

Medicamentos biossimilares na UE

Guia informativo para profissionais de saúde

Elaborado conjuntamente pela Agência Europeia
de Medicamentos e a Comissão Europeia



Índice

Prefácio	2
Resumo	3
Medicamentos biológicos: visão geral	5
Principais características dos medicamentos biológicos	5
Medicamentos biossimilares: definição e características	8
Por que razão os biossimilares não são considerados medicamentos genéricos?	10
Desenvolvimento e aprovação de biossimilares na UE	12
Um quadro regulamentar sólido aplicável aos biossimilares	12
Processo de aprovação de biossimilares na UE	12
Requisitos em matéria de dados para a aprovação: pacote cientificamente adaptado	12
Imunogenicidade	20
Extrapolação	22
Segurança dos biossimilares	24
Considerações gerais sobre a segurança dos biossimilares	24
Monitorização da segurança de todos os medicamentos biológicos, nomeadamente dos biossimilares	24
Rastreabilidade: importância da identificação dos medicamentos biológicos por meio do nome comercial e do número de lote	25
De que forma os profissionais de saúde podem contribuir para a melhoria da farmacovigilância dos medicamentos biológicos?	26
Dados constantes da informação de prescrição e dos relatórios de avaliação dos biossimilares da EMA	27
Dados relativos à prescrição: resumo das características do medicamento (RCM)	27
Dados sobre biossimilaridade: publicados no relatório de avaliação	27
Implicações da disponibilização de biossimilares	28
Intercambialidade, troca e substituição: responsabilidades da EMA e dos Estados-Membros	29
Definições	29
Responsabilidades da EMA e dos Estados-Membros	29
Falar com os doentes sobre biossimilares	30
Contributo da UE para a regulamentação dos biossimilares em todo o mundo	31
Referências	32
Abreviaturas	33
Glossário	34



Prefácio

*por Prof. Guido Rasi,
diretor executivo da EMA*

Os medicamentos biológicos, frequentemente produzidos com recurso a biotecnologias de ponta, transformaram as perspetivas dos doentes com várias doenças crónicas e, muitas vezes, incapacitantes. Um conjunto cada vez maior de medicamentos biológicos consiste nos chamados «biossimilares», ou seja, medicamentos altamente similares em todos os aspetos essenciais a um medicamento biológico já aprovado.

A UE foi pioneira na regulamentação dos medicamentos biossimilares ao estabelecer um quadro sólido para a sua aprovação e ao promover o desenvolvimento dos mesmos em todo o mundo. Dado que a UE aprovou o primeiro biossimilar em 2006, os profissionais de saúde têm vindo, desde então, a adquirir uma experiência cada vez maior com a sua utilização. Atualmente, os biossimilares constituem uma parte integrante das terapias biológicas eficazes disponíveis na UE, sendo apoiados por garantias adequadas de proteção da segurança dos doentes.

Uma vez que os profissionais de saúde estão na linha da frente dos cuidados prestados aos doentes, é essencial que estes tenham acesso a informações fiáveis sobre os referidos medicamentos: o que são e quais os princípios científicos que sustentam o seu desenvolvimento clínico, a sua aprovação e monitorização da segurança. O presente guia foi, por conseguinte, elaborado com o objetivo fundamental de facultar aos profissionais de saúde informações de referência, tanto de caráter científico como regulamentar, subjacentes à utilização dos biossimilares.



Autores

O presente guia foi elaborado pela Agência Europeia de Medicamentos em colaboração com a Comissão Europeia e peritos científicos dos Estados-Membros da UE.

Durante a elaboração do presente documento, foram solicitadas às organizações de profissionais de saúde da UE as informações necessárias e respetivos comentários.

Resumo

- ▶ A UE foi pioneira na regulamentação dos biossimilares, uma vez que aprovou o primeiro medicamento biossimilar (a seguir denominado «biossimilar») em 2006. Ao longo dos últimos 10 anos, a UE aprovou o maior número de biossimilares em todo o mundo, acumulando, assim, uma experiência considerável em termos da sua utilização e segurança.
- ▶ As provas obtidas **ao longo de 10 anos de experiência clínica** revelam que os biossimilares aprovados pela EMA podem ser utilizados com tanta **segurança e eficácia**, em todas as suas indicações terapêuticas aprovadas, como os demais **medicamentos biológicos**.
- ▶ Um biossimilar é um medicamento biológico altamente similar a outro medicamento biológico que já se encontra aprovado na UE (o chamado «medicamento de referência»).
- ▶ Devido ao facto dos biossimilares serem produzidos em organismos vivos, poderão existir algumas diferenças menores em relação ao medicamento de referência. Estas diferenças menores não são significativas do ponto de vista clínico, ou seja, **não se prevê a observação de diferenças em termos de segurança e eficácia**. A variabilidade natural é intrínseca a todos os medicamentos biológicos, pelo que são sempre realizados controlos rigorosos para garantir que a referida variabilidade não afeta o modo como o medicamento atua nem a sua segurança.
- ▶ Os biossimilares são aprovados em conformidade com as **mesmas normas de qualidade, segurança e eficácia** aplicáveis a todos os medicamentos biológicos aprovados na UE.
- ▶ O objetivo do desenvolvimento de um biossimilar consiste em demonstrar a biossimilaridade: **alta similaridade em termos** de estrutura, atividade biológica, perfil de eficácia, de segurança e de imunogenicidade.
- ▶ Ao demonstrar a biossimilaridade, um biossimilar pode contar com a experiência adquirida em matéria da segurança e eficácia com o medicamento de referência. Deste modo, evita-se uma repetição desnecessária dos ensaios clínicos já realizados com o medicamento de referência.
- ▶ A demonstração da biossimilaridade assenta em estudos exaustivos de comparabilidade com o medicamento de referência.
- ▶ Caso um biossimilar seja altamente similar a um medicamento de referência e tenha segurança e eficácia comparáveis numa indicação terapêutica, os dados de segurança e eficácia são passíveis de ser extrapolados a outras indicações já aprovadas do medicamento de referência. A **extrapolação** tem de ser **sustentada por todas as provas científicas** obtidas nos estudos de comparabilidade (de qualidade, não clínica e clínica).
- ▶ A extrapolação não é um conceito novo, mas um princípio científico bastante consagrado, habitualmente utilizado quando os medicamentos biológicos com diversas indicações aprovadas sofrem grandes alterações no seu processo de fabrico (por exemplo, para introduzir uma nova formulação). Na maior parte destes casos, os ensaios clínicos não são repetidos para todas as indicações e as alterações são aprovadas com base em estudos de comparabilidade da qualidade e estudos *in vitro*.

- ▶ Todas as indicações terapêuticas dos medicamentos biológicos (incluindo biossimilares) foram autorizadas com base em provas científicas sólidas.
- ▶ A monitorização da segurança dos biossimilares é efetuada por meio de atividades de farmacovigilância, processando-se do mesmo modo como para qualquer outro medicamento. Devido às suas diferentes vias de desenvolvimento, não existe qualquer requisito de segurança específico aplicável unicamente aos biossimilares.
- ▶ Ao longo dos últimos 10 anos, o sistema de monitorização da UE para problemas de segurança **não identificou quaisquer diferenças pertinentes em termos da natureza, gravidade ou frequência dos efeitos adversos** entre os biossimilares e os respetivos medicamentos de referência.
- ▶ A concorrência fomentada pelos biossimilares pode proporcionar vantagens aos sistemas de saúde da UE, uma vez que se prevê que tal irá facilitar o acesso dos doentes a medicamentos biológicos seguros, eficazes e de qualidade comprovada.
- ▶ A regulamentação da **intercambialidade, troca e substituição** de um medicamento de referência pelo seu biossimilar não é da responsabilidade da EMA, incluindo-se, assim, na esfera de competências dos Estados-Membros da UE.

Medicamentos biológicos: visão geral

Os medicamentos biológicos («biofarmacêuticos») contêm substâncias ativas obtidas a partir de uma fonte biológica, como células ou organismos vivos. Os referidos medicamentos estão bastante generalizados na prática clínica e, em muitos casos, são imprescindíveis para o tratamento de doenças graves e crônicas, tais como diabetes, doenças autoimunes e cancro.

Principais características dos medicamentos biológicos

A maior parte dos medicamentos biológicos atualmente utilizados na prática clínica contêm substâncias ativas compostas por proteínas. Estas podem variar, em termos de dimensão e complexidade estrutural, desde as simples proteínas como as insulinas ou as hormonas de crescimento até às proteínas mais complexas como os fatores de coagulação ou os anticorpos monoclonais (figura 1).

Regulamentação rigorosa aplicável ao fabrico de medicamentos biológicos

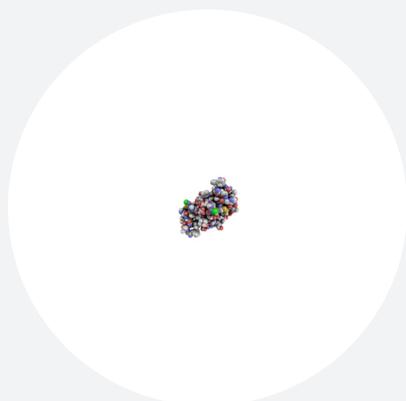
O fabrico de medicamentos biológicos tende a ser mais complexo do que o fabrico de moléculas obtidas por um processo químico. A maioria dos medicamentos biológicos é fabricada com

o recurso à biotecnologia, que frequentemente utiliza sofisticados sistemas celulares e a tecnologia do ADN recombinante. A legislação da UE impõe requisitos rigorosos ao fabrico de todos os medicamentos:

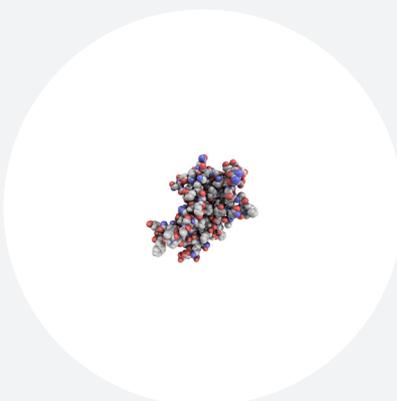
- ▶ Os fabricantes da UE têm de ser titulares de uma autorização de fabrico e estão legalmente obrigados a cumprir as Boas Práticas de Fabrico (BPF), as normas acordadas para a obtenção de um medicamento de qualidade comprovada.
- ▶ As autoridades nacionais reguladoras na UE inspecionam regularmente as instalações de fabrico para verificar o cumprimento dos requisitos de BPF.
- ▶ Se algumas fases do fabrico ocorrerem fora da UE, os fabricantes, os importadores e os distribuidores grossistas fora da UE são obrigados a cumprir os mesmos requisitos rigorosos, ficando igualmente sujeitos a uma inspeção periódica.

No caso dos medicamentos biológicos, alguns dos requisitos de BPF foram adaptados por forma a ter em conta a sua natureza específica (por exemplo, utilização de técnicas adequadas de esterilização, refrigeração e outras condições de armazenamento, estabilidade, transporte, etc.).

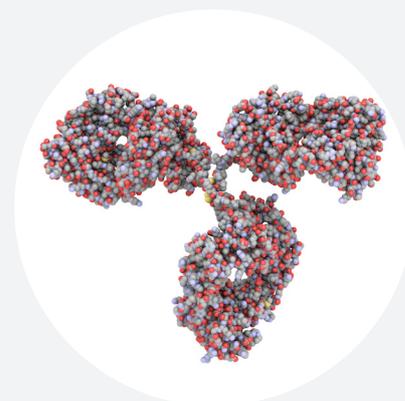
Figura 1. Exemplos de tipos de proteínas em medicamentos biológicos aprovados na UE



Insulina
5 808 daltons



Hormona de crescimento
22 000 daltons



Anticorpo monoclonal
150 000 daltons

Grande estrutura molecular

Quando comparados com pequenas substâncias químicas, os medicamentos biológicos são compostos de grandes estruturas moleculares frequentemente complexas. Recorre-se, assim, a métodos analíticos sofisticados (por exemplo, o mapeamento peptídico, a espetrometria de massa e os ensaios com células) para estudar as suas propriedades físico-químicas e funcionais, tais como a estrutura molecular, as alterações das proteínas e a atividade biológica.

