirmar se existe uma alteração na estrutura específica de ordem superior entre o produto e o medicamento de referência. Contudo, caso nenhum destes testes consiga confirmar que a estrutura de ordem superior é semelhante, ou no caso de o mecanismo de ação não ser totalmente compreendido, será necessário determinar de modo isto pode afetar a comparabilidade dos dois produtos em análise nas etapas seguintes.(25)

Por outro lado, o fabricante deve garantir que os testes analíticos usados avaliam o perfil de pureza do produto. Caso sejam identificadas diferenças, tanto a pureza como as impurezas devem ser analisadas relativamente ao seu impacto no perfil de segurança e eficácia, e identificadas. Posteriormente, dependendo da quantidade de impurezas e do seu perfil, pode ser

necessário avaliar o seu impacto no produto nas posteriores etapas. Relativamente aos contaminantes, estes devem ser evitados ou controlados dentro dos níveis considerados aceitáveis, devendo ser efetuada, quando necessária, uma análise ao seu impacto na segurança, eficácia e qualidade no produto em análise.(4)

A análise da estabilidade da molécula é igualmente crucial, dado que permite detetar as diferenças mais subtis. Qualquer mínima diferença entre o biossimilar e o medicamento de referência pode causar modificações na estabilidade. Assim, devem ser efetuados estudos de estabilidade em tempo/temperatura real no produto, tal como estudos de estabilidade acelerada e sob tensão, que são os mais frequentemente usados para estabelecer perfis de degradação e fornecem uma comparação direta adicional entre ambos os produtos em estudo. Os resultados obtidos podem revelar diferenças no produto que justifiquem uma avaliação adicional nas etapas seguintes, e também identificar condições indicativas da necessidade de controlos adicionais. (18,29)

4.3 Comparabilidade Não Clínica

Na segunda etapa dos estudos de comparabilidade, são efetuados estudos não clínicos comparativos da farmacodinâmica e toxicologia do biossimilar através de estudos *in vitro* e *in vivo*. Geralmente, os estudos *in vivo* só são efetuados caso os estudos *in vitro* não sejam o modelo adequado, como por exemplo quando a substância ativa do biossimilar é produzido num novo tipo de célula ou organismo, ou quando a formulação inclui novos excipientes não utilizados anteriormente no medicamento de referência. Contudo, dependendo do tipo de substância biológica em estudo, a EMA dispõe de várias *guidelines* específicas relativas aos testes que devem ser realizados para cada produto, de modo a uniformizar e garantir a demonstração da comparabilidade não clínica e clínica. Nesta etapa, o fabricante deve ter uma compreensão completa das características do modelo de referência, de modo a efetuar um programa de estudos não clínicos adequados, devendo ser ajustados e personalizados para o produto em estudo.(4,30)

Tendo isto em conta, são efetuados os estudos *in vitro*, que permitem encontrar diferenças a nível biológico entre o medicamento de referência e o novo produto em processo de aprovação. Desta forma, estes estudos devem avaliar a ligação a um ou vários alvos tal como, recetores, antigénios e enzimas, envolvidos nos efeitos farmacotoxicológicos e/ou na farmacocinética do produto de referência, e a transdução de sinais e atividade

funcional/viabilidade das células relevantes para os mesmos efeitos toxicológicos no medicamento de referência.(31) Assim, estes ensaios são considerados fundamentais para estabelecer comparabilidade não clínica, caso abranjam todo o espectro de aspectos farmacológicos/toxicológicos de relevância clínica para o medicamento de referência e para a sua classe.

Contudo, em certos casos, podem ser necessários estudos *in vivo* em animais para complementar os estudos *in vitro*, quando estes não são totalmente elucidativos e quando existem diferenças consideradas significativas entre o produto e o medicamento de referência ao nível da qualidade e/ou da formulação. Os estudos em animais devem ser concebidos de modo a rentabilizar do melhor modo o seu uso, através do princípio dos 3 R (reposição, refinamento e redução), devendo estar presentes em qualquer estudo deste tipo. O fabricante deve então analisar a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento biossimilar e do medicamento de referência, e devem ser comparadas quantitativamente, incluindo, se possível, uma avaliação da dose concentração-resposta que inclua a exposição pretendida no ser humano. Além disso, qualquer estudo de avaliação da farmacologia, toxicologia da reprodução e carcinogenicidade deve ser excluído nesta fase, uma vez que não fornecem qualquer informação adicional relevante neste âmbito. (31)

4.4 Comparabilidade Clínica

Nos estudos clínicos comparativos pretende-se confirmar a biossimilaridade e responder a todas as questões que tenham ficado pendentes através de estudos em seres humanos. Deste modo, nesta fase o objetivo é excluir potenciais diferenças relacionadas com o produto possam afetar a farmacocinética, a eficácia ou a segurança, e devem ser realizados tanto na população saudável (caso a toxicidade do medicamento não seja um fator de risco) ou doente, de modo a tentar encontrar alguma diferença entre o biossimilar e o seu medicamento de referência.(4)

Tendo isto em conta, o exercício clínico de comparabilidade é geralmente um procedimento faseado que deve começar com estudos farmacocinéticos (PK) e, se possível, farmacodinâmicos (PD), seguidos por pelos menos um ensaio clínico de eficácia ou tolerância, e em certos casos, estudos confirmatórios de comparabilidade PK / PD para demonstrar a comparabilidade clínica do biossimilar.(26,31)

Relativamente aos estudos farmacocinéticos, estes têm como objetivo estabelecer e demonstrar um perfil PK semelhante entre medicamento biossimilar e o medicamento de

referência, sendo uma parte essencial dos estudos clínicos. Assim, os estudos PK são utilizados para detectar possíveis diferenças na interação com o organismo entre o medicamento original e o biossimilar. Além disso, recomenda-se que os marcadores farmacodinâmicos (PD) sejam adicionados aos estudos farmacocinéticos quando for possível, com base na sua relevância para o resultado clínico, resultando nos estudos comparativos de PK/PD, e podem ser suficientes para demonstrar comparabilidade clínica se:

