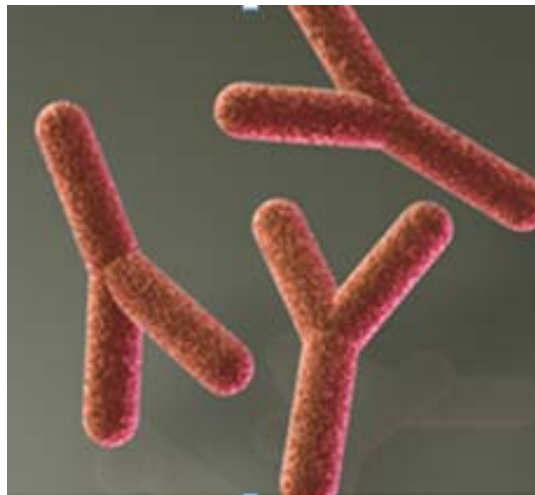




Medicamentos Biossimilares - Regulamentação Europeia e Nacional e Acesso ao Mercado



Joana Esparteiro
setembro de 2016

Índice Geral

Resumo/Abstract	6
Introdução	8
Desenvolvimento.....	17
Legislação Europeia	17
- Definição Biossimilar	17
- Definição “Biobetter”	17
- Comparabilidade.....	18
- Base legal e conteúdo de <i>dossier</i> de registo.....	24
- Imunogenicidade.....	27
- Plano de Gestão do Risco	28
Posição <i>Consensus Information Document</i>	30
Legislação Nacional	32
Posições de Associações, Comissões e Sociedades Médicas.....	33
- Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica – APIFARMA (abril de 2013).....	33
- Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares- APOGEN	35
- Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde - Infarmed I.P	37
- Orientações – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) – Medicamentos Biossimilares	40
- Posição Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)	41
- Perspetiva de Dermatologistas sobre Biossimilares na Psoríase.....	42
- Posicionamento da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares	43
Perspetiva Económica Europeia e Nacional.....	47
- Mercado Europeu.....	47
- Mercado Nacional	51
Conclusão	54
ANEXO I	57

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado
AIM – *Association Internationale de la Mutualité*
AMGROS – *Regions Pharmaceutical Organization*
ANTI-TNF *alpha* - *Anti-tumour necrosis factor-alpha (TNF- α)*
APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
APOGEN – Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares
CEO – *Chief Executive Officer*
CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*
CTD – *Common Technical Document*
CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CPME – *Standing Committee of European Doctors*
DCI – Denominação Comum Internacional
DDD - *Daily Defined Dose*
EFPIA – *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*
EGA – *European Generic Medicines Association*
EMA – *European Medicines Agency*
EPF – *European Patients Forum*
ESIP – *European Social Insurance Platform*
EuropaBio – *European Association for Bio-Industries*
FI – Folheto Informativo
GIRP – *European Association of Full-Line Wholesalers*
HOPE – Hospital Europeu e Federação de Saúde
INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.
I&D – Investigação e Desenvolvimento
NAC – Procedimento Nacional
PAES – *Post-Authorisation Efficacy Studies*
PASS – *Post-Authorisation Safety Studies*
PC – Procedimento Centralizado
PDC – Procedimento Descentralizado
PGR – Plano de Gestão do Risco
PRM – Procedimento de Reconhecimento Mútuo
PSUR – *Periodic Safety Urgent Report*
RADS - *Danish Council for the Use of Expensive Hospital Medicine*
RCM – Resumo das Características do Medicamento
SNS – Sistema Nacional de Saúde
SPR – Sociedade Portuguesa de Reumatologia
TAIM – Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Comparação de características de desenvolvimento genérico vs biossimilar vs biológico de referência	9
Tabela 2 – Medicamentos biossimilares autorizados pela Agência Europeia do Medicamento. 13	
Tabela 3 – Lista de pedidos de biossimilares em avaliação na EMA	14
Tabela 4 - Patologias com regime especial de participação com dispensa exclusiva em farmácia hospitalar	15
Tabela 5 - Normas orientadoras para o desenvolvimento e avaliação de biossimilares.....	27
Tabela 6 – Pagamento de biossimilares na Noruega.....	39

Índice de Figuras

Figura 1- Comparação entre origem das substâncias e peso molecular de moléculas químicas e biológicas.....	8
Figura 2 – Datas de expiração dos medicamentos biológicos de referência.....	11
Figura 3 – Biossimilares em <i>pipeline</i> 2016.....	14
Figura 4– Comparação de documentação necessária para <i>dossier</i> de registo de um medicamento biológico originador e biossimilar.....	23
Figura 5 – Comprovação de biossimilaridade entre medicamento referência e biossimilar.....	24
Figura 6 – Vendas nos países EU5+EUA de biológicos no topo de vendas que irão perder exclusividade entre 2015 e 2020.....	47
Figura 7– Poupança potencial com entrada biossimilares (EU5+EUA), para 8 biológicos no topo de vendas entre 2016-2020.....	48
Figura 8– Quota Nacional de biossimilares.....	51
Figura 9 – Evolução da utilização e encargos do SNS com a introdução do biossimilar filgrastim.....	52
Figura 10 – Comparação internacional da quota do biossimilar infliximab.....	53

Resumo/Abstract

Na última década, temos assistido à introdução de muitos medicamentos biofarmacêuticos inovadores que têm tido um impacto significativo no tratamento de várias doenças.

Contudo, as empresas que desenvolveram estes fármacos tiveram custos muito elevados de desenvolvimento e fabrico, o que resultou na comercialização a preços elevados.

Os medicamentos biológicos são produzidos a partir de células vivas geneticamente modificadas para produzirem uma determinada substância. Este é um processo de elevada complexidade que é apenas em parte controlável. Conjuntamente com outras complexidades de fabrico, os medicamentos biossimilares nunca são completamente idênticos aos seus medicamentos de referência.

Os medicamentos biossimilares que têm sido aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) foram sujeitos a um número de critérios rigorosos de segurança e seguiram as mesmas normas de farmacovigilância estabelecidas para os medicamentos originadores. O exercício principal consiste na demonstração da comparabilidade ao nível da qualidade e atividade clínica com o medicamento de referência.

Introduzindo uma perspetiva mais macroeconómica, a atual crise na zona euro e as condições económicas gerais indiciam uma maior responsabilização política na alocação de recursos condicionando o espaço para aumentos na despesa pública.

No caso dos medicamentos genéricos é permitida a substituição ao nível da farmácia, contudo para os biossimilares a permutabilidade e substituição foram colocados no âmbito da decisão nacional.

Na perspetiva dos pagadores, os incentivos a favor da utilização de biossimilares é muito forte. Existe um claro incentivo para fomentar um clima competitivo de biossimilares, incluindo através da substituição no início do tratamento. As potenciais reduções no preço podem permitir a alocação de verbas em novos produtos ou expandir a população de doentes a estes tratamentos.

In the last decade we have assisted to the introduction of many innovative biological pharmaceuticals that have had a profound impact on the treatment of many diseases.

However, the companies that have brought these drugs to market have also huge costs with the development and manufacturing of those and resulted in very high prices.

Biological pharmaceuticals are produced using living cells genetically modified to produce a particular substance. This is a hugely complex process that is only partly controllable. Together with other manufacturing complexities, biosimilar pharmaceuticals are never completely identical to their reference products.

Biosimilars that have been approved by the European Medicines Agency (EMA) were subject to a number of rigorous safety criteria and followed the same pharmacovigilance requirements as originator products. The main exercise consists on demonstrating comparable quality and clinical activity to the reference product.

Introducing a more macroeconomic perspective, the current eurozone crisis and general economic conditions clearly signal that politicians responsible for allocating resources have little space for increases in public expenditure. Indeed, the trend is to decrease the public spending.

It is allowed for generic medicinal products the substitution at a pharmacy level, however for biosimilars the interchangeability and substitution rely on national competent authorities.

From a payer's perspective, the case in favour of biosimilars is a strong one. There is a clear incentive to foster a competitive climate for biosimilars, including through allowing substitution at treatment initiation. The potential price reductions can then create room for new products or expanded patient populations to these treatments.

Introdução

A utilização de medicamentos biológicos não é recente dado que ao longo de muitos anos se têm utilizado medicamentos derivados do sangue, medicamentos imunológicos (soro e vacinas), alérgenos, etc. Mais recentemente e com os avanços tecnológicos na década de 80, surgiram biológicos mais complexos como proteínas recombinantes, anticorpos monoclonais e medicamentos para terapias avançadas (terapia génica e celular).

Os medicamentos biológicos diferem dos medicamentos constituídos por pequenas moléculas em vários aspetos nomeadamente estrutura molecular, complexidade, processo de fabrico, etc. Os medicamentos genéricos são constituídos por pequenas moléculas fabricadas através de síntese química enquanto os medicamentos biológicos são obtidos de sistemas vivos como micro-organismos ou células animais e purificados através de um processo de fabrico complexo – consultar Figura 1.¹

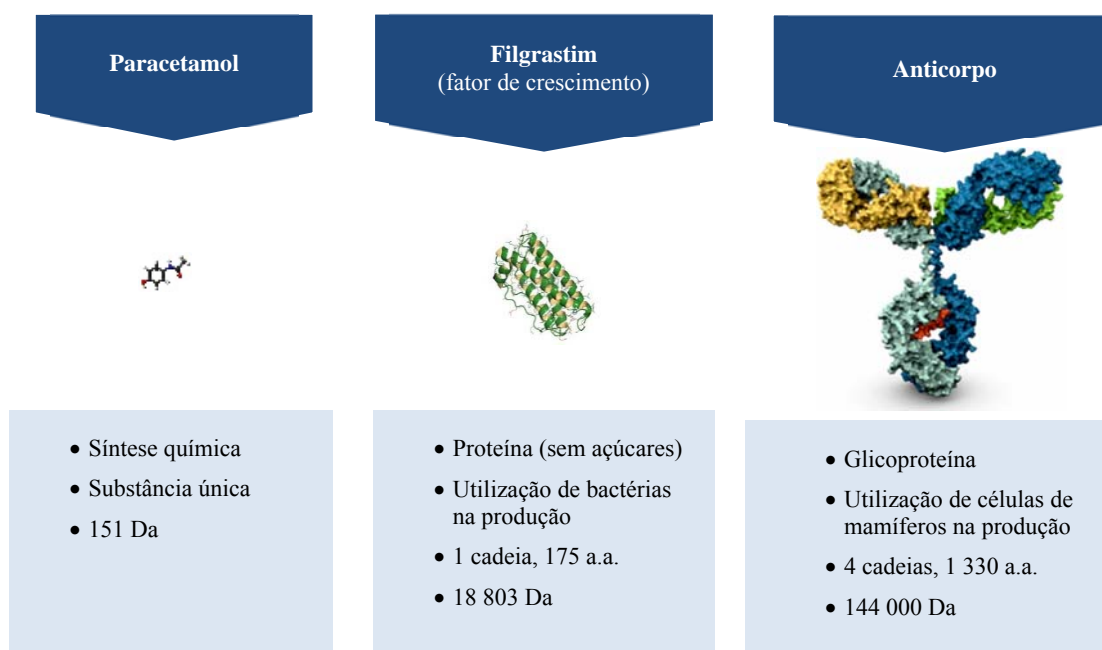


Figura 1- Comparação entre origem das substâncias e peso molecular de moléculas químicas e biológicas.

Existem diferenças significativas quer em termos de tempo de desenvolvimento, quer ao nível do tipo de ensaios clínicos a conduzir e medidas de farmacovigilância a adotar – consultar Tabela 1.

	Genérico	Biossimilar	Biológico de referência
Tempo até entrada no mercado (anos)	2–3	7–8	8–10
Ensaio clínicos	Apenas estudos de bioequivalência em voluntários saudáveis Fase I: não necessário Fase II: não necessário Fase III: não necessário	Estudos comparativos de PK e Estudos de fase III Fase I: estudos PK/PD Fase II: não necessário Fase III: numa indicação representativa (“sensível”)	Estudos de eficácia & segurança de Fase I-III Fase I: Programa completo Fase II: em todas as indicações Fase III: em todas as indicações
Doentes (n)	20–50	~500	800–1000
Pós-comercialização	Farmacovigilância	Fase IV, Plano de Gestão de Risco incluindo Farmacovigilância	Fase IV, Plano de Gestão de Risco incluindo Farmacovigilância

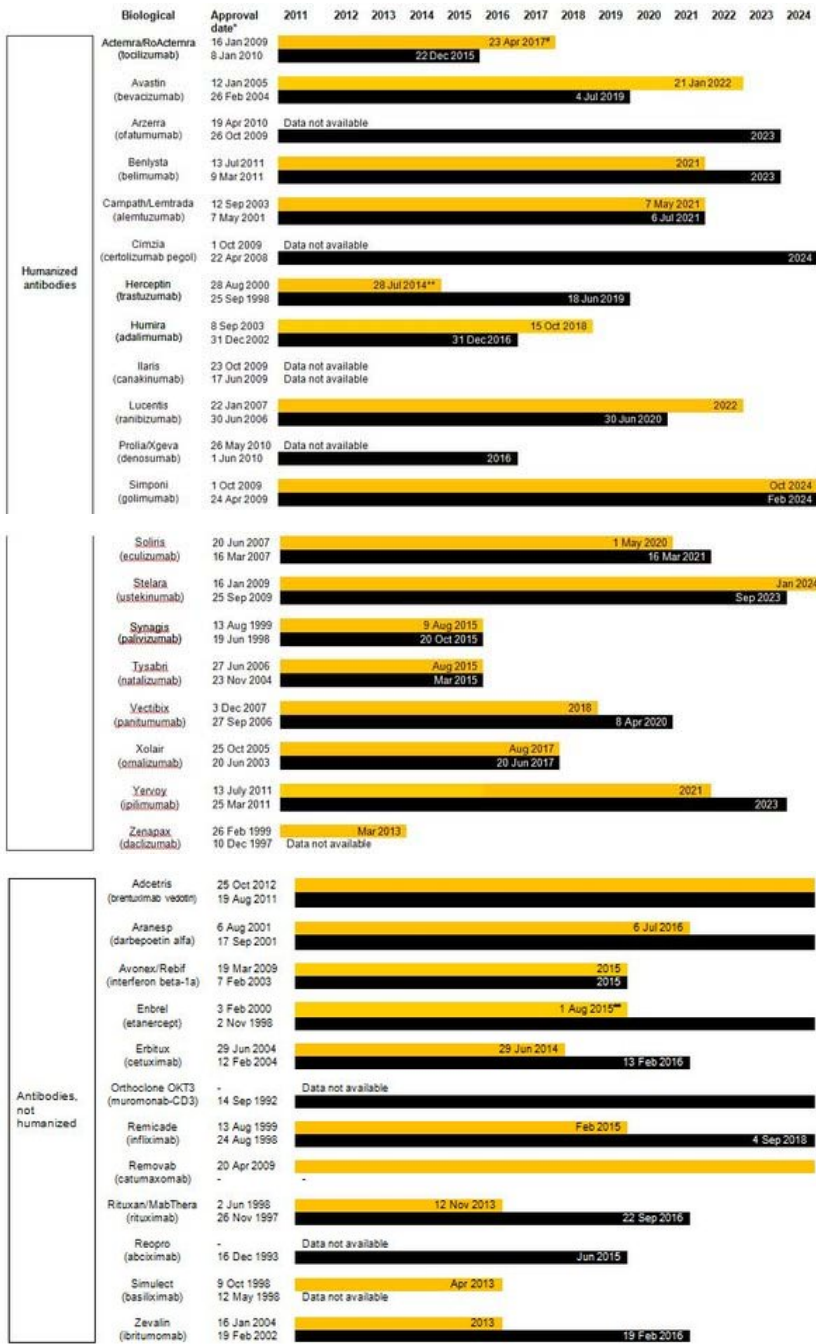
Tabela 1 – Comparação de características de desenvolvimento genérico vs biossimilar vs biológico de referência (Adaptado de ²)