Grau de variabilidade intrínseca

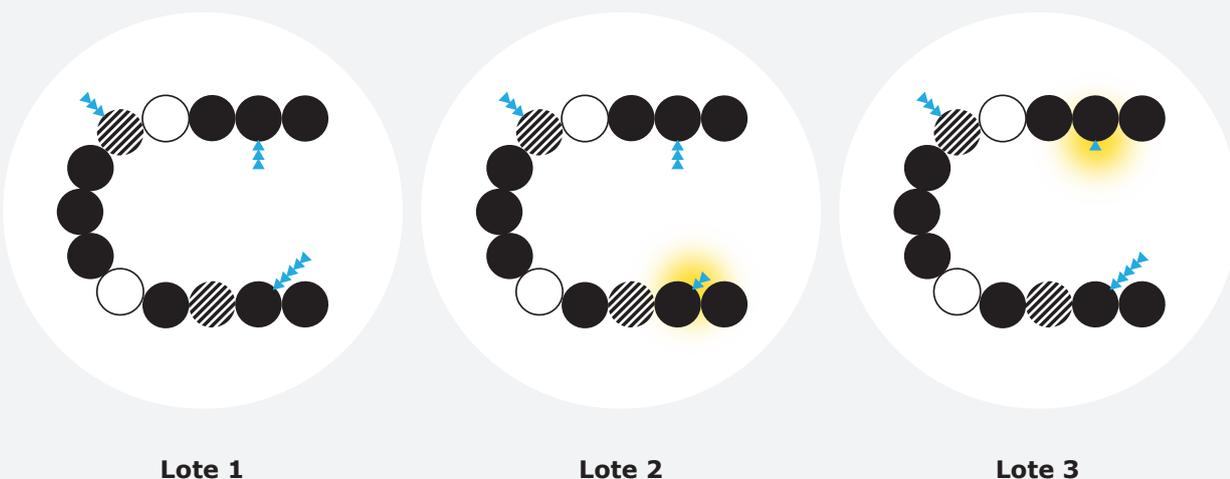
Os medicamentos biológicos são fabricados a partir de organismos vivos, que são naturalmente variáveis. Consequentemente, a substância ativa do medicamento biológico final pode apresentar um pequeno grau de variabilidade intrínseca

(«micro-heterogeneidade»). Esta pequena variabilidade deve permanecer dentro dos limites admissíveis para assegurar um nível homogéneo de segurança e eficácia. Para o efeito, o processo de fabrico deve ser adaptado, na perspetiva de garantir que a substância ativa se insere dentro das especificações pretendidas.

Este pequeno grau de variabilidade pode verificar-se tanto dentro de um lote como entre lotes do mesmo medicamento biológico (figura 2), nomeadamente quando os processos de fabrico são alterados durante o ciclo de comercialização do medicamento (por exemplo, aumento da escala de produção). A fim de assegurar a homogeneidade direta dos lotes, apesar da referida variabilidade, e garantir que as diferenças não afetam a segurança nem a eficácia, são sempre realizados controlos rigorosos. Na prática, a variabilidade (dentro de um lote ou entre lotes) é muito reduzida quando se utiliza o mesmo processo de fabrico.

Figura 2. Exemplo de variabilidade entre diferentes lotes de um medicamento biológico

Os lotes consecutivos do mesmo medicamento biológico podem apresentar um pequeno grau de variabilidade (sombra amarela) dentro dos limites admissíveis, por exemplo na glicosilação (moléculas de açúcar ligadas à proteína, que se encontram assinaladas com os pequenos triângulos azuis). A sequência de aminoácidos (assinalada com círculos) e a atividade biológica da proteína continuam a ser as mesmas em todos os lotes, ainda que existam estas pequenas diferenças nas cadeias de açúcar.



Controlo rigoroso da qualidade dos medicamentos biológicos

A qualidade de todos os medicamentos (biológicos ou não biológicos) aprovados na UE é rigorosamente comprovada. No caso dos medicamentos biológicos, essa comprovação abrange o estudo das suas propriedades físico-químicas específicas, da atividade biológica, da pureza, da esterilidade e da estabilidade, para assegurar o cumprimento de todas as normas exigidas antes dos lotes serem introduzidos no mercado.

A variabilidade natural é intrínseca a todos os medicamentos biológicos, pelo que, durante o fabrico, são sempre realizados controlos rigorosos para garantir que a referida variabilidade não afeta o modo como o medicamento atua nem a sua segurança.

Potencial imunogénico

O sistema imunológico tem a capacidade de reconhecer e reagir contra proteínas estranhas. Geralmente, os medicamentos biológicos não provocam nenhuma ou provocam apenas uma resposta imunológica limitada (por exemplo, aparecimento transitório de anticorpos). Por norma, as reações adversas de natureza imunológica (por exemplo, as reações relacionadas com a administração intravenosa ou as reações no local da injeção) não são graves. Raramente, porém, uma reação imunológica contra um medicamento biológico poderá ser muito grave e fatal.

Além disso, os anticorpos dirigidos contra o medicamento biológico («anticorpos antifármacos» ou AAF) podem neutralizar a ação do medicamento e reduzir a sua eficácia. Consequentemente, o potencial imunogénico tem de ser sempre avaliado em todos os medicamentos biológicos.

Medicamentos biossimilares: definição e características

Um medicamento biossimilar («biossimilar») é um medicamento altamente similar a outro medicamento biológico que já é comercializado na UE (o chamado «medicamento de referência»)^{1,2}. As empresas podem comercializar os biossimilares aprovados uma vez decorrido o prazo previsto para a proteção do mercado do medicamento de referência (após 10 anos).

Em virtude dos biossimilares serem um tipo de medicamento biológico, são-lhe aplicáveis todas as características pertinentes dos medicamentos biológicos.

Devido à variabilidade natural da fonte biológica e ao processo de fabrico exclusivo de cada fabricante, podem ocorrer pequenas diferenças entre o biossimilar e o respetivo medicamento de referência (quadro 1 e figura 3). Durante o fabrico, são sempre realizados controlos rigorosos para garantir que as pequenas diferenças não afetam o modo como a medicamento atua nem a sua segurança. Por conseguinte, no que concerne à segurança e à eficácia, estas diferenças não são significativas do ponto de vista clínico.

Quadro 1. Características específicas dos medicamentos biossimilares

Altamente similar ao medicamento de referência	O biossimilar possui propriedades físicas, químicas e biológicas altamente similares ao medicamento de referência. Poderão existir pequenas diferenças em relação ao medicamento de referência, que, no entanto e no que concerne à segurança e à eficácia, não são significativas do ponto de vista clínico.
Diferenças que não são significativas do ponto de vista clínico em relação ao medicamento de referência	Não se preveem diferenças a nível do desempenho clínico. Os estudos clínicos que fundamentam a aprovação de um biossimilar confirmam que a existência de quaisquer diferenças não produzirá efeitos na sua segurança nem na sua eficácia.
Variabilidade do biossimilar mantida dentro de limites rigorosos	A pequena variabilidade só é permitida nos casos em que as provas científicas demonstrem que a mesma não afeta a segurança nem a eficácia do biossimilar. O intervalo de variabilidade admissível para um biossimilar é igual ao permitido entre lotes do medicamento de referência, o que poderá ser alcançado através de um processo de fabrico sólido, a fim de garantir que todos os lotes do medicamento possuem qualidade comprovada.
Mesmas normas rigorosas de qualidade, segurança e eficácia	Os biossimilares são aprovados em conformidade com as mesmas normas de qualidade, segurança e eficácia aplicáveis a quaisquer outros medicamentos.

Quando a substância ativa é uma proteína, tanto o biossimilar como o medicamento de referência têm de conter a mesma proteína (ou seja, a sequência de aminoácidos) e a mesma estrutura tridimensional (enovelamento da proteína). A sequência de aminoácidos e o enovelamento da proteína são os principais fatores que determinam a atividade biológica, que deverá ser a mesma quer para o biossimilar quer para o medicamento de referência.

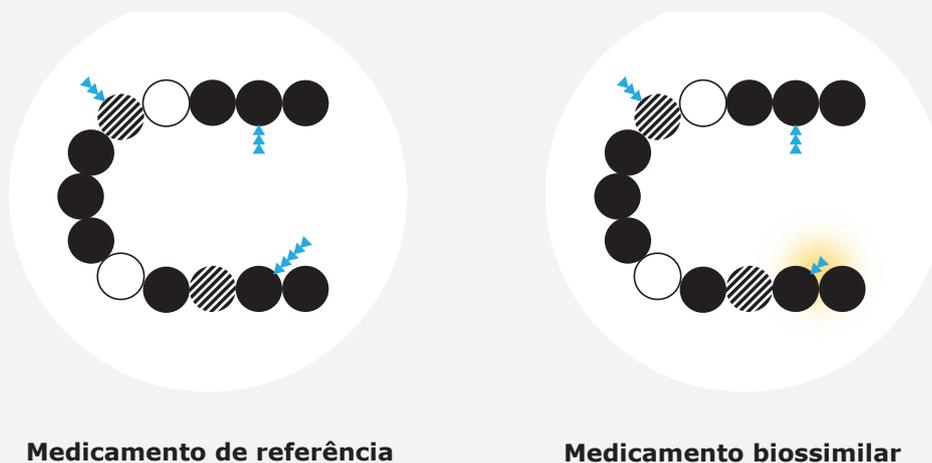
No caso do medicamento final, tanto o biossimilar como o medicamento de referência devem possuir a mesma posologia e via de administração. A existência de algumas diferenças poderá ser

permitida se as mesmas não tiverem quaisquer efeitos na segurança e na eficácia do medicamento, por exemplo diferenças existentes ao nível da formulação do medicamento (por exemplo, excipientes), da apresentação (por exemplo, pó para reconstituição versus solução injetável pronta para uso) e do dispositivo de administração (por exemplo, tipo de caneta para a administração do medicamento).

Até à data, a grande maioria dos medicamentos biossimilares aprovados na UE contêm proteínas como substâncias ativas. O quadro 2 enumera as categorias de medicamentos biológicos para as quais os biossimilares foram aprovados na UE.

Figura 3. Exemplo de variabilidade entre um biossimilar e o medicamento de referência

A variabilidade (sombra amarela) entre um biossimilar e o medicamento de referência é comparável ao que poderá ocorrer entre diferentes lotes do mesmo medicamento biológico (figura 2). A pequena variabilidade, por exemplo na glicosilação (assinalada com pequenos triângulos azuis), poderá ser permitida enquanto a sequência de aminoácidos da proteína (círculos) e a atividade biológica forem as mesmas.



Quadro 2. Categorias de medicamentos biológicos para as quais um biossimilar está atualmente aprovado na UE

Categorias de medicamentos biológicos	Biossimilar aprovado na UE (09/2019)
Polissacáridos	
Heparinas de baixo peso molecular	▶ Enoxaparina sódica
Proteínas	
Fatores de crescimento	▶ Epoetina ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Hormonas	▶ Folitropina alfa ▶ Insulina glargina ▶ Somatropina (hormona do crescimento) ▶ Teriparatida ▶ Insulina lispro
Proteínas de fusão	▶ Etanercept

Categorias de medicamentos biológicos	Biossimilar aprovado na UE (09/2019)
Proteínas	
Anticorpos monoclonais	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab ▶ Bevacizumab ▶ Trastuzumab

Por que razão os biossimilares não são considerados medicamentos genéricos?