- o marcador ou biomarcador está relacionado com resultado do doente, na medida em que a demonstração de um efeito semelhante no marcador de PD assegurará um efeito semelhante no contexto clínico, como, por exemplo, a contagem absoluta de neutrófilos (marcador PD), de modo avaliar o efeito do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF);
- os marcadores PD não forem um indicador estabelecido para a demonstração de eficácia, mas são relevantes para a ação farmacológica da substância ativa, tendo sido demonstrada uma clara relação dose-resposta ou concentração-resposta. Neste caso, é efetuado um estudo de única ou múltipla dose-exposição-resposta em dois ou mais níveis de dose. (31)

Por outro lado, caso não seja possível identificar estes marcadores, é geralmente necessário demonstrar uma eficácia clínica comparável do produto em estudo relativamente ao medicamento de referência através de diferentes ensaios clínicos comparativos, como os estudos clínicos de eficácia, cujo principal objetivo é confirmar o desempenho clínico comparável do biossimilar em relação ao medicamento de referência. Assim, o seu principal não é demonstrar a eficácia da substância ativa, uma vez que esta já foi estabelecida com o produto de referência. Geralmente, também são utilizados estudos de equivalência, sendo possível efetuar estudos de não inferioridade quando devidamente justificados. Por fim, devem ser utilizadas as *guidelines* criadas para a classe do medicamento biológico em estudo para comprovar a biossimilaridade clínica, contudo, nem todos os tipos de substâncias biológicas têm uma *guideline* específica, devendo basear-se na *guideline* geral.(32)

4.5 Extrapolação

O significado de extrapolação, por definição, refere-se a uma conclusão retirada a partir de um conjunto de dados, e no contexto dos biossimilares estes dados são obtidos através de todos os estudos de comparabilidade da qualidade, não clínicos e clínicos, que foram efetuados.

Assim, se um biossimilar for altamente similar a um medicamento de referência e tiver segurança e eficácia comparáveis para uma indicação terapêutica, os dados de segurança e eficácia podem ser extrapolados para outras indicações aprovadas no medicamento de referência. (31)

A extrapolação, tal como a comparabilidade, é um princípio anterior aos biossimilares, já usado também nos medicamentos biológicos que sofriam grandes alterações no seu processo de fabrico. Deste modo, através dos estudos de comparabilidade, principalmente de qualidade e os *in vitro*, é possível justificar cientificamente esta prática, e é a partir daqui que as vantagens dos biossimilares se evidenciam, uma vez que a extrapolação permite o uso de ensaios clínicos e não clínicos do medicamento de referência, desde que a comparabilidade tenha sido estabelecida através dos meios corretos, para justificar o perfil de qualidade, eficácia e segurança, o que torna o desenvolvimento destes menos dispendioso a nível monetário.

Contudo, existem vários critérios que têm de ser cumpridos pelo biossimilar para a extrapolação ser viável, tal como no exemplo do mecanismo de ação, nos casos mais simples, quando o biossimilar em aprovação é mediado pelos mesmos recetores que o medicamento de referência, é possível fazer uma extrapolação direta. Por outro lado, nas substâncias ativas mais complexas, como existem vários recetores e é difícil determinar todas as suas ligações, são necessários estudos não clínicos e clínicos para comprovar o seu mecanismo.(4)

Além disso, o biossimilar deve demonstrar comparabilidade numa população em estudo que evidencie potenciais diferenças para uma mesma indicação terapêutica que o medicamento de referência, relativamente à sua qualidade, eficácia e segurança. Relativamente à extrapolação de dados de segurança, desde que a comparabilidade seja demonstrada através dos estudos comparativos, nomeadamente a nível estrutural, funcional, farmacodinâmico, farmacocinético e da eficácia, a ocorrência de efeitos adversos também será comparável, em semelhante frequência, visto que a sua ação farmacológica também é semelhante. (4)

Concluindo, a extrapolação permite retirar conclusões através dos estudos de comparabilidade efetuados, tornando todo o processo de aprovação mais dinâmico e rentável. Por outro lado, nos casos em que não é possível efetuar a extrapolação direta, como na imunogenicidade, estes devem ser devidamente fundamentados através de outros estudos. Desta forma, através da experiência que a Comissão Europeia já tem na aprovação destes medicamentos e na avaliação de modificações no processo de fabrico de medicamentos biológicos, este método é justificado pela vasta utilização de biossimilares comercializados na Europa através de extrapolação de dados para uma indicação terapêutica no contexto clínico

real, uma vez que a sua qualidade, eficácia e segurança encontram-se igualmente evidenciados, tal como demonstrado nos estudos de comparabilidade, como já foi referido anteriormente nas vantagens dos biossimilares. (12)

4.6 Segurança e Farmacovigilância

Os medicamentos biossimilares, tal como os biológicos e os de síntese química, necessitam de evidenciar segurança durante e após a sua aprovação. Assim, nesta etapa não existe grande disparidade entre um biossimilar e um medicamento de referência, dado que as reações adversas previstas serão as mesmas, com exceção da resposta imunológica intrínseca a todos os medicamentos biológicos, dependente de diversos fatores imprevisíveis. Contudo, o facto de em 18 anos de experiência de aprovação de biossimilares, na Europa, não existir um medicamento biossimilar retirado nem suspenso do mercado por questões de segurança confere bastante credibilidade a todos os processos envolvidos. (4)

Tendo em conta a Figura 4, todos os medicamentos biossimilares necessitam de um plano de gestão de risco personalizado ao produto para uma existir uma aprovação do pedido de AIM, pela Comissão Europeia. Este plano, no contexto dos biossimilares, assenta em todos os anos de conhecimentos e de experiência adquirida com o medicamento de referência, e o mesmo se aplica a todas as medidas de segurança adicionais para gerir riscos específicos ou para estudos de segurança pós-autorização.