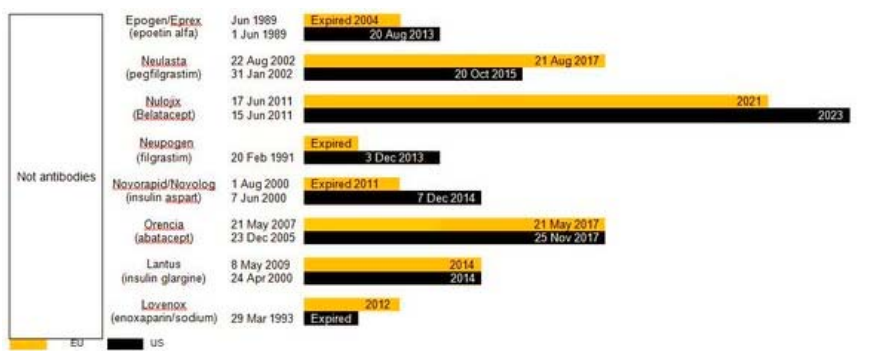
As questões e problemáticas com os medicamentos biossimilares iniciam-se com o aproximar das perdas de exclusividade de dados e patentes para vários medicamentos biológicos designados de referência ou originadores.¹

Os primeiros biossimilares já se encontram aprovados e comercializados desde 2006, sendo essencialmente da classe das proteínas de fusão, e revelaram ter tido impacto em termos de poupanças para os Sistemas de Saúde.

Contudo os custos mais elevados de desenvolvimento e produção para os Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM), e inerentemente para os Sistemas Nacionais de Saúde, estão associados à classe dos anticorpos monoclonais, sendo que 2 destes já perderam as patentes e exclusividades de dados de mercado (Remicade[®] e Enbrel[®]) mas muitos outros se seguirão próximos anos (consultar.

Figura 2).





* EU providencia 10 anos de exclusividade (8 anos de exclusividades de dados + 2 exclusividade de mercado + 1 ano de extensão possível); US BPCI – providencia 12 anos de exclusividade (4 anos de exclusividade de dados + 8 de exclusividade mercado).

Figura 2 – Datas de expiração dos medicamentos biológicos de referência (Adaptado de ³)

Estes medicamentos biossimilares, sendo também biológicos, estão sujeitos aos requisitos da legislação Europeia que implicam elevados parâmetros de qualidade, segurança e eficácia.

A disponibilidade destes medicamentos aumenta a competitividade do mercado, podendo melhorar o acesso dos doentes a medicamentos biológicos e contribuir para a sustentabilidade dos Sistemas de Saúde Europeus. O potencial benefício económico poderá ser canalizado para novas opções terapêuticas.

Em 9 de setembro de 2016, encontravam-se autorizados 21 medicamentos biossimilares pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) sendo relativos a: 1 insulina, 13 proteínas de fusão (epoetina e filgrastim), 3 hormonas e 4 anticorpos monoclonais (3 referentes a infliximab e 1 a etanercept) – consultar **Tabela 2**.

Nome do medicamento	Substância ativa	Titular de AIM	Data de Autorização	Área Terapêutica
Abasaglar (previamente Abasria)	insulina glargina	Eli Lilly Regional Operations GmbH	09/09/2014	Diabetes
Abseamed	epoetina alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007	Anemia Cancro Insuficiência renal crónica
Accofil	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014	Neutropenia
Bemfola	folitropina alfa	Finox Biotech AG	27/03/2014	Anovulação (FIV)
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016	Espondilartrite axial Artrite Psoriática Psoríase em placas Artrite Reumatoide
Binocrit	epoetina alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007	Anemia Insuficiência renal crónica

Nome do medicamento	Substância ativa	Titular de AIM	Data de Autorização	Área Terapêutica
Biograstim	filgrastim	AbZ-Pharma GmbH	15/09/2008	Cancro Mobilização de células progenitoras do sangue periférico Neutropenia
Epoetina Alfa Hexal	epoetina alfa	Hexal AG	28/08/2007	Anemia Cancro Insuficiência renal crónica
Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009	Cancro Mobilização de células progenitoras do sangue periférico Neutropenia
Flixabi	infliximab	Samsung Bioepis UK Limited	26/05/2016	Espondilite Anquilosante Doença de Crohn Artrite psoriática Psoríase Artrite Reumatoide Colite ulcerosa
Grastofil	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013	Neutropenia
Inflectra	infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013	Espondilite Anquilosante Doença de Crohn Artrite psoriática Psoríase Artrite Reumatoide Colite ulcerosa
Nivestim	filgrastim	Hospira UK Ltd	08/06/2010	Cancro Mobilização de células progenitoras do sangue periférico Neutropenia
Omnitrope	somatropina	Sandoz GmbH	12/04/2006	Deficiência em hormona do crescimento - GHD Síndrome de Prader-Willi Síndrome de Turner
Ovaleap	follitropina alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013	Anovulação (FIV)
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008	Cancro Mobilização de células progenitoras do sangue periférico Neutropenia
Remsima	infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013	Espondilite Anquilosante Doença de Crohn Artrite psoriática Psoríase Artrite Reumatoide Colite ulcerosa

Nome do medicamento	Substância ativa	Titular de AIM	Data de Autorização	Área Terapêutica
Retacrit	epoetina zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007	Anemia Tranfusão de sangue autólogo Cancro Insuficiência Renal Crónica
Silapo	epoetina zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007	Anemia Tranfusão de sangue autólogo Cancro Insuficiência Renal Crónica
Tevagrastim	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008	Cancro Mobilização de células progenitoras do sangue periférico Neutropenia
Zarzio	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009	Cancro Mobilização de células progenitoras do sangue periférico Neutropenia

Tabela 2 – Medicamentos biossimilares autorizados pela Agência Europeia do Medicamento. Fonte: EMA

(<http://www.ema.europa.eu/ema>): dados coletados a 9 de setembro de 2016. FIV – Fertilização *In Vitro*

Até 2018 irá ocorrer a queda de patente para 4 anticorpos [RoActemra[®] (tocilizumab), Humira[®] (adalimumab), Vectibix[®] (panitumumab) e Aranesp[®] (darbepoetina alfa)] e 2 proteínas de fusão [Neulasta[®] (Pegfilgrastim) e Orencia[®] (abatacept)] de acordo com a Figura 2. Dentro destas 6 substâncias, de realçar a queda da patente de Humira[®] que é extremamente utilizado nas doenças reumatológicas com elevado impacto no orçamento da saúde.

Após o término da exclusividade de dados as empresas de biossimilares podem efetuar a submissão do pedido de avaliação do biossilimar à EMA, preparando assim a entrada no mercado após queda de exclusividade de mercado e patente. Em agosto de 2016, encontravam-se 11 pedidos de medicamentos biossimilares em avaliação na EMA (consultar **Tabela 3**), sendo que de acordo com a **Figura 3** será um número conservador face às perspetivas futuras com base na *pipeline* de biossimilares.

Substância ativa	Área Terapêutica	Número de pedidos submetidos	Medicamento biológico de referência	Titular AIM do medicamento de referência
Adalimumab	Imunossupressor	3	Humira®	AbbVie
Etanercept	Imunossupressor	1	Enbrel®	Amgen
Insulina glargina	Diabetes	1	Lantus®	Sanofi-Aventis
Pegfilgrastim	Imunoestimulante	4	Neulasta	Amgen
Rituximab	Antineoplásico	2	MabThera/Rituxan	Roche
Total		11		

Tabela 3 – Lista de pedidos de biossimilares em avaliação na EMA. Fonte: EMA (Relatório de 3 de agosto de 2016): “Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use”

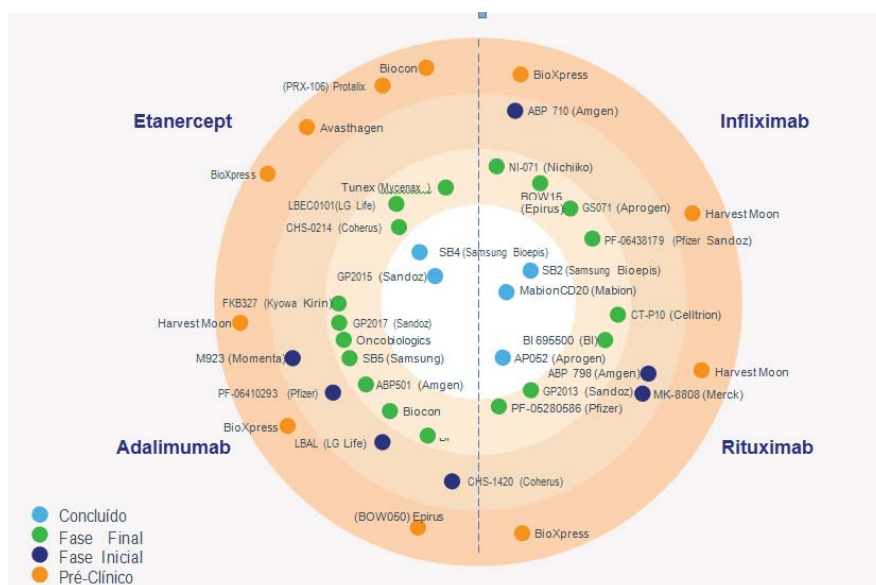


Figura 3 – Biossimilares em pipeline 2016. Fonte: IMS Health, IMS Institute for Healthcare Informatics, Jan 2016

A grande parte dos medicamentos biológicos destina-se a uma utilização essencialmente em meio hospitalar sendo medicamentos do foro oncológico, hematológico, reumatológico, dermatológico, etc.

O acesso à maioria destes medicamentos é suportado pelo Estado (SNS) através da utilização exclusiva em meio hospitalar ou por dispensa ao cidadão exclusiva na farmácia hospitalar ao abrigo de despachos e portarias que permitem um regime especial de comparticipação a 100%:

Patologia Especial	Medicamentos abrangidos	Comp.	Legislação
Artrite reumatoide; Espondilite anquilosante; Artrite psoriática; Artrite idiopática juvenil poliarticular e Psoríase em placas	a) Abatacept; b) Adalimumab; c) Anacinra; d) Certolizumab pegol; e) Etanercept; f) Golimumab; g) Infliximab; h) Tocilizumab; i) Ustecinumab; j) Secucinumab.	100%	Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, atualizado o Anexo I pela Portaria n.º 198/2016
Doentes insuficientes renais crónicos	Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Eprex (epoetina alfa); Neorecormon (epoetina beta); Retacrit (epoetina zeta); Aranesp (darbepoetina alfa); Mircera (Metoxipolietileno glicol-epoetina beta).	100%	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
Deficiência da hormona de crescimento na criança; Síndrome de Turner; Perturbações do crescimento; Síndrome de Prader-Willi e Terapêutica de substituição em adultos	Medicamentos contendo hormona de crescimento nas indicações terapêuticas referidas no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de julho	100%	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa	Infliximab (Doença de Crohn + Colite ulcerosa) Adalimumab (Doença de Crohn + Colite ulcerosa) Golimumab (Colite ulcerosa)	100%	Despacho n.º 9767/2014, de 21 de julho

Tabela 4 - Patologias com regime especial de comparticipação com dispensa exclusiva em farmácia hospitalar (Adaptado de ⁴)

Em Portugal, no âmbito da “Conferência Medicamentos Biossimilares – Estado da Arte” realizada em 30 de junho de 2016, a Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, doravante designada de Infarmed I.P., através da apresentação da Dr.ª Cláudia Furtado (Diretora da Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde) referiu que os encargos a nível hospitalar do SNS relativos a medicamentos biológicos ascendem aos 350 milhões (correspondendo a um peso de cerca de 34%). Deste valor cerca de 102 milhões de euros dizem respeito às doenças artrite reumatoide, psoríase e espondilite anquilosante e 83 milhões de euros à área da oncologia.

O biossimilar filgrastim, utilizado no tratamento da neutropenia (baixa de glóbulos brancos), tem atualmente uma quota de mercado de 100%. O aumento da sua utilização

permitiu a redução da despesa em 77%, ou seja, de 7,5 milhões de euros para menos de 2 milhões de euros. Um estudo recente revela que existe um elevado potencial de poupança com a introdução destes medicamentos, não só porque têm um preço mais baixo, mas porque também introduzem concorrência e ajustes no mercado. Se Portugal é já um dos países com maiores quotas de mercado em algumas áreas, há ainda um potencial substancial de poupança que pode ser alcançado noutras áreas, sem que se ponha em causa a qualidade do tratamento e, ao mesmo tempo, traduzindo as poupanças obtidas em investimento em inovação e num maior acesso ao tratamento dos doentes. (informação mais detalhada na secção Perspetiva Económica Europeia e Nacional).

Desenvolvimento

Legislação Europeia

- Definição Biossimilar

A Região Europeia foi a primeira a estabelecer os princípios legais e a via regulamentar para os “medicamentos biológicos similares”, mais frequentemente designados de “biossimilares”. O conceito de biossimilar foi adotado na Legislação Europeia em 2004 (Diretiva 2001/83/EC, emendada pela Diretiva 2003/63/EC e Diretiva 2004/27/EC) tendo entrado em vigor em 2005. O primeiro biossimilar aprovado pela Comissão Europeia em 2006 foi o Omnitrope do Titular de AIM Sandoz GmbH.