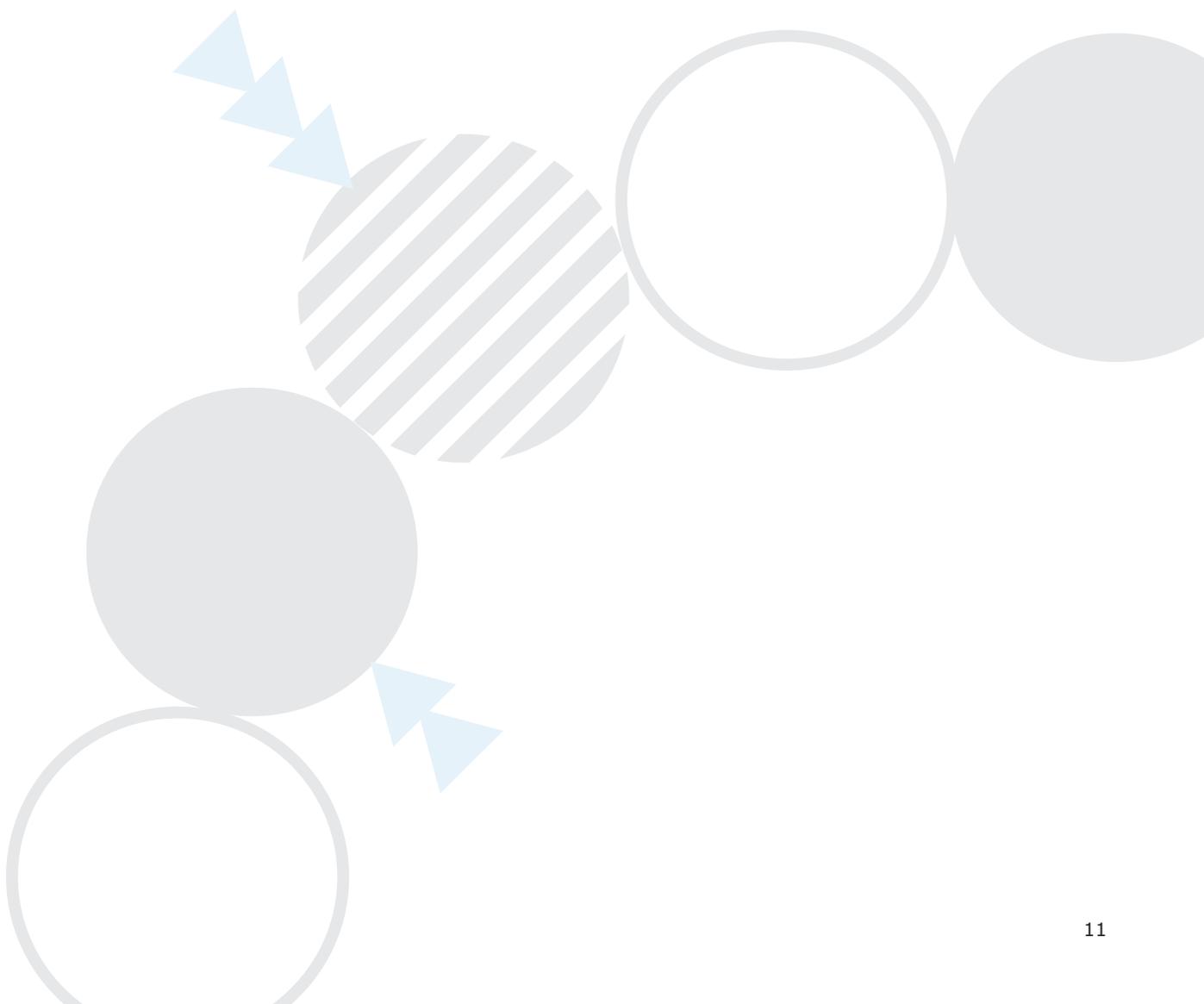
O biossimilar não é considerado um genérico de um medicamento biológico. A principal razão reside no facto de a variabilidade natural e o fabrico mais complexo de medicamentos biológicos não permitirem uma reprodução exata da micro-heterogeneidade molecular.

Por conseguinte, são necessários mais estudos para a aprovação regulamentar dos biossimilares do que para os genéricos, com vista a garantir que as pequenas diferenças não afetam a segurança nem a eficácia. O quadro 3 compara o desenvolvimento e as características dos genéricos com os biossimilares.

Quadro 3. Comparação do desenvolvimento e das características entre genéricos e biossimilares

Medicamento genérico	Medicamento biossimilar
Produzido geralmente por síntese química	Obtido a partir de uma fonte biológica
Em geral, é possível obter exatamente a mesma molécula	Possibilidade de reproduzir a molécula com um elevado grau de similaridade, devido aos métodos de fabrico de medicamentos biológicos únicos e à variabilidade biológica natural
Principalmente moléculas mais pequenas, mais fáceis de caracterizar	Regra geral, moléculas maiores e estruturalmente mais complexas que necessitam de várias tecnologias para a sua caracterização
Requisitos em matéria de dados completos sobre a qualidade farmacêutica	Requisitos em matéria de dados completos sobre a qualidade farmacêutica, a par de estudos de qualidade suplementares que comparam a estrutura e a atividade biológica do biossimilar com o medicamento de referência
Desenvolvimento com base na demonstração da bioequivalência (ou seja, o genérico e o medicamento de referência libertam a substância ativa no organismo ao mesmo ritmo e na mesma medida, em condições similares)	Desenvolvimento com base na demonstração da biossimilaridade mediante o recurso a estudos da comparabilidade (comparação direta exaustiva do biossimilar com o medicamento de referência, a fim de demonstrar a alta similaridade em termos de estrutura química, função biológica, eficácia, segurança e imunogenicidade)

Medicamento genérico	Medicamento biossimilar
Os requisitos em matéria de dados clínicos consistem principalmente em estudos da bioequivalência farmacocinética	Além dos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos comparativos, podem ser exigidos dados sobre a segurança e a eficácia, nomeadamente de medicamentos biológicos mais complexos
Todas as indicações aprovadas do medicamento de referência podem ser concedidas com base na bioequivalência demonstrada, sem haver a necessidade de outros dados clínicos	A eficácia e a segurança têm de ser fundamentadas em todas as indicações. Geralmente, não é, no entanto, necessário efetuar ensaios clínicos de confirmação com o biossimilar em toda e qualquer indicação que tenha sido aprovada para o medicamento de referência. Após a demonstração da biossimilaridade, é possível efetuar a extrapolação dos dados a outras indicações caso as provas científicas disponíveis contemplem todos os aspetos específicos das referidas indicações



Desenvolvimento e aprovação de biossimilares na UE

Um quadro regulamentar sólido aplicável aos biossimilares

A aprovação de medicamentos na UE assenta num quadro jurídico sólido, que, em 2004, introduziu uma via específica para a aprovação de biossimilares. A UE foi pioneira na regulamentação dos biossimilares desde a aprovação do primeiro (a hormona do crescimento somatropina) em 2006. Desde então, a UE já aprovou o maior número de biossimilares em todo o mundo, contando, por conseguinte, com a mais vasta experiência em termos da sua utilização e segurança.

Ao longo dos anos, a EMA tem vindo a publicar orientações científicas destinadas a auxiliar os agentes de desenvolvimento dos referidos medicamentos no cumprimento de requisitos regulamentares rigorosos para a aprovação de biossimilares. As orientações têm vindo a evoluir de forma a acompanhar os rápidos progressos registados na biotecnologia e nas ciências analíticas, tomando, ao mesmo tempo, em consideração a crescente experiência adquirida pela utilização clínica.

A experiência adquirida ao longo dos últimos 10 anos permitiu aos reguladores da UE integrarem o conhecimento baseado na experiência, no conceito inicial centrado na ciência, o que contribuiu para a definição dos atuais requisitos de aprovação.

Processo de aprovação de biossimilares na UE

Todos os medicamentos produzidos por biotecnologia e todos aqueles utilizados para indicações específicas (por exemplo, cancro, doenças neurodegenerativas e doenças autoimunes) têm de ser aprovados na UE pela EMA (através do chamado «procedimento centralizado»). Quase todos os biossimilares cuja utilização é aprovada na UE têm sido aprovados de forma centralizada,

uma vez que recorrem à biotecnologia para a sua produção. Alguns biossimilares podem ser aprovados ao nível nacional, tais como algumas heparinas de baixo peso molecular obtidas a partir da mucosa intestinal suína.

Sempre que uma empresa apresenta um pedido de autorização de introdução no mercado junto da EMA, os dados são avaliados pelos comités científicos desta agência no domínio dos medicamentos para uso humano e da segurança [o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) e o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC)], bem como pelos peritos da UE em medicamentos biológicos (Grupo de Trabalho «Produtos Biológicos» BWP) e pelos especialistas em biossimilares (Grupo de Trabalho «Biossimilares» BMWP).

A análise efetuada pela EMA dá origem a um parecer científico, que, seguidamente, é enviado à Comissão Europeia, a qual, em última instância, concede uma autorização de introdução no mercado ao nível da UE.

Requisitos em matéria de dados para a aprovação: pacote cientificamente adaptado

Os medicamentos são aprovados quando os respetivos estudos de qualidade, segurança e eficácia demonstram, de forma convincente, que os benefícios de um medicamento são superiores aos seus riscos («relação risco-benefício positiva»). No caso de quaisquer medicamentos biológicos com uma substância ativa nova, a relação risco-benefício positiva é determinada sobretudo a partir de provas da sua segurança e eficácia resultantes de ensaios fundamentais em seres humanos (figura 4), sustentadas por dados fiáveis sobre a qualidade farmacêutica e dados não clínicos.

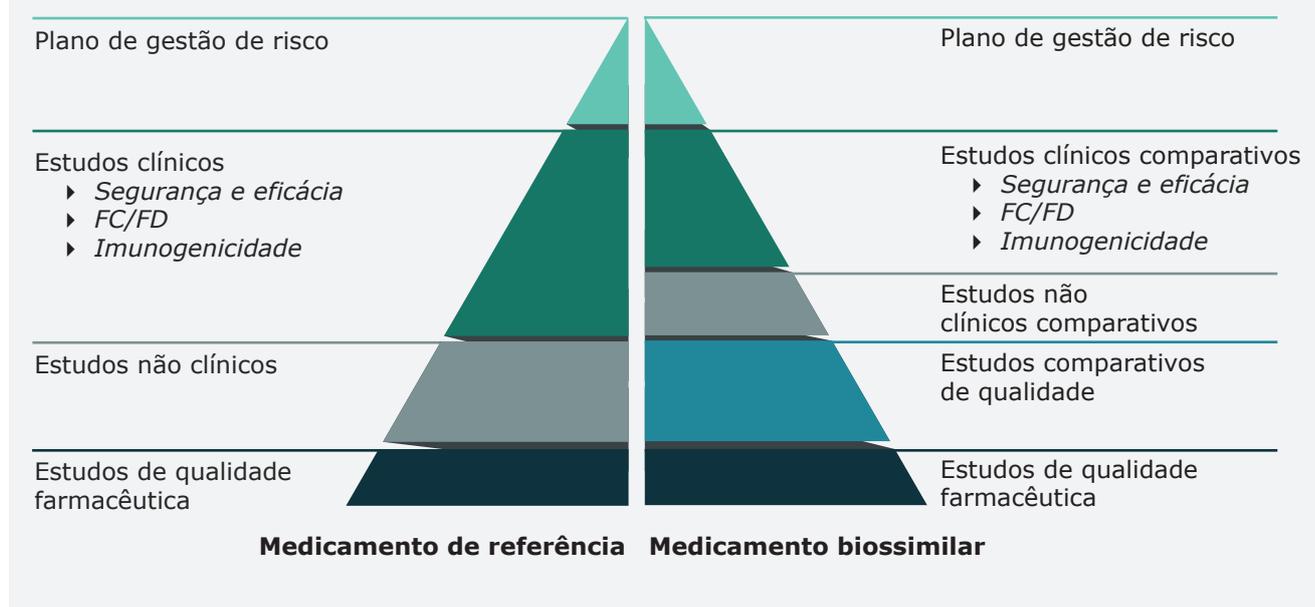
No caso dos biossimilares, a relação risco-benefício positiva assenta na demonstração da biossimilaridade, isto é, na demonstração de que a substância ativa é altamente similar à do medicamento de referência (figura 4).