Em relação aos estudos de segurança, estes são importantes ao longo de todo o processo de desenvolvimento, e devem ser desenvolvidos em função do tipo e da gravidade dos problemas de segurança conhecidos para o medicamento de referência, que devem ser comparados, juntamente com a frequência das reações adversas, entre o biossimilar e o produto de referência, em particular as descritas no RCM do medicamento cuja patente expirou. Tal como nos outros exemplos de pedidos de AIM, o requerente deve fornecer no dossier de candidatura uma avaliação dos riscos específicos previstos para o medicamento biossimilar, incluindo, neste caso em particular, uma descrição de possíveis preocupações de segurança que possam resultar de um processo de fabrico diferente do medicamento de referência, especialmente os relacionados com reações relacionadas com a infusão e com a imunogenicidade do produto.(4)

Relativamente à farmacovigilância dos biossimilares, esta é muito dependente dos profissionais de saúde, quer nos hospitais e nas farmácias, que devem notificar qualquer

suspeita de reação adversa de um biossimilar, mesmo que a reação já conste do RCM do medicamento de referência. Um sistema de farmacovigilância robusto é ainda crucial para aumentar a confiança dos profissionais de saúde relativamente aos produtos biossimilares. Assim, é importante assegurar a rastreabilidade dos biossimilares, pelo que os produtos biofarmacêuticos devem ser prescritos de modo a ser possível averiguar a sua clara identificação, não apenas por DCI. (4,33)

4.7 Intercambialidade, troca e substituição

Estes termos são utilizados todos os dias no contexto clínico de prescrição e dispensa, e é importante entender o que significa cada um deles. Assim, a intercambialidade refere-se à capacidade de mudar um medicamento para outro mantendo o efeito clínico, seja do medicamento de referência para o biossimilar, de um biossimilar para outro ou vice-versa. Deste modo, esta mudança pode ser efetuada de duas formas, pela troca, quando um médico troca um medicamento por outro com o mesmo efeito terapêutico, e pela substituição, efetuada a nível da farmácia comunitária sem consultar qualquer médico, uma vez que os medicamentos são considerados equivalentes.(4)

Contudo, a troca e substituição de medicamentos de referência pelos respetivos biossimilares ou entre dois biossimilares, garantindo o mesmo efeito clínico, não é da responsabilidade da EMA, e as suas avaliações não incluem recomendações sobre estes temas. (5) A agência europeia considera que todos os biossimilares aprovados na UE, após uma análise cuidadosa das condições em que vai ser usado, são permutáveis, mas a prescrição, aconselhamento e substituição de biossimilares a nível hospital e nas farmácias comunitárias de medicamentos biológicos é da competência dos Estados-Membros da EU, ou seja, por exemplo, em Portugal esta responsabilidade recai à Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica.(34,35)

Além disso, existe bastante disparidade neste tópico a nível mundial e até a nível dos Estados-Membros da união europeia, e cada país, relativamente à substituição de medicamentos biológicos, tem a sua opinião. No geral, a maioria dos países não permite a substituição a nível das farmácias, salvo algumas exceções. (36) Contudo, os pareceres desfavoráveis resultam de posições mais antigas mais antigas, publicadas principalmente entre 2013 e 2017, devido à falta de provas como estudos de substituição, que esperavam ter para apoiar a mudança do medicamento original para um biossimilar, uma vez que não havia uma posição clara sobre a

permutabilidade de biossimilares na altura, especialmente por parte da EMA. Adicionalmente, o principal motivo de preocupação dos profissionais de saúde relativamente a este tema é a imunogenicidade deste tipo de medicamentos, como já referido anteriormente pode ser imprevisível, podendo resultar numa menor eficácia e/ou reações adversas severas. (33)

Atualmente, desde 2022, como referido anteriormente, a EMA já considera que os biossimilares aprovados na União Europeia são intercambiáveis com o seu medicamento de referência ou um biossimilar equivalente, dado que têm demonstrado uma eficácia, segurança, qualidade e imunogenicidade comparável ao de referência, evidenciado na análise de mais de 18 anos de tratamento de doentes, não revelando preocupações. Por outro lado, nos EUA, os biossimilares são designados como “produtos intermutáveis”, desde que cumpram os requisitos regulamentares adicionais da FDA dos EUA sobre estudos de substituição, permitindo a substituição automática pelos farmacêuticos, mas pode ser mal interpretada por alguns utentes e profissionais de saúde como um “nível mais elevado de biossimilaridade”, uma perceção não correta em que os biossimilares “normais”, ou seja, os não apoiados por estudos de substituição, podem ser considerados inadequados para serem trocados pelo seu medicamento de referência. (37)

Um estudo realizado através de entrevistas a peritos das agências nacionais de medicamentos da UE e da indústria farmacêutica chegou à conclusão de que o tema da intercambialidade não pode ser resolvido apenas através da comparabilidade do medicamento de referência com o biossimilar. De um modo geral, as opiniões são positivas entre todos os entrevistados relativamente à qualidade, segurança e eficácia dos biossimilares, mas discordantes em relação ao risco científico associado à substituição de biossimilares. Para a ciência sustentar a substituição, quase todos os participantes não viram necessidade de dados adicionais, como se verifica nos EUA. Assim, não é claro porque é que a troca de biossimilar é considerada cientificamente mais segura que a substituição, e esta temática terá de continuar a ser debatida nos próximos anos, de modo a existir um consenso na regulação da intercambialidade pelas diversas agências reguladoras de cada país. (38)

5. Biossimilares e o seu medicamento de referência

5.1 Filgrastim

O filgrastim é um fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF), um imunoestimulante que regula a produção e libertação de neutrófilos funcionais da medula óssea, indicado na redução da duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril. O seu primeiro medicamento biossimilar entrou no mercado português em 2009, o *Zarzio*, e foi também o primeiro biossimilar aprovado pela FDA, em 2015. A tendência de utilização deste imunoestimulante já era crescente, mas com a introdução dos biossimilares o crescimento foi ainda mais significativo. Neste momento, em Portugal, são comercializados 3 diferentes biossimilares, o *Accofil* (2014), o *Nivestim* (2010) e o *Zarzio* (2009).(10,39,40)

O *Zarzio*, durante a sua existência, foi submetido a vários estudos que têm como objetivo demonstrar a comparabilidade ao medicamento de referência, o *Neupogen*. Todos os estudos de comparabilidade a que este biossimilar foi sujeito, tal como todos os biossimilares aprovados pela Comissão Europeia, encontram-se disponíveis no site da EMA para consulta nos relatórios de avaliação do CHMP. Através da análise do seu processo de aprovação, evidencia-se de forma clara o intuito de todos os estudos que o fabricante apresentou no pedido de autorização no mercado, cujo objetivo não era demonstrar o benefício/risco desta substância, previamente realizado com sucesso pelo medicamento de referência, mas sim evidenciar a comparabilidade entre os dois produtos ao nível da qualidade, eficácia e segurança. (41)