A legislação estabeleceu inicialmente a “via biossimilar” em vez da definição de biossimilar. Esta estabelecia que caso um medicamento biológico fosse semelhante ao medicamento biológico de referência mas não reunisse as condições da definição de medicamento genérico, nomeadamente no que diz respeito às matérias-primas ou diferenças no processo de fabrico do medicamento biológico e do biológico de referência, deveriam ser providenciados os resultados apropriados dos testes pré-clínicos e clínicos relacionados com estas condições.¹

No decurso do ano de 2012, a EMA definiu que um medicamento biológico similar ou biossimilar é um medicamento semelhante a um medicamento biológico que já foi autorizado, designado de medicamento de referência. A substância ativa biológica do biossimilar tem de ser conhecida e semelhante à do medicamento de referência. É expectável que quer o biossimilar quer o de medicamento de referência tenham o mesmo perfil de segurança e eficácia e sejam utilizados para tratar as mesmas condições clínicas.⁵

- Definição “Biobetter”

O termo “biobetter” foi presumivelmente inventado pelo Sr. GV Prasad, “Chief Executive Officer” (CEO) dos Laboratórios Dr. Reddy’s, numa conferência de investidores de biológicos em Bombaim na Índia em 2007, tendo passado a ser amplamente utilizado na área farmacêutica.

Enquanto os medicamentos biossimilares, tal como sugere o nome, pretendem alcançar a similaridade com o biológico de referência, os “biobetter” pretendem ser superiores em

um ou vários aspetos do seu perfil clínico. Enquanto estão a ser desenvolvidos para uma determinada proteína alvo, os “biobetter” incluem alterações estruturais, terem dupla função ou constituírem uma melhoria da formulação que possa resultar em melhorias de eficácia e/ou segurança).

Ao contrário dos biossimilares, não existe uma via “biobetter” pelo que do ponto de vista regulamentar seguirão a mesma via de um medicamento inovador, como nova substância ativa, embora para os fabricantes algumas etapas estejam simplificadas nomeadamente os conhecimentos do alvo terapêutico, o que reduz os custos de Investigação e Desenvolvimento (I&D), sendo que o conhecimento de substâncias anteriores auxilia na seleção de biomarcadores, e a monitorização de segurança deverá ser essencialmente focada nos efeitos secundários já conhecidos da atuação terapêutica. Além disso, com a obtenção de AIM, poderá ser concedida a exclusividade de mercado mesmo sem existência de patente registada. Por vezes, esta estratégia de registo de um “biobetter” é a solução encontrada por algumas empresas de inovadores para protegerem alguns nichos de mercado de possíveis candidatos biossimilares que optem por extensões de linha (como por ex.: alteração da via de administração).⁶

- Comparabilidade

O princípio fundamental do desenvolvimento de um biossimilar assenta no exercício de comparabilidade que é efetuado entre o medicamento biológico de referência e o medicamento biossimilar.

O exercício de comparabilidade é efetuado em diversas etapas:

- **Primeira etapa**: comparabilidade ao nível da qualidade (comparabilidade físico-química e biológica);
- **Segunda etapa**: comparabilidade não-clínica (estudos comparativos não-clínicos);
- **Terceira etapa**: comparabilidade clínica (estudos comparativos clínicos).

Por outro lado, os fabricantes de produtos biotecnológicos/biológicos introduzem frequentemente alterações ao processo de fabrico de um determinado medicamento, quer durante o desenvolvimento quer após ter sido concedida AIM. Para a maioria das alterações ao processo de fabrico, testes relativos às propriedades físico-químicas e biológicas podem demonstrar que não existe diferença na qualidade do produto que

impacte de forma adversa a segurança e eficácia do medicamento. Assim, nestes casos o exercício de comparabilidade pode resumir-se a um processo de validação rigoroso da alteração ou ser estendido a outros critérios de qualidade como controlos em processo, caracterização analítica e biológica e dados de estabilidade. Contudo, por vezes um efeito na eficácia e segurança pode ser expectável com base nas diferenças observadas e nestes casos podem ser necessários estudos não clínicos e clínicos adicionais.⁷

Comparabilidade ao nível da qualidade

Os medicamentos biossimilares são fabricados e controlados de acordo com técnicas de fabrico próprias tendo em conta informação relevante e atualizada. A comparação de dados oficiais (por ex: Farmacopeias e outros dados científicos publicados) é válida e pode ser efetuada sendo contudo insuficiente para uma comparação farmacêutica aprofundada.

Uma das maiores dificuldades sobejamente reconhecida para o fabricante do biossimilar é o acesso à informação necessária para a elaboração de uma comparação exaustiva com o medicamento de referência, no entanto, esta não deverá impedir a apresentação de fundamentação farmacêutica adequada.

Embora a qualidade seja de facto um aspeto fulcral no desenvolvimento do biossimilar, esta tem também de ser analisada relativamente ao possível impacto na segurança e eficácia do medicamento. Deste modo é imprescindível uma abordagem bem estruturada de modo a que quaisquer diferenças detetadas entre o biossimilar e o biológico de referência possam fundamentar de forma satisfatória o impacto na segurança e eficácia do medicamento. Este exercício de comparabilidade é aplicável quer à substância ativa quer ao produto acabado final.

Relativamente à substância ativa, a comparação direta da substância ativa do biossimilar com as referências normalizadas disponíveis (por ex: Farmacopeia Europeia, Organização Mundial de Saúde, etc.) não é apropriada para o exercício de comparabilidade dado que a informação deste é incompleta relativamente a segurança e eficácia. Deste modo, o fabricante deve demonstrar através da utilização de métodos analíticos (em consonância com o estado da arte) que a substância ativa do biossimilar é representativa da substância ativa do medicamento de referência.

A comparação físico-química compreende a avaliação dos parâmetros físico-químicos e a identificação da estrutura de substâncias relacionadas com o produto e impurezas, incluindo determinação da degradação com recurso a estudos de estabilidade acelerados

e em *stress*. A caracterização físico-química inclui a determinação da composição, propriedades físicas e estruturas primárias e superiores da substância ativa.

O exercício de comparabilidade inclui também a avaliação da atividade biológica entre o medicamento biossimilar e o de referência através de ensaios biológicos específicos de acordo com as propriedades do medicamento.

Tal como acontece para qualquer medicamento biotecnológico, a seleção dos testes a serem incluídos nas especificações é específica de cada medicamento. Cada critério de aceitação deve ser estabelecido e justificado com base nos dados obtidos dos lotes utilizados nos estudos clínicos e não-clínicos e por dados de lotes usados na demonstração da consistência de fabrico, de estudos de estabilidade, etc.⁸

Comparabilidade ao nível não-clínico e clínico

O exercício de comparabilidade é sequencial, sendo que se inicia como vimos anteriormente com estudos de qualidade, limitados ou extensivos, e se necessário suportados por estudos não clínicos, clínicos ou de farmacovigilância.

A necessidade de estudos não clínicos e clínicos assenta numa abordagem baseada no risco, sendo a sua necessidade avaliada caso a caso tendo em conta diversos fatores:

- complexidade do processo, natureza da alteração, impacto potencial na estrutura da molécula e no perfil do produto final;
- natureza e extensão das diferenças demonstradas na caracterização físico-química e biológicas relacionadas com a qualidade, incluindo substâncias relacionadas com o produto, perfil de impurezas, estabilidade e excipientes. Como vimos diferenças bem caracterizadas podem servir de fundamento para a dispensa de estudos adicionais;
- complexidade do produto, incluindo heterogeneidade e estruturas de ordem superior e a disponibilidade, capacidade e limitações dos testes analíticos. Caso estes não sejam suficientemente robustos para avaliar o impacto na segurança e eficácia, os estudos adicionais podem ser necessários;
- relação da estrutura-atividade e força da associação dos atributos de qualidade com a segurança e eficácia;
- relação entre a proteína terapêutica e as proteínas endógenas e a gravidade das consequências para a imunogenicidade;

- modo de ação: desconhecido ou múltiplos modos de ação que dificultem a avaliação do impacto das alterações;
- indicações terapêuticas/grupos da população-alvo pois o impacto das alterações pode ser diferente entre populações abrangidas pelas diferentes indicações;
- janela terapêutica/ curva dose-resposta;
- experiência-prévia, por exemplo, imunogenicidade, segurança. A experiência com alterações prévias de produtos da mesma classe pode ser relevante.

No caso de produtos em desenvolvimento, todos estes pontos devem ser tidos em consideração. Contudo, a extensão dos exercícios de comparabilidade irá provavelmente aumentar se alterações de fabrico forem introduzidas em fase mais tardias do desenvolvimento.

A seleção dos estudos não clínicos e clínicos é totalmente selecionada com base no tipo de produto, ou seja, a estratégia de testes de comparabilidade deve ser a que melhor preveja e detete diferenças clinicamente relevantes com precisão suficiente.

Os **estudos não clínicos** incluem estudos *in vitro* com ensaios tipo ligação ao recetor ou baseados em células utilizando os produtos pré e pós alteração de forma a avaliar se ocorreram quaisquer alterações na reatividade e determinar o possível fator de causalidade. Adicionalmente podem ser efetuados estudos *in vivo* se existirem incertezas em relação aos parâmetros farmacocinéticos ou efeitos farmacodinâmicos relevantes à aplicabilidade clínica e/ou segurança. Estes ensaios *in vivo* devem ser efetuados em uma ou mais espécies relevantes e modelos animais adequadamente validados podem ser considerados. A formulação final do produto pós alteração deve ser preferencialmente usada em vez da substância isolada. Idealmente, a formulação utilizada no estudos de comparabilidade não clínicos deve ser a mesma que nos ensaios clínicos devido a uma maior facilidade na interpretação dos resultados.

Quando o modelo o permite, devem ser tidos alguns parâmetros de avaliação primários em consideração, nomeadamente:

- alterações nos parâmetros farmacodinâmicos relevantes à aplicabilidade clínica;
- alterações nos parâmetros farmacocinéticos;
- observações toxicológicas em vida e *post mortem*. O desenho do estudo deve ser justificado tendo em consideração a duração pretendida e o uso clínico;

- a resposta imunitária, por exemplo titulação de anticorpos, capacidade de neutralização e reatividade cruzada. Embora a preditividade do valor da imunogenicidade de modelos animais para humanos seja baixa, os parâmetros de avaliação primários devem incluir estudos de toxicidade repetida para auxiliar a interpretação dos resultados.

As empresas geralmente introduzem alterações durante o desenvolvimento do produto, ou seja, previamente ao seu pedido de AIM. Se as alterações de fabrico forem introduzidas antes dos ensaios clínicos confirmatórios, os dados adicionais requeridos para o exercício de comparabilidade serão menores do que após o ensaio ou após a aprovação. As alterações após o ensaio confirmatório são desencorajadas e se ocorrerem é recomendado aconselhamento científico.

Quando se desenha o **programa clínico** deve ter-se em conta os resultados de qualquer estudo não clínico e a experiência clínica adquirida com o produto antes da alteração e outros produtos da mesma categoria, nomeadamente em relação a:

- relação entre dose/exposição e eficácia/segurança;
- possibilidade de um marcador dinâmico ser aceite como marcador substituto para eficácia/segurança clínica;
- relação entre dose/exposição e marcador substituto;
- interação fármaco/recetor;
- mecanismo de ação específico de doença;
- órgão/órgãos-alvo para atividade e toxicidade;
- modo de administração.

Os estudos farmacocinéticos são essenciais no exercício de comparabilidade clínica dado que o objetivo é a comparação e não a caracterização da farmacologia clínica em si. Um estudo cruzado de dose única é em princípio aceitável, contudo fatores como a imunogenicidade também têm de ser tidos em conta. Devem ser testadas todas as vias de administração tendo em conta o uso clínico pretendido. A escolha da população (voluntários saudáveis e doentes) é selecionada tendo em conta o modo de ação do produto. Dado que os estudos de farmacocinética são preferencialmente combinados com

os de farmacodinâmica, a população deve ser selecionada tendo em conta os efeitos farmacodinâmicos que se pretendem demonstrar.⁷

Ainda que a eficácia demonstre ser comparável, o produto pós alteração pode ter perfil de segurança diferente em termos de natureza, gravidade ou incidência de reações adversas. Os dados de segurança pré-autorização devem ser efetuados num número de doentes que permita a comparação a este nível pré e pós-alteração. Caso se revele necessário, estudos adicionais pós-aprovação poderão ser necessários.⁷

A Figura 4 demonstra as principais diferenças em termos de estrutura de *dossier* regulamentar entre os estudos necessários à sua submissão e respetiva extensão, e a Figura 5 é um exemplo de várias análises efetuadas de comparação entre biossimilar *versus* biológico de referência para comprovação de biossimilaridade.