Esta demonstração é obtida através de estudos exaustivos de comparabilidade com o medicamento de referência (figura 5) e com base em dados fiáveis sobre a qualidade farmacêutica. Ao demonstrar a alta similaridade com o medicamento de referência, o biossimilar pode, em grande medida, contar com a experiência

adquirida para o medicamento de referência em matéria de eficácia.

No quadro 4 é apresentada uma visão geral do desenvolvimento de um biossimilar em relação ao desenvolvimento de um medicamento de referência.

Figura 4. Comparação dos requisitos em matéria de dados para a aprovação de um biossimilar em relação ao medicamento de referência



Os dados clínicos e não clínicos necessários para a aprovação de um biossimilar são diferentes dos dados necessários para a aprovação de um medicamento biológico com uma substância ativa nova.

Tal deve-se ao facto de que, na demonstração da biossimilaridade, o biossimilar conta com a experiência adquirida para o medicamento de referência em matéria de eficácia e segurança.

Quadro 4. Visão geral do desenvolvimento de um biossimilar em relação ao medicamento de referência

Medicamento biológico com uma substância ativa nova (por exemplo, medicamento de referência)	Medicamento biossimilar
Sem conhecimentos prévios de segurança e eficácia	Com base em conhecimentos de segurança e eficácia resultantes de anos de utilização clínica do medicamento de referência
Desenvolvimento destinado a demonstrar a segurança e a eficácia diretamente nos doentes	Desenvolvimento destinado a demonstrar a segurança e a eficácia comparáveis mediante o estabelecimento da biossimilaridade
Estudos de comparabilidade só para alterações de fabrico durante o desenvolvimento (por exemplo, a produção de grandes lotes para ensaios clínicos)	Estudos exaustivos de comparabilidade com o medicamento de referência
Dados não clínicos completos (farmacologia e toxicologia)	Quantidade de dados não clínicos determinada pelos resultados dos estudos de qualidade
Ensaio clínico convencional para demonstrar a eficácia e a segurança em todas as indicações terapêuticas invocadas	Ensaio clínico comparativo para excluir as diferenças clinicamente significativas
Ensaio concebido principalmente para a comparação com placebos ou a atual terapia padrão, utilizando parâmetros «duros» (por exemplo, resultados a longo prazo, mortalidade, danos estruturais) e uma população de doentes relevante para demonstrar o benefício	Ensaio concebido principalmente para demonstrar a equivalência clínica com o medicamento de referência, utilizando parâmetros sensíveis numa população em que possam ser identificadas diferenças relacionadas com o produto no desempenho clínico
Relação risco-benefício positiva determinada principalmente com base em estudos de segurança e eficácia na população-alvo	Relação risco-benefício positiva baseada na demonstração da biossimilaridade (mediante a utilização de estudos de comparabilidade)

Mesmas normas de qualidade farmacêutica aplicáveis a todos os medicamentos

As empresas que desenvolvem medicamentos na UE, nomeadamente os biossimilares, têm de demonstrar através de um grande número de dados que o medicamento é fabricado de acordo com as normas consagradas e que é adequado para a utilização clínica a que se destina (o que é conhecido como «qualidade farmacêutica»).

Os estudos de comprovação da qualidade farmacêutica devem facultar dados pormenorizados sobre:

- ▶ a caracterização estrutural e outras propriedades físico-químicas;
- ▶ a pureza (os vestígios de resíduos provenientes do processo de fabrico devem ser controlados, não devendo ultrapassar os níveis admissíveis);
- ▶ a atividade biológica;
- ▶ os excipientes e materiais de base;
- ▶ a dosagem e a formulação;
- ▶ o controlo do processo de fabrico (para garantir que a substância ativa e o produto final cumprem os intervalos aceitáveis das especificações técnicas);
- ▶ a estabilidade da substância ativa e do produto final durante o prazo de validade, em determinadas condições de armazenamento.

Estudos de comparabilidade: a pedra angular do desenvolvimento dos biossimilares

O desenvolvimento dos biossimilares depende fortemente dos «estudos de comparabilidade» para determinar a biossimilaridade com o medicamento de referência, implicando uma comparação direta exaustiva do biossimilar com o medicamento de referência (figura 5).

A comparabilidade é delineada como um processo realizado por etapas, especificamente concebido para cada produto (figura 5); os conhecimentos provenientes dos estudos iniciais de comparabilidade da qualidade 1 (1.ª etapa) são utilizados para determinar o teor e o tipo dos estudos não clínicos (2.ª etapa) e clínicos² (3.ª etapa) necessários para a próxima etapa do desenvolvimento, sempre com o intuito de excluir do desempenho clínico as diferenças entre o biossimilar e o medicamento de referência.

A comparabilidade é um princípio científico perfeitamente consolidado na ciência regulamentar: estudos exaustivos comparativos da qualidade comprovam que as propriedades físico-químicas e a atividade biológica são altamente similares.

Os estudos clínicos e não clínicos comparativos que fundamentam a aprovação de um biossimilar asseguram que eventuais diferenças não afetam a segurança e a eficácia do medicamento.

1.ª etapa - Estudos comparativos da qualidade

Os estudos *in vitro* comparam a estrutura das proteínas e a função biológica mediante o recurso a técnicas sensíveis capazes de detetar pequenas diferenças de relevância clínica entre o biossimilar e o seu medicamento de referência. Os referidos estudos são muito mais sensíveis do que os ensaios clínicos na deteção de tais diferenças, já que se verifica, com frequência, a existência de variabilidade entre os seres humanos que participam nos ensaios. As diferenças que possam afetar a segurança, a eficácia ou a imunogenicidade clínicas carecem de uma análise mais aprofundada (por exemplo, estudos não clínicos ou clínicos comparativos, 2.ª e 3.ª etapas).

2.ª etapa - Estudos não clínicos comparativos

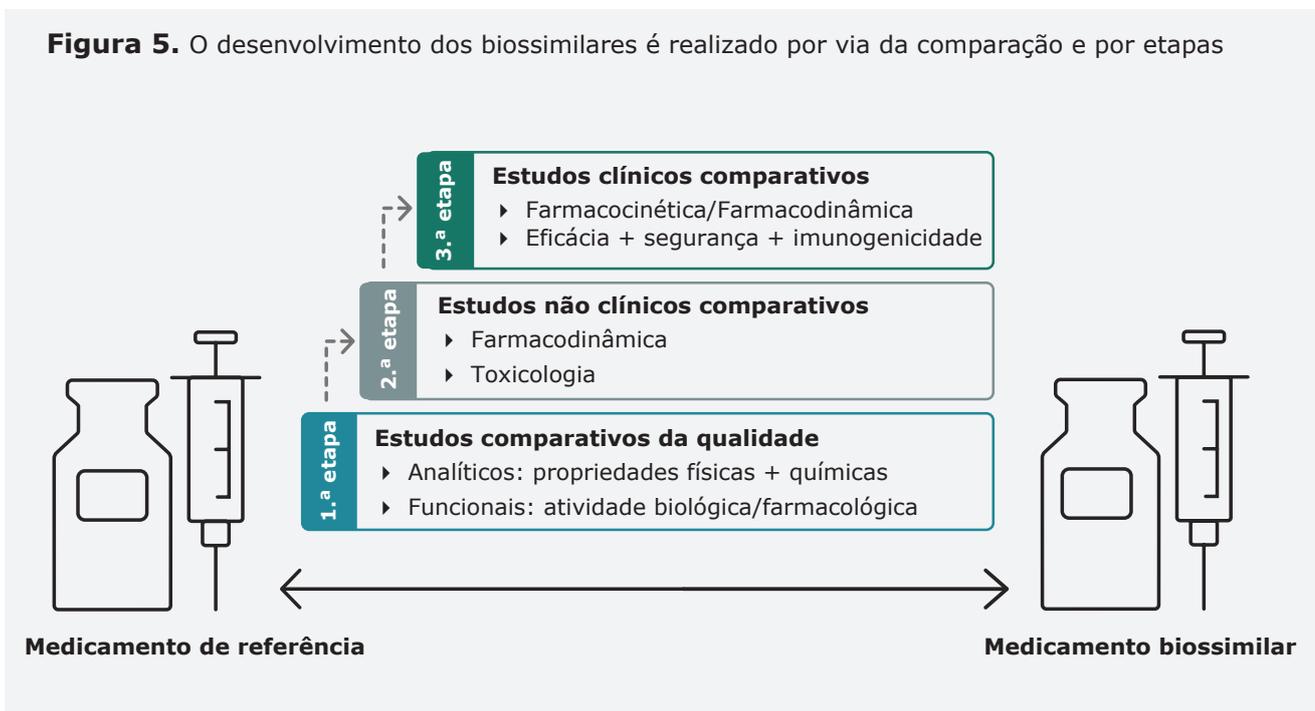
Os referidos estudos incluem os estudos farmacodinâmicos *in vitro*, que se debruçam sobre a ligação e a ativação (ou a inibição) dos recetores

fisiológicos, bem como sobre os efeitos fisiológicos imediatos nas células. Os estudos farmacodinâmicos *in vivo* (modelos animais) só serão efetuados se não existir um modelo *in vitro* adequado. Os estudos toxicológicos *in vivo* só são necessários em determinados casos, por exemplo quando o biossimilar é produzido num novo tipo de célula ou organismo, ou quando a formulação inclui novos excipientes que não foram utilizados anteriormente.

3.ª etapa - Estudos clínicos comparativos

O objetivo dos estudos em seres humanos não consiste em demonstrar a segurança e a eficácia nos doentes, uma vez que estes aspetos foram previamente determinados para o medicamento de referência. Os ensaios clínicos nestes casos são adaptados na perspetiva de confirmar a biossimilaridade e abordar quaisquer questões que possam ter ficado sem resposta em anteriores estudos analíticos ou funcionais.

Figura 5. O desenvolvimento dos biossimilares é realizado por via da comparação e por etapas



A aprovação dos biossimilares assenta nos conhecimentos científicos existentes sobre a segurança e a eficácia do medicamento de referência obtidos durante a sua utilização clínica, daí a necessidade de menos dados clínicos.

Do ponto de vista científico e regulamentar, a totalidade do programa de desenvolvimento clínico do medicamento de referência não carece de ser repetida, o que significa que os doentes e os voluntários saudáveis não serão sujeitos a ensaios clínicos desnecessários.

Comparabilidade: um princípio científico habitualmente utilizado após a realização de alterações no fabrico de medicamentos existentes no mercado

A comparabilidade não é um conceito regulamentar novo, mas um princípio científico bastante

consagrado, utilizado há décadas no fabrico de medicamentos com recurso à biotecnologia^{3,4,5}. As empresas que produzem medicamentos biológicos poderão, provavelmente, adaptar ou melhorar o processo de fabrico várias vezes durante o ciclo de comercialização de um produto (por exemplo, aumentando a escala de produção). A comparação dos lotes antes e após a realização de alterações no fabrico assegura a homogeneidade, por forma a que não ocorram alterações em termos da segurança ou da eficácia.