Relativamente à sua qualidade, foi analisado todo o seu processo de produção, através do ADN recombinante na bactéria *E. coli*, e feita uma caracterização completa da estrutura primária, secundária e terciária foram avaliadas utilizando técnicas analíticas adequadas. As características de carga foram avaliadas por focalização isoeétrica (IEF), bem como por cromatografia de catiões e aniões e as características biológicas foram avaliadas por bioensaio, western blotting e espectroscopia de ressonância plasmónica de superfície, de modo a investigar a afinidade de ligação. Assim, a composição dos medicamentos *Zarzio* e *Neupogen* é quantitativamente idêntica, exceto no que diz respeito ao sistema tampão, no *Zarzio* é o glutamato e para o *Neupogen* é o acetato, e demonstrou não resultar em diferenças ao nível da qualidade, segurança e eficácia, assegurando assim a comparabilidade a nível físico-químico e biológico.(41)

Em segundo lugar, foram efetuados estudos não clínicos, onde se comparou o biossimilar com o medicamento de referência com células NFS-60, para permitir comparar a capacidade de interação com o recetor G-CSF. Além disso, foram realizados 4 estudos in vivo para comparar farmacodinâmica, a toxicidade, a toxicocinética e a tolerância local, que se encontram descritos no Anexo 2.(41,42)

Tendo em conta os estudos do Anexo 2, nos ensaios farmacodinâmicos o *Zarzio* e o *Neupogen* mostraram uma capacidade comparável de interagir com o recetor G-CSF no ensaio in vitro com as células NFS-60, uma vez que tanto nos ratos normais como nos com neutropenia, em todos os níveis de dose testados, observou-se um aumento dose-dependente da contagem absoluta de neutrófilos. Além disso, no estudo da toxicidade os efeitos foram dose-dependentes, não causaram nenhuma morte e desapareceram cerca de seis semanas depois, e o mesmo perfil de comparação foi verificado. Todos estes estudos não clínicos foram decisivos para, de acordo com as *guidelines* da CHMP, confirmar que a atividade e toxicidade são comparáveis entre o biossimilar e o seu medicamento de referência.(41)

Por outro lado, para demonstrar comparabilidade clínica, o fabricante efetuou estudos PK/PD em voluntários saudáveis, através da administração de diferentes doses da mesma quantidade de *Zarzio* e *Neupogen*, de modo a demonstrar comparabilidade farmacocinética e farmacodinâmica. Relativamente aos resultados, foram encontradas apenas algumas diferenças no perfil farmacocinético do *Zarzio* que não se devem traduzir em diferenças significativas na resposta farmacodinâmica, relacionada com a quantidade de filgrastim ligado às suas células-alvo. Estas diferenças, de acordo com o fabricante, foram observadas devido a diferenças nos níveis de pureza dos dois produtos, levando a uma aparentemente biodisponibilidade superior do produto de referência, que não se verificou nos restantes estudos. (41)

A experiência clínica com a utilização deste biossimilar desde a aprovação original pela Comissão Europeia forneceu ainda mais provas do seu perfil de eficácia e segurança. Este biossimilar já tem mais de uma década de experiência clínica obtida desde a aprovação da EMA, e deste modo apoia os estudos de comparabilidade previamente efetuados e ajudou a viabilizar a existência dos biossimilares que surgiram mais tarde. (43)

Tendo isto em conta, existem resultados clínicos de um estudo multicêntrico, prospetivo e observacional realizado em 12 países europeus, descreve os padrões de tratamento e os resultados clínicos de doentes com cancro em vários pacientes que receberam *Zarzio* para a profilaxia da neutropenia induzida pela quimioterapia. Os dados mostraram a eficácia do *Zarzio*, com um perfil de segurança consistente com os dados históricos do filgrastim de

referência e com o esperado para o biossimilar, com base nos estudos de comparabilidade. Além disso, neste artigo também são explorados o *accofil* e o *nivestim*, que asseguraram os mesmos resultados do *Zarzio*.(43)

Adicionalmente, outro estudo efetuado em 114 pacientes, com 97 pacientes com cancro e 17 dadores saudáveis, testou a mobilização das células CD34+ em transplantes alogénicos e autólogos de células estaminais. Assim, em ambos os tipos de transplantes, cerca de metade dos pacientes foi administrado com o biossimilar *Zarzio* e nos restantes o filgrastrim de referência *Neupogen*. Em nenhum dos casos foram detetadas diferenças entre os efeitos adversos identificados e a colheita de células CD34+ esteve dentro dos valores de referência com ambos os medicamentos. Conclui-se então que os estudos de comparabilidade efetuados são indicadores de semelhante qualidade, eficácia e segurança. (44)

Em suma, o exemplo do biossimilar do filgrastrim de referência, evidenciou todos os estudos sustentadores da noção de comparabilidade, dado que após cerca de 15 anos desde a aprovação do primeiro biossimilar, o *Zarzio*, este demonstrou no contexto clínico real a eficácia, qualidade e segurança comprovada pelos estudos de comparabilidade relativamente ao *Neupogen*. Desta forma, em Portugal, como visto anteriormente, os biossimilares do filgrastrim correspondem a 100% da quota de mercado desta substância. Tal como o exemplo do filgrastrim existem muitos mais, como o adalimumab e o infliximab, que contribuiram igualmente para o mercado dos biossimilares.