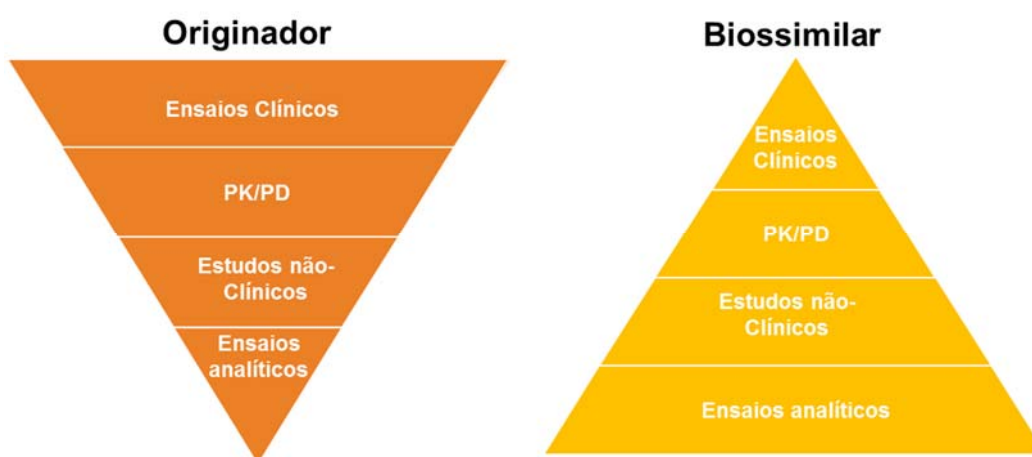


Figura 4– Comparação de documentação necessária para *dossier* de registo de um medicamento biológico originador e biossimilar

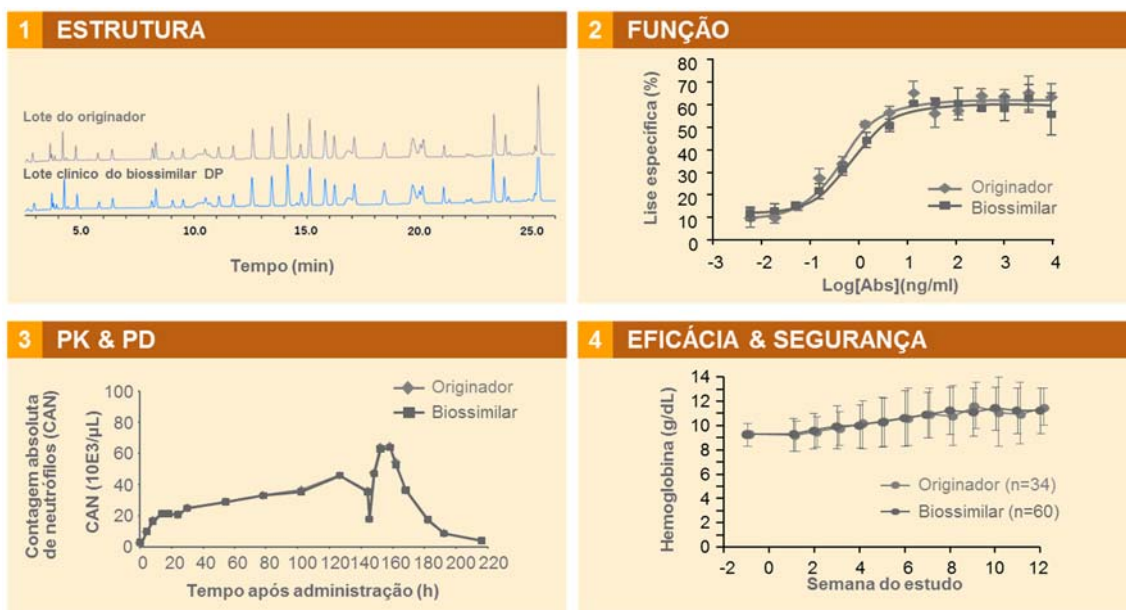


Figura 5 – Comprovação de biosimilaridade entre medicamento referência e biossimilar (Adaptado de ⁹)
ADCC = Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos

- Base legal e conteúdo de *dossier* de registo

Os requisitos legais para a submissão de um novo pedido de AIM para medicamentos biossimilares encontram-se descritos na Diretiva 2001/83/CE e no Regulamento N^o726/2004 sendo mencionada a base legal nos Artigos 10(4) e 6, respetivamente.

O Artigo 10(4) refere que se um medicamento biológico que é semelhante a um medicamento biológico de referência não reúne as condições da definição de medicamento genérico, nomeadamente devido a diferenças nas matérias-primas ou no processo de fabrico, deverá apresentar os resultados apropriados de testes pré-clínicos ou de ensaios clínicos relacionados com essas condições. O tipo e quantidade de informação suplementar a providenciar pelo Requerente encontram-se descritos no Anexo I da Diretiva 2001/83/CE e normas orientadoras relacionadas.

O medicamento selecionado como de referência tem de se encontrar autorizado há pelo menos 8 anos num Estado Membro da União Europeia, período este designado de exclusividade de dados, para medicamentos cujo pedido de AIM foi submetido após 30 de outubro de 2005 por procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM), Descentralizado (PDC) ou Nacional (NAC) e após 20 de novembro de 2005 para o procedimento Centralizado (PC) de acordo com a legislação europeia revista.

O pedido de medicamento bioequivalente faz referência à informação contida no *dossier* de registro do medicamento de referência para a qual a AIM foi garantida na União Europeia tendo a base legal de um pedido completo, Artigo 8 da Diretiva 2001/83/CE, que requer a submissão de dados de qualidade, pré-clínicos e clínicos. A informação do medicamento (Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto informativo (FI)) selecionado como de referência servirá como base para a informação do medicamento bioequivalente.⁵

O Regulamento Nº 726/2004 define um novo tipo de procedimento designado por Centralizado onde uma única submissão e avaliação originam uma AIM válida em todo o mercado da União Europeia.

Os medicamentos bioequivalentes têm de ser obrigatoriamente aprovados por PC se o medicamento for desenvolvido com recursos a processos biotecnológicos de acordo com o ponto 1 do Anexo I do Regulamento. Podem opcionalmente ser por via centralizada caso o medicamento de referência tenha sido aprovado por procedimento centralizado ou a pedido do requerente quando o medicamento de referência tenha sido aprovado por procedimento Nacional/PRM ou PDC mas seja demonstrado que o medicamento constitui uma terapêutica significativa, com inovação técnica e científica ou que a autorização para a Comunidade seja do interesse dos doentes ao nível da Comunidade.

A estrutura de *Common Technical Document* (CTD) para pedidos bioequivalentes inclui a seguinte documentação:

Módulo 1 – o sub-módulo 1.5.2 deve conter um documento conciso que resuma os motivos e evidências utilizadas para apresentar o pedido com a base legal de bioequivalente (Artigo 10.4). No resumo devem ser apresentados detalhes relativamente à substância ativa, processo de fabrico assim como diferenças existentes entre o medicamento bioequivalente e o de referência.

O sub-módulo 1.8.2. referente ao Plano Gestão de Risco (PGR) deve ser apresentado pelo Requerente pelos motivos providenciados no capítulo respetivo.

Módulo 2 – Inclui o Resumo Geral da Qualidade, Resumo Não-Clínico e Resumo Clínico. Sempre que forem apresentados estudos adicionais na documentação, o seu resumo deve ser apresentado nesta secção.

É recomendado que os resumos mencionem assuntos relacionados com a comparabilidade nas várias secções do *dossier* que contêm dados relevantes.

Módulo 3 – Para os medicamentos biossimilares deve ser apresentada uma demonstração de comparabilidade, sendo que esta é efetuada em comparação com o medicamento de referência. Este tópico é adicional aos parâmetros de qualidade gerais que devem estar presentes no módulo de qualidade e é recomendado que seja inserida na secção 3.2.R do CTD.

Módulo 4 e 5 – Incluem os resultados de estudos pré-clínicos e clínicos. Os requisitos para demonstrar a segurança e eficácia de medicamentos biossimilares têm de obedecer à documentação mencionada no Anexo I da Diretiva 2001/83/CE.⁵

A Agência Europeia do Medicamento publicou várias normas orientadoras específicas de classe, como demonstra a Tabela 5 .

Normas Orientadoras	Tópicos Principais
<i>Guidelines</i> globais dos biossimilares	Definição de um biossimilar
	Medicamento de referência
	Requisitos gerais para a demonstração de biossimilaridade
Outras <i>Guidelines</i> relevantes para os biossimilares	Exercício de comparabilidade da estrutura e físico-química do biossimilar
	Desenvolvimento gradual do programa não-clínico
	Comparabilidade da farmacocinética humana
	Estudos farmacodinâmicos
	Estudos de eficácia clínica e segurança
	Gestão de riscos pós-comercialização
<i>Guidelines</i> para produtos específicos dos biossimilares • Somatropina;	Comparabilidade não-clínica
	Farmacocinética comparável

Normas Orientadoras	Tópicos Principais
<ul style="list-style-type: none"> • Filgrastim; • Epoetina; • Insulina; • Folitropina; • Interferão alfa; • Interferão beta; • Anticorpos monoclonais; • Heparinas de baixo peso molecular. 	Marcadores farmacodinâmicos e substitutos
	<i>Design de estudo recomendado e parâmetros clínicos</i>
	Questões de segurança especiais, incluindo imunogenicidade
	Questões de segurança especiais, incluindo imunogenicidade

Tabela 5 - Normas orientadoras para o desenvolvimento e avaliação de biossimilares (Adaptado de ¹⁰)

Caso não existam recomendações, os Requerentes são encorajados a solicitar aconselhamento científico antes da submissão do pedido.⁵

- Imunogenicidade

Os medicamentos biológicos têm a capacidade de serem reconhecidos pelo organismo como corpos estranhos e, portanto, apresentam um potencial inerente de desenvolverem reações imunitárias devido à sua composição e elevado peso molecular.¹

Devido ao número crescente de proteínas biológicas/derivadas da biotecnologia usadas como agentes terapêuticos surgiu uma preocupação acrescida relacionada com o fato destes poderem provocar respostas imunitárias nos doentes tratados. Estas respostas podem ser mediadas por diversos fatores, incluindo relacionados com o doente, com a doença ou com o próprio medicamento.

Os fatores relacionados com o doente e a doença que predisõem para uma resposta imune incluem: idade, doença inerente, historial genético, estado imunitário incluindo imunomodulação terapêutica, medicação concomitante e esquema posológico. Por outro lado fatores relacionados com o medicamento também podem influenciar a resposta imunitária, como por exemplo a processo de fabrico, a formulação e as características de estabilidade.

As consequências de uma reação imunitária variam de um aparecimento transitório de anticorpos sem significado clínico até condições graves que colocam a vida em risco.

A regra geral é a de que as proteínas devem ser analisadas individualmente, devendo a experiência de proteínas relacionadas apenas ser considerada de suporte.¹¹

- Plano de Gestão do Risco

Incluído no pedido de AIM, nomeadamente no sub-módulo 1.8.2, todos os requerentes devem apresentar um Plano de Gestão de Risco (PGR). Como vimos anteriormente, a imunogenicidade deve sempre ser incluída no PGR tendo em conta os riscos identificados no desenvolvimento do medicamento, e potenciais riscos e consequências de respostas imunes indesejáveis nos doentes.

A extensão dos dados da imunogenicidade podem ser obtidos durante o programa de desenvolvimento clínico de produtos derivados de biotecnologia depende da frequência do acontecimento, definido quer pelo potencial imunogénico da proteínas quer pela raridade da doença.

Assim sendo, a quantidade de dados de imunogenicidade a serem coletados após aprovação vai estar dependente dos seguintes fatores:

- relação com a prevalência da doença, com a vulnerabilidade dos doentes, disponibilidade de alternativas terapêuticas, duração do tratamento, etc.;
- resultados de imunogenicidade pré-autorização incluindo impacto na eficácia e segurança;
- experiência de imunogenicidade com proteínas semelhantes ou relacionadas com a mesma classe de proteínas, incluindo aquelas que são obtidas por processo de fabrico semelhante;
- gravidade da reação imunológica.

A imunogenicidade pode ser estudada mais aprofundadamente pós autorização através de relatórios relacionados com acontecimentos adversos imunológicos (incluindo perda de eficácia) ou através de estudos farmacoepidemiológicos. A necessidade de avaliação destes acontecimentos é definida prospetivamente no PGR. O Titular de AIM deve estabelecer um algoritmo normalizado de como investigar esses casos suspeitos de reações imunológicas, incluindo como confirmar o desenvolvimento de anticorpos num determinado caso.¹¹

O **PGR inclui:**

- Identificação e caracterização do risco (por ex: definições de caso, ensaios com anticorpos);
- Monitorização do risco (por ex: período específico para associar risco com medicamento);

- Minimização do risco e estratégias de mitigação (por exemplo: plano restrito para uso intravenoso quando necessário, ações propostas em resposta a um determinado risco detetado, etc.);
- Comunicação do risco (por ex: mensagens de minimização e mitigação para doentes e médicos, comunicação a médicos sobre como aceder a ferramentas de investigação específicas como ensaios de testes de anticorpos);
- Atividades de monitorização que assegurem efetividade de minimização do risco.

Os requerentes devem responder a dados novos de imunogenicidade adotando medidas adequadas que poderão passar por alteração da informação do medicamento, atualizar o PGR, e outras medidas de minimização do risco (ex.: programas educacionais, etc).¹¹

A nova legislação de Farmacovigilância (Diretiva 2010/84/CE de 15 de dezembro e Regulamento 1235/2010) estabeleceu que a EMA em colaboração com Estados Membros elaboraria, geriria e publicaria a lista de medicamentos que seriam sujeitos a uma monitorização adicional que inclui:

- novas substâncias ativas;
- os medicamentos biológicos (incluindo biossimilares);
- medicamentos sujeitos à obrigação de realização de estudos adicionais de segurança (PASS) ou de eficácia (PAES);
- outros medicamentos a pedido dos Estados Membros.

As substâncias constantes da lista serão objeto de apresentação de relatórios periódicos de segurança (PSUR) e PGR. Para estes medicamentos a informação do medicamento, nomeadamente Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI) incluem um triângulo invertido de cor preta que identifica a necessidade de monitorização adicional.

Posição *Consensus Information Document*

a) *Participantes*

O documento representa o consenso de várias discussões de um grupo com múltiplos parceiros e foi formado por voluntários de associações *European Patients Forum* (EPF), *Standing Committee of European Doctors* (CPME), *European Social Insurance Platform* (ESIP), *Association Internationale de la Mutualité* (AIM), *European Generic medicines Association* (EGA), *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA), *European Association for Bio-Industries* (EuropaBio) e Áustria. O documento foi adotado pelo grupo de projeto constituído pelos seguintes membros: Áustria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Espanha, França, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Holanda, Noruega, Suécia, EPF, CPME, ESIP, AIM, EGA, EFPIA, EuropaBio, European Association of *Full-line Wholesalers* (GIRP) e Hospital Europeu e Federação de Saúde (HOPE).¹

b) *Biossimilaridade*

A biossimilaridade é o termo regulamentar utilizado na União Europeia para se referir à comparabilidade entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência. Como já foi mencionado anteriormente, a AIM de um medicamento biossimilar assenta numa avaliação regulamentar em que o Requerente demonstra a similaridade com o medicamento de referência tendo por base as Normas Orientadoras para Medicamentos Biossimilares definidas pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e EMA.

c) *Nome e identificação de biológicos, incluindo biossimilares*

A legislação Europeia requer que cada medicamento tenha um nome de fantasia ou o nome da substância ativa seguido pelo nome do Requerente/Titular AIM.

A utilização do nome aprovado com o lote utilizado é particularmente importante para uma identificação clara de suporte à notificação de uma reação adversa e monitorização da utilização segura de um medicamento.

d) Conceitos de permutabilidade, substituição e alteração de terapêutica

Interpermutabilidade – a prática médica de mudar de um medicamento para outro, esperando-se alcançar o mesmo efeito clínico num dado contexto clínico e em qualquer doente, pela iniciativa ou com o acordo do médico prescritor.