Quaisquer alterações efetuadas no processo de fabrico devem ser sempre aprovadas pelos reguladores. O teor dos estudos de comparabilidade, exigidos na sequência de uma alteração introduzida no fabrico de um medicamento biológico, dependerá do impacto previsto na qualidade, na segurança e na eficácia do medicamento. Na maior parte dos casos, os dados analíticos e funcionais são suficientes, pelo que é desnecessária a realização de ensaios clínicos destinados a comprovar a segurança e a eficácia (quadro 5, cenários 1 e 2). Os ensaios clínicos só são necessários se for previsível a ocorrência de um impacto na segurança e na eficácia (cenário 3).

Quadro 5. Estudos de comparabilidade necessários na sequência de alterações introduzidas no processo de fabrico de um medicamento com recurso à biotecnologia

Tipo de alteração no fabrico	Impacto previsível	Estudos de comparabilidade necessários
1. Alteração menor (por exemplo, acrescentando um método de ensaio mais sensível para caracterizar a substância ativa)	Não afeta a qualidade farmacêutica do medicamento (sem impacto nas especificações do produto)	Estudos físico-químicos limitados para a comparação dos lotes antes e após a alteração
2. Alteração significativa (por exemplo, alterações do sistema celular utilizado para a produção da substância ativa)	Pode afetar as características ou as especificações do produto, mas não se prevê que afete a segurança ou a eficácia	Estudos exaustivos físico-químicos e funcionais <i>in vitro</i>
3. Alteração maior (por exemplo, determinadas alterações na formulação do medicamento)	Pode eventualmente afetar a segurança ou a eficácia	Estudos exaustivos físico-químicos e funcionais <i>in vitro</i> complementados, conforme necessário, por estudos não clínicos e clínicos

A maioria dos medicamentos biológicos amplamente utilizados no mercado sofreu várias alterações no seu processo de fabrico, que, muitas vezes, deram origem a pequenas diferenças em relação à versão inicialmente aprovada ou à versão utilizada nos ensaios clínicos apresentados para aprovação.

Os reguladores acumularam uma vasta experiência que lhes permite concluir que tais diferenças não afetam a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento.

Ensaio comparativo são desenhados para confirmar a bioequivalência e o desempenho clínico

A comparação entre o bioequivalente e o medicamento de referência implica a realização de estudos exaustivos de comparabilidade destinados a avaliar quaisquer eventuais impactos na segurança e na eficácia.

A abordagem é equivalente à situação em que se introduzem grandes alterações no processo de fabrico de um medicamento com recurso à biotecnologia (cenário 3 do quadro 5).

Os ensaios clínicos dos bioequivalentes não têm de incluir todos os estudos fundamentais efetuados com o medicamento de referência para comprovar a segurança e a eficácia nos seres humanos.

Os ensaios clínicos comparativos são especificamente concebidos para excluir as diferenças relevantes do ponto de vista clínico entre o bioequivalente e o medicamento de referência ao nível da segurança ou da eficácia, bem como para confirmar a bioequivalência.

Existem determinados aspetos essenciais que devem ser tidos em conta na conceção dos ensaios clínicos comparativos:

- ▶ o objetivo consiste em excluir potenciais diferenças relacionadas com o produto que possam afetar a farmacocinética (FC), a eficácia ou a segurança, incluindo a imunogenicidade;
- ▶ os estudos de FC devem ser realizados em grupos homogêneos e sensíveis da população (voluntários saudáveis ou doentes), a fim de detetar quaisquer eventuais diferenças entre o bioequivalente e o seu medicamento de referência. Podem ser selecionados voluntários saudáveis desde que representem a população mais adequada para a deteção dessas diferenças e caso a toxicidade dos medicamentos não seja um motivo de preocupação;
- ▶ a fim de comparar os efeitos farmacológicos, deve ser selecionado um parâmetro sensível que permita a deteção de diferenças específicas de cada produto;
- ▶ sempre que estejam disponíveis e quando tal seja pertinente para o efeito clínico do medicamento, podem ser utilizados parâmetros de medição da atividade farmacodinâmica (FD). Em muitos contextos, estes parâmetros são mais sensíveis do que os resultados clínicos para detetar potenciais diferenças entre um bioequivalente e o medicamento de referência. Geralmente, os parâmetros de FD baseiam-se em ensaios laboratoriais. Entre os exemplos contam-se:
 - ▶ a taxa de infusão de glicose num estudo com *clamp* (pinça de pressão) para medir a glicose no caso das insulinas bioequivalentes (em vez de medidas de HbA1c ou consequências a longo prazo da diabetes);
 - ▶ a contagem absoluta de neutrófilos para o fator estimulante de colónias de granulócitos bioequivalente (em vez da quantidade de infeções graves);
 - ▶ a quantidade de óocitos obtida durante a fertilização *in vitro* de hormonas foliculoestimulantes bioequivalentes (em vez de dados de gravidez ou nascidos-vivos).
- ▶ Perante a ausência de parâmetros de FD adequados, geralmente recorre-se a um ensaio

de eficácia clínica que estabelece a comparação entre o biossimilar e o seu medicamento de referência. Este ensaio deve ser adequadamente gerido, aleatório, de grupos paralelos e de preferência duplamente cego, bem como deve recorrer a parâmetros de eficácia. Os referidos parâmetros devem, preferencialmente, medir a atividade farmacológica do medicamento e ser menos influenciados por fatores relacionados com os doentes ou as doenças.

- ▶ Para o parâmetro primário de eficácia devem ser selecionados limites de equivalência adequados. Os limites são definidos com base em conhecimentos sobre a eficácia do medicamento de referência, assim como em juízos clínicos. Os limites de equivalência são especificamente definidos para a indicação

estudada e dependem do parâmetro selecionado. Os referidos limites devem corresponder à maior diferença em termos de eficácia sem importância para a prática clínica; as diferenças de tratamento dentro deste limite serão, por conseguinte, admissíveis, pois não têm nenhuma relevância clínica. Os princípios subjacentes à seleção dos limites de equivalência não são exclusivos dos testes dos biossimilares: são habitualmente utilizados em ensaios clínicos que comparam alternativas de tratamento ou comparam o mesmo medicamento antes e após a introdução de alterações no seu fabrico, as quais são passíveis de produzir um efeito clínico³.

- ▶ Tal como acontece com todos os ensaios clínicos, dever-se-ão cumprir requisitos legais (por exemplo, Boas Práticas Clínicas).

Quadro 6. Fatores que afetam a quantidade e os tipos de estudos clínicos a serem realizados para a aprovação de um medicamento biossimilar

Fator determinante	Motivo da quantidade variável/tipo de dados
Complexidade da molécula e dados de comparabilidade disponíveis	<p>No caso das moléculas mais simples com uma ação bem definida (por exemplo, filgrastim) e sempre que os dados de qualidade comparativos sejam fiáveis, poderá bastar comparar o efeito do biossimilar e do medicamento de referência com os estudos de FC e FD em voluntários saudáveis.</p> <p>No caso de moléculas maiores (por exemplo, anti-corpos monoclonais), mesmo quando são disponibilizados dados fiáveis de qualidade e comparabilidade <i>in vitro</i>, afigura-se, normalmente, necessário um estudo comparativo em doentes recorrendo a um parâmetro de eficácia clínica convencional.</p>
Disponibilidade de um parâmetro de FD correlacionado com a eficácia	Geralmente, se o parâmetro de FD se correlacionar com um benefício clínico, os parâmetros de eficácia clínica convencionais deixam de ser necessários.
Problemas de segurança no que respeita ao medicamento de referência ou ao grupo farmacológico	A recolha de dados de segurança é efetuada ao longo de todo o programa de desenvolvimento clínico, nomeadamente durante os estudos de FC e FD. A quantidade de dados normalmente depende do tipo e da gravidade dos problemas de segurança identificados no medicamento de referência. Em princípio, caso os dados de comparabilidade funcional, analítica, FC, FD e de eficácia sejam fiáveis, prevê-se a ocorrência, com a mesma frequência, de reações adversas relacionadas com a ação farmacológica do biossimilar e do medicamento de referência.

Fator determinante	Motivo da quantidade variável/tipo de dados
Potencial imunogénico	Os estudos analíticos constituem o primeiro passo para a avaliação do potencial imunogénico. Para completar esta avaliação, geralmente são necessários dados clínicos de imunogenicidade; os estudos com animais têm um valor limitado na previsão da resposta imunológica nos seres humanos.
Possibilidade de extrapolação a outras indicações	<p>As indicações do medicamento de referência podem ser aprovadas para o biossimilar («extrapolação das indicações») na ausência de dados clínicos específicos gerados com o biossimilar. Esta situação poderá ser aceitável se todas as provas científicas disponíveis provenientes de estudos de comparabilidade estabelecerem a biossimilaridade, podendo abordar aspetos específicos da indicação «extrapolada» (por exemplo, modo de ação, segurança potencialmente única ou aspetos de imunogenicidade).</p> <p>A extrapolação de dados a outras indicações é sempre sustentada por estudos circunstanciados físico-químicos e estudos <i>in vitro</i> para avaliar todos os mecanismos de ação possíveis.</p>

O teor dos estudos clínicos necessários para a aprovação de um biossimilar depende de diversos fatores, nomeadamente os descritos no quadro 6.

Imunogenicidade

A imunogenicidade é sempre objeto de estudo no caso dos medicamentos biológicos^{6,7}. Tal deve-se à capacidade intrínseca das proteínas e de outros medicamentos biológicos de provocar uma resposta imunológica indesejável, que em casos raros pode, por sua vez, provocar uma reação adversa grave (por exemplo, anafilaxia ou hipersensibilidade retardada) ou reduzir a eficácia.

Considerações essenciais sobre o potencial imunogénico dos medicamentos biológicos

Embora a imunogenicidade possa constituir um potencial problema para todos os medicamentos biológicos, há várias considerações importantes a ter em mente:

A imunogenicidade não é por si só um problema de segurança

As reações graves devidas a uma maior resposta imunológica são muito raras e, na maioria das vezes, a reação imunológica contra um medicamento biológico não está associada a consequências clínicas (por exemplo, os anticorpos antifármacos podem ser passageiros).

A natureza das reações imunológicas depende de muitos fatores

A imunogenicidade pode ser influenciada não só pelas características do produto (por exemplo, podem ocorrer alterações na estrutura da proteína durante o armazenamento ou o transporte inadequado, ou as proteínas podem formar agregados), mas também por fatores relacionados com o tratamento (por exemplo, o risco pode variar consoante se trate de uma administração por via subcutânea ou por via intravenosa, ou em função de um regime de tratamento contínuo ou intermitente) ou por fatores relacionados com o doente ou a doença por exemplo, a idade, o estatuto genético e o estado imunológico ou tratamentos concomitantes).

Improbabilidade de ocorrência de imunogenicidade nociva após a introdução de alterações no fabrico ou após a troca de um medicamento biológico por outro medicamento biológico.

Muitos medicamentos biológicos destinam-se à gestão de doenças crónicas a longo prazo e, por conseguinte, com o decorrer do tempo o doente pode tomar medicamentos biológicos com ligeiras diferenças.

A experiência demonstra que é improvável ocorrer uma resposta imunológica nociva após a introdução de uma alteração no processo de fabrico de um medicamento biológico, uma vez que os estudos de comparabilidade revelam que o lote obtido a partir do novo processo possui a mesma qualidade e está isento de impurezas ou agregados que podem desencadear imunogenicidade⁸.

Não há também motivos para acreditar que poderá ocorrer imunogenicidade nociva após a troca entre medicamentos biológicos altamente similares⁸.

A imunogenicidade é sempre objeto de monitorização pós-autorização

A imunogenicidade dos medicamentos biológicos é sempre monitorizada pelas autoridades reguladoras após a introdução do medicamento no mercado. Este aspeto é particularmente importante para o conhecimento de reações imunológicas raras, que só podem ser detetadas após um longo período de acompanhamento de um grande número de doentes.