5.2 Ustecinumab

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica que se encontra no organismo, neste caso, a interleucina 12 e interleucina 23. Ambas estão envolvidas na inflamação e noutros processos importantes na psoríase, na artrite psoriática e na doença de Crohn. Ao bloquear a sua atividade, o ustecinumab reduz a atividade do sistema imunitário e os sintomas da doença. Deste modo, esta substância está indicada na psoríase em placas moderada a grave, quando as outras opções terapêuticas não são suficientes, como a ciclosporina e o metotrexato. Além disso, está indicado na artrite psoriática ativa, em associação ou não com o metotrexato, e na doença de Crohn ativa moderada a grave. (45)

O primeiro medicamento com esta substância ativa foi o *Stelara* em 2009, e só recentemente, em janeiro de 2024, foi aprovado o seu primeiro biossimilar, o *Uzpruvo*. No final

de fevereiro do mesmo ano o CHMP recomendou a aprovação do pedido de AIM de outro biossimilar deste medicamento de referência, pendente aprovação da Comissão Europeia. (30)

Em relação à comparabilidade da qualidade, as análises do *Uzpruvo* abrangeram a sequência primária, a estrutura de ordem superior, variantes de tamanho e carga, a glicosilação, outras modificações pós-tradução e a concentração de proteínas. Desta forma, o biossimilar apresentou uma sequência primária de aminoácidos idêntica à do medicamento de referência, uma estrutura de ordem superior muito semelhante, e potência e atributos físico-químicos muito comparáveis. Contudo, apresentou algumas diferenças em alguns dos seus tributos de qualidade, como por exemplo níveis superiores de trissulfureto HC e inferiores de IgG intacta, relativamente ao *Stelara*. As diferenças de qualidade foram devidamente justificadas e demonstraram não impactar a qualidade, eficácia e segurança do biossimilar em relação ao seu medicamento de referência, sendo assim estabelecida a comparabilidade da qualidade entre os dois produtos.(45)

Nos estudos não clínicos, a comparabilidade farmacológica foi determinada através de estudos *in vitro*, e o perfil farmacocinético determinou-se através de um estudo *in vivo*, através de uma injeção subcutânea única do biossimilar e do medicamento de referência em macacos *Cynomolgus*. Assim, as amostras retiradas foram comparáveis entre si em doses elevadas (9mg/kg) e baixas (0,9mg/kg), tendo sido observada uma relação dose-resposta. Além disso, os macacos foram monitorizados de modo a estudar algum sinal clínico e a tolerância local, e não foram observadas quaisquer anomalias. Contudo, os ensaios *in vitro* são considerados mais indicados para o exercício de comparabilidade biossimilar não clínico, uma vez que são geralmente mais específicos e sensíveis na deteção de diferenças entre o biossimilar e o medicamento de referência, no caso dos anticorpos monoclonais, tendo em conta as *guidelines* específicas da EMA.(45,46)

Por último, na etapa dos estudos comparativos clínicos, resumidamente, foram efetuados 2 estudos, um para comprovar a similaridade farmacocinética, não evidenciada na última etapa, e a equivalência terapêutica, entre o produto, o medicamento de referência europeu e o americano, que se encontram descritos na seguinte tabela.

Tabela 2 - Estudos clínicos comparativos entre o produto em processo de aprovação e o *Stelara*, adaptado de (45)

| Estudo | Objetivo | Participantes | Método |
|---------------|---|--|--|
| 1 | Demonstrar similaridade farmacocinética | 294 adultos saudáveis | Comparação dos parâmetros PK principais (C _{max} e AUC _{0-inf}) entre o produto, <i>Stelara</i> na Europa e nos EUA. |
| 2 | - Fase 1 (Semana 1 a 15); avaliação da eficácia primária; - Fase 2 (Semana 16 a 52); avaliação da eficácia e segurança a longo prazo | Pacientes com psoríase em placas moderada a severa | - Comparação da percentagem de melhoria do tratamento até à semana 12, após administração de <i>Stelara</i> europeia e do produto - Avaliação dos pacientes desde a semana 12 até à 52. |

Relativamente aos resultados do estudo 1 da Tabela 2, a equivalência de PK não foi demonstrada na primeira análise, uma vez que existiu para o parâmetro AUC_{0-inf} uma diferença de 6,6% em relação ao intervalo de aceitação, de 80% a 125%, justificada pelo fabricante pelo facto de as seringas conterem diferentes concentrações de proteínas. Contudo, foi efetuada uma segunda análise ajustada às proteínas de cada seringa que demonstrou a comparabilidade entre os produtos. Atualmente, não existem diretrizes sobre as condições em que esta análise ajustada deve ser considerada, mas tendo em conta os resultados da 1ª análise, a diferença de 6,6% estava apenas ligeiramente fora do intervalo de aceitação, enquanto a C_{max} estava dentro. Além disso, ambos os parâmetros primários estavam dentro do intervalo de aceitação na segunda análise, e assim o CHMP, tendo em conta estes dados, decidiu que os produtos demonstraram similaridade farmacocinética. (45)

Por outro lado, no estudo 2, a análise do parâmetro de eficácia primário à semana 12 mostrou uma semelhança clínica entre o grupo do biossimilar e o grupo do *Stelara* europeu. As análises dos parâmetros de eficácia secundários apoiaram ainda a biossimilaridade clínica entre

os dois produtos. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre os dois tratamentos na fase mais tardia do estudo, ou seja, até à semana 52. (45)

Em suma, apesar de algumas diferenças observadas em alguns estudos, comuns na maioria dos estudos de comparabilidade devido à variabilidade intrínseca que os medicamentos biológicos e bioequivalentes apresentam, o objetivo principal é sempre a demonstração de uma comparável eficácia, qualidade e segurança entre os dois produtos, como se verificou neste caso. O *Uzpruvo* não se encontra comercializado em Portugal ainda, mas será certamente uma opção no futuro em todos os países europeus. Este exemplo também revelou o rigor científico destes estudos continua bastante acentuado e que não existem grandes diferenças em relação ao tipo de estudos efetuados para demonstrar comparabilidade, tendo em conta os pedidos de AIM de bioequivalentes mais antigos, como o filgrastim. Por outro lado, a existência de *guidelines* específicas sobre a comparabilidade de algumas substâncias biológicas, como as insulinas, os anticorpos monoclonais, as heparinas, entre outros, são fundamentais para guiar o fabricante relativamente aos estudos a efetuar de modo a demonstrar similaridade com o medicamento de referência.(30)