Substituição – prática de dispensar um medicamento em vez de outro medicamento equivalente e interpermutável, a nível da farmácia sem consultar o médico prescritor.

Troca/substituição terapêutica - decisão tomada pelo médico assistente de trocar um medicamento por outro medicamento com a mesma finalidade terapêutica em doentes submetidos ao mesmo tratamento.

Em relação às decisões de interpermutabilidade e/ou substituição, estes tópicos são excluídos do âmbito da posição de consenso e da EMA/CHMP e alocadas para as Autoridades Competentes Nacionais.

Para questões de troca/substituição terapêutica de um medicamento biológico para outro, os doentes são incentivados a falar com o médico e farmacêutico.

e) Extrapolação de indicações

Os medicamentos biológicos são frequentemente utilizados em mais do que uma indicação terapêutica. A extrapolação de dados de eficácia clínica e segurança para outras indicações do medicamento de referência que não são especificamente estudadas no desenvolvimento clínico do medicamento biossimilar, contudo é possível com base na experiência global providenciada pelo exercício de comparabilidade e justificação científica adequada. Este inclui pelo menos um estudo clínico na população mais sensível (ou seja, que permita denotar mais as diferenças) medindo os parâmetros clínico(s) mais sensíveis.

Nos casos em que a evidência central de comparabilidade se basear em aspetos farmacodinâmicos, e se para as indicações reivindicadas se aplicarem diferentes mecanismos de ação (ou em caso de incerteza), então os requerentes devem apresentar dados relevantes para justificar a extrapolação a todas as indicações clínicas reivindicadas. Os requerentes de medicamentos biossimilares devem, também, fundamentar essas extrapolações com base numa discussão completa da literatura disponível, incluindo o(s) recetor(es) do antigénio e o(s) mecanismo(s) de ação

envolvidos. Se a extrapolação para múltiplas indicações é aceite ou não é definido caso-a-caso com base na avaliação CHMP/EMA.¹

Legislação Nacional

A Diretiva 2001/83/CE transposta para o Direito Nacional no Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei 176/2006, de 30 de agosto, menciona algumas definições importantes:

Medicamento biológico - é um medicamento cuja substância ativa é uma substância biológica. Entende-se por substância biológica uma substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica e cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de fabrico e respetivo controlo. Devem considerar-se como medicamentos biológicos os seguintes medicamentos: medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos.¹²

Medicamento de referência - medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos.¹²

A **definição de medicamento biológico similar**, surge por exclusão e não cumprimento da definição de medicamento genérico:

“Caso um medicamento biológico similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, devido, em especial, às diferenças relacionadas com as matérias-primas ou relativas aos processos de fabrico, são apresentados os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados e relacionados com essas condições, em termos que correspondam aos critérios pertinentes constantes do Anexo I e das orientações adotadas em conexão com os mesmos, e sem prejuízo para a circunstância de não ser exigível a apresentação de resultados de outros ensaios constantes do processo do medicamento de referência.¹²

Existe de igual forma referência ao conteúdo do *dossier* e base legal assim como plano de gestão de risco, mas os princípios são os mesmos dado que assim como a Diretiva 2010/84/CE de 15 de outubro alterou a Diretiva 2001/83/CE, também o Decreto-Lei

nº20/2013, de 14 de fevereiro alterou o Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto para a legislação nacional.

Posições de Associações, Comissões e Sociedades Médicas

- Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica – APIFARMA (abril de 2013)

A posição da APIFARMA enfatiza no documento *Position Paper* Biossimilares os principais problemas e lacunas relativamente a medicamento biossimilares.

São referidas neste documento as diferenças substanciais entre medicamentos constituídos por pequenas moléculas obtidas por síntese química e medicamentos biológicos de maior complexidade dado serem extraídos de linhagens celulares. Enfoque na ideia de que biossimilares não são genéricos pois ao contrário destes, não são cópias exatas e portanto não são iguais nem na função nem na segurança.

Os medicamentos genéricos podem ter a sua equivalência/“igualdade” farmacêutica demonstrada relativamente ao medicamento de referência através de testes analíticos e através de um pequeno ensaio clínico denominado de ensaio de bioequivalência confirmar-se a concentração do medicamento após administração a voluntários saudáveis. No caso de medicamentos biológicos e biossimilares tal não sucede sendo apenas permitida demonstrar a biossimilaridade através de estudos analíticos e são necessários mais ensaios e experiência clínica para resolver incertezas quanto à “estrutura-função” das proteínas para demonstrar eficácia e segurança.

A APIFARMA esclarece que o facto de ocorrerem alterações no processo de fabrico após introdução no mercado devido a atualização dos processos inovadores e maior experiência, não faz com que os medicamentos biológicos de referência se tornem em biossimilares. Nestes casos são efetuados exercícios de comparabilidade pré e pós alteração para averiguar se houve impacto na segurança e eficácia, e caso possa existir, são efetuados ensaios clínicos adicionais.

A Associação defende que o potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia após mudança no processo de fabrico concebida de forma adequada e avaliada não enfrenta as incertezas do processo de desenvolvimento de biossimilares que por definição terão

linhas celulares, processo de fabrico, instalações, equipamento e distribuição totalmente diferentes.¹³

a) Nome e identificação de biológicos, incluindo biossimilares

Uma nomenclatura distinta para todos os medicamentos biológicos, incluindo biossimilares é defendida pela Associação. Ao contrário do que sucede para os medicamentos genéricos em que a Denominação Comum Internacional é idêntica para todos os genéricos, defende que para medicamentos biossimilares tal não deve suceder. Deste modo, para que médicos prescritores, doentes e profissionais de saúde possam distinguir o medicamento prescrito e dispensado é proposta a seguinte designação:

Denominação comum internacional distinta (com sufixo –BS1, BS2, etc.)

+

Denominação Comercial (Marca ou nome TAIM)

Por questões de farmacovigilância, é igualmente importante a rastreabilidade e rápida identificação do medicamento biológico que esteve na origem do efeito adverso.

b) Substituição automática

A substituição automática consiste na substituição de um medicamento biológico por outro, geralmente de um inovador por um biossimilar, e ocorre sem a autorização por parte do médico.

A APIFARMA considera que o conhecimento científico atual não sustenta este tipo de substituição até porque alternar num mesmo doente medicamentos biológicos não idênticos porque constituir um risco ao nível da segurança, nomeadamente ao nível da imunogenicidade, perda de resposta ou resposta exacerbada. Esta decisão deve ser tomada por um profissional de saúde devidamente qualificado, passando a designar-se de alteração de terapêutica, e estar assente na precaução e rastreabilidade adequadas tendo em conta a segurança do doente.

Caso um doente se encontre devidamente controlado com determinado medicamento biológico, a substituição do tratamento não deveria ocorrer meramente por questões económicas.¹³

Considera de extrema importância o Estado Português emitir orientações relativamente à prescrição, dispensa e utilização de medicamentos biológicos, contudo apenas em 20 de abril de 2016 é divulgado pelo Infarmed I.P. uma Orientação elaborada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CNFT) (Nº1 abril/2016) relativa a Medicamentos Biossimilares (consultar secção - Orientações – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) – Medicamentos Biossimilares).

c) Extrapolação de indicações

Tal como mencionado anteriormente na secção da Legislação Europeia, nos casos em que o medicamento inovador tenha mais do que uma indicação aprovada, a eficácia e segurança do biossimilar necessita de ser muito bem fundamentada, ou caso considerado necessário, demonstrada individualmente para cada uma das indicações.

A Associação refere que biossimilares apenas devem ser aprovados nas indicações em que demonstraram segurança e eficácia e não automaticamente para as mesmas dos inovadores.

A extrapolação de indicações é algo complexo dada a natureza das patologias, características dos doentes, regime de tratamento e medicação concomitante. No caso especial de anticorpos monoclonais considera que apenas deve ser permitida extrapolação quando tenham sido realizados ensaios clínicos para cada indicação, considerando como estudos mínimos para comparabilidade clínica os de farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia clínica.¹³

- Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares- APOGEN

A APOGEN funciona nos moldes de uma organização de âmbito nacional e independente, sem fins lucrativos, constituída por 17 empresas da indústria farmacêutica dedicadas à produção e comercialização de medicamentos genéricos e biológicos.

Em 2014, a APOGEN para além de representar as empresas de genéricos, passou a representar também as que comercializam medicamentos biossimilares, reforçando o apoio social dado à política em saúde.¹⁴

A APOGEN esclarece na sua página eletrónica acerca de questões sobre qualidade, eficácia e segurança mencionando que a legislação da União Europeia define os estudos a realizar para que um medicamento biossimilar possa demonstrar similaridade em termos

de qualidade, segurança e eficácia em relação ao seu medicamento de referência e que não existem diferenças clínicas significativas em relação a este último. Os medicamentos biossimilares são fabricados seguindo as mesmas normas que os outros medicamentos biológicos e as autoridades reguladoras realizam inspeções periódicas das respetivas instalações de fabrico. Antes da tomada de decisão da Comissão Europeia sobre a autorização de comercialização de um dado medicamento biossimilar na União Europeia, o Comité Científico (CHMP) da EMA, avalia se o novo medicamento biossimilar tem um perfil de eficácia de qualidade e de segurança comparáveis ao seu medicamento de referência.¹⁵

Os medicamentos biológicos são muitas vezes autorizados para tratar mais do que uma doença (indicação terapêutica). No entanto, o mecanismo de ação pode ser o mesmo. Portanto, é possível justificar cientificamente que o medicamento biossimilar possa ser usado em outras doenças (designada **extrapolação**). A base científica para a extrapolação das indicações resulta do facto de o medicamento apresentar o mesmo modo de ação do seu medicamento de referência, do facto de o medicamento biossimilar e do medicamento de referência terem dado provas de serem comparáveis em termos biológicos e quanto à qualidade e, ainda, existirem evidências conclusivas quanto à sua similaridade em termos de segurança e de eficácia em relação a pelo menos uma indicação do medicamento de referência. Um medicamento biossimilar autorizado deve ser utilizado na mesma dose para tratar as mesmas doenças que o respetivo medicamento de referência.¹⁵

Realça o papel que os genéricos e biossimilares têm para o SNS, referindo que o setor é responsável em volume por 47% do mercado em ambulatório e 67% do mercado hospitalar. Contudo apenas representa 24,3% dos encargos do SNS com medicamentos do setor ambulatório e 22,5% dos encargos do SNS do setor hospitalar. Reforça ainda que numa altura em que as exigências nos cuidados de saúde são cada vez maiores, este grupo de medicamentos permite um acesso mais alargado e numa fase mais precoce da doença.¹⁴

Este setor representa grande parte da solução para contenção e diminuição da despesa do Estado com medicamentos, através das poupanças que permitem gerar que contribuem para a sustentabilidade e preservação do SNS e respetivo controlo orçamental.

Enfatiza que neste mercado, a redução excessiva do preço pode contribuir para que as empresas não sejam financeiramente viáveis e se retirem do mercado, ou que

determinados produtos não sejam comercializados, deixando apenas como alternativa as marcas desses medicamentos que são comercializados a preços mais elevados.¹⁴

- Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde - Infarmed I.P

O Infarmed I.P., durante o ano de 2013 organizou um ciclo de 4 conferências intituladas “Medicamentos Biossimilares – Presente e Futuro” com objetivo proporcionar uma plataforma de conhecimento e discussão sobre estes medicamentos a nível europeu e nacional, do ponto de vista científico-regulamentar e económico, bem como na sua vertente de utilização.¹⁶

Esta iniciativa vem no sentido de esclarecer/informar e/ou desmitificar sobre biossimilares todos os intervenientes na utilização destes medicamentos a fim de evitar dificuldade de penetração de mercado como ocorreu na entrada dos medicamentos genéricos.

Ao longo das quatro conferências dedicadas a este tema, um vasto painel de peritos, nacionais e internacionais, abordou em detalhe como os medicamentos biossimilares representam uma alternativa terapêutica de qualidade, com segurança e eficácia bem demonstradas, tendo a última conferência deste ciclo incidido no contributo destes medicamentos no âmbito de uma utilização racional dos recursos, associada aos medicamentos biológicos em geral.¹⁶

Com a diminuição demográfica, a queda significativa do Produto Interno Bruto (PIB) e o crescimento da inovação tecnológica como principais causas para o aumento da despesa em saúde, é indispensável uma redução dos gastos com medicamentos para garantir um a sustentabilidade do Sistema de Saúde.

Em 2013, referia-se que tendo em conta o peso dos medicamentos biológicos nos gastos totais com medicamentos, seria exetável que o mercado global atingisse cerca de 200 a 210 milhões de dólares em 2016.¹⁶

Em 2015, querendo dar continuidade ao tema foi efetuada outra conferência subordinada ao mesmo tema, tendo sido dada a perspetiva da EGA (European Biosimilars Group) relativa a estudos de substituições terapêuticas (originador-originador ou originador-biossimilar) para as substâncias somatropina, epoetina e filgrastim sem surgimento de problemas adicionais de seguranças relacionadas com a troca, nem questões de

imunogenicidade. Embora os dados sejam escassos, não há evidência que a troca entre diferentes biológicos gere preocupações adicionais de segurança.¹⁷

Foi também efetuado um enquadramento em termos de requisitos de Farmacovigilância aplicáveis a todos os biológicos (originadores e biossimilares): importância da notificação de reações adversas (incluindo nome comercial e número de lote); lista de monitorização adicional que inclui todos os biológicos de atualização mensal no sítio da internet da EMA; necessidade de submissão de Plano de Gestão do Risco (PGR) para todas as novas AIM; a importância das especificações de segurança constantes no PGR na gestão de riscos identificados e também de riscos potenciais; necessidade de criar planos de minimização de risco para implementar as atividades adicionais (por exemplo: materiais educacionais, programas de treino, controlo ou restrição de acesso, etc.)¹⁸

Em 30 de junho 2016, o Infarmed I.P. organizou a Conferência “Medicamentos biossimilares – Estado da arte”, com abertura do Sr. Secretário de Estado da Saúde, Manuel Delgado, que mencionou que um dos desafios do Governo é incrementar a utilização de biossimilares, sendo exemplo deste compromisso a publicação da orientação da Comissão de Farmácia e Terapêutica que sugere, sempre que possível a utilização de medicamentos biossimilares em doentes a quem tenha sido prescrito biológicos.