Dados de imunogenicidade necessários para a aprovação de um biossimilar

No caso dos medicamentos biológicos, geralmente são necessários estudos clínicos de imunogenicidade. No caso dos anticorpos monoclonais, os estudos acima referidos são sempre necessários, uma vez que é mais difícil prever a incidência da imunogenicidade indesejável, as características da resposta imunológica ou as consequências clínicas. Estes estudos examinam quer as respostas imunológicas a curto prazo (por exemplo, reações relacionadas com a administração) quer as respostas imunológicas a longo prazo (por exemplo, respostas tardias devidas à evolução da reação imunológica).

Os dados de imunogenicidade necessários para a aprovação de um medicamento biológico compreendem a incidência, a titulação e a persistência dos anticorpos contra o medicamento biológico (AAF), testes de neutralização (porque os anticorpos neutralizantes podem reduzir o efeito do medicamento), a avaliação do impacto clínico e as medidas para gerir o risco do potencial imunogénico (por exemplo, a monitorização especial das reações adversas imunomediadas ou a utilização de medicação concomitante para atenuar as reações à administração).

Regra geral, a quantidade e o tipo de dados dependem de vários fatores, nomeadamente:

- ▶ do tipo de medicamento biológico e da sua utilização prevista;
- ▶ das características do produto: a grande maioria dos estudos de imunogenicidade incide na forma como as diferenças ao nível do produto podem afetar a resposta imunológica. Estes estudos incluem a análise das alterações da estrutura ou da pequena variabilidade da proteína (micro-heterogeneidade), ou a análise sobre a forma como a agregação de proteínas pode ocorrer devido a componentes derivados da formulação ou embalagem;
- ▶ dos conhecimentos prévios de imunogenicidade: para medicamentos biológicos com um baixo perfil de imunogenicidade (por exemplo, filgrastim), os doentes são, por norma, sujeitos a testes de pesquisa de anticorpos, frequentemente no início e no final do estudo clínico e com um período mais curto de acompanhamento e medidas de farmacovigilância de rotina para gerir quaisquer potenciais riscos. Nos casos em que tenham sido observadas respostas imunológicas relevantes do ponto de vista clínico (por exemplo, epoetinas), os testes de imunogenicidade passam a ser mais frequentes, há um acompanhamento prolongado dos doentes com uma monitorização clínica intensa e poderão ser necessários estudos específicos pós-autorização.

Extrapolação

Se um biossimilar for altamente similar a um medicamento de referência e tiver segurança e eficácia comparáveis numa indicação terapêutica, os dados de segurança e eficácia podem ser extrapolados a outras indicações aprovadas para o medicamento de referência. Isto significa que, em determinadas indicações, têm de ser realizados poucos ou mesmo nenhuns estudos clínicos com os biossimilares. A extrapolação de dados a outras indicações é sempre sustentada por provas científicas provenientes de estudos de comparabilidade circunstanciados (comparabilidade da qualidade, comparabilidade não clínica e comparabilidade clínica).

A extrapolação é um princípio científico perfeitamente consolidado, que vem sendo utilizado há vários anos⁹, por exemplo sempre que um medicamento biológico com várias indicações aprovadas sofre grandes alterações no seu processo de fabrico (por exemplo, novo local de fabrico ou desenvolvimento de novas formulações). O potencial efeito dessas alterações no desempenho clínico do medicamento biológico é cuidadosamente avaliado por meio de estudos de comparabilidade (principalmente estudos de qualidade e estudos *in vitro*). Caso sejam necessários estudos clínicos, estes são realizados numa indicação pertinente e, com base em todos estes dados, a extrapolação a outras indicações é normalmente viável.

A extrapolação não é um conceito novo, mas um princípio científico bastante consolidado, habitualmente utilizado quando os medicamentos biológicos com diversas indicações aprovadas sofrem grandes alterações no seu processo de fabrico.

Na maior parte destes casos, os reguladores aprovam as alterações de fabrico com base em estudos de comparabilidade e os ensaios clínicos não são repetidos para todas as indicações.

Critérios de extrapolação

Antes de uma indicação de um biossimilar poder ser aprovada com base em dados extrapolados de segurança e eficácia, importa ter em mente considerações significativas. Entre elas estão:

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da substância ativa deve ser mediado pelo(s) mesmo(s) recetor(es) tanto na indicação inicial como na indicação extrapolada.

Se o modo de ação da substância ativa for complexo e implicar múltiplos recetores ou locais de ligação (como sucede frequentemente com os anticorpos monoclonais), poderá tornar-se difícil determinar o contributo de cada recetor ou local de ligação para cada indicação. Neste caso, afiguram-se necessários estudos suplementares (não clínicos e clínicos) destinados a comprovar que o biossimilar e o medicamento de referência terão um comportamento similar na indicação extrapolada.

População relevante do estudo

Os estudos exaustivos de comparabilidade devem demonstrar que o biossimilar é altamente similar ao medicamento de referência (através de dados de segurança, eficácia e imunogenicidade) numa indicação essencial e numa população em que possam ser detetadas as potenciais diferenças em termos de desempenho clínico.

Extrapolação em diferentes contextos clínicos

Os dados referentes a uma determinada indicação (por exemplo, artrite reumatoide) poderão não ser diretamente aplicáveis, em termos de segurança e eficácia, a uma indicação abrangida por outro domínio terapêutico, em que o modo de ação, a posologia ou a farmacocinética é passível de ser diferente (por exemplo, cancro). Neste caso, poderão ser necessários estudos suplementares.

Extrapolação dos dados de segurança

Os dados de segurança só podem ser extrapolados após a determinação de um perfil de segurança comparável do biossimilar numa indicação terapêutica. Caso a comparabilidade seja demonstrada ao nível estrutural, funcional, farmacocinético e farmacodinâmico e a eficácia seja comparável, poder-se-á prever a ocorrência das mesmas reações adversas, com frequências semelhantes, devido à ação farmacológica do biossimilar.

Extrapolação de dados de imunogenicidade

A extrapolação de dados de imunogenicidade não é automática, uma vez que carece sempre de uma fundamentação. Essa necessidade de fundamentação deve-se ao facto de a imunogenicidade não ser só determinada pelas características relacionadas com o produto. Convém ter igualmente em conta fatores relacionados com os doentes (idade, estado imunológico), com a doença (comorbilidades, tratamentos concomitantes) ou com o tratamento (via de administração, duração da exposição).

Os critérios científicos aplicáveis à extrapolação dos dados de eficácia e segurança assentam em mais de 10 anos de experiência de utilização segura e eficaz dos biossimilares na UE.

A extrapolação assenta ainda na vasta experiência adquirida pelos reguladores na avaliação rotineira das alterações de fabrico dos medicamentos biológicos, na maioria das vezes sem a necessidade de repetir estudos clínicos em todas as indicações.

Os prescritores podem confiar na utilização de medicamentos biológicos (nomeadamente os biossimilares) em todas as suas indicações aprovadas, visto que todas as indicações aprovadas para um medicamento são concedidas com base em provas científicas.

Segurança dos biossimilares

Considerações gerais sobre a segurança dos biossimilares

Desde a introdução do primeiro biossimilar na prática clínica em 2006, tem sido aprovado na UE um número cada vez maior de biossimilares utilizados com segurança.

Além das reações de natureza imunológica, a maior parte das reações adversas medicamentosas (RAM) pode ser prevista a partir da ação farmacológica, podendo ocorrer tanto com o medicamento de referência como com o biossimilar (por exemplo, elevados níveis de hemoglobina com epoetinas). De entre os mais de [50 biossimilares](#) aprovados na UE até à data, nenhum foi retirado ou suspenso por motivos de segurança ou de eficácia.

Ao longo dos últimos 10 anos, o sistema de monitorização da UE para problemas de segurança não identificou quaisquer diferenças pertinentes em termos de natureza, gravidade ou frequência dos efeitos adversos entre os medicamentos biossimilares e os respetivos medicamentos de referência.

Monitorização da segurança de todos os medicamentos biológicos, nomeadamente dos biossimilares

Um quadro regulamentar sólido tendente a proteger a segurança dos doentes

A UE dispõe de um sistema bastante consolidado de monitorização, notificação, avaliação e prevenção de reações adversas medicamentosas para todos os medicamentos, nomeadamente todos os medicamentos biológicos. As autoridades avaliam continuamente a relação risco-benefício de todos os medicamentos e tomam as medidas regulamentares necessárias (por exemplo, introdução de novas advertências na informação do medicamento ou a restrição de utilização) para garantir a proteção da saúde pública.

Mesma monitorização da segurança para todos os medicamentos biológicos

A monitorização da segurança dos biossimilares obedece aos mesmos requisitos aplicáveis a todos os medicamentos biológicos¹⁰. Não existe nenhum requisito específico aplicável só aos biossimilares.

Um plano de gestão de risco sempre em vigor

As empresas que apresentam um pedido de autorização de introdução no mercado devem enviar um plano de gestão de risco (PGR) para cada novo medicamento, nomeadamente para os medicamentos biológicos. O PGR, especificamente concebido para cada produto, engloba um plano de farmacovigilância e medidas de minimização de risco destinadas a identificar, caracterizar e minimizar os riscos importantes de um medicamento. O PGR de um biossimilar assenta nos conhecimentos e na experiência adquirida com o medicamento de referência.

Para todos os medicamentos autorizados na UE, além das condições de utilização na informação do medicamento, poderão ser necessárias medidas adicionais (por exemplo, brochuras educativas, cartões de alerta para o doente ou inclusão dos doentes em registos) para gerir um risco específico. Sempre que seja aplicada qualquer medida adicional ao medicamento de referência (por exemplo, material educativo), a sua aplicação ao biossimilar deve igualmente ser considerada.

Estudos de segurança pós-autorização

Os estudos pós-autorização não só permitem a monitorização dos riscos conhecidos, mas também a deteção de reações adversas medicamentosas que surgem apenas quando um grande número de doentes recebeu tratamento durante um longo período de tempo. É por este motivo que, no momento da aprovação, os reguladores podem impor ao titular a obrigação de realizar um estudo de segurança pós-autorização (PASS), o que vincula ainda o titular a registar o estudo no EU PAS Register (Registo eletrónico

da União Europeia de estudos pós-autorização), acessível ao público: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml

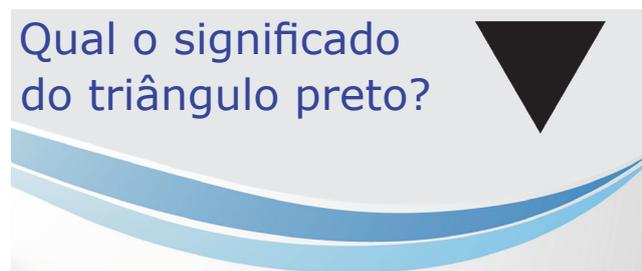
Os critérios utilizados para decidir se é necessário um estudo de segurança pós-autorização são os mesmos para todos os medicamentos, incluindo os medicamentos biossimilares e os seus medicamentos de referência. Caso um PASS tenha sido solicitado para um medicamento de referência, será, normalmente, solicitado também para o biossimilar.

Recolha espontânea de reações adversas a medicamentos e apresentação de relatórios periódicos de segurança

Tal como acontece com todos os medicamentos, as empresas que comercializam biossimilares devem recolher todas as notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas e apresentar relatórios periódicos de segurança (RPS) aos reguladores. As autoridades reguladoras examinam os relatórios no que respeita a qualquer indício sugestivo de um eventual efeito indesejável. Se o indício for suspeito, é avaliado pelos comités científicos da EMA, que determinarão se é necessário ou não tomar medidas.

Monitorização adicional e triângulo preto

Todos os novos medicamentos são cuidadosamente monitorizados após a sua introdução no mercado. Os medicamentos biológicos aprovados após 1 de janeiro de 2011 estão sujeitos à chamada «monitorização adicional» e estão incluídos numa lista de medicamentos sob «monitorização adicional». Essa lista inclui os medicamentos autorizados na UE que estão a ser cuidadosamente monitorizados pelas autoridades reguladoras, devido, por exemplo, ao facto de a substância ativa ser nova no mercado ou de existirem dados limitados sobre a sua utilização a longo prazo. Neste caso, são monitorizados mais intensivamente nos primeiros anos após a aprovação.