5.3 Insulina Humana

Atualmente, à data de maio de 2024, existem 143 medicamentos pendentes de aprovação por parte da Comissão Europeia, após análise por parte do CHMP e da EMA, sendo cerca de 30 bioequivalentes. Tendo isto em conta, o único em processo de aprovação para um medicamento de referência que não tenha nenhum bioequivalente com o AIM aprovado na UE é a insulina humana, cuja candidatura começou a ser analisada no início de 2023.(10) A insulina humana está indicada para o tratamento de doentes que sofrem de diabetes mellitus, necessitando de insulina para manter a homeostase da glucose. (47)

Em 2015, um pedido de autorização de introdução no mercado para um bioequivalente da insulina humana, o *Solumarv*, foi recusado pelo CHMP, e quase 10 anos depois ainda não existe um único bioequivalente desta substância no mercado. No pedido de AIM, constavam estudos realizados em pessoas saudáveis concebidos para mostrar que o proposto bioequivalente era comparável ao medicamento de referência *Humulin* solúvel, em termos de atividade biológica e no modo como o organismo processa o medicamento, como recomendado pela EMA.(48) Contudo, de acordo com o CHMP, o principal motivo para a recusa do AIM foi o facto da empresa não ter definido o processo de fabrico para o bioequivalente de forma suficientemente

detalhada. Assim, não era possível confirmar que a substância utilizada nos estudos clínicos supramencionados era comparável aos lotes que seriam destinados ao mercado, não sendo possível assegurar deste modo a qualidade relativamente à do *Humulin* solúvel. (49,50)

Tendo em conta os estudos de comparabilidade do *Solumarv*, os dados dos estudos não clínicos e clínicos revelaram bioequivalência entre este e o medicamento de referência, em relação à segurança e eficácia. No entanto, como os ensaios clínicos foram efetuados com material que, na opinião do CHMP, não demonstrou ser representativo do material destinado à comercialização, não foi possível assegurar a comparabilidade da qualidade nos produtos destinados ao mercado e a insulina humana de referência. Após esta decisão, a empresa decidiu não repetir os estudos e abandonar o pedido de AIM.(48,50)

Relativamente ao atual pedido de AIM do bioequivalente da insulina humana, uma vez que os estudos realizados e a realizar ainda não estão disponíveis, não é possível retirar mais conclusões. O caso do *Solumarv* foi seguramente analisado pelo fabricante no atual pedido, e só será aprovado caso consiga demonstrar comparabilidade da qualidade, não clínica e clínica em relação ao medicamento de referência. Um bioequivalente da insulina humana permitiria aumentar o acesso dos utentes à terapêutica, dado que existiriam mais opções no mercado para a mesma indicação. Além disso, diminuiria os custos monetários, não necessariamente para os utentes, uma vez que a comparticipação desta medicação pelo sistema de saúde, em Portugal, é total, mas para o SNS, permitindo a alocação de dinheiro para outras áreas necessitadas. (10)

6. Conclusões e Perspetivas Futuras

Os medicamentos biológicos alteraram o paradigma de muitas doenças, mas devido ao seu elevado custo monetário e ao seu complexo processo de desenvolvimento, não atingiram todo o seu potencial terapêutico inicialmente. Vários anos depois, o desenvolvimento dos primeiros biossimilares, chamou a atenção de todas as agências reguladoras do medicamento e das principais indústrias farmacêuticas, devido às suas vantagens associadas. Contudo, para garantir a segurança destes medicamentos no mercado, além dos procedimentos normais de um pedido de AIM no mercado europeu, existem os estudos de comparabilidade, que comparam a eficácia, qualidade e segurança do biossimilar com a do medicamento de referência. Este procedimento está associado a algum ceticismo por alguns utentes e profissionais de saúde, que questionam principalmente a intercambialidade destes medicamentos, ou seja, a troca ou substituição do medicamento de referência pelo seu respetivo biossimilar.

Tendo isto em conta, de modo a explorar esta temática foi efetuada uma revisão de conceitos sobre os medicamentos biológicos e biossimilares, e uma análise das vantagens destes medicamentos através de dados provenientes de Portugal, dos EUA e de alguns outros países do mundo onde os biossimilares já são utilizados há vários anos em várias terapêuticas. Seguidamente, para um melhor entendimento do da comparabilidade e que estudos devem ser efetuados neste contexto, é necessário entender o processo de aprovação destes medicamentos na Europa, através da agência europeia reguladora do medicamento, a EMA. Por fim, a análise de três tipos de substâncias biológicas diferentes e os seus biossimilares (hormona de crescimento, anticorpo monoclonal e insulina), aprovados ou a aguardar aprovação por parte da Comissão Europeia em diferentes épocas (um aprovado há mais de 10 anos, um recém-aprovado e um em processo de aprovação), permitiram sintetizar todos os conceitos abordados e explorar a sua influência no mercado da saúde.

Através dos estudos e factos analisados nesta monografia, os biossimilares têm duas grandes vantagens associadas, o acesso à terapêutica por parte dos utentes e a diminuição de custos para os sistemas nacionais de saúde do cada país, encontrando-se evidenciadas em vários estudos decorrentes da sua ampla utilização mundial, especialmente em meio hospitalar, onde permitem a vários doentes o acesso à medicação necessária para o seu tratamento. Além disso, o processo de comparabilidade entre o biossimilar e o seu medicamento de referência revelou ser indicado para demonstrar que os produtos possuem a mesma qualidade, eficácia e

segurança. O facto de nenhum biossimilar ter sido retirado do mercado por questões de segurança e vigilância ativa sustenta ainda mais a utilização de estudos de comparabilidade.

Contudo, existem algumas questões em que os profissionais de saúde e utentes não estão completamente de acordo, e devem ser abordadas em trabalho futuro, como a intercambialidade dos biossimilares, apesar da EMA atualmente considerar que todos os medicamentos biossimilares aprovados para o mercado europeu são intercambiáveis com seu medicamento de referência, cada país toma a sua própria decisão relativamente a esta temática. Assim, não existe uma harmonização relativamente a este assunto, e esta será necessária para sensibilizar os profissionais de saúde e assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos biossimilares. Além disso, a aprovação dos biossimilares deve continuar a evoluir como tem evoluído nos últimos anos, não só através da aprovação de biossimilares para as mesmas substâncias, como o adalimumab e o trastuzumab, já com uma vasta gama de alternativas, mas para novas substâncias ainda não sem estas opções, de modo a garantir que todos os medicamentos biológicos são acessíveis tanto para o doente como para os sistemas de saúde.