O Sistema Nacional de Saúde regista hoje uma despesa de 350 milhões de euros com medicamentos biológicos e destes, 57 milhões correspondem a 7 substâncias com biossimilares no mercado, onde existe já alguma poupança.¹⁹

Nesta conferência foram apresentadas as políticas de utilização de biossimilares na Noruega e Dinamarca como 2 casos de sucesso.

Na Dinamarca (DK), Dorthe Bartels que é responsável pelas compras centralizadas de todo o país na *Regions Pharmaceutical Organization* (AMGROS) mencionou que trabalha em articulação com a RADS que desenvolve normas orientadoras relacionadas com a prática nacional de utilização de medicamentos. No caso da hormona do crescimento, foi possível entre 2010 e 2016 reduzir o preço por DDD (*Daily Defined Dose* – dose diária definida) em 68% comparativamente a 2011. Para a entrada do primeiro anticorpo monoclonal na DK em fevereiro de 2015 foi organizada uma “task force” envolvendo médicos, farmacêuticos e membros da RADS e AMGROS, tendo esta parceria resultado em âmbito de concurso numa redução de 60% no preço e 100% de utilização em 12 meses. Em fevereiro de 2016, para além dos parceiros envolvidos para

infiximab, foram ainda incluídas as associações de doentes e em âmbito de concurso foi atingido 58% de redução de preço (tendo o originador Enbrel® alcançado também redução de 50%).²⁰

Na Noruega, um país que decidiu que haveria apenas um medicamento comprado de forma centralizada para todos os hospitais, os concursos têm sido geradores de grandes ganhos para o Sistema de Saúde. Steinar Madsen, Diretor médico na Agência Norueguesa do Medicamento, designa os biossimilares por “biogénéricos” e considera que todos os biológicos são biossimilares com as mudanças introduzidas ao longo do tempo.

Madsen revelou os descontos alcançados comparativamente ao original (ver Tabela 6).

Substância	Desconto vs original (%)	Modo de pagamento
Epoetinas	30	Reembolso (transferido para concurso hospitalar em 2016)
Filgrastim	50	Reembolso
Somatropina	25	Reembolso (transferido para concurso hospitalar em 2016)
Filgrastim	Até 80	Concurso Hospitalar
Infiximab	69	Concurso Hospitalar

Tabela 6 – Pagamento de biossimilares na Noruega (Adaptado de ²¹)

Para que estas metas sejam atingidas é necessário envolver os profissionais de saúde neste processo, tendo sido emitida recentemente uma orientação para a prescrição destas tecnologias no SNS.

Steinar Madsen deu exemplos de medidas tomadas em torno da adoção dos biossimilares: desde logo incentivos que permitem a troca entre os medicamentos biológicos e os biossimilares, estimulando a concorrência e as compras centralizadas.

Relativamente a aprendizagens considera importante a existência de descontos substanciais, acima de 40% no caso de terapêuticas crónicas e que a escolha não deve recair apenas no médico, sendo essencial envolver Governo, Gestão Hospitalar e Entidade Pagadora.²¹

No âmbito da recolha de dados de vida real, o estudo NOR-SWITCH suportado pelo governo norueguês foi desenhado como estudo de não inferioridade durante 12 meses para avaliação da manutenção da eficácia, assim como monitorização de efeitos adversos após troca (*switch*) do medicamento de referência Remicade® para o biossimilar

infliximab, comparando com a manutenção do tratamento com medicamento de referência em doentes com artrite reumatoide, espondilartrites, artrite psoriática, psoríase e doença inflamatória intestinal²². Os resultados deste estudo são esperados para o final do ano de 2016, sendo que Madsen considera importantíssimos para rebater falsas questões e comunicar os benefícios do uso de biossimilares.

- Orientações – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) – Medicamentos Biossimilares

A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), enquanto órgão consultivo do INFARMED, I.P., considera que a disponibilidade e a utilização crescente de medicamentos biossimilares melhora a competição entre produtos, com o potencial de melhorar o acesso dos doentes a medicamentos biológicos e contribuir para a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Em abril de 2016, a CNFT emitiu orientações relativamente ao uso de biossimilares:

- A decisão de tratar doentes com biossimilar ou medicamento de referência deve ser tomada pelo **profissional de saúde qualificado**;
- Na seleção das terapêuticas que envolvam biológicos, optar **sempre que possível** por substâncias que disponham de biossimilares;
- A nível de farmacovigilância, para rastreabilidade de reação adversa, deve ser mantida a marca durante o tempo necessário àquela rastreabilidade;
- **A troca entre biossimilares** deve respeitar período mínimo mencionado no Formulário Nacional do Medicamento (FNM), quando omissa deve considerar-se 6 meses;
- A troca entre marcas diferentes do mesmo biológico deve ser articulada entre serviços clínicos e de acordo com indicações terapêuticas.²³

Encontrando-se fora do âmbito da EMA pronunciar-se sobre interpermutabilidade, substituição automática e troca de medicamentos, estas orientações poderão abrir portas à interpermutabilidade e à substituição automática nas farmácias hospitalares (atente-se ao profissional de saúde qualificado e não médico). Nestas orientações não é referido o consentimento por parte do doente relativamente à troca entre marcas do mesmo biológico.

- Posição Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia publicou no ano de 2014 um artigo intitulado “Position Paper on the use of biosimilars”, tendo esta posição surgido após aprovação pela EMA a 10 de setembro de 2013 do primeiro biossimilar de anticorpo monoclonal com a substância infliximab.

- **Seleção de substância**

Em doentes *naive* (sem exposição prévia) a fármacos biotecnológicos, a escolha entre medicamento de referência ou biossimilar deve ter em conta o perfil individual do doente (idade, comorbilidades, infeções prévias, etc.) e não estabelecido apenas por questões económicas;

- **Substituição**

Tendo por base as posições públicas clínicas e a opinião da maioria dos reumatologistas portugueses, consideram inaceitável a substituição automática. Acrescenta que se o biossimilar tiver a mesma DCI que medicamento referência, a prescrição deverá ser efetuada por marca do medicamento;

- **Interpermutabilidade**

Considera que a troca entre originador e biossimilar não é justificável por razões de eficácia e segurança (a ocorrer será razão meramente económica) e que deve apenas ser efetuada por decisão clínica e após consentimento do doente devidamente informado (registos efetuados na base de dados Reuma.pt). No caso de troca entre originador e biossimilar deve haver um período mínimo de intervalo, 6 meses, para avaliar eficácia e segurança adequadas e potencial imunogenicidade;

- **Extrapolação**

Defende que não deve ser permitida a extrapolação para outras indicações relacionadas com outras patologias e população alvo, sem que sejam efetuados ensaios adequados pré-clínicos, segurança e eficácia (Fase I e Fase III);

- **Imunogenicidade**

A imunogenicidade não é geralmente avaliada a não ser que clinicamente relevante, sendo essencialmente inferida a partir de efeitos adversos e perda de eficácia (registo na base de dados Reuma.pt);

- **Farmacovigilância**

Para todos os medicamentos biológicos deve haver mecanismos rigorosos de farmacovigilância. Menciona a importância de registar a marca, número de lote e data de administração na base de dados e que é efetuada uma monitorização periódica das reações adversas com biossimilares e avaliação dos dados.²⁴

- Perspetiva de Dermatologistas sobre Biossimilares na Psoríase

O Dr. Tiago Torres, Dr. Paulo Filipe e Dr.^a Manuela Selores escreveram sobre o impacto de biossimilares na psoríase, referindo que a maior prioridade deverá ser a segurança do doente, pelo que a decisão de utilizar biossimilar deverá assentar em fundamentos científicos.

1. Dado que diferenças na produção poderão resultar em diferenças funcionais, um biológico para ser “semelhante” ao inovador tem de ser submetido a etapas de desenvolvimento pré-clínico e clínico;
2. As autorizações concedidas para determinadas indicações **não devem ser extrapoladas** para todas as do originador **sem que exista demonstração prévia mínima de segurança e eficácia nas indicações pretendidas**. Assim, resultados de eficácia obtidos em patologias como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, doença inflamatória intestinal e outras, não deverão ser extrapolados para a psoríase ou artrite psoriática;
3. À semelhança da aprovação do medicamento originador para uma dada indicação, os biossimilares devem ser avaliados nos ensaios clínicos especificamente desenhados para essa indicação. Deve ser tida precaução na extrapolação na ausência de ensaios clínicos ou quando a segurança não está estabelecida;

4. A imunogenicidade é a primeira preocupação de segurança dos medicamentos biológicos, sendo que a variabilidade existente entre originador para biossimilar irá afetar a imunogenicidade. Assim, a pesquisa de anticorpos antifármaco deve ser incluída no desenvolvimento clínico dos biossimilares;
5. A EMA não providencia orientações sobre interpermutabilidade e substituição automática, deixando para os Estado Membros. **A troca do originador pelo biossimilar ou vice-versa é uma troca terapêutica e não deve ser efetuada sem o conhecimento e consentimento do médico, nem sem informar o doente;**
6. O nome dos biossimilares deve ser específico de modo a ser distinguível entre biológicos, permitindo aos profissionais o seguimento da prescrição e estabelecer ligação com reações adversas;
7. Após comercialização, é importante a existência de medidas de vigilância para coletar dados de segurança e reações adversas raras.

Em conclusão, os autores são favoráveis ao desenvolvimento de biossimilares e à sua aprovação pelas Autoridades Competentes, desde que cumpram com padrões elevados de qualidade em termos de produção e desenvolvimento. Devem ainda ser sujeitos a uma avaliação completa da segurança e eficácia, seguida de programa de vigilância pós-comercialização.²⁵

- Posicionamento da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares

O documento publicado pela Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares pretende efetuar um enquadramento sobre o conceito de biossimilar, diferenças na produção versus substâncias químicas, perspectiva económica assim como responder a conjunto de perguntas que são frequentes quando se menciona este tópico.

Em resumo as principais orientações/posições são:

1. **A validação da prescrição de biofármacos e biossimilares deve ser o passo limitante do circuito do medicamento e realizada pelo farmacêutico hospitalar.** Deve ser registada a descrição do medicamento, a dose, via de administração, frequência de administração, data e hora para administração período de administração, forma farmacêutica, indicação clínica e dados clínicos;

2. Os serviços farmacêuticos devem criar **um circuito do medicamento biotecnológico**, em que todo os intervenientes do processo tenham a possibilidade de fazer a rastreabilidade do medicamento (marca + lote);
3. A reconstituição do medicamento biotecnológico ou biossimilar deve ser realizada por técnicos com formação adequada e supervisionada por farmacêuticos no local adequado (inclusive em termos de assepsia);
4. Quando a reconstituição é feita fora do hospital onde o medicamento é dispensado, ela deve ser feita por supervisão farmacêutica em serviços centralizados. Neste sentido, recomenda-se também que a regulamentação de cedência dos medicamentos biotecnológicos ou biossimilares a privados deva de ser revista para haver um maior controlo sobre todo o circuito do medicamento;
5. A construção do rótulo do medicamento biotecnológico deve seguir as normas utilizadas nos ensaios clínicos (identificação do doente, validade, lote, etc.) rastreabilidade do biotecnológico preparado;
6. O transporte do medicamento biotecnológico dentro do hospital deve ser feito por pessoal devidamente formado dos serviços farmacêuticos, e em ambiente de temperatura controlada;
7. Do protocolo de entrega deve constar o registo do lote que vai ser administrado ao doente pelo enfermeiro e a comprovação que o medicamento biotecnológico chega à enfermaria em condições técnicas e temperatura estabilizada. Para uma maior rastreabilidade deverá ser utilizado um número identificativo de manipulação inequívoco atribuído pelos serviços farmacêuticos;
8. Na cedência da prescrição devem ser avaliados todos os aspetos da reconstituição/manipulação, cartão do doente e garantir que não se quebre a cadeia de frio dentro e fora do hospital;
9. Os critérios de seleção de biossimilares não devem resumir-se ao preço, devendo conter, entre outros, um interlocutor robusto para evitar roturas de *stocks*, disponibilização de várias dosagens (se existirem), prazos de validade longos, preferencialmente lotes únicos;
10. Deve ser realizada uma gestão integrada das compras dos biossimilares para, idealmente, assegurar a terapêutica durante 9 meses no mínimo, **não devendo existir**

preferência de compras do medicamento biotecnológico ou biossimilar por parte da Farmácia. A decisão de compra está dependente da decisão de substituição e da manutenção da mesma marca durante um mínimo de 9 meses de terapêutica.

11. As normas e procedimentos devem ser publicados pelo hospital para este grupo de medicação, refletindo deste modo a política interna de cada instituição para a dispensa de medicamentos biotecnológicos e biossimilares.

12. Não se recomenda permutabilidade entre medicamentos biológicos biossimilares **antes dos 9 meses do início da terapêutica**, tendo em consideração o tempo mínimo de desenvolvimento de anticorpos antifármaco e uma boa prática clínica. **O responsável pelos serviços farmacêuticos deve tomar a iniciativa de submeter à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) a permutabilidade de classes específicas de biossimilares e a decisão da CFT deve ser tomada com base em conhecimentos técnicos e científicos, para cada tipo de biossimilar.** Neste sentido, a totalidade das características de qualidade, eficácia e segurança obtidas no desenvolvimento do fármaco devem ser tidas em consideração. **A CFT deverá sempre que possível ter uma posição clara relativamente à permutabilidade e substituição das diferentes classes de biossimilares.** A informação da rastreabilidade dos medicamentos deve estar disponível para os outros profissionais de saúde. No que diz respeito à utilização dos biossimilares em *off-label*, esta deve ser tratada pela CFT da mesma forma que para os medicamentos biotecnológicos originais.

13. O critério de aceitabilidade dos biossimilares na altura da sua entrada no mercado baseia-se nos critérios adequados e restritos colocados pela EMA na aprovação destes medicamentos. Assim, tal como referido na avaliação da EMA, **do ponto de vista científico e técnico aceita-se a extrapolação, quer em doentes iniciais quer naqueles já submetidos a terapêutica com anticorpo original**, devendo esta ser baseada em boas práticas clínicas e farmacoterapêuticas, nomeadamente nas situações de permutabilidade.

14. Devem ser conhecidos os **Planos de Gestão de Risco dos medicamentos biotecnológicos e biossimilares.** Este plano é um documento integrante da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos e foi avaliado e aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Estes planos devem definir atividades específicas de minimização do risco para alguns riscos específicos das diferentes classes de medicamentos biotecnológicos e biossimilares e que se encontrem identificados.