O símbolo do triângulo preto identifica os medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Este símbolo é apresentado no resumo das características do medicamento (RCM) e no folheto informativo acompanhado da seguinte frase:

«Este medicamento está sujeito a monitorização adicional.»

A monitorização adicional encoraja os profissionais de saúde e os doentes a notificarem quaisquer reações adversas suspeitas com os novos medicamentos, o que permite a rápida identificação e análise de informação sobre os medicamentos e complementam os conhecimentos adquiridos durante os ensaios clínicos. Se um medicamento biológico (ou biossimilar) ostentar um triângulo preto, isto não significa necessariamente que existam problemas de segurança adicionais.

Monitorização dos acontecimentos adversos a longo prazo ou com longos períodos de latência

A monitorização da segurança dos acontecimentos adversos a longo prazo ou com longos períodos de latência dos medicamentos biológicos obedece aos mesmos princípios dos medicamentos de pequenas moléculas. A deteção e a caracterização das reações adversas a longo prazo com os medicamentos biológicos podem, no entanto, ser dificultadas quando se recorre apenas à notificação espontânea. Por essa razão, em determinados casos podem afigurar-se necessárias atividades de farmacovigilância adicionais (como a inclusão dos doentes em registos).

Rastreabilidade: importância da identificação de medicamentos biológicos por meio do nome comercial e do número de lote

A necessidade de rastrear o medicamento e o lote durante a sua utilização clínica e em todos os níveis da cadeia de fornecimento constitui um importante requisito para a monitorização da segurança de todos os medicamentos biológicos¹⁰. Esta necessidade de rastreabilidade abrange o período que se estende desde a introdução do medicamento no mercado pelo fabricante e o percurso ao longo de toda a cadeia de distribuição, até à administração do medicamento ao doente.

Conforme exigido pela legislação da UE, todos os medicamentos terão um nome de fantasia (nome comercial ou nome de marca), juntamente com o nome da substância ativa (ou seja, a Denominação Comum Internacional, ou DCI, que é atribuída pela OMS).

Para a identificação e a rastreabilidade dos medicamentos biológicos na UE, os medicamentos têm de ser distinguidos pelo nome comercial e número de lote, o que se reveste de especial importância nos casos em que existe mais do que um medicamento com a mesma DCI no mercado. Desta forma e de acordo com os requisitos da UE em matéria de notificação de RAM, o medicamento pode ser corretamente identificado se surgir qualquer problema de segurança (ou imunogenicidade) específico do produto.

Os profissionais de saúde desempenham um papel essencial ao contribuírem para a compreensão do perfil de segurança de um medicamento durante

a sua utilização clínica. Os medicamentos biológicos são aprovados com base num perfil de segurança aceitável e devem ser utilizados de acordo com as recomendações constantes do resumo das características do medicamento (RCM) e do folheto informativo. Caso sejam identificadas suspeitas de RAM de um medicamento biológico, os profissionais de saúde devem notificá-las, tendo o cuidado de incluir o nome comercial e o número de lote do medicamento. Importa que os profissionais de saúde notifiquem toda e qualquer suspeita de RAM de um biossimilar, mesmo que a reação já conste do RCM do medicamento de referência.

No caso de um medicamento biológico, o respetivo nome comercial, a DCI e o número de lote podem ser encontrados na embalagem do medicamento. No RCM foi introduzida uma declaração destinada a recordar aos profissionais de saúde a necessidade de registar claramente o nome comercial e o número de lote no processo clínico do doente.

De que forma os profissionais de saúde podem contribuir para a melhoria da farmacovigilância dos medicamentos biológicos?

- ▶ *Importa que os profissionais de saúde registem o nome comercial e o número de lote do medicamento em todos os níveis, incluindo na dispensa e na administração aos doentes.*
- ▶ *Os prescritores devem incluir o nome comercial do medicamento na receita.*
- ▶ *Os profissionais de saúde devem assegurar que o nome comercial e o número de lote são notificados no caso de ocorrência de reações adversas medicamentosas suspeitas, de acordo com a prática local e a regulamentação nacional.*
- ▶ *Nos casos em que o medicamento é dispensado numa farmácia comunitária, devem ser facultados ao doente quer o nome comercial quer o número de lote do medicamento biológico.*
- ▶ *Se a um doente for efetuada a troca de um medicamento biológico por outro com a mesma substância ativa, convém registar o nome comercial e o número de lote de cada um dos medicamentos.*
- ▶ *Os profissionais de saúde devem contactar as respetivas autoridades nacionais reguladoras dos medicamentos para obter aconselhamento sobre a forma como devem notificar as reações adversas medicamentosas.*

Dados incluídos na informação de prescrição e nos relatórios de avaliação de biossimilares da EMA

Dados relativos à prescrição: resumo das características do medicamento (RCM)

O RCM da UE contém informações e recomendações que permitem aos profissionais de saúde prescreverem medicamentos e prestarem conselhos aos doentes sobre a sua utilização.

A secção 5.1 (propriedades farmacodinâmicas) do RCM identifica um medicamento como um biossimilar com a seguinte frase:

[Nome de marca] é um medicamento biossimilar, Está disponível informação pormenorizada no sítio da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Na UE, o RCM de um biossimilar está alinhado pelo RCM do medicamento de referência. O RCM de um biossimilar menciona o nome da substância ativa (ou seja, a DCI) e não o nome comercial do medicamento de referência. Os elementos relativos aos estudos com o medicamento biossimilar, bem como o nome comercial do medicamento de referência, podem ser consultados no relatório de avaliação da EMA, disponível no website desta agência.

Um biossimilar pode ser aprovado para todas as indicações autorizadas do medicamento de referência ou só para algumas, atendendo ao facto de que uma empresa pode optar por não apresentar pedido para todas as indicações do medicamento de referência. Os profissionais de saúde devem verificar se o biossimilar se encontra autorizado para a indicação pretendida.

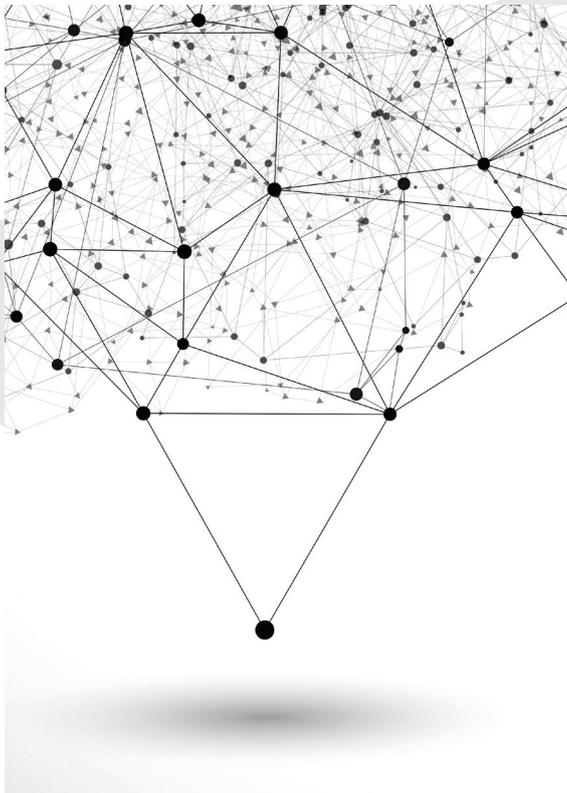
Quando uma empresa não apresenta pedido para todas as indicações do medicamento de referência, os dados de eficácia sobre as indicações excluídas não constam no RCM do biossimilar, sendo, no entanto, apresentados os dados de segurança.

Dados sobre biossimilaridade: publicados no relatório de avaliação

Por cada medicamento aprovado pela EMA, nomeadamente os biossimilares, a EMA publica um conjunto de documentos denominado «Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR)». Além da informação do medicamento exigida pela UE (RCM, informação contida nas embalagens e folheto informativo), os documentos do EPAR contêm os relatórios sobre a avaliação científica do medicamento aquando da sua aprovação e no momento em que são introduzidas grandes alterações (por exemplo, quando é aditada uma nova indicação).

Os pormenores atinentes à forma de desenvolvimento de cada biossimilar e aos estudos de comparabilidade para fins de demonstração da biossimilaridade são descritos nos respetivos relatórios de avaliação. Estes abarcam informações sobre a comparabilidade analítica e funcional, a farmacocinética, a comparabilidade clínica e a imunogenicidade. Se aplicável, o relatório de avaliação inclui ainda a fundamentação científica para a extrapolação de dados.

Em Abril de 2017, [tinham sido já aprovados mais de 50 biossimilares](#) pela EMA para utilização na UE. Os seus relatórios de avaliação podem ser consultados no website da EMA, na página inicial de cada medicamento, no separador «assessment history» («histórico de avaliação»).



Implicações da disponibilização de biossimilares

Uma vez decorrido o prazo previsto para a proteção do mercado do medicamento de referência (geralmente, 10 anos), as empresas podem comercializar os biossimilares aprovados. De um modo geral, é expectável que os biossimilares sejam introduzidos no mercado a um preço inferior ao do respetivo medicamento de referência. Assim, prevê-se que sejam menos onerosos para os sistemas de saúde da UE. Esta situação fica, em parte, a dever-se a um programa de desenvolvimento individualizado, que assenta nos conhecimentos científicos obtidos com o medicamento de referência, evitando, desta forma, uma repetição desnecessária de estudos não clínicos e clínicos. Além disso, pode ainda ficar a dever-se ao aumento da concorrência no mercado.

A experiência adquirida ao longo dos últimos 10 anos¹¹ demonstra que a concorrência introduzida pelos biossimilares pode acarretar vantagens para os sistemas de saúde da UE, dado que, perante a existência de mais alternativas de tratamento, é de esperar um melhor acesso dos doentes aos medicamentos biológicos de qualidade farmacêutica comprovada.

Intercambialidade, troca e substituição: responsabilidades da EMA e dos Estados-Membros

Definições

No contexto dos biossimilares e medicamentos de referência, é importante que os profissionais de saúde tenham conhecimento da terminologia utilizada nas práticas de intercambialidade e substituição na UE.

Intercambialidade refere-se à possibilidade de mudar de um medicamento para outro, esperando-se alcançar o mesmo efeito clínico. Tal poderá pressupor a mudança de um medicamento de referência para um biossimilar (ou vice-versa) ou a mudança de um biossimilar para outro biossimilar. A mudança pode ocorrer por meio de:

- ▶ **Troca**, que ocorre quando o médico prescriptor decide trocar um medicamento por outro medicamento com a mesma finalidade terapêutica.
- ▶ **Substituição** (automática), que consiste na prática de dispensar um medicamento em vez de outro medicamento equivalente e intercambiável, a nível da farmácia sem consulta do médico prescriptor.

Responsabilidades da EMA e dos Estados-Membros

Quando a EMA efetua a análise científica de um biossimilar, as avaliações não incluem recomendações sobre a eventual intercambialidade do biossimilar com o medicamento de referência nem, conseqüentemente, sobre a eventual possibilidade de troca ou substituição de um medicamento de referência por um biossimilar.

A decisão de permitir ou não a utilização intercambiável e a substituição do medicamento biológico de referência e do biossimilar é tomada a nível nacional. As informações sobre a avaliação científica realizada pelos comités científicos da EMA encontram-se disponíveis no sítio da referida agência e podem ser utilizadas para fundamentar as decisões.

Na UE, as práticas de prescrição e aconselhamento aos prescritores são da competência dos Estados-Membros, que dispõem do quadro jurídico necessário e emitem regulamentação, orientações e conselhos nos domínios da sua competência. Como para qualquer outro medicamento, os profissionais de saúde devem eleger cuidadosamente o medicamento que pretendem prescrever, tendo em conta o historial clínico do doente.