Em suma, os biossimilares encontram-se em constante evolução, a nível regulamentar e científico, e é expectável que tenham cada vez mais impacto económico e terapêutico no mundo. Deste modo, estes medicamentos podem mudar a vida de muitas pessoas cujas patologias afetariam a sua qualidade de vida, e é através destes avanços que os cuidados de saúde podem evoluir e corresponder às necessidades do utente.

Referências Bibliográficas

1. Comissão Europeia. O que preciso saber sobre medicamentos bioequivalentes - Informação para doentes [Internet]. 2016 [citado 27 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1410451/O+que+preciso+saber+sobre+medicamentos+bioequivalentes/4c384240-ee3e-4978-889d-b1b47b31ffe1>
2. Pombal R. Boletim de Farmacovigilância - Medicamentos Bioequivalentes. 2019 [citado 15 de Fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3020432/Boletim%2Bde%2BFarmacovigil%2B%2Bncia%2C%2BVolume%2B23%2C%2Bn%2B%2B3%2C%2Bmar%2B%2Bde%2B2019/d210e2d8-74a6-4596-ab87-286ecca20b7c>
3. European Medicines Agency. Biosimilar medicines: Overview [Internet]. [citado 27 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>
4. Elaborado conjuntamente pela Agência Europeia do Medicamento e a Comissão Europeia. Medicamentos bioequivalentes na UE [Internet]. 2019 [citado 17 de Março de 2024]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pt.pdf
5. Catarina Silva A, Lobo SJ. Medicamentos biológicos - Exemplos aprovados em Portugal [Internet]. 2020 [citado 27 de Março de 2024]. Disponível em: <https://actafarmacaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/221>
6. Zulmira Gomes de Sousa Brandão C, Natal de Souza J. Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura.
7. CHMP. Guideline on similar biological medicinal products. 2014.
8. Maia Nogueira R, Cordeiro Cunha J, Lima A, Fernandes D, Guedes C, Duarte A. Bioequivalentes: Serão Assim Tão Semelhantes? Med Interna (Bucur). 30 de Setembro de 2021;27(3):272–4.
9. FDA. Biosimilars - Basic for patients [Internet]. [citado 16 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilars-basics-patients>
10. Infarmed. Infomed [Internet]. [citado 19 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>

11. Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? Vol. 56, *Rheumatology* (Oxford, England). 2017. p. iv14–29.
12. Ferreira J. Medicamentos Biossimilares - Caracterização do mercado 2010-2020 [Internet]. 2010 [citado 25 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Medicamentos+Biossimilares+2010+2020/ccd0b15f-a36b-b97b-6143-9de16e7af79d>
13. Hübel K, Kron F, Lux MP. Biosimilars in oncology: Effects on economy and therapeutic innovations. *Eur J Cancer*. 1 de Novembro de 2020;139:10–9.
14. Aitken M. Biosimilars in the United States 2023–2027 [Internet]. 2023 [citado 15 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/biosimilars-in-the-united-states-2023-2027>
15. Thiruvengadam M, Venkidasamy B, Chung IM, Thirupathi P, Subramanian U. Biosimilars: A novel perspective in diabetes therapy. *Asian Pac J Trop Med*. 2020;13(7):288.
16. Jornal de Noticias. Infarmed monitoriza ao dia transações de fármacos para a diabetes [Internet]. 2023 [citado 3 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.jn.pt/5612048956/infarmed-monitoriza-ao-dia-transacoes-de-farmacos-para-a-diabetes/>
17. Rahalkar H, Cetintas HC, Salek S. Quality, Non-clinical and Clinical Considerations for Biosimilar Monoclonal Antibody Development: EU, WHO, USA, Canada, and BRICS-TM Regulatory Guidelines. Vol. 9, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
18. European Medicines Agency. ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products [Internet]. 2005 [citado 27 de Março de 2024]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-e-comparability-biotechnologicalbiological-products-step-5_en.pdf
19. FDA. Biosimilars [Internet]. [citado 20 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>
20. NPMA [Internet]. [citado 5 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://english.nmpa.gov.cn/>

21. PMDA [Internet]. [citado 5 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/>
22. ANVISA [Internet]. [citado 5 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
23. Health Canada [Internet]. [citado 5 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>
24. European Medicines Agency. ICH Topic Q 6 B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products [Internet]. 1999 [citado 17 de Março de 2024]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-b-test-procedures-and-acceptance-criteria-biotechnologicalbiological-products-step-5_en.pdf
25. CHMP. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1) [Internet]. 2012 [citado 17 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-quality-issues-revision-1_en.pdf
26. Mascarenhas-Melo F, Diaz M, Gonçalves MBS, Vieira P, Bell V, Viana S, et al. An Overview of Biosimilars—Development, Quality, Regulatory Issues, and Management in Healthcare. Vol. 17, Pharmaceuticals. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
27. ICH | Quality Guidelines [Internet]. [citado 14 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
28. ICH Q6B. 1999.
29. ICH Q5C. 1995.
30. Ema - Homepage [Internet]. [citado 12 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
31. CHMP. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues [Internet]. 2014 [citado 15 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar->

- biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non-clinical-and-clinical-issues-revision-1_en.pdf
32. CHMP. Product-specific biosimilar guidelines [Internet]. [citado 19 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines/multidisciplinary-biosimilar>
 33. Fernandes JP, Gonçalves J. Segurança e eficácia clínica na substituição de medicamentos biossimilares: avaliação crítica da bibliografia safety and clinical efficacy in biosimilar substitution. Vol. 7, Rev Port Farmacoter |. 2015.
 34. EMA. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU [Internet]. 2023 [citado 14 de Abril de 2024]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf
 35. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientações. 2018 [citado 22 de Maio de 2024]; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orienta%C3%A7%C3%A3o+n.%C2%BA%C2%A0+6%C2%A0/a67fa7cc-65a5-4a54-8cd6-3adae1053387>
 36. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. Vol. 12, PLoS ONE. Public Library of Science; 2017.
 37. Mohd Sani N, Aziz Z, Kamarulzaman A. Use of Biosimilars: A Systematic Review of Published Position Statements and Recommendations from Health Organisations and Societies. Vol. 38, BioDrugs. Adis; 2024. p. 405–23.
 38. Druedahl LC, Sporrang SK, Minssen T, Hoogland H, de Bruin ML, van de Weert M, et al. Interchangeability of biosimilars: A study of expert views and visions regarding the science and substitution. PLoS One. 1 de Janeiro de 2022;17(1 January).
 39. EMA. Committe for medicinal products for human use, Summary of positive opinion for Zarzio [Internet]. 2008 [citado 2 de Maio de 2024]. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu>
 40. CHMP. Resumo das características do medicamento - Zarzio.
 41. EMA. CHMP public assessment report for zarzio. 2008;

42. CHMP. Annex-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non-clinical-and-clinical-issues-guidance-similar-medicinal-products-containing_en. 2006;
43. Gascon P, Krendyukov A, Mathieson N, Natek M, Aapro M. Extrapolation in Practice: Lessons from 10 Years with Biosimilar Filgrastim. Vol. 33, BioDrugs. Adis; 2019. p. 635–45.
44. Islami MM, Khan MA, Aseeri MA, Alshamrani MA, Alnatsheh A, Alamoudi S, et al. Comparison of Biosimilar Filgrastim with Innovator Fligrastim for Peripheral Blood Stem Cells Mobilization, Collection of CD34+ Stem Cells, and Engraftment in Patients Undergoing Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. Ann Transplant. 2023;28.
45. CHMP. Uzpruvo, INN- ustekinumab [Internet]. [citado 11 de Maio de 2024]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
46. Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies-non-clinical and clinical issues [Internet]. 2012. Disponível em: www.ema.europa.eu
47. CHMP. Resumo das características do medicamento - Humulin Regular.
48. CHMP. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues [Internet]. 2015. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
49. CHMP. Solumarv, INN-insulin human - Q&A [Internet]. [citado 1 de Junho de 2024]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
50. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report for Solumarv [Internet]. [citado 1 de Maio de 2024]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact

Anexos

A1. Biossimilares comercializados em Portugal

Anexo 1 - Biossimilares comercializados em Portugal, adaptado de (10,12)

| DCI | Nome(s) do(s) Biossimilar(es) | Principal Indicação Terapêutica |
|---------------------------|--|--|
| Adalimumab | <i>Amgevita, Imraldi, Idacio, Yuflyma e Hyrimoz</i> | Artrite Reumatoide |
| Bevacizumab | <i>MVASI, Alymsys, Oyavas, Zirabev, Vegzelma</i> | Cancro |
| Eculizumab | <i>BEKEMV</i> | Hemoglobinúria paroxística noturna |
| Enoxaparina sódica | <i>Inhixa, Enoxaparina Rovi, Enoxaparina sódica ledraxen</i> | Trombose Venosa Profunda e Embolia Pulmonar |
| Epoetina alfa | <i>Binocrit</i> | Anemia associada a insuficiência renal crónica |
| Epoetina zeta | <i>Retacrit</i> | Anemia associada a insuficiência renal crónica |
| Etanercept | <i>Benepali, Erelzi</i> | Artrite reumatoide |
| Filgrastim | <i>Zarzio, Nivestim, Accofil</i> | Redução na duração de neutropenia |
| Folitropina alfa | <i>Ovaleap, Bemfola</i> | Aumento da fertilidade |
| Infliximab | <i>Remsima, Flixabi, Zessly</i> | Doenças autoimunes |
| Insulina glargina | <i>Abasaglar</i> | Diabetes |
| Pegfilgrastim | <i>Ziextenzo, Pelgraz</i> | Doentes oncológicos com neutropenia |
| Ranibizumab | <i>Ranivisio, Ximluci</i> | Degenerescência macular e perda de visão |

| | | |
|---------------------|--|--|
| Rituximab | <i>Rixathon, Truxima, Ruxience</i> | Hemato-oncologia e algumas condições inflamatórias |
| Somatropina | <i>Omnitrope</i> | Nanismo ou acromegalia |
| Teriparatida | <i>Movymia, Sondelbay</i> | Osteoporose |
| Tocilizumab | <i>Tyenne</i> | Artrite reumatoide |
| Trastuzumab | <i>Ontruzant, Herzuma, Kanjinti, Trazimera, Ogivri, Zercepac</i> | Cancro da Mama |

A2. Estudos comparativos não clínicos do Zarzio

Anexo 2 - Comparabilidade não clínica entre o Zarzio e o Neupogen em quatro estudos in vivo, adaptado de (41)

| Tipo de estudo | Espécie; número (n=) de animais | Método de administração | Duração da administração | Doses |
|--|--|--|--------------------------------------|--|
| Estudo Farmacodinâmico (Parte A: ratos normais) | Ratos Cd; n = 60 | Subcutâneo | 4 dias, mais 8 dias de recuperação | Zarzio: 10, 20, 40, 80 ou 160 µg/kg/dia Neupogen: 10, 20, 40, 80 ou 160 µg/kg/dia Placebo como controle |
| Estudo Farmacodinâmico (Parte B: ratos com neutropenia) | Ratos Cd; n = 60 | Subcutâneo | 4 dias, mais 8 dias de recuperação | Zarzio: 30, 60, 100 µg/kg/dia Neupogen: 30, 60, 100 µg/kg/dia Placebo como controle |
| Toxicidade de Dose Repetida | Rato <i>Wistar</i> ; n = 172 | Subcutâneo | 28 dias, mais 42 dias de recuperação | Zarzio: 20, 100, 500 µg/kg/dia Neupogen: 20, 500 µg/kg/dia Placebo como controle |
| Toxicocinética | Rato <i>Wistar</i> ; n = 50 | Subcutâneo | 14 dias | Zarzio: 20, 100, 500 µg/kg/dia Neupogen: 20, 500 µg/kg/dia Placebo como controle |
| Tolerância Local | Coelho Branco da Nova Zelândia; n = 36 | Intravenoso Paravenoso Subcutâneo Intramuscular Intra-arterial | Dose Única | Por via de administração: 480 µg/dia em 0.5 ml: Filgrastim (tampão acetato); Filgrastim (tampão glutamato); Neupogen; Placebo como controle. |