15. O Cartão de Alerta com informação de segurança, que deverá ser disponibilizado aos doentes que utilizam estes medicamentos, é uma destas atividades de minimização do risco que devem ser asseguradas pelos farmacêuticos. Neste cartão deverão ser registados dados relacionados com o tratamento. O conteúdo deste cartão de alerta, assim como a sua inclusão na embalagem do medicamento biotecnológico e biossimilar, foram objeto de avaliação e aprovação pelas Autoridades de saúde, e são específicos para cada medicamento (tal como o é o Folheto Informativo do Medicamento).

16. Durante o desenvolvimento do biossimilar em fase I e fase III, a experiência clínica é limitada o que impede a identificação de efeitos adversos de baixa frequência e no longo prazo. Com o objetivo de avaliar a segurança após aprovação, especialmente nos casos de extrapolação de indicações, a farmacovigilância ativa deve estar concentrada na Farmácia Hospitalar de modo a que a que seja possível correlacionar a informação obtida.²⁶

De modo a sintetizar as posições das diferentes Associações, Comissões e Sociedades Médicas pode ser consultado o **ANEXO I** em formato tabular.

- Mercado Europeu

O mundo dos medicamentos biológicos está em mudança. Na última década mais de 80 moléculas biológicas entraram no mercado, constituindo novas opções terapêuticas para os doentes nas mais diversas áreas terapêuticas.

O mercado global em 2002 valia 46 mil milhões de dólares, estando projetado o seu crescimento para cerca de 390 mil milhões de dólares pelo ano de 2020, sendo estimado que cerca de 28% do valor de mercado global das Indústrias Farmacêuticas esteja relacionado com os biológicos.

Este crescimento do mercado dos biológicos representa para os Sistemas de Saúde enormes desafios pois ao mesmo tempo que pretendem manter o acesso dos medicamentos aos doentes, mas também enfrentam grandes constrangimentos orçamentais.

O tamanho atual do mercado de biológicos para os medicamentos que perdem exclusividade entre 2015 e 2020 é significativo. O valor combinado anual até setembro de 2015 dos 8 medicamentos biológicos no topo de vendas, que irão perder patente entre 2015 e 2020 referentes aos países do EU5 (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido) e Estados Unidos da América (EUA), foi de 42,3 mil milhões de euros.²⁷

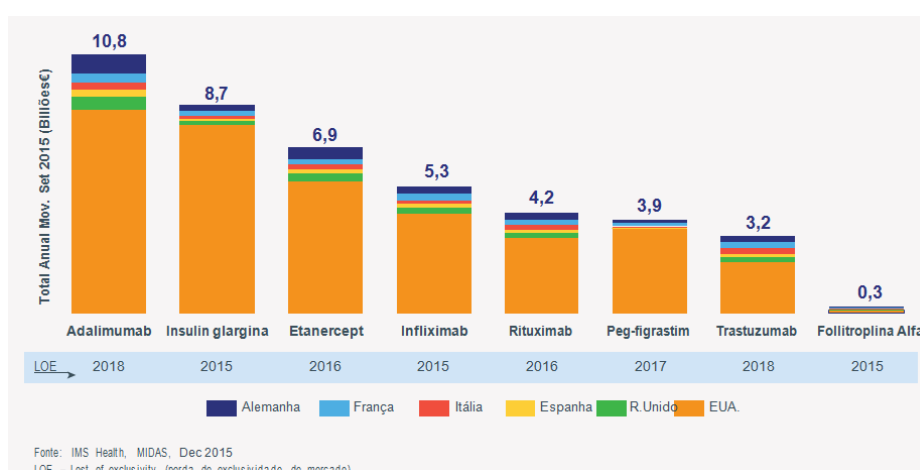


Figura 6 – Vendas nos países EU5+EUA de biológicos no topo de vendas que irão perder exclusividade entre 2015 e 2020

Para as entidades pagadoras, este é um claro sinal da evolução na despesa com estes medicamentos e portanto os mesmos encontram-se sobre monitorização. Obviamente que

a entrada de biossimilares para estes 8 medicamentos é vista como uma oportunidade de poupança para os pagadores até porque a previsão é a de que os encargos de 2016 a 2020 ascendam aos 47 mil milhões de euros.

Enquanto as entidades pagadoras esperam gerar poupanças com a entrada de biossimilares a custos mais baixos, a extensão pela qual as poupanças poderão ser direcionadas para um maior acesso aos doentes, a novas terapêuticas ou a algum alívio orçamental dependerão muito das políticas adotadas na entrada dos biossimilares.

De acordo com os dados da IMS, o potencial de poupança é evidente pois uma redução de 30% no preço por dia de tratamento para os 8 biológicos cuja perda de exclusividade de mercado ocorrerá entre 2016-2020, derivada do aumento de competitividade no mercado com a entrada de biossimilares pode resultar numa poupança de 15 mil milhões de euros nos Sistemas de Saúde Europeus. O valor cumulativo de potencial poupança nestes 5 anos em perspetiva pode variar de 49 mil milhões a 98 mil milhões de euros (EU5+EUA).

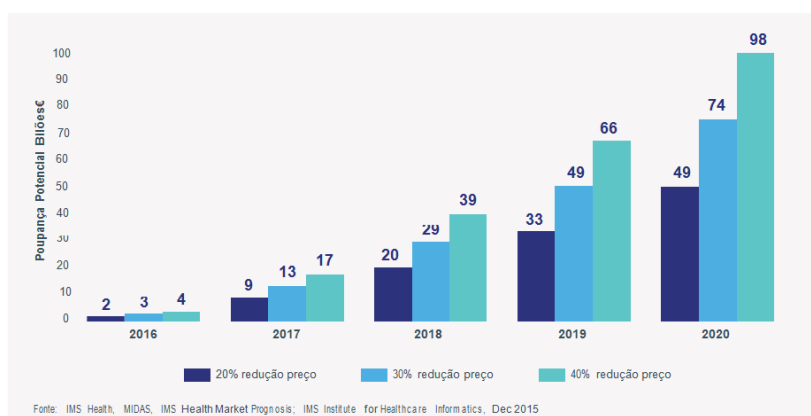


Figura 7– Poupança potencial com entrada biossimilares (EU5+EUA), para 8 biológicos no topo de vendas entre 2016-2020

Relativamente às políticas de utilização de biossimilares estas variam significativamente nos países da Europa, refletindo assim o consumo destes medicamentos.

No caso da epoetina, como veremos mais à frente no documento, houve uma diferença substancial no custo por dia de tratamento com o lançamento das versões biossimilares.

No caso do biossimilar do anticorpo monoclonal infliximab, os consumos foram muito diversos, existindo países mais rápidos no consumo inicial que outros. Foi notório o resultado da política adotada pela Noruega e pela Dinamarca, que envolveram desde início a classe médica no processo de decisão de adoção do biossimilar, obtendo um consumo rápido inicial que foi sustentável ao longo do tempo.

Dentro das políticas de adoção de biossimilares possíveis, são possíveis as seguintes abordagens:

- 1. Encorajar a participação da classe médica no processo de decisão.** Exemplo: na Noruega, a aquisição é efetuada de forma centralizada para todo o Sistema de Saúde Estatal sendo que os médicos integraram o concurso utilizando uma série de critérios quer clínicos quer económicos;
- 2. Motivar os fabricantes:** a) neste caso os pagadores contribuem por exemplo aumentando o número de doentes disponíveis, para que o biossimilar possa concorrer para um maior volume de medicamentos; b) proporcionar maior previsibilidade/estabilidade de mercado;
- 3. Incentivos de utilização** (sendo que deverá ser evitado o critério único do preço que a longo prazo é contraproducente para o mercado).²⁷

A IMS Health, no âmbito da publicação “The Impact of Biosimilar Competition” edição de junho de 2016, colocou 5 considerações muito interessantes, nomeadamente:

1. A concorrência estimula a descida de preço

Um dos objetivos da entrada de biossimilares no mercado é o aumento da concorrência, e como tal, que ocorra descida de preço. Verifica-se que não é apenas afetado o preço do medicamento comparado e comparador, como por vezes toda a classe terapêutica reflete uma descida de preço. Os países como maior redução de preço atingem os 50-70%, contudo para se sentirem poupanças a longo prazo, deve existir concorrência com vários intervenientes, situação que a necessidade de gerar poupanças a curto prazo pode no imediato impedir.

2. Existe fraca correlação entre quota de mercado de biossimilares e preço

Para as classes de medicamentos que incluem a epoetina, a hormona de crescimento, os fatores estimulantes da hematopoiese e Anti-TNF existe um padrão comum: poupanças elevadas podem ser atingidas ainda que o consumo seja baixo, verificando-se que ainda que o biossimilar não seja comercializado, o seu registo constitui uma etapa essencial para criar um ambiente mais competitivo. A redução do preço pode ser alcançada quer através de intervenções na regulação de preço e/ou decisões por parte dos TAIM.

3. A concorrência também é influenciada por comportamento do originador

Os medicamentos originadores têm atuado de modo diferente ao visto anteriormente com os medicamentos genéricos. No caso dos genéricos, tipicamente o comportamento habitual é manter ou reduzir preço com base na legislação de preços, já no caso dos biossimilares os cenários são diversos:

- Os originadores lançam medicamentos inovadores de longa duração de ação ou peguilados (caso dos fatores de estimulação da hematopoiese) sem preço *premium versus* os de curta duração de ação, alterando o paradigma de tratamento e portanto o padrão de utilização;
- Existe uma tendência das empresas de originadores também virem a fabricar biossimilares. Uma parte da explicação para esta mudança de atitude pode estar relacionada com o fato da maioria dos medicamentos ser utilizada em âmbito hospitalar. Este mercado hospitalar é caracterizado por uma concorrência muito forte, mesmo a nível de preço entre os TAIM.

4. Preços baixos aumentam o acesso aos doentes em países com utilização inicial baixa da substância

É esperada alguma elasticidade de preço com estes medicamentos. No caso das epoetinas ocorreram 2 situações distintas: 1) aumento significativo do consumo em países que registavam um baixo consumo na altura da entrada do biossimilar e; 2) diminuição do volume de consumo em países com elevada utilização devido a medidas de segurança que foram entretanto implementadas (em junho de 2008, a EMA incluiu no RCM informação de que em doentes oncológicos a transfusão sanguínea deveria ser o método preferencial para a correção da anemia).

5. O perfil do medicamento dentro da classe pode explicar diferenças no impacto no mercado

As diferenças nas indicações aprovadas são muito pequenas para a hormona de crescimento e fatores de estimulação da hematopoiese, mas maiores no caso das epoetinas e enormes no caso dos anti-TNF. Deste modo, diferentes produtos são utilizados em diferentes indicações o que impacta os doentes por quem competem dentro da classe. Dentro da classe dos anti-TNF a maior diferença é entre uma maior frequência de administração subcutânea pelo doente em casa ou uma menor frequência de administração injetável no hospital.²⁸

- Mercado Nacional

Nos últimos 10 anos a evolução da despesa com estes medicamentos em meio hospitalar cresceu a um ritmo superior ao dos restantes medicamentos, representando em 2015 um peso de cerca de 34 % dos encargos com medicamentos hospitalares.

Os encargos com estes medicamentos são elevados pelo que a introdução de medicamentos biossimilares, de acordo com o nº21 do Decreto-Lei nº 97/2015 de 1 de junho, têm de apresentar um preço pelo menos 20% inferior ao do medicamento de referência, o que se traduzir-se-á em poupanças para o Sistema de Saúde, com o consequente aumento da acessibilidade à terapêutica. Estas poupanças com estes medicamentos serão ainda mais significativas se existir uma competição entre medicamento de referência e biossimilar que permita a redução dos custos médios de aquisição das substâncias para as quais existem biossimilares.

Com base nos dados do mercado entre 2007 e 2015, foi apresentada uma análise da taxa de utilização de biossimilares em cinco substâncias ativas (somatropina, filgrastim, epoetina, folitropina alfa e infliximab) assim como a respetiva evolução da despesa e utilização.²⁹

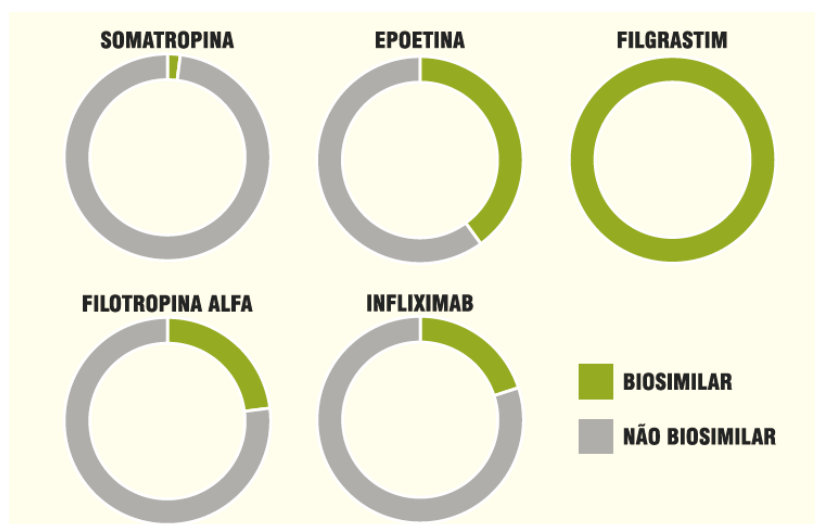


Figura 8– Quota Nacional de biossimilares²⁹

Como é possível constatar, a penetração no mercado é significativamente diferente entre as cinco substâncias, sendo a quota de praticamente 100% no Filgrastim e mais reduzida na Somatropina.

No caso de Filgrastim, fator de estimulação da hematopoiese, utilizado na redução da duração da neutropenia, teve o primeiro biossimilar autorizado em 2008. Desde esse ano verificou-se um aumento da sua utilização do biossimilar, atingindo em 2014 praticamente a totalidade do mercado. A competição entre medicamento de referência e medicamentos biossimilares permitiu uma redução do custo médio de aquisição superior a 77% entre 2007 e 2015. A redução de custo médio assegurou uma maior acessibilidade ao tratamento com esta substância, expressa pelo aumento da utilização (160%), e ao mesmo tempo uma redução dos encargos do SNS (ver Figura 9)²⁹.

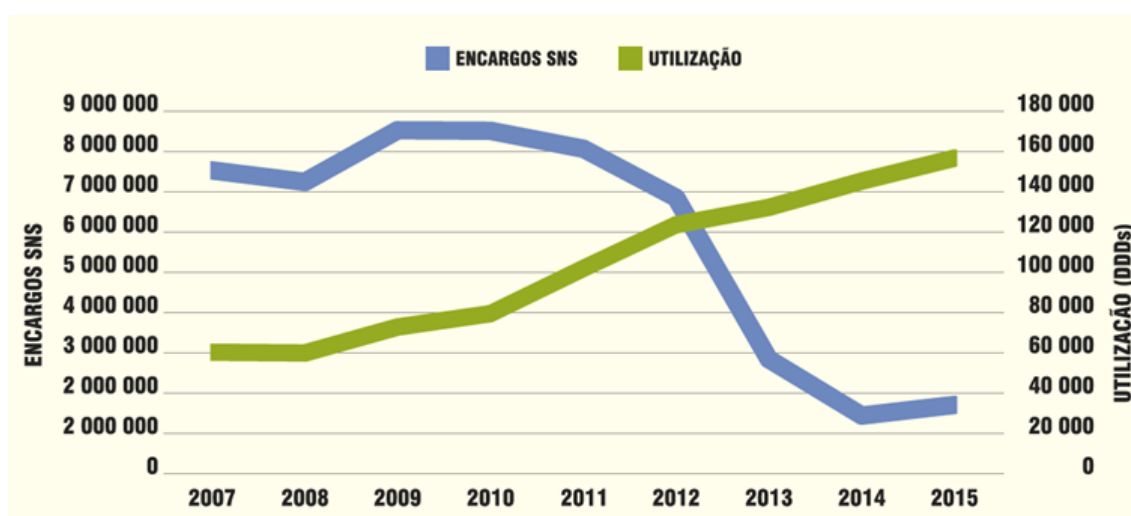


Figura 9 – Evolução da utilização e encargos do SNS com a introdução do biossimilar filgrastim.²⁹

O biossimilar do infliximab, utilizado na Artrite reumatoide, Doença de Crohn, Colite ulcerosa entre outras indicações terapêuticas, foi o primeiro anticorpo monoclonal a ter comercializado um biossimilar. Obteve AIM pela EMA em 2013, estando a ser utilizado nos hospitais do SNS desde 2014. A introdução do biossimilar e a competição gerada traduziu-se numa redução do custo médio de aquisição que permitiu a obtenção de poupanças significativas para o SNS, na ordem dos 8 milhões de euros entre 2013-2015 se adquirissem o medicamento ao custo médio praticado em 2013.

Considerando a realidade internacional, verifica-se que Portugal apresenta igualmente uma taxa de utilização de biossimilar de infliximab acima da média europeia (volume por dia de tratamento 2015/ano antes da entrada biossimilar de 33% no mercado acessível a biossimilar).

Dados apresentados na última conferência realizada pelo Infarmed I.P. sobre a utilização de biossimilares demonstram que já em 2016 a quota de biossimilares do infliximab na Dinamarca e na Noruega atingiu respetivamente 98 % e 94 % do mercado (ver Figura 10).

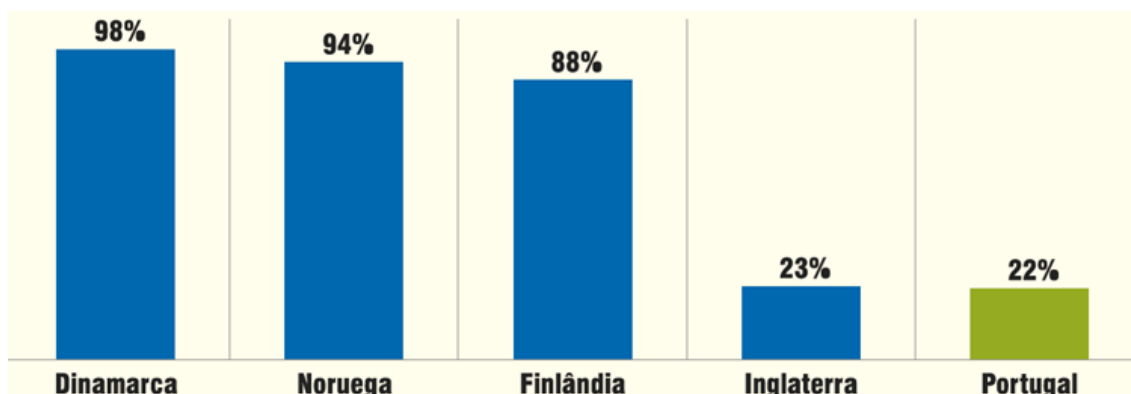


Figura 10 – Comparação internacional da quota do biossimilar infliximab²⁹

O caso da somatropina é particular, pois a penetração do medicamento biossimilar não foi imediata e portanto, as poupanças não se fizeram sentir de modo imediato.

O INFARMED I.P. defende que há que continuar a promover a utilização das opções terapêuticas mais eficientes quer através da disponibilização de mais informação quer através de formação aos profissionais de saúde.

Para concluir, é de referir que as poupanças obtidas com a redução de custos de tratamento, resultante da competição com os medicamentos, pode não só aumentar a acessibilidade ao tratamento mas também disponibilizar recursos que podem ser utilizados no financiamento de medicamentos inovadores.

Conclusão

Analisando toda a exposição anterior relativamente à legislação europeia e nacional e tendo em conta as posições das diversas entidades podem-se aferir as seguintes conclusões:

- Resulta do conhecimento científico atual que os biossimilares não são cópias exatas do medicamento biológico inovador, pelo que a biossimilaridade através de exercícios de comparabilidade tem de se demonstrada. A extensão dos estudos aplicáveis varia de acordo com a complexidade da substância e do processo de fabrico assim como em função da incerteza do impacto destas no perfil de segurança e eficácia do medicamento;
- Ao nível de *dossier* de registo, a documentação a apresentar para medicamentos biossimilares é mais extensa do que para medicamentos genéricos pois para além dos dados de qualidade, são também necessários dados não clínicos *in vitro* e *in vivo* e apresentação dos resultados de ensaios clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica;
- No domínio da farmacovigilância, é importante na notificação de um acontecimento adverso efetuar a identificação do nome do medicamento biossimilar utilizado e respetivo lote. Todos os biossimilares têm de apresentar um PGR adequado que inclua os principais riscos identificados no desenvolvimento, medidas de minimização relacionadas e estratégia de recolha de dados de imunogenicidade. Os biossimilares fazem parte do grupo de medicamentos identificado pela EMA que necessita de monitorização adicional pelo que a informação do medicamento contempla o respetivo símbolo;
- Relativamente a questões de permutabilidade e substituição, e remetendo a EMA para decisões a nível nacional, é importante os clínicos encontrarem-se devidamente informados sobre os prós e contras. Será ético, meramente por questões económicas, alterar a terapêutica com um biológico de referência para um biossimilar caso o doente se encontra devidamente controlado? A confiança aumentará com a utilização de um maior número de biológicos e recolha de mais dados de farmacovigilância.
- De um modo geral, é consensual a utilização de um biossimilar num novo doente (sem experiência prévia a biológicos), se o clínico considerar a melhor opção terapêutica e o mesmo for informado do que lhe foi prescrito;
- Uma das questões mais polémicas é a extrapolação das indicações de um biológico para um biossimilar pois é possível obtê-la com recurso a fundamentação clínica baseada na evidência e em dados da literatura. Existem vários fatores que são analisados

nomeadamente semelhança das doenças, das populações-alvo, avaliação de mecanismos de ação e efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do medicamento assim como semelhança e aplicabilidade de *endpoints* de segurança e eficácia dos estudos efetuados. A EMA decide com base na fundamentação apresentada e pode solicitar elaboração de ensaios clínicos adicionais para obtenção de aprovação em outras indicações. No âmbito da extrapolação, revela-se ainda mais importante a inclusão de medidas adicionais de segurança para monitorização de potenciais questões de segurança;

- Existem barreiras a nível económico que dificultam o aumento da quota de mercado deste tipo de medicamentos, sendo as políticas de adoção de biossimilares na União Europeia muito distintas. Com base em informação recente da IMS Health, constatamos que as políticas para os biossimilares variam entre uma ampla utilização nos países de leste, que historicamente apresentavam um consumo baixo, e uma baixa utilização na Bélgica e na Irlanda (com quotas de mercado sensivelmente entre 0-15%).
- De um modo geral, podemos afirmar que é crucial um grande envolvimento entre os vários intervenientes no processo para além do Estado, incluindo profissionais de saúde como médicos, enfermeiros e farmacêuticos devidamente informados e envolvidos nas questões de prescrição, administração e dispensa destes medicamentos, como os doentes através das respetivas Associações de Doentes com sessões de esclarecimento sobre eficácia e segurança dos biossimilares e conceitos de mudança/troca terapêutica.
- Outro fator a considerar é o surgimento de estudos de *switch* entre originador e biossimilar, aparentemente sem geração de preocupações de segurança adicionais e que a serem devidamente comunicados, poderão alavancar a utilização de biossimilares.
- Concluindo, os biossimilares são imprescindíveis para a preservação e sustentabilidade do SNS contribuindo em parte com a introdução de maior universalidade e equidade no tratamento de doentes e proporcionando uma libertação de recursos para medicamentos inovadores imprescindíveis no tratamento de determinadas patologias.

ANEXO I

Associação/Comissão/Sociedade Científica	Substituição automática	Interpermutabilidade	Extrapolação	DCI do med ref.	Farmacovigilância (Marca + Lote)
APIFARMA	X	X	X	X	NR
APOGEN	NR	√	√	NR	NR
CNFT	√ (*)	√	√	NR	NR
Sociedade Portuguesa de Reumatologia	X	√	X	√ (**)	√
Dermatologistas (Dr. Tiago Torres, Dr. Paulo Filipe e Dr. ^a Manuela Selores)	X	√ (***)	X	X	NR
Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares	NR	√	√	NR	√

Legenda:

X - não aceita

√ - aceita

NR – Não Referido

(*) – pela orientação, pode-se assumir que poderá ser possível

(**) – se biossimilar tiver DCI do medicamento de referência, a prescrição deve ser por Marca

(***) – se decisão médica e consentimento do doente

Bibliografia

¹ Comissão Europeia – “O que precisa de saber sobre Medicamentos Biossimilares” - Documento Informativo de Consenso 2013;

² Grande E, Carrato A.: “Biosimilars: what they are and their use in oncology”; Cancer Chemother Rev. 2011;6(3):23-30;

³ GaBI Online – Generics and Biosimilars Initiative[www.gabionline.net]: “Patent expiry dates for best-selling biological”2015;4(4):178-9;

⁴ Infarmed - Regime Especial de Participação (Dispensa exclusiva em Farmácia Hospitalar) – consulta online

(http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar);

⁵ EMA – December 2015 - EMA/940451/2011 - Committee for Human Medicinal Products (CHMP): “EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications”;

⁶ GaBI Online – Generics and Biosimilars Initiative[www.gabionline.net]: “Biosimilars versus ‘biobetters’—a regulator’s perspective” 2014;3(4):166-7;

⁷ EMA – 19 de julho de 2007 - EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006 –“GUIDELINE ON COMPARABILITY OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED MEDICINAL PRODUCTS AFTER A CHANGE IN THE MANUFACTURING PROCESS - NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES”;

⁸ EMA - 22 de maio de 2014 - EMA/CHMP/BWP/247713/2012: “GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE: QUALITY ISSUES (REVISION 1)”;

⁹ McCamish et al, ClinPharmacol & Ther 2012; Visser et al, BioDrugs 2013; Gascon P et al. Ann Oncol, Dec 2009; Weigang-Köhler et al. Onkologie 2009;

¹⁰ Kurki P, Ekman N. Biosimilar regulation in the EU. Expert Rev Clin Pharmacol (<http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2015.1071188>);

¹¹ EMA – 13 de dezembro de 2006 - EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 – “GUIDELINE ON IMMUNOGENICITY ASSESSMENT OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED THERAPEUTIC PROTEINS”;

¹² Diário da República - Decreto-Lei n.º 176/2006, 30 de agosto: “Estatuto do Medicamento”;

¹³ APIFARMA - POSITION PAPER BIOSSIMILARES de 13 de agosto de 2013;

¹⁴ Revista Business Portugal – Setembro de 2015 (consulta online <https://issuu.com/revistabusinessportugal/docs/setembroonline>);

¹⁵ APOGEN (<http://www.apogen.pt>)- Perguntas frequentes sobre medicamentos biossimilares;

¹⁶ Infarmed Notícias – Numero 49 – dezembro de 2013 – consulta online (http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/INFARMED_NOTICIAS/INFARMED_NOTICIAS_ARQUIVO);

¹⁷ EGA (European Generic and Biosimilar Medicines Association);Kox, Suzette, 7 de setembro de 2015: “Well-established Scientific Principles of Biosimilarity and European Experience”;

¹⁸ INFARMED – Direção de Gestão do Risco; Guimarães, Margarida, 7 de setembro de 2015: “Farmacovigilância dos medicamentos biológicos/biossimilares”;

¹⁹ Infarmed Notícias – Numero 60 – agosto de 2016 – consulta online (http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/INFARMED_NOTICIAS/Infarmed_Noticias_60_agosto_2016.pdf)

²⁰ AMGROS - Bartels, Dorthe, 30 de junho de 2016: “Biosimilars Medicines – State of Art” Conference: “Measures and adoption of biosimilars in Denmark”;

²¹ Statens legemiddelverk (Norwegian Medicines Agency)- Madsen, Steinar, 30 de junho de 2016: “Biosimilars:Norwegian and Nordic experiences”;

²² Dörner, Thomas et al; “The changing landscape of biosimilars in rheumatology”,Ann Rheum Dis doi:10.1136;

²³ Orientações Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica – Medicamentos biossimilares – publicação nº1 abril/2016;

²⁴ Fonseca, J. et al.: “The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars; ACTA REUMATOL PORT. 2014:39;60-71;

²⁵ Torres T. et al. : “Impacto dos Biossimilares no Tratamento da Psoríase”; Acta Med Port 2013 Nov-Dec;26(6):646-648;

²⁶ Gonçalves, J.: “Posicionamento da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares para os biossimilares dos anticorpos terapêuticos.”

²⁷ IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS – março de 2016: “Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines: The Role of Functioning Competitive Markets”

²⁸ IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS – junho de 2016: “The Impact of Biosimilar Competitor”;

²⁹ INFARMED – Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde; Furtado, Cláudia, 30 de junho de 2016: “Caracterização da Adopção dos Medicamentos Biossimilares em Portugal”.