Para questões relacionadas com a prescrição ou as práticas de intercambialidade, as informações podem estar disponíveis na autoridade nacional competente do Estado-Membro em causa (a lista pode ser consultada [no website da EMA](#)).

Qualquer decisão relativa à troca deve envolver o prescriptor em consulta com o doente, tendo em conta quaisquer políticas que o país possa ter em matéria de prescrição e utilização de medicamentos biológicos.

Esta secção deve ser lida em conjunto com a Declaração de Interpermutabilidade e o documento de Perguntas e Respostas que a acompanha, disponível [aqui](#).



Falar com os doentes sobre biossimilares

Caso os doentes tenham perguntas quanto ao facto de um determinado medicamento biológico ser ou não um biossimilar, os respetivos profissionais de saúde podem consultar tais informações na secção 5.1 do RCM. O folheto informativo, que contém recomendações fundamentais para os doentes relativamente à utilização adequada do medicamento, não faz menção à biossimilaridade, uma vez que esta se refere apenas à via de desenvolvimento do medicamento e não está relacionada com a utilização do medicamento.

Se os doentes tratados com biossimilares num ambiente clínico (por exemplo, num hospital) pretenderem informações sobre os respetivos biossimilares, podem solicitar o folheto informativo aos profissionais de saúde. Em alternativa, podem descarregá-lo do [website da EMA](#).

Para perguntas dos doentes sobre o que é um biossimilar e sobre a forma como a sua segurança e eficácia são asseguradas, os doentes podem consultar o documento de perguntas e respostas¹², numa linguagem adequada ao doente em questão, disponível no [website da Comissão Europeia](#).

Sempre que um medicamento novo é aprovado pela EMA, a agência publica igualmente um resumo dirigido ao público em geral, explicando a razão pela qual o medicamento foi aprovado na UE. Esses resumos (denominados «resumos do EPAR») estão disponíveis na página inicial de cada medicamento no website da EMA, sob a forma de documentos de perguntas e respostas em todas as línguas oficiais da UE. Os resumos do EPAR relativos aos biossimilares podem ser consultados através de uma pesquisa pelo nome do medicamento no website da EMA. Alternativamente, pode ser consultada no [website da EMA](#) uma lista dinâmica dos resumos do EPAR relativos a todos os biossimilares.

Várias autoridades nacionais reguladoras podem igualmente fornecer informações sobre os biossimilares na sua língua local.



Contributo da UE para a regulamentação dos biossimilares em todo o mundo

A regulamentação da UE em matéria de biossimilares determinou o desenvolvimento dos biossimilares em todo o mundo, ao definir os princípios fundamentais que norteiam o desenvolvimento dos biossimilares em outras regiões do mundo altamente regulamentadas.

Os requisitos relativos à aprovação dos biossimilares nos EUA pela FDA (Autoridade da segurança alimentar e farmacêutica dos Estados Unidos) têm por base o mesmo racional científico utilizado na UE, embora os requisitos de dados específicos possam divergir entre estas duas regiões devido aos respetivos quadros jurídicos. Outros reguladores internacionais, como a australiana TGA, aplicam diretamente os princípios consignados na legislação da UE para o desenvolvimento e a aprovação dos medicamentos biossimilares.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu as suas próprias diretrizes sobre biossimilares (denominados «produtos bioterapêuticos similares» ou PBS) e anticorpos monoclonais biossimilares, com o propósito de prover orientações às agências reguladoras de todo o mundo. Estas diretrizes da OMS englobam muitos dos princípios científicos utilizados pela EMA e pelos seus comités científicos nas orientações da UE, atendendo ao facto de que os peritos da UE participaram estreitamente na elaboração das diretrizes da OMS.

A EMA continua a partilhar a vasta experiência adquirida na UE sobre biossimilares com os demais reguladores em todo o mundo, participando numa série de fóruns, como, por exemplo, o Fórum Internacional de Reguladores Farmacêuticos (*International Pharmaceutical Regulators Forum*).

Referências

1. Agência Europeia de Medicamentos: Orientação sobre medicamentos biológicos similares. CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf Consultado em 6 de março de 2017.
2. Agência Europeia de Medicamentos: Orientações sobre medicamentos biológicos similares contendo proteínas derivadas de biotecnologia como substância ativa: aspetos não clínicos e clínicos. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Consultado em 6 de março de 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biossimilares: o que os médicos precisam de saber. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Agência Europeia de Medicamentos: ICH Tópico Q5E: Comparabilidade de produtos biotecnológicos/biológicos: Nota orientadora sobre produtos biotecnológicos/biológicos sujeitos a alterações nos seus processos de fabrico. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Consultado em 6 de março de 2017.
5. Agência Europeia de Medicamentos: Orientações sobre a comparabilidade dos medicamentos derivados de biotecnologia após uma alteração no processo de fabrico - aspetos não clínicos e clínicos. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. Consultado em 6 de março de 2017 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf.
6. Agência Europeia de Medicamentos: Orientações sobre a avaliação da imunogenicidade de proteínas terapêuticas derivadas de biotecnologia. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf Consultado em 6 de março de 2017.
7. Agência Europeia de Medicamentos: Orientações sobre a avaliação da imunogenicidade de anticorpos monoclonais destinados a uso clínico in vivo. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Consultado em 6 de março de 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, et al. Intercambialidade dos biossimilares: uma perspetiva europeia. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biossimilares: a ciência da extrapolação. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Agência Europeia de Medicamentos: Orientações sobre boas práticas de farmacovigilância (BPF), Considerações específicas sobre o produto ou a população II: Medicamentos biológicos. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Consultado em 14 de março de 2017.
11. IMS Health, o impacto da concorrência introduzida pelos biossimilares, junho de 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Consultado em 10 de abril de 2017.
12. Comissão Europeia: o que preciso saber sobre medicamentos biossimilares. Informação para doentes. 2016. <http://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643>. Consultado em 6 de março de 2017

Abreviaturas

AAF	Anticorpo antifármaco
ADN	Ácido desoxirribonucleico
BPF	Boas práticas de fabrico
BMWP	Grupo de Trabalho «Medicamentos Biossimilares» (grupo de trabalho da EMA composto por peritos da UE em matéria de medicamentos biossimilares)
CHMP	Comité dos Medicamentos para Uso Humano (comité científico da EMA composto por peritos da UE que avaliam e recomendam a autorização de introdução no mercado)
DCI	Denominação comum internacional
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EPAR	Relatório Público Europeu de Avaliação
EU PAS Register	Registo de estudos pós-autorização da UE
FC	Farmacocinética(s)
FD	Farmacodinâmica(s)
FDA	Autoridade da segurança alimentar e farmacêutica dos Estados Unidos (autoridade reguladora dos medicamentos nos EUA)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PASS	Estudo de segurança pós-autorização
PBS	Produtos bioterapêuticos similares (designação da OMS para medicamentos biossimilares)
PGR	Plano de gestão de risco
PRAC	Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (comité científico da EMA composto por peritos da UE em matéria de segurança dos medicamentos)
RAM	Reação adversa medicamentosa
RCM	Resumo das características do medicamento (as informações de prescrição da UE)
RPS	Relatório periódico de segurança
TGA	Therapeutic Goods Administration (autoridade reguladora dos medicamentos na Austrália)

Glossário*

Anticorpo antifármaco	Anticorpos produzidos pelo sistema imunológico do organismo contra uma substância ativa (nomeadamente, uma molécula de grandes dimensões, tal como uma proteína). Os anticorpos antifármacos (AAF) contra um medicamento podem provocar a perda de eficácia ou reações imunológicas.
Bioequivalência	Quando dois medicamentos libertam a mesma substância ativa no organismo ao mesmo ritmo e na mesma medida, em condições similares.
Biossimilaridade	Demonstração da alta similaridade com um medicamento biológico de referência em termos de estrutura química, atividade biológica e perfil de eficácia, de segurança e de imunogenicidade, com base essencialmente em estudos de comparabilidade.
Biotecnologia	Tecnologia que se baseia em sistemas biológicos, organismos vivos ou derivados de organismos vivos (tais como genes ou enzimas) para produzir um medicamento específico. Muitas vezes, um medicamento obtido com recurso à biotecnologia foi produzido mediante a inserção de um gene nas células, de modo que estas produzissem a proteína pretendida.
Comparabilidade	Comparação direta de um biossimilar com o respetivo medicamento de referência, a fim de excluir quaisquer diferenças significativas entre ambos em termos de estrutura e função. Este princípio científico é habitualmente utilizado quando é introduzida uma alteração no processo de fabrico de medicamentos produzidos com recurso à biotecnologia, com vista a assegurar que a alteração não afeta a seguran
DCI	Denominação comum internacional, um nome exclusivo que identifica as substâncias ativas. A lista de DCI, que é reconhecida mundialmente e é propriedade pública, é mantida pela OMS.
Especificações	Limites de aceitação de importantes normas de qualidade que uma substância ativa ou um medicamento final deve cumprir.
Estudos farmacodinâmicos	Estudos dos efeitos bioquímicos e fisiológicos de um medicamento no organismo, nomeadamente o mecanismo de ação.
Estudos farmacocinéticos	Estudos sobre a forma como um medicamento é processado pelo organismo, nomeadamente a sua absorção, distribuição, biotransformação e excreção.
Extrapolação	Alargamento dos dados de eficácia e de segurança de uma indicação terapêutica clinicamente testada em relação ao medicamento biossimilar a outra indicação terapêutica aprovada para o medicamento de referência.

* As definições incluídas no presente documento e no glossário são meras descrições e não definições regulamentares

Farmacovigilância	Atividades destinadas a detetar e avaliar as reações adversas e outros efeitos dos medicamentos utilizados.
Glicosilação	Modificação de uma proteína durante a sua síntese, o que implica a adição de grupos de hidratos de carbono (açúcares). Dependendo da quantidade e do tipo de grupos de açúcares adicionados, a atividade biológica pode sofrer alterações.
Intercambialidade	Evoca a possibilidade de mudar de um medicamento para outro, esperando-se alcançar o mesmo efeito clínico.
Medicamento de referência	Um medicamento biológico aprovado na UE escolhido por uma empresa, que está a desenvolver um biossimilar, como referência para a comparação direta de qualidade, segurança e eficácia.
Micro-heterogeneidade	Pequena variabilidade molecular entre substâncias biológicas devido à variabilidade biológica natural e às ligeiras alterações registadas nos métodos de produção.
Procedimento centralizado	Processo de aprovação de medicamentos que implica um único pedido, uma única avaliação e, no caso de pedidos bem-sucedidos, uma única autorização válida em toda a União
Reação adversa medicamentosa	Um acontecimento médico indesejável na sequência da utilização de um medicamento. As reações adversas medicamentosas (RAM) suspeitas consistem nas reações que foram notificadas às autoridades, mas que não são
Relatório periódico de segurança	Relatório que uma empresa que comercializa medicamentos na UE deve apresentar periodicamente às autoridades reguladoras (por exemplo, de seis em seis meses), o qual inclui novas notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas.
Substituição	Prática de dispensar um medicamento em vez de outro medicamento equivalente e intercambiável, a nível da farmácia sem consultar o médico prescritor.
Tecnologia de ADN recombinante	Tecnologia que implica a combinação de sequências de ADN que não ocorrem naturalmente, como, por exemplo, a inserção de um gene para a produção de proteínas terapêuticas.
Troca	Quando o médico prescritor decide trocar um medicamento por outro medicamento com a mesma finalidade terapêutica

O presente guia foi atualizado pela última vez em 13.11.2023.



Agência Europeia de Medicamentos

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Address for visits and deliveries:
Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Tel. +31 (0)88 781 6000

Envie uma pergunta para www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu