



Comissão  
Europeia

# O que precisa saber sobre **medicamentos** **biossimilares**

*Processo sobre responsabilidade  
das empresas no campo dos  
produtos farmacêuticos  
Acesso aos medicamentos na Europa*

***Um documento informativo de consenso***

### **Renúncia**

O presente documento é sem prejuízo de qualquer legislação existente ou futura da UE/ nacional e internacional.

## ÍNDICE

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lista de acrónimos.....                                                                                    | 3  |
| Mensagens-chave .....                                                                                      | 5  |
| 1. INTRODUÇÃO .....                                                                                        | 7  |
| 2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....                                                                            | 7  |
| 2.1. O que são medicamentos biológicos e como funcionam? .....                                             | 7  |
| 2.2. Como são produzidos e distribuídos os medicamentos biológicos? .....                                  | 7  |
| 2.3. Em que se diferenciam os medicamentos biológicos dos medicamentos de pequenas moléculas? .....        | 8  |
| 3. REGULAMENTAÇÃO PARA OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NA EUROPA, INCLUINDO OS MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES ..... | 9  |
| 3.1. Qual é a via legal e regulamentar da UE? .....                                                        | 9  |
| 3.2. Qual é o racional científico em que se baseia a aprovação dos medicamentos biossimilares? .....       | 11 |
| O que é a comparabilidade? .....                                                                           | 11 |
| O que é a biossimilaridade?.....                                                                           | 12 |
| Qual é o racional científico para a extrapolação das indicações? .....                                     | 13 |
| 3.3. Denominação e identificação de medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares ..... | 13 |
| 3.4. Informações públicas da EMA sobre medicamentos biossimilares.....                                     | 14 |
| 3.5. Farmacovigilância .....                                                                               | 15 |
| 4. CONSEQUÊNCIAS ECONÓMICAS .....                                                                          | 16 |
| PERGUNTAS E RESPOSTAS PARA OS DOENTES .....                                                                | 24 |
| Introdução: questões identificadas a partir da perspetiva dos doentes.....                                 | 24 |
| Conceitos básicos: .....                                                                                   | 25 |
| Qualidade e segurança .....                                                                                | 27 |
| Utilização de biossimilares .....                                                                          | 31 |
| PERGUNTAS E RESPOSTAS PARA OS MÉDICOS .....                                                                | 34 |
| PERGUNTAS E RESPOSTAS PARA OS PAGADORES .....                                                              | 41 |
| Glossário .....                                                                                            | 43 |

## Lista de acrónimos

|           |                                                                                                                                   |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADN       | Ácido Desoxirribonucleico                                                                                                         |
| AEEs      | Agentes Estimuladores da Eritropoiese                                                                                             |
| AEP       | Aplasia Eritroide Pura                                                                                                            |
| AIM       | Association Internationale de la Mutualité (Associação Internacional Mutualista)                                                  |
| BPF       | Boas Práticas de Fabrico                                                                                                          |
| CH        | Suíça                                                                                                                             |
| CHMP      | Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité dos Medicamentos para Uso Humano) (EMA)                                    |
| CPME      | Comité Permanente dos Médicos Europeus                                                                                            |
| DCI       | Denominação Comum Internacional                                                                                                   |
| DDD       | Dose Diária Definida                                                                                                              |
| EEE       | Espaço Económico Europeu                                                                                                          |
| EFPIA     | European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Federação Europeia das Associações e Indústrias Farmacêuticas) |
| EGA       | European Generic Agency (Associação Europeia de Medicamentos Genéricos)                                                           |
| EMA       | European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos)                                                                      |
| EPAR      | European Public Assessment Report (Relatório Público Europeu de Avaliação)                                                        |
| EPF       | European Patients Forum (Fórum Europeu de Doentes)                                                                                |
| EPO       | Eritropoietina                                                                                                                    |
| ESIP      | European Social Insurance Platform (Plataforma Europeia de Seguro Social)                                                         |
| EuropaBio | European Association for Bio-industries (Associação Europeia de Bioindústrias)                                                    |
| EV        | EudraVigilance                                                                                                                    |
| FI        | Folheto Informativo                                                                                                               |
| G-CSF     | Granulocyte Colony Stimulating Factor (Fator de Estimulação do Crescimento de Colónias de Granulócitos)                           |
| GDP       | Good Distribution Practice (Boas Práticas de Distribuição)                                                                        |
| GIRP      | European Association of Full-line Wholesalers (Associação Europeia de Grossistas)                                                 |
| GVP       | Good Manufacturing Practice (Boas Práticas de Farmacovigilância)                                                                  |
| hGF       | Human Growth Factor (Factor de Crescimento Humano)                                                                                |
| HOPE      | European Hospital and Healthcare Federation (Federação Europeia dos Hospitais)                                                    |
| IM        | Product Information (Informação do Medicamento)                                                                                   |
| MAT       | Moving annual total (Total Anual Móvel)                                                                                           |
| MIA       | Manufacturer's and importer's authorisation (Autorização de Fabrico e Importação de Medicamentos)                                 |
| NO        | Noruega                                                                                                                           |
| OMS       | Organização Mundial da Saúde                                                                                                      |
| PAES      | Post-authorisation efficacy studies (Estudos de Eficácia Pós-autorização)                                                         |
| PAG       | Policy Advisory Group (Grupo Consultivo de Política)                                                                              |
| PASS      | Post-authorization safety study (Estudos de Segurança Pós-autorização)                                                            |
| PGR       | Plano de Gestão de Risco                                                                                                          |
| PhVWP     | Pharmacovigilance Working Party (Grupo de Trabalho de Farmacovigilância)                                                          |
| PRAC      | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância)                                   |
| RAM       | Reação Adversa Medicamentosa                                                                                                      |
| RCM       | Resumo das Características do Medicamento                                                                                         |
| UE        | União Europeia                                                                                                                    |
| WDA       | Wholesaler distributor's authorisation (Autorização de Distribuidor Grossista)                                                    |

Em setembro de 2010, a Comissão Europeia iniciou o Processo de Responsabilidade Empresarial no âmbito dos Produtos Farmacêuticos<sup>1</sup> com foco, entre outras áreas, nas condições não regulamentares para o melhor acesso aos medicamentos após a sua autorização de introdução no mercado.

Ao abrigo da Plataforma "Acesso aos Medicamentos na Europa", os Estados-Membros, os países do EEE e os intervenientes relevantes foram convidados a integrar um grupo de projecto sobre medicamentos biossimilares, para analisar a disponibilização dos medicamentos biossimilares nos mercados nacionais europeus e definir as condições necessárias para uma escolha informada e um acesso adequado dos doentes a estes medicamentos.

De acordo com os Termos de Referência do grupo de projecto, este focou-se nos temas relacionados com a melhoria da informação sobre o conceito de medicamentos biossimilares, os aspetos científicos e os processos que estão na base da sua aprovação. Todos estes pontos são relevantes para os decisores, incluindo as sociedades científicas, os profissionais de saúde e as autoridades competentes, bem como para os doentes e as suas associações representativas.<sup>2</sup> Todos os aspetos relacionados com a interpermutabilidade e/ou a substituição mantiveram-se fora do âmbito deste grupo.

A fim de fornecer informações adequadas sobre os medicamentos biossimilares aos diferentes grupos-alvo, o grupo de projeto, em estreita colaboração com os serviços da Comissão, decidiu elaborar este documento informativo, incluindo uma secção específica de Perguntas e Respostas dirigidas aos doentes, aos médicos e aos pagadores. A Agência Europeia de Medicamentos contribuiu para o documento dentro das suas responsabilidades e competências.<sup>3</sup>

Este é um documento de consenso acordado pelo grupo de projecto "Acesso ao Mercado e Utilização de Biossimilares"<sup>4</sup> e adotado pelo Grupo Coordenador do Processo de Responsabilidade Empresarial no âmbito dos Produtos Farmacêuticos.

---

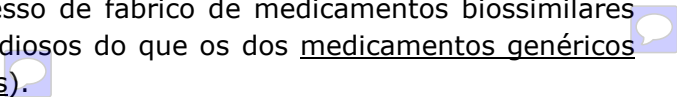
<sup>1</sup> Nota de imprensa - Processo sobre a Responsabilidade Empresarial no âmbito dos Produtos Farmacêuticos - 24/09/2010.

<sup>2</sup> Para obter mais informações sobre outros documentos do grupo de projecto, consulte a nossa página dedicada ao "Acesso aos Medicamentos na Europa".

<sup>3</sup> A EMA não deverá ser considerada autora nem subscritora do presente documento informativo.

<sup>4</sup> O documento representa o resultado do consenso das discussões de um subgrupo multissetorial (denominado grupo de "Informações") e foi formado por voluntários do Fórum Europeu de Doentes (EPF), Comité Permanente dos Médicos Europeus (CPME), Plataforma Europeia de Seguro Social (ESIP), Associação Internacional Mutualista (AIM), Associação Europeia dos Medicamentos Genéricos (EGA), Federação Europeia das Associações e Indústria Farmacêutica (EFPIA), Associação Europeia de Bioindústrias (EuropaBio) e Áustria. O documento foi adotado pelo grupo de projecto com os seguintes membros: AT, BE, CZ, DK, ES, FR, HU, IE, IT, LT, NL, NO, SE, EPF, CPME, ESIP, AIM, EGA, EFPIA, EuropaBio, Associação Europeia de Grossistas (GIRP) e Federação Europeia dos Hospitais e de Cuidados de Saúde (HOPE). O grupo de projecto foi presidido pela Dinamarca e pela Comissão Europeia.

## Mensagens-chave

- Um medicamento biossimilar é um medicamento biológico similar a outro medicamento biológico que já tenha sido objeto de autorização de introdução no mercado, o “medicamento de referência”.
- Espera-se que o medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência tenham o mesmo perfil de segurança e de eficácia. Os medicamentos biossimilares são autorizados para todas as indicações terapêuticas do medicamento de referência, ou apenas para algumas indicações selecionadas, com base numa decisão caso a caso.
- O desenvolvimento e o processo de fabrico de medicamentos biossimilares são mais complexos e dispendiosos do que os dos medicamentos genéricos químicos (pequenas moléculas).
- Os medicamentos biossimilares seguem as disposições específicas da legislação da UE (denominada “via da biossimilaridade”), que incluem elevados padrões definidos de qualidade, segurança e eficácia.
- As normas de Boas Práticas de Fabrico (BPF) da UE aplicam-se ao fabrico de medicamentos biossimilares, da mesma forma que a qualquer outro medicamento biológico. A conformidade com as orientações de BPF da UE é verificada durante as inspeções de rotina de BPF, pelas autoridades competentes nacionais da UE.
- Os medicamentos biossimilares têm sido utilizados com segurança na prática clínica na União Europeia desde 2006 e as suas quotas de mercado tem tido diferentes taxas de crescimento, quer nos Estados-Membros da UE, quer por categorias de medicamento.
- Os medicamentos biossimilares podem oferecer uma alternativa menos dispendiosa em relação aos medicamentos biológicos atualmente disponíveis no mercado, cujos direitos de exclusividade já tenham caducado.
- A disponibilização de medicamentos biossimilares aumenta a concorrência, com potencial para melhorar o acesso dos doentes aos medicamentos biológicos e contribuir para a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde da UE. Assim, a sua disponibilização apresenta um benefício económico potencial para os sistemas de saúde da UE, ao mesmo tempo que favorece a abordagem a novas opções de tratamento resultantes dos avanços na ciência médica.
- A EMA fornece informações detalhadas sobre as autorizações centralizadas dos medicamentos biossimilares no seu sítio da internet.<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup> Consulte a página da [EMA sobre medicamentos biossimilares](#).

- "As decisões sobre a interpermutabilidade e/ou a substituição cabem às autoridades competentes de cada país e estão fora do âmbito de atuação do CHMP/EMA. Os Estados-Membros têm acesso à avaliação científica realizada pelo CHMP, bem como a todos os dados submetidos para fundamentar as suas decisões".<sup>6</sup>
- "Os doentes devem falar com o seu médico e farmacêutico relativamente a questões relacionadas com a troca de um medicamento biológico por um outro".<sup>7</sup>

---

<sup>6</sup> Consulte a página 33/33: "EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications EMA/940451/2011 March 2013".

<sup>7</sup> Consulte a questão: "Can a biosimilar and its reference medicine be used interchangeably?" na página da EMA "Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) \_EMA/837805/2011\_September 2012".

## 1. INTRODUÇÃO

A Biotecnologia permitiu o desenvolvimento de tratamentos para uma grande variedade de doenças graves. Em todo o mundo, muitos milhões de doentes têm beneficiado dos medicamentos biológicos aprovados. Estes medicamentos ajudam a tratar ou a prevenir numerosas doenças raras e graves, incluindo doenças como cancro, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, diabetes, artrite reumatoide e doenças autoimunes.

Dado que os primeiros medicamentos biológicos produzidos por técnicas de ADN recombinante foram aprovados na década de 80, os direitos de exclusividade (patentes e outros direitos de proteção de dados) caducaram para vários medicamentos biológicos e muitos mais irão caducar na próxima década. Por força da caducidade destes direitos, vários medicamentos biológicos similares ou medicamentos biossimilares, ("biossimilares") como são vulgarmente designados, têm vindo a ser desenvolvidos e vários já estão disponíveis nos mercados da Europa, tendo o primeiro sido aprovado e comercializado em 2006.

## 2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

### 2.1. O que são medicamentos biológicos e como funcionam?

Os medicamentos biológicos<sup>8</sup> (também designados como "biofarmacêuticos") são compostos por proteínas, tais como as hormonas (hormonas de crescimento, insulinas, eritropoietinas), as enzimas produzidas naturalmente no organismo humano ou os anticorpos monoclonais, mas também por produtos derivados do sangue, medicamentos imunológicos, como os soros e as vacinas, alérgenos e produtos de tecnologia avançada, tais como os medicamentos de terapia genética e celular. Como todos os medicamentos, os biológicos interagem com o organismo para produzir um efeito terapêutico, mas os mecanismos que utilizam variam em função do medicamento e das indicações terapêuticas. Os medicamentos biológicos podem ser produzidos especificamente para se ligarem ao alvo pretendido. Portanto, o papel dos médicos no tratamento de doentes com estes medicamentos complexos é particularmente importante.

### 2.2. Como são produzidos e distribuídos os medicamentos biológicos?

A biotecnologia utiliza sistemas vivos (células vegetais ou animais, bactérias, vírus e fungos) e tecnologias de ponta para produzir medicamentos biológicos destinados a tratar doenças e alterações genéticas nos seres humanos. Muitos medicamentos biológicos, mas nem todos, são produzidos utilizando células geneticamente modificadas. Cada fabricante tem as suas próprias e únicas linhas celulares, e desenvolve os seus próprios (únicos) processos de fabrico. Todavia, alguns medicamentos biológicos são produzidos por métodos não-biotecnológicos e, portanto, não são necessariamente autorizados através do procedimento centralizado. Este documento de consenso aborda apenas os medicamentos

---

<sup>8</sup> Consulte a definição na Parte I do Anexo I da Diretiva 2001/83/CE (com a última redação que lhe foi dada pela Diretiva 2003/63/CE): um 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 uma combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de fabrico e respetivo controlo.

derivados de biotecnologia<sup>9</sup> autorizados por procedimento centralizado (ver também ponto 3.1).

O fabrico de medicamentos biológicos envolve processos, tais como a fermentação e a purificação. Os processos de fabrico destes medicamentos são muito sensíveis, pelo que é fundamental que sejam controlados com precisão para obter resultados consistentes e para garantir a segurança e a eficácia do produto final. O fabrico de medicamentos biológicos é um processo complexo, o qual requer um elevado nível de competência técnica, com a realização de cerca de 250 ensaios em processo, em comparação com os cerca de 50 ensaios necessários para a produção de um medicamento de pequena molécula. A lei obriga a que os fabricantes e os importadores de medicamentos autorizados na União Europeia, incluindo os medicamentos biossimilares, disponham de uma Autorização de Fabrico e de Importação de Medicamentos (MIA, *sigla em inglês*)/ Certificado de BPF válido, emitidos por uma autoridade competente nacional da UE. A autorização (MIA)/ Certificado de BPF só serão concedidos se o local de fabrico/importação estiver em conformidade com as orientações da UE em matéria de Boas Práticas de Fabrico (BPF), as quais também incluem disposições específicas para os medicamentos biológicos (Anexo 2 do Volume 4 do EudraLex).

Para verificar a conformidade com as BPF, os fabricantes e os importadores da UE são sujeitos a inspeções regulares de BPF pelas autoridades reguladoras competentes. As autoridades competentes nacionais da UE também inspecionam os fabricantes localizados fora da UE que exportam para o espaço comunitário. Para os medicamentos biológicos que são avaliados por procedimento centralizado e autorizados em toda a União Europeia, a EMA coordena as inspeções de BPF relacionadas com a avaliação científica dos medicamentos, as quais são conduzidas pelas autoridades competentes nacionais da UE.

Os importadores, os fabricantes e os distribuidores grossistas são obrigados a cumprir com as normas de Boas Práticas de Distribuição (BPD). De acordo com as orientações das BPD, devem ser asseguradas condições específicas de armazenamento e de transporte (por exemplo, refrigeração). Os distribuidores grossistas são obrigados a possuir uma autorização válida para distribuição por grosso (ADG) emitida por uma autoridade competente nacional da UE. A distribuição grossista realizada pelos fabricantes, pelos importadores e pelos distribuidores fica igualmente sujeita à fiscalização pelas autoridades competentes nacionais da UE.

### ***2.3. Em que se diferenciam os medicamentos biológicos dos medicamentos de pequenas moléculas?***

Os medicamentos biológicos diferem em muitos aspetos dos medicamentos de pequenas moléculas (químicos), incluindo, por exemplo, as técnicas de fabrico, o tamanho e a complexidade molecular ou a sua estabilidade. Como as proteínas administradas por via oral são afetadas pelo sistema digestivo, a maioria destes medicamentos biológicos é injetável ou administrada por perfusão.

---

<sup>9</sup> Este capítulo e toda a informação deste documento de consenso apenas aborda os medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares, que são medicamentos derivados de biotecnologia e que, desde 1995, devem ser avaliados por procedimento centralizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e no caso de um parecer positivo, adotado pelo Comité Científico, estão sujeitos a um processo de decisão formal para comercialização pela Comissão Europeia.

Os medicamentos de pequenas moléculas são normalmente fabricados por síntese química, enquanto que a maioria dos medicamentos biológicos é produzida em sistemas vivos, como micro-organismos ou células animais, e purificados através de um complexo processo de fabrico. Portanto, as suas características exatas estão sujeitas a variabilidade intrínseca e, por isso, os medicamentos biológicos são definidos como misturas de muitas formas diferentes da mesma proteína. Outra fonte de variabilidade em alguns medicamentos biológicos é o tipo e o tamanho dos grupos dos açúcares ou dos hidratos de carbono ligados ao esqueleto principal proteico (glicosilação).

Os medicamentos de pequenas moléculas apresentam, geralmente, estruturas químicas bem definidas, e podem ser analisados por forma a determinar todos os seus diversos componentes. Tal não é o caso dos medicamentos biológicos, para os quais a variabilidade intrínseca das moléculas determina que são mais difíceis de caracterizar do que os medicamentos de pequenas moléculas, e a maioria não pode ser exatamente reproduzida, mesmo entre lotes do mesmo produto (independentemente de ser um medicamento de referência ou um medicamento biossimilar). A variabilidade intrínseca de todos os medicamentos biológicos é um dos parâmetros mais fortemente controlados pelos fabricantes e pelas autoridades reguladoras, e deve permanecer dentro dos limites aceitáveis e predefinidos.

Devido à sua composição e elevado tamanho molecular, os medicamentos biológicos apresentam um maior risco de serem reconhecidos pelo organismo como um “corpo estranho” e, portanto, têm um potencial intrínseco para induzir reações imunológicas indesejáveis. Os medicamentos químicos, por outro lado, são demasiadamente pequenos para serem reconhecidos pelo sistema imunológico.

Este potencial para induzir uma reação imunológica do organismo (imunogenicidade) é uma faca de dois gumes para os medicamentos biológicos. As vacinas exploram especificamente o seu potencial imunogénico, provocando uma resposta imunológica que reconhece e combate a substância “invasora”. No entanto, para alguns medicamentos à base de proteínas, a estimulação de uma resposta imunológica é considerada um efeito indesejável. A maioria das respostas imunológicas observadas é ligeira e não tem efeitos negativos sobre o doente. No entanto, em casos raros, estas reações imunológicas indesejadas podem ter efeitos graves e prejudiciais para a saúde do doente. Uma resposta imunológica indesejável nos doentes em tratamento pode ser influenciada por inúmeros fatores, tais como o estadió da doença, fatores relacionados com o fármaco (relacionados com o medicamento e com o processo), fatores relacionados com o doente (idade, sexo, características genéticas, etc.) e fatores relacionados com o tratamento (medicamentos concomitantes, via de administração, etc.).

### **3. REGULAMENTAÇÃO PARA OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NA EUROPA, INCLUINDO OS MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES**

#### **3.1. Qual é a via legal e regulamentar da UE?**

Na União Europeia, os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos derivados de biotecnologia, incluindo os medicamentos biossimilares são, por lei, avaliados por procedimento centralizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, *sigla em inglês*). A Comissão Europeia emite as Decisões

relativas às autorizações destes medicamentos com base nos pareceres científicos da EMA. A autorização de introdução no mercado resultante é válida em todos os Estados-Membros da UE.

A UE é a primeira região do mundo a ter criado um quadro legal e uma via regulamentar para “os medicamentos biológicos similares”, mais vulgarmente designados por “biossimilares”. O quadro regulamentar comunitário influenciou muitos outros países no mundo, por exemplo, Austrália, Canadá, Japão, Turquia, Singapura, África do Sul, Taiwan, EUA, etc., bem como a Organização Mundial da Saúde (OMS). O conceito de “medicamento biológico similar” foi adotado na legislação farmacêutica da UE em 2004<sup>10</sup> e entrou em vigor em 2005. O primeiro medicamento biossimilar foi aprovado pela Comissão Europeia em 2006.<sup>11</sup>

A legislação não introduziu uma definição de medicamento biossimilar *per se*. Em vez disso, estabeleceu a base legal da chamada “sequência regulamentar para os biossimilares”. Segundo esta, *“caso um medicamento biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, devido em especial a diferenças relacionadas com as matérias-primas ou a diferenças entre os processos de fabrico do medicamento biológico e do medicamento biológico de referência, devem ser apresentados os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados, relacionados com essas condições”*.

Uma vez que os medicamentos biossimilares são medicamentos biológicos, também se incluem na definição legal de medicamentos biológicos da UE. Em consequência devem adotar-se as orientações científicas gerais relativas aos medicamentos biológicos e submeter-se à mesma avaliação regulamentar rigorosa pelas autoridades reguladoras competentes, como sucede com todos os outros medicamentos biológicos.

Ao longo de 2012, a EMA incluiu a definição de “biossimilar” num documento de orientação de carácter processual<sup>12</sup>: *“Um medicamento biológico similar, também conhecido como “biossimilar”, é um medicamento que é similar a um medicamento biológico que já tenha sido autorizado, chamado “medicamento de referência”. A substância ativa de um medicamento biossimilar é uma substância ativa biológica conhecida e similar à do medicamento de referência. É expectável que um medicamento biológico similar e o seu medicamento de referência tenham o mesmo perfil de segurança e eficácia e sejam, geralmente, usados para tratar as mesmas condições.”* O medicamento de referência<sup>13</sup> a que se refere o pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento biossimilar, *“é um medicamento ao*

---

<sup>10</sup> Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada pela Diretiva 2003/63/CE e Diretiva 2004/27/CE.

<sup>11</sup> Estado das Autorizações de Introdução no Mercado dos biossimilares em janeiro de 2013: 22 pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) revistos (14 positivas, 7 retiradas, 1 recusada); atualmente 12 medicamentos biossimilares detêm uma AIM válida; (somatropina 1, epoetina 5, filgrastim 6); 5 pedidos de AIM de biossimilares estão atualmente em avaliação (folitropina alfa 2, infliximab 2, filgrastim 1) - fonte: página da EMA, Medicamentos em avaliação.

<sup>12</sup> Consulte a página 5/33: “EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications EMA/940451/2011, March 2013”.

<sup>13</sup> Consulte a página 8/33: “EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications EMA/940451/2011, March 2013”.

qual foi concedida uma autorização de introdução no mercado por um Estado-Membro ou pela Comissão Europeia com base num dossiê completo, ou seja, com a apresentação de dados de qualidade, pré-clínicos e clínicos” e em conformidade com as disposições aplicáveis aos medicamentos originais.

Em conformidade com a legislação, e no sentido de orientar a indústria, a EMA tem desenvolvido orientações científicas, abrangentes e específicas, de classes de medicamentos, nomeadamente para os medicamentos biossimilares, proporcionando assim um processo normativo robusto na concessão das autorizações de introdução no mercado de medicamentos biossimilares. Estas orientações são revistas periodicamente de modo a refletir a experiência adquirida com os pedidos e as aprovações dos medicamentos biossimilares e a evolução da ciência e da tecnologia. Além disso, existem uma série de outras orientações científicas relevantes para os medicamentos biossimilares, como as orientações relativas à imunogenicidade e à comparabilidade. Todas estas orientações estão publicadas numa área dedicada a este assunto no sítio da internet da EMA.<sup>14</sup>

### **3.2. Qual é o racional científico em que se baseia a aprovação dos medicamentos biossimilares?**

#### **O que é a comparabilidade?**

A comparabilidade entre o medicamento de referência e o medicamento biossimilar é o princípio fundamental ao desenvolvimento de um biossimilar. O conceito científico de “comparabilidade” encontra-se bem estabelecido<sup>15</sup>. Os princípios científicos subjacentes ao exercício de comparabilidade quando se efetuam alterações no processo de fabrico de um determinado medicamento biológico e no desenvolvimento do respetivo medicamento biossimilar são os mesmos. Contudo, como foi reconhecido por Weise *et al* numa publicação científica<sup>16</sup>, são requeridos mais dados para os medicamentos biossimilares do que quando se avalia uma alteração de processo para o mesmo medicamento (biológico). “...É de salientar que o exercício de comparabilidade é igualmente exigido ao medicamento biológico original quando existem alterações ao processo de fabrico. De facto, tais alterações são frequentemente introduzidas durante o ciclo de vida do medicamento (por exemplo, para melhorar a qualidade ou para aumentar o rendimento do produto). Como consequência, o perfil de qualidade do medicamento biológico pode evoluir ao longo do seu ciclo de vida, mas este deverá continuar a ser considerado comparável ao medicamento antes da introdução das alterações, desde que se exclua, com confiança, qualquer impacto relevante na segurança e na eficácia. Os princípios científicos subjacentes ao exercício de comparabilidade quando se efetuam alterações no processo de fabrico de um determinado medicamento

<sup>14</sup> Consulte a [página da EMA sobre medicamentos biossimilares](#).

<sup>15</sup> Consulte as orientações:

- Medicamentos biológicos similares contendo proteínas derivadas de biotecnologia como substância ativa: aspectos de qualidade EMA/CHMP/BWP/49348/2005.
- Medicamentos biológicos similares contendo proteínas derivadas de biotecnologia como substância ativa: aspectos clínicos e não clínicos EMA/CHMP/BWP/42832/2005.

Para saber mais sobre as atualizações e revisões em curso, consulte as orientações científicas sobre medicamentos biossimilares no sítio da internet da EMA sobre medicamentos biossimilares.

<sup>16</sup> Nature Biotechnology, Biosimilars – why terminology matters (Biossimilares – Porque importa a terminologia); Volume 29, Número 8, agosto de 2011, página 690.

*biológico<sup>17</sup> e no desenvolvimento do respetivo medicamento biossimilar<sup>18</sup> são os mesmos. Mesmo assim, e para este último caso, os requisitos são mais elevados e, pelo menos na UE, incluem sempre estudos clínicos porque, dado que utilizam processos de fabrico completamente independentes, são esperadas diferenças entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência, sendo que o potencial impacto destas diferenças na segurança e na eficácia não podem ser previstas unicamente a partir de uma avaliação analítica...”*

### **O que é a biossimilaridade?**

A “biossimilaridade” é o termo regulamentar utilizado na União Europeia para se referir à comparabilidade entre um biossimilar e o seu medicamento de referência. A autorização de introdução no mercado de um medicamento biossimilar é baseada numa avaliação regulamentar, em que o requerente demonstrou a existência de similaridade entre o seu produto e o medicamento de referência através dos métodos estabelecidos nas “orientações científicas sobre medicamentos biossimilares” específicas do Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)/EMA.

Os medicamentos biossimilares são sistematicamente desenvolvidos para serem altamente similares ao medicamento de referência relativamente à qualidade, segurança e eficácia. O desenvolvimento do medicamento biossimilar inicia-se com a definição das características moleculares e dos atributos de qualidade em relação ao perfil do medicamento biossimilar alvo e a sua comparabilidade com o medicamento de referência.

Esse processo é seguido por um exercício de comparabilidade realizado em várias etapas:

1. primeira etapa - comparabilidade da qualidade (comparabilidade físico-química e biológica)
2. segunda etapa - comparabilidade não-clínica (estudos não-clínicos comparativos)
3. terceira etapa - comparabilidade clínica (estudos clínicos comparativos)

A comparabilidade da qualidade é estabelecida relativamente à estrutura molecular, assim como relativamente à funcionalidade e deve ser demonstrada mediante uma caracterização analítica detalhada, com estudos relevantes de ligação ao recetor e bioensaios, estes últimos realizados com o medicamento biossimilar e o medicamento de referência através de um método comparativo rigoroso.

---

<sup>17</sup> Não citado por Weise et al, mas consulte também: 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).

<sup>18</sup> Não citado por Weise et al, mas consulte também as orientações:

- Medicamentos biológicos similares contendo proteínas derivadas de biotecnologia como substância ativa: aspectos de qualidade EMA/CHMP/BWP/49348/2005.
- Medicamentos biológicos similares contendo proteínas derivadas de biotecnologia como substância ativa: aspetos clínicos e não clínicos EMA/CHMP/BWP/42832/2005.

A comparabilidade não-clínica e clínica fornece a confiança de que quaisquer diferenças observadas ao nível da qualidade, não afetam a segurança e a eficácia do medicamento biossimilar, quando comparadas com o medicamento de referência.

Como consequência, o exercício de comparabilidade baseia-se numa robusta comparação integral entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência em termos da qualidade, segurança e eficácia.

Cada pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento biossimilar é avaliado individualmente.

### **Qual é o racional científico para a extrapolação das indicações?**

Os medicamentos biológicos são frequentemente utilizados em mais do que uma indicação terapêutica. É possível a extrapolação dos dados clínicos de eficácia e de segurança a outras indicações do medicamento de referência que não tenham sido especificamente estudadas durante o desenvolvimento clínico do biossimilar, tendo por base a evidência global obtida sobre a comparabilidade, resultante do exercício de comparabilidade e com uma justificação científica adequada. Este inclui, pelo menos, um estudo clínico na população de doentes mais sensível medindo os parâmetros clínico(s) mais sensíveis.<sup>19</sup>

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.

Só quando a qualidade e a comparabilidade não-clínica e clínica forem alcançadas, é que o novo medicamento é aceite como um medicamento biossimilar e se considera como justificado que o medicamento biossimilar faça referência aos dados clínicos obtidos a partir da vasta experiência adquirida com o medicamento de referência. Tal está descrito na literatura científica relevante e nos documentos das autoridades de saúde, acessível ao público em geral. A decisão se a extrapolação de múltiplas indicações é aceitável (ou não) é determinada caso a caso pelo CHMP/EMA.

### **3.3. Denominação e identificação de medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares**

Em conformidade com a legislação da UE, cada medicamento será designado por um nome de fantasia (designação comercial), ou pelo nome da substância ativa acompanhado do nome da empresa/marca comercial. O nome aprovado, juntamente com o número de lote, é importante para uma correta identificação do

---

<sup>19</sup> Sensível significa o que tem maior probabilidade para evidenciar as diferenças entre o biossimilar e o medicamento de referência, se estas existirem.

medicamento, no âmbito da notificação de reações adversas e da monitorização da sua utilização em condições de segurança (Consulte também 3.5.).<sup>20</sup>

### **3.4. Informações públicas da EMA sobre medicamentos biossimilares**

Como para qualquer outro medicamento, cientificamente avaliado pela EMA e autorizado pela Comissão Europeia, a EMA publica para cada medicamento biossimilar um conjunto definido de documentos oficiais no seu sítio da internet. A página dedicada aos medicamentos biossimilares pode ser encontrada na secção *Special Topics* (Tópicos Especiais) do sítio da internet da EMA.

A página supracitada contém também uma hiperligação para a lista de todos os medicamentos biossimilares autorizados por procedimento centralizado.

Clicando sobre o nome aprovado de um medicamento biossimilar da lista, podem ser encontrados vários documentos que integram, no seu conjunto, os Relatórios Públicos Europeus de Avaliação (EPAR):

- O Folheto Informativo (FI) e o Resumo das Características do Medicamento (RCM) integram a informação do medicamento, disponível em todas as línguas da UE.
  - O Folheto Informativo (FI) destina-se, principalmente, a resumir as informações sobre o medicamento dirigindo-se aos doentes. Pode igualmente ser encontrado em cada embalagem do medicamento.
  - O Resumo das Características do Medicamento (RCM) sintetiza as informações sobre o medicamento, destinando-se aos profissionais de saúde, e é mais detalhado do que o folheto informativo em relação às características específicas de cada medicamento, tais como as propriedades farmacocinéticas e as farmacodinâmicas, os dados pré-clínicos e clínicos e outros aspetos farmacêuticos concretos.
- Os relatórios de avaliação, incluindo os relatórios sobre a avaliação inicial e alterações maiores.
- O Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação (Resumo do EPAR) destinado ao público, sendo este um pequeno documento escrito em linguagem comum, que explica como é que o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) avaliou os estudos realizados para chegar à sua recomendação sobre como utilizar o medicamento.

---

<sup>20</sup> Consulte o conteúdo do relatório de segurança de casos individuais: Artigo 28.º do Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão de 19 de junho de 2012.

A gestão e a notificação de reações adversas a medicamentos estão descritas nas Orientações para as Boas Práticas de Farmacovigilância (BPFv), Módulo VI.

### 3.5. **Farmacovigilância**

Cada empresa farmacêutica deve ter um sistema de farmacovigilância implementado, o qual é utilizado pelo titular da autorização de introdução no mercado para monitorizar a segurança dos medicamentos autorizados e para detetar qualquer alteração na sua relação benefício-risco. Este sistema de farmacovigilância é sujeito a inspeções pelas autoridades regulamentares. Cada empresa deve apresentar um plano de gestão do risco (PGR) juntamente com o pedido de autorização de introdução no mercado. O PGR descreve, em detalhe, o sistema de gestão do risco que a empresa irá implementar assim que o medicamento em causa seja comercializado. O PGR descreve o perfil de segurança do medicamento e, ainda, como irá o fabricante monitorizar e resolver quaisquer lacunas de conhecimento (potenciais e conhecidas) relativas à segurança e eficácia. O PGR também descreve as medidas que o requerente pretende implementar para evitar ou minimizar o risco potencial inerente à utilização do medicamento, incluindo a medição da sua eficácia na prática clínica.

De acordo com a nova legislação da UE sobre farmacovigilância, uma autorização de introdução no mercado pode ser concedida sob condição de realização posterior de estudos de segurança pós-autorização (PASS) e/ou estudos de eficácia pós-autorização (PAES).<sup>21</sup> Estes estudos farão parte do plano de farmacovigilância do PGR. O objetivo dos estudos PASS consiste em identificar, caracterizar ou quantificar um risco de segurança ou confirmar o perfil de segurança do medicamento, ou ainda medir a eficácia das medidas de gestão do risco durante o ciclo de vida do medicamento. A imunogenicidade é um exemplo de uma preocupação importante em termos de segurança para qualquer medicamento biológico e que deverá ser abordada no PGR. A apresentação dos estudos PAES será necessária quando existam preocupações relativas a alguns aspetos da eficácia do medicamento, que só possam ser resolvidas após a comercialização do medicamento. A Comissão Europeia, por meio de atos delegados, irá definir as situações em que será necessária a realização de estudos PAES.

O PGR para um medicamento biossimilar é específico do produto e tem de ser aprovado pelas autoridades competentes antes que o medicamento possa ser comercializado. Todos os medicamentos biossimilares no mercado tem um PGR, cuja informação consta do Relatório de Avaliação que é publicado no sítio da internet da EMA. O PGR para um medicamento biossimilar deve ter em conta o perfil de segurança conhecido do medicamento de referência.

Para todos os medicamentos, o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo deverão incluir um texto normalizado incentivando os profissionais da saúde e os doentes a notificar qualquer suspeita de reação adversa em conformidade com os sistemas nacionais de notificação espontânea, contemplando distintas vias de notificação, onde se incluem as notificações eletrónicas realizadas através de formulários disponíveis na internet. Para a notificação de reações adversas medicamentosas (RAM) relativas a qualquer medicamento biológico, incluindo os medicamentos biossimilares, é de particular

---

<sup>21</sup> Diretiva 2010/84/UE, Reg. (UE) 1235/2010.

importância a clara identificação do medicamento. Portanto, a legislação da UE exige que toda e qualquer notificação de reações adversas de um medicamento biológico inclua o nome do medicamento, tal como aprovado, e o respetivo número de lote.<sup>22</sup> Pela mesma razão, e conforme exigido pela nova legislação de farmacovigilância da UE, “os Estados-Membros devem assegurar, através de métodos de recolha de informação e, se necessário, através do acompanhamento das notificações de suspeitas de reações adversas, que sejam tomadas todas as medidas apropriadas para identificar todos os medicamentos receitados, distribuídos ou vendidos no seu território que sejam alvo de uma tal notificação, no que diz respeito ao nome do medicamento (...) e o número do lote.”<sup>23</sup>

A nova legislação de farmacovigilância da UE introduziu também uma nova abordagem que consiste em publicar uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional por um determinado período de tempo. A EMA e os Estados-Membros irão trabalhar conjuntamente esta lista pública, tendo sido dados passos adicionais no decurso de 2012. Os medicamentos sujeitos a monitorização adicional devem ser identificados por meio de um símbolo de cor preta adicionado de uma frase explicativa no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo. A Comissão Europeia adotou, ainda, outras medidas de implementação para a nova legislação de farmacovigilância e, durante o ano de 2012, a EMA desenvolveu e adotou um conjunto completo de Orientações sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância (BPFv).

Como resultado, a implementação da nova legislação da União Europeia reforçou a farmacovigilância de todos os medicamentos, aumentando ainda a transparência, a comunicação e a confiança.

#### **4. CONSEQUÊNCIAS ECONÓMICAS**

Os medicamentos biológicos são uma parte indispensável do atual arsenal terapêutico para o tratamento de uma grande variedade de doenças graves e debilitantes. Os medicamentos biológicos são, geralmente, mais onerosos do que os medicamentos de pequenas moléculas, e a gestão da sua utilização é um desafio para os pagadores. À semelhança dos medicamentos de referência originais, os medicamentos biossimilares apresentam mais dificuldades e acarretam mais custos de desenvolvimento do que os medicamentos genéricos de pequenas moléculas.

As implicações orçamentais com os medicamentos biológicos têm vindo a crescer ao longo dos anos, e a gestão na sua utilização tornou-se cada vez mais importante para os pagadores. Os medicamentos biossimilares podem oferecer uma alternativa menos dispendiosa em relação aos atuais medicamentos biológicos que perderam os seus direitos de exclusividade (por exemplo, patentes, proteção de dados, etc.) e podem favorecer a concorrência. Como resultado, a disponibilização de medicamentos biossimilares pode aumentar o acesso de um maior número de

---

<sup>22</sup> No módulo VI é apresentado um mapa do processo empresarial em relação à monitorização obrigatória da informação para a identificação de medicamentos biológicos suspeitos. Anexo 1 da Orientação sobre Boas Práticas de Farmacovigilância (BPFv).

Módulo VI – Gestão e notificação de reações adversas a medicamentos.

<sup>23</sup> Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada; Artigo 102.º, 1.º parágrafo, ponto (e).

doentes aos medicamentos biológicos e contribuir para a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde. Assim, a sua disponibilização apresenta um benefício económico potencial para os sistemas de saúde ao permitir abordar a existência de novas opções de tratamento, resultantes dos avanços da ciência médica.

Uma vez aprovada e autorizada a sua comercialização, os medicamentos biossimilares constituem em si um elemento importante para a concorrência de preços existente no mercado da UE. Deve reconhecer-se que a diferença de preços (no momento da publicação deste documento de consenso) entre os medicamentos biossimilares e os seus medicamentos de referência não era assim tão substancial como a verificada no mercado clássico de medicamentos genéricos de pequenas moléculas. Continua em aberto a questão de saber como evoluirá o futuro mercado, no entanto, é de prever que nos próximos anos sejam aprovadas diversas novas classes de medicamentos biossimilares na Europa.

Em quase todos os mercados da UE foram lançados medicamentos biossimilares autorizados pela UE e que agora oferecem novas opções de tratamento aos respetivos médicos e doentes em toda a Europa. Como consequência, a inclusão destes medicamentos biossimilares traduziu-se num aumento da concorrência de mercado. De facto, os dados de mercado a partir de meados de 2011 evidenciam o crescimento do segmento dos medicamentos biossimilares em termos de vendas, ao mesmo tempo que diminuiu o custo de tratamento dos doentes com estes medicamentos. O crescimento das vendas varia entre os diversos mercados da UE e por classes de medicamentos, sendo indicativo de que a dinâmica de mercado é diferente para cada uma das classes.<sup>24</sup> Em termos gerais, os medicamentos biossimilares começam a evidenciar os seus potenciais benefícios, disponibilizando aos médicos e aos doentes outras opções de tratamento e proporcionando aos pagadores um vasto leque de ferramentas que permitem gerir melhor as despesas de saúde.<sup>25</sup>

De acordo com um estudo realizado em meados de 2011 pela empresa IMS<sup>26</sup>, os medicamentos biossimilares eram um segmento relativamente pequeno do mercado total farmacêutico da União Europeia, mas apresentando um enorme crescimento anual. É importante notar que estes dados de mercado nem sempre permitem ter uma visão completa da realidade. Tal acontece porque, além dos medicamentos biossimilares, dos seus medicamentos de referência<sup>27</sup> e dos

---

<sup>24</sup> Os dados são retirados de um estudo encomendado pelo grupo de projeto da Comissão Europeia "Acesso ao Mercado e Utilização de Biossimilares". O estudo foi apresentado pelo grupo de projeto em Copenhaga em 18 de abril de 2012 e intitula-se "Biosimilar Accessible Market: Size and Biosimilar Penetration."

<sup>25</sup> Relatório EMINet 2011.

<sup>26</sup> Hiperligação para o estudo da IMS completo.

<sup>27</sup> Definição do IMS de "medicamento de referência": medicamento original ao qual foi concedido um período de exclusividade de mercado desde a sua primeira autorização, cuja exclusividade expirou e o medicamento passou a ser usado como referência (num pedido de autorização de um biossimilar).

medicamentos designados como “não de referência”<sup>28</sup>, podem existir outras classes de medicamentos onde se incluem os medicamentos biológicos de ação prolongada, protegidos por patente, que tratam a mesma doença que os medicamentos de curta duração. Estes medicamentos de ação prolongada são, também, uma alternativa potencial aos medicamentos biossimilares e aos seus medicamentos de referência para o tratamento de doenças similares. É totalmente expectável que, quando expirarem os direitos de exclusividade destes medicamentos, também eles irão enfrentar a concorrência direta dos medicamentos biossimilares.

É importante notar que, apesar da substituição entre o biossimilar e o seu medicamento de referência não estar a ser praticada ao nível da farmácia, ainda assim, a penetração no mercado dos medicamentos biossimilares foi possível. A decisão em substituir um dado medicamento biológico por outro sai fora do âmbito das competências da EMA/CHMP e é uma responsabilidade das autoridades competentes de cada Estado-Membro da UE.<sup>29</sup> Desde outubro de 2011 que os farmacêuticos na Alemanha podem substituir entre si, no âmbito da substituição aut idem, medicamentos fabricados por biotecnologia que: (a) tenham sido aprovados por referência a um mesmo medicamento de referência e que (b) tenham sido fabricados pelo mesmo fabricante, utilizando o mesmo processo de fabrico. A única diferença entre estes produtos substituíveis é o seu nome comercial.<sup>30</sup> Até à publicação deste documento de consenso, nenhum país autorizou explicitamente a substituição de medicamentos biológicos de diferentes fabricantes, sendo que alguns Estados-Membros da UE implementaram até disposições legais, regulamentares e políticas para impedir esta prática.

A experiência geral até à data sugere, portanto, que as condições mais importantes para penetração no mercado dos medicamentos biossimilares são impulsionadas por fatores comerciais de mercado. As diferenças entre os Estados-Membros em relação aos sistemas nacionais de saúde, respetivas estruturas e processos têm impacto na introdução e penetração destes medicamentos no mercado. Tais diferenças podem incluir todos ou apenas alguns dos pontos que a seguir se apresentam:

- Perceção dos médicos sobre os medicamentos biossimilares
- Aceitação pelos doentes dos medicamentos biossimilares
- Regulamentação local sobre preços e comparticipação
- Termos e políticas de contratação pública

---

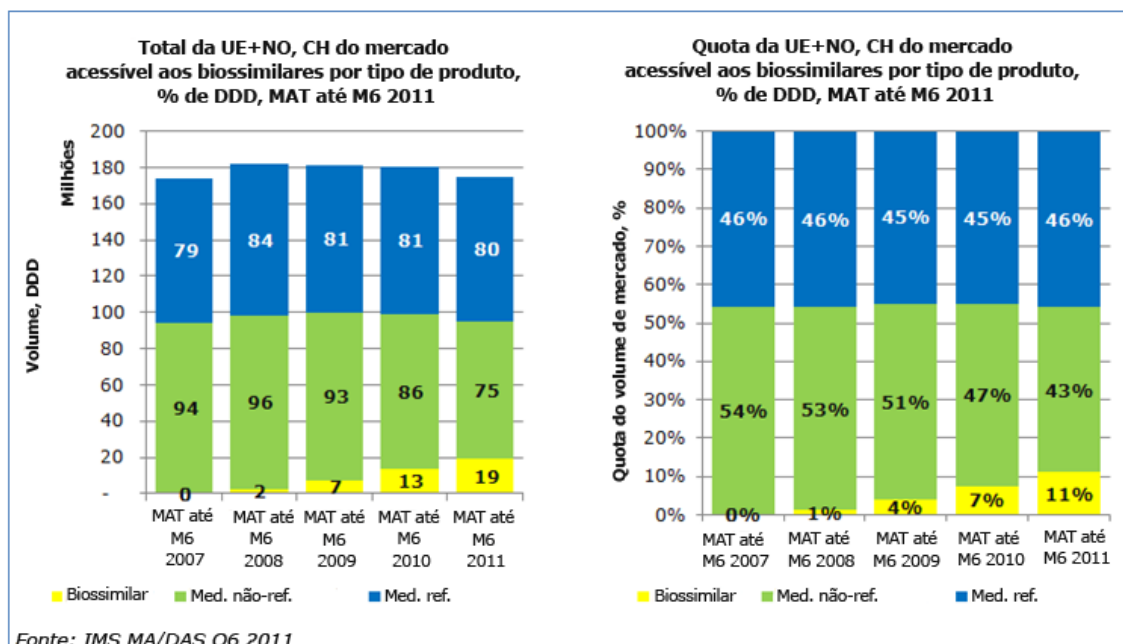
<sup>28</sup> Definição do IMS de “medicamento não de referência”: medicamento original ao qual foi concedido um período de exclusividade de mercado desde a sua primeira autorização, cuja exclusividade expirou e o medicamento nunca foi usado como referência, ou mesmo que o tenha sido, o respectivo medicamento biossimilar nunca foi lançado para o mercado.

<sup>29</sup> Consulte a página 33/33: “[EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications EMA/940451/2011, March 2013](#)”.

<sup>30</sup> Secção 129, subsecção 1 do Quinto Livro do Código Civil Alemão (SGB V) no âmbito do acordo-quadro entre a Associação Nacional de Seguros Públicos de Saúde e Associação Alemã de Farmacêuticos sobre o fornecimento de medicamentos na versão de 1 de fevereiro de 2011, que se baseia na secção 129, subsecção 2 do SGB V.

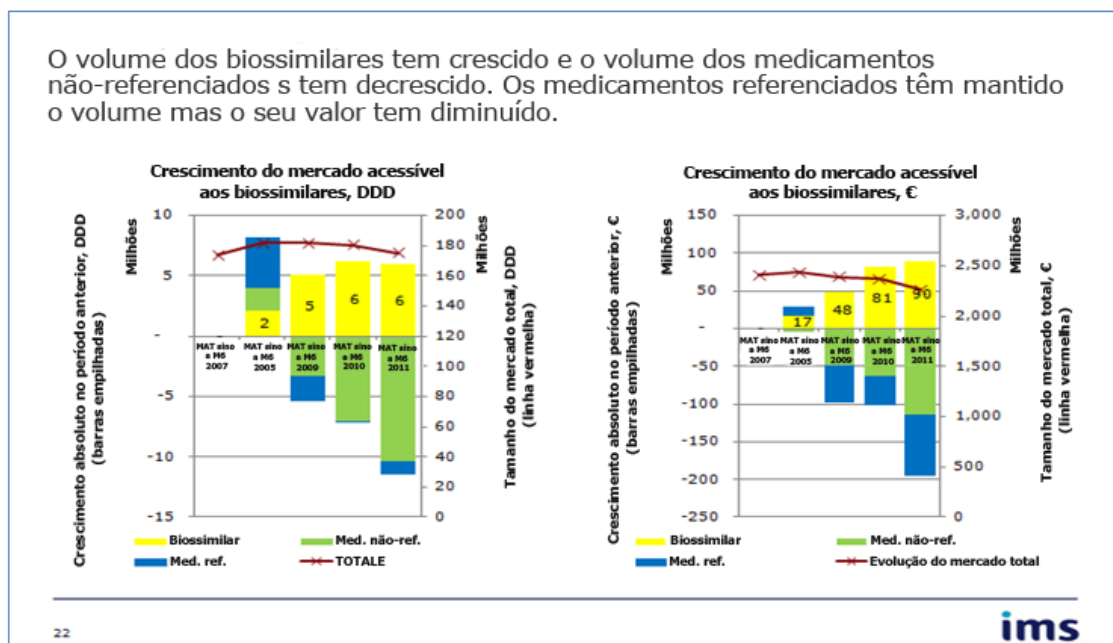
Assim, é essencial que os médicos e os doentes partilhem um conhecimento sólido sobre os medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares, e que expressem a sua confiança na utilização de qualquer tipo de terapêutica. Tal poderá ser alcançado através da manutenção de um quadro regulamentar robusto e de uma gestão de risco eficaz, da transparência em matéria de medicamentos biológicos e da formação contínua sobre os medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares.

**Figura 1: Os biossimilares têm crescimento constante com 11 por cento das vendas totais de medicamentos biológicos da UE.**



- Os dados do relatório da IMS referem-se ao período que vai até ao 2.º trimestre de 2011 e incluem as vendas de todos os países da UE, segundo informação reportada pela IMS, com a inclusão da Noruega e da Suíça.
- Os dados de mercado do relatório apresentam o total das vendas da UE para as 3 classes de medicamentos biossimilares comercializados na UE: hGF (fator de crescimento humano), EPO (eritropoietina de curta duração) e a molécula G-CSF (G-CSF diário). A EPO de longa duração e o G-CSF não estão incluídos na análise de mercado, uma vez que estes medicamentos estão ainda protegidos pelas respetivas patentes e certificados complementares de proteção.
- A DDD, ou dose diária definida, é uma definição da Organização Mundial da Saúde que estipula a dose diária de manutenção média para um determinado medicamento, quando utilizado na sua indicação principal no adulto.
- Os dados de consumo apresentados em DDD apresentam uma estimativa de consumo dos medicamentos, embora não traduza uma ideia exata da sua utilização real.
- Todos os dados se referem ao período de 12 meses, compreendido entre julho de 2010 e junho de 2011 (MAT – total anual móvel – 2.º trimestre de 2012).
- No período de 12 meses, os medicamentos biossimilares representam 19 milhões, de um mercado total estimado de 175 milhões de DDD - cerca de 11 por cento de volume total de doentes.

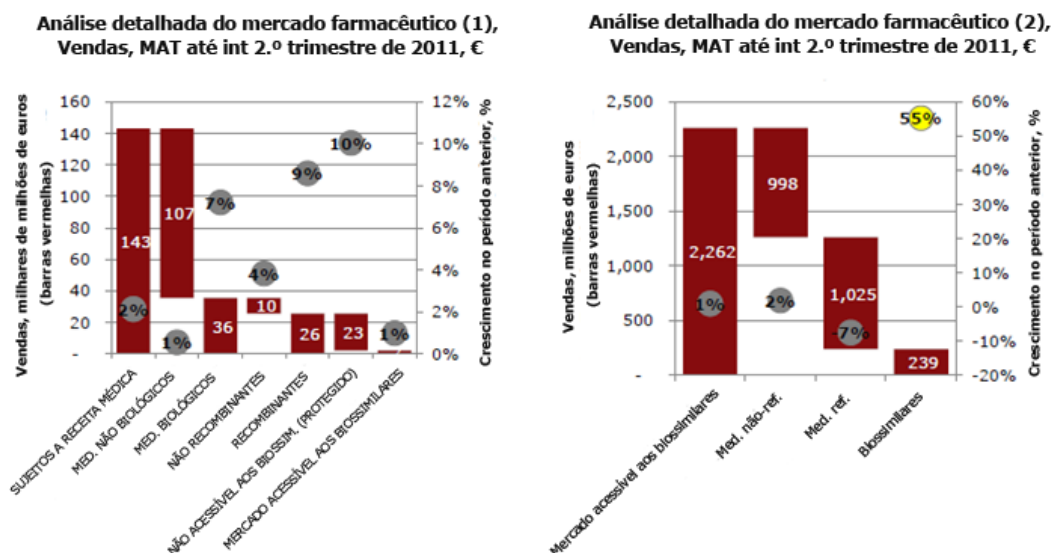
**Figura 2: Os biossimilares reforçaram a concorrência existente no mercado e ajudaram a estabilizar os custos de cuidados de saúde**



- Os dados da IMS mostram que, à medida que o número de medicamentos biossimilares comercializados na Europa aumentou, o volume total do mercado diminuiu.
- O gráfico da esquerda mostra que, desde a sua introdução, os medicamentos biossimilares têm crescido a um ritmo constante. Ao mesmo tempo, tem havido uma crescente redução no consumo por DDD de medicamentos biológicos originais de curta duração, independentemente de estarem ou não sujeitos à concorrência direta dos medicamentos biossimilares.
- O gráfico da direita mostra um declínio gradual no valor de mercado (vendas) à medida que os medicamentos biossimilares ganham quota de mercado aos medicamentos biológicos originais de curta duração, independentemente de estarem ou não sujeitos à concorrência direta dos medicamentos biossimilares.
- Além da introdução de medicamentos biossimilares no mercado, outros fatores podem ter contribuído para o declínio do mercado global, onde se incluem as questões de segurança quanto ao uso de EPO em doentes oncológicos e as tendências atuais na utilização de medicamentos de ação mais prolongada.

**Figura 3: Nesta fase, os biossimilares representam uma pequena parte (mas com rápido crescimento) do mercado farmacêutico da União Europeia**

Os biossimilares constituem um pequeno segmento no mercado farmacêutico total mas têm taxas de crescimento superiores às de outros segmentos do mercado



Fonte: análise da IMS/IMS MIDAS período que termina no final do 2.º trim. de 2011

15

ims

- Estes dados da IMS mostram o total de vendas de medicamentos sujeitos a receita médica na UE no período de 12 meses, até ao final do 2.º trimestre de 2011 (gráfico da esquerda) o total de vendas no mercado acessível a medicamentos biossimilares para o mesmo período de tempo (gráfico da direita).
- Os medicamentos biológicos recombinares são responsáveis por 18% do total das vendas farmacêuticas na UE.
- A maior parte destas vendas corresponde a medicamentos biológicos que ainda não têm concorrência dos medicamentos biossimilares (por exemplo, das terapêuticas com anticorpos monoclonais) e que estão, atualmente, protegidos por patentes e por certificados complementares de proteção.
- As vendas para o período de 12 meses, até ao final do 2.º trimestre de 2012, para o segmento de mercado de medicamentos biológicos recombinares que está acessível aos medicamentos biossimilares, foram de 2,3 mil milhões de EUR - cerca de 8% do total de mercado dos biológicos recombinares.
- O “mercado acessível” é definido pelo mercado dos medicamentos originais que têm servido de referência nos pedidos de AIM de medicamentos biossimilares e dos medicamentos originais que perderam a sua exclusividade de mercado, mas ainda não foram utilizados como referência.

- Para o 1.º semestre de 2011, os medicamentos biossimilares representaram cerca de 10% do “mercado acessível”, com um valor aproximado de vendas de 240 milhões de euros, num total de 2,300 milhões de euros. Este valor representou um aumento de 55% em relação ao período anterior.

## **PERGUNTAS E RESPOSTAS PARA OS DOENTES**

A secção de Perguntas e Respostas refere-se unicamente aos medicamentos derivados de biotecnologia avaliados por procedimento centralizado pela Agência Europeia de Medicamentos e autorizados pela Comissão Europeia.

### ***Introdução: questões identificadas a partir da perspetiva dos doentes***

O conhecimento dos doentes em relação aos medicamentos biossimilares e medicamentos biológicos é muito variado, indo do mais escasso conhecimento até ao conhecimento mais sofisticado. As perguntas que constam deste documento incluem as perguntas mais básicas que podem parecer óbvias a um perito, mas que traduzem as preocupações reais baseadas na informação recebida do Grupo Consultivo sobre Políticas do EPF.<sup>31</sup>

A relação entre os doentes e os profissionais de saúde é fundamental para garantir as melhores decisões de tratamento/cuidados de saúde e os melhores resultados clínicos para cada doente. Os doentes, muitas vezes, não recebem dos profissionais de saúde informação suficiente e compreensível, apesar de muitos profissionais de saúde sobrestimarem a quantidade e a qualidade da informação que fornecem. É fundamental que se discutam em profundidade todas as opções terapêuticas disponíveis e que os profissionais de saúde assegurem que os doentes compreendem as opções, os riscos e os benefícios relativos. As decisões de prescrição devem ser tomadas de comum acordo (*concordância*).<sup>32</sup>

Os doentes tendem a fazer perguntas diretamente relacionadas com a sua própria situação e utilizando as suas próprias palavras, que nem sempre refletem a linguagem e os termos médicos.

O objetivo da Secção de Perguntas e Respostas consiste em responder a perguntas básicas, de uma forma simples e facilmente compreensível. A partir daqui, o leitor será capaz de ler e compreender a parte principal do documento, caso pretenda obter informações mais detalhadas. O documento principal fornece outras fontes de informação, compreensíveis e de boa qualidade, onde se incluem as informações produzidas pela EMA.<sup>33</sup>

---

<sup>31</sup> O Grupo Consultivo sobre Políticas do EPF (PAG, sigla em inglês) é um grupo de 14 representantes de diferentes organizações do EPF (desde dezembro de 2012). As perguntas incluídas neste documento foram validadas pelo PAG. As propostas de resposta foram revistas por um painel de 6 representantes de doentes, com base num convite aberto à manifestação de interesse.

<sup>32</sup> Concordância é um termo que descreve a relação entre o doente e o médico prescritor, assim como o nível de acordo em que se baseia a decisão de prescrição. A concordância significa que a convicção e as preferências tanto do médico como do doente foram tidas em conta, mas o ponto de vista do doente prevalece. (Fontes: Horne, R: R: Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment. Chest, 2006;130;65-72;; Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D, December 2005.)

<sup>33</sup> Parte do texto usado em algumas das perguntas foi "reutilizado" a partir do documento de Perguntas e Respostas sobre medicamentos biossimilares da EMA (medicamentos biológicos similares) (EMA/83780572011) datado de 27 de setembro de 2012. Quando for o caso, o documento da EMA é citado como referência e o texto aparece em itálico.

## **Conceitos básicos:**

### **1. O que é um medicamento biológico?**

"Um medicamento biológico é um medicamento que contém uma ou mais substâncias ativas obtidas a partir de um organismo vivo ou derivadas deste. Algumas delas podem ser substâncias que já se encontrem presentes no organismo humano. Os exemplos incluem proteínas, tais como a insulina, a hormona do crescimento e as eritropoietinas"<sup>34</sup> (uma hormona que regula a produção de glóbulos vermelhos do sangue).

### **2. Como são fabricados os medicamentos biológicos?**

Os medicamentos "clássicos" são, normalmente, fabricados através de um processo conhecido de síntese química, ao passo que a maioria dos medicamentos biológicos é fabricada a partir de organismos vivos, tais como células geneticamente modificadas. Estas células receberam um gene (obtido a partir de bancos de genes ou através da produção artificial de um gene por um fabricante) que lhes permite produzir uma determinada proteína. O fabrico de medicamentos biológicos envolve processos como a fermentação e a purificação. Cada fabricante dispõe das suas próprias linhas celulares e desenvolve os seus próprios processos de fabrico.

### **3. Em que se diferenciam os medicamentos biológicos dos medicamentos "clássicos"?**

Como todos os medicamentos, os medicamentos biológicos interagem com o organismo para produzir um resultado terapêutico, mas os mecanismos pelos quais eles atuam podem ser diferentes de medicamento para medicamento e dependem da doença que está a ser tratada.

As substâncias ativas dos medicamentos biológicos são maiores e mais complexas do que as dos medicamentos não-biológicos. Apenas os organismos vivos são capazes de reproduzir tal complexidade. A sua complexidade e a forma como são produzidas podem resultar num determinado grau de variabilidade nas moléculas da mesma substância ativa, particularmente em diferentes lotes do medicamento.<sup>35</sup> Tal variabilidade é normal para os medicamentos biológicos. Para mais informações detalhadas, consulte a pergunta 4, bem como a secção 2.3 do documento de consenso.

### **4. O que são biossimilares?**

Um medicamento biossimilar é um medicamento biológico que é desenvolvido para ser similar a um medicamento biológico existente ("medicamento de referência"). Os medicamentos biossimilares são diferentes dos medicamentos genéricos. Os genéricos têm estruturas químicas mais simples e são considerados idênticos aos respetivos medicamentos de referência.

---

<sup>34</sup> Consulte a pergunta: "What is a biosimilar medicine?" em EMA/837805/2011-27/9/2012\_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) \_September 2012.

<sup>35</sup> Consulte a pergunta: "What is a biosimilar medicine?" em EMA/837805/2011-27/9/2012\_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) \_September 2012.

"As substâncias ativas de um medicamento biossimilar e a do seu medicamento biológico de referência são essencialmente a mesma substância biológica, embora possam existir diferenças menores devido à sua natureza complexa e aos métodos de produção. Tal como o medicamento biológico de referência, o medicamento biossimilar apresenta um grau de variabilidade natural. Para ser aprovado, é necessário demonstrar que a sua variabilidade e as eventuais diferenças existentes entre esse medicamento e o seu medicamento de referência não afetam a segurança ou eficácia".

"Os medicamentos biossimilares são habitualmente autorizados vários anos após a aprovação do medicamento biológico de referência. Tal deve-se ao facto de o medicamento de referência beneficiar de um período de exclusividade, durante o qual os medicamentos biossimilares não podem ser autorizados".<sup>36</sup>

## **5. O que significa "similar"?**

Duas linhas celulares que sejam desenvolvidas de forma independente, não podem ser consideradas idênticas. Esta é a razão pela qual os medicamentos derivados de biotecnologia não podem ser copiados na íntegra. Reconhecendo este facto, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) estabeleceu o termo "biossimilar".

Um medicamento biossimilar é desenvolvido para ser muito similar ao seu medicamento de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia. "As substâncias ativas de um medicamento biossimilar e a do seu medicamento biológico de referência são essencialmente a mesma substância biológica, embora possa existir diferenças menores devido à natureza complexa e aos métodos de produção".<sup>37</sup>

"É de esperar que um medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência tenham o mesmo perfil de segurança e de eficácia, sendo geralmente usados para tratar as mesmas doenças".<sup>38</sup>

## **6. Os biossimilares são medicamentos genéricos?**

Os medicamentos biossimilares não são medicamentos genéricos. "Um medicamento genérico<sup>39</sup> é um medicamento que é desenvolvido para ser equivalente a outro medicamento de referência de pequena molécula (química)". "Os medicamentos genéricos apresentam estruturas químicas mais simples."<sup>40</sup> (Consulte também a pergunta 5)

---

<sup>36</sup> Consulte a pergunta: "What is a biosimilar medicine?" em EMA/837805/2011-27/9/2012\_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) \_September 2012.

<sup>37</sup> Consulte a pergunta: "What is a biosimilar medicine?" em EMA/837805/2011-27/9/2012\_Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) \_September 2012.

<sup>38</sup> Consulte a página 5/33: "EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications EMA/940451/2011, March 2013".

<sup>39</sup> A definição legal de medicamento genérico pode ser encontrada no artigo 10 (2)(b) da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada. A definição simplificada pode ser encontrada no documento da EMA "Questions and Answers on generic medicines" datado de 17 de março de 2011 – EMA/393905/2006 Rev. 1 e no glossário deste documento de consenso.

<sup>40</sup> Consulte a pergunta: "What is a generic medicine?" em "Questions and Answers on generic medicines" desenvolvido pela Agência Europeia de Medicamentos \_EMA/393905/2006 Rev1\_March 2011.

### **7. O que é um medicamento de referência (também designado como medicamento de marca)?**

O medicamento de referência é um medicamento ao qual foi concedida uma autorização de introdução do mercado por um Estado-Membro ou pela Comissão Europeia. A autorização de introdução no mercado é concedida tendo por base a apresentação de dados pré-clínicos, clínicos e de qualidade, os quais são obtidos a partir de estudos laboratoriais e ensaios clínicos. O pedido de autorização de introdução do mercado de um medicamento biossimilar faz referência aos dados apresentados pelo medicamento de referência.<sup>41</sup>

### **8. Os biossimilares são "medicamentos personalizados"?**

Não. Um "medicamento personalizado" diz respeito a uma abordagem de tratamento direcionada que utiliza técnicas modernas de diagnóstico para adaptar a intervenção clínica às necessidades de cada doente individualmente. Ao classificar os doentes em subgrupos de acordo com a resposta clínica apresentada, tendo por base determinadas características, tais como uma mutação genética, o objetivo é prever a probabilidade destes grupos beneficiarem de um tratamento específico. A medicina personalizada é, por vezes, também chamada de "medicina estratificada", "terapêutica dirigida" ou "cuidados de saúde personalizados".

### **9. Os biossimilares estão relacionados com as "importações paralelas"?**

Não, não especificamente. As importações paralelas, também designadas por distribuição paralela ou comércio paralelo, são uma forma de comércio legal dentro da União Europeia, onde qualquer produto farmacêutico que tenha autorização para ser comercializado num Estado-Membro pode, a partir daqui, ser distribuído para um outro Estado-Membro, no qual o medicamento tenha também autorização de comercialização. A distribuição paralela existe, por exemplo, quando existem diferenças significativas de preços entre os Estados-Membros.

## **Qualidade e segurança**

### **10. O processo de aprovação é diferente do dos medicamentos genéricos? Quem autoriza os medicamentos biossimilares na União Europeia?**

O processo legal e regulamentar para a aprovação de medicamentos biossimilares é diferente do aplicado aos medicamentos genéricos. Desde 1995 que todos os medicamentos derivados de biotecnologia são avaliados por procedimento centralizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). No caso do Comité Científico adotar um parecer positivo, a Comissão Europeia toma uma decisão formal quanto à autorização da sua comercialização. Desde 2003 que existe uma via legal e regulamentar específica para o desenvolvimento e para a aprovação de medicamentos biossimilares. Os princípios gerais de desenvolvimento e de aprovação dos medicamentos pelas autoridades europeias aplicam-se aos medicamentos biossimilares, da mesma forma que se aplicam aos medicamentos biológicos de referência.

---

<sup>41</sup> Consulte a página 8/33: "[EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications EMA/940451/2011, March 2013](#)".

### **11. Existe alguma diferença na segurança entre o biossimilar e o medicamento de referência?**

Não, é de esperar que um medicamento biossimilar aprovado e o seu medicamento de referência tenham o mesmo perfil de segurança e eficácia.

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 (efeito terapêutico) em relação ao seu medicamento de referência e que não existem diferenças clínicas significativas em relação a este último.

No momento da publicação deste documento de consenso, e com base nas informações publicadas no sítio da internet da EMA, não foi identificada qualquer questão de segurança específica para os medicamentos biossimilares aprovados e comercializados.

### **12. A troca um medicamento de referência por um medicamento biossimilar (e vice-versa) é segura?**

Estão disponíveis relativamente poucos dados publicados sobre o número de doentes que tenham efetuado a mudança de um medicamento biológico para outro na prática clínica. “Os doentes devem falar com o seu médico e farmacêutico relativamente a questões relacionadas com a troca de um medicamento biológico por outro”.<sup>42</sup>

### **13. Os medicamentos biossimilares são mais suscetíveis de causar reações adversas do que os medicamentos de referência?**

Não, uma vez aprovado, é expectável que um medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência apresentem o mesmo perfil de segurança e de eficácia, o que implica um mesmo nível de reações adversas.

Os medicamentos biológicos, em geral, têm um potencial para serem reconhecidos pelo organismo como um “corpo estranho” e podem causar reações imunológicas indesejáveis. Tal fenómeno é designado por imunogenicidade e é devido à sua composição e elevado tamanho molecular comparativamente aos medicamentos derivados de síntese química.<sup>43</sup> No entanto, não existe evidência ou justificação científica que indique que os medicamentos biossimilares são mais suscetíveis de causar reações imunológicas do que os seus medicamentos de referência (consulte também as perguntas 10 e 11).

---

<sup>42</sup> Consulte a pergunta: “Can a biosimilar medicine and its reference medicine be used interchangeably?” em EMA/837805/2011 Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) September 2012

<sup>43</sup> As vacinas exploram especificamente o seu potencial imunogénico, provocando uma resposta imunológica que reconhece e combate a substância “invasora”. No entanto, para alguns medicamentos à base de proteínas, a resposta imunológica ao estímulo é considerada indesejável. A maioria das respostas imunológicas ocorridas é ligeira e não tem efeitos negativos para o doente; em casos raros, as reações imunológicas indesejáveis podem ser graves. Por essa razão é tão importante que exista uma monitorização do impacto do medicamento no doente, tanto pelo próprio doente como do seu profissional de saúde.

#### **14. O que devo fazer se suspeitar que tenho uma reação adversa a um medicamento?**

É importante que os doentes notifiquem qualquer suspeita de reação adversa; esta é uma forma de ajudar na avaliação contínua da qualidade e da segurança dos medicamentos. As reações adversas aos medicamentos (ou “efeitos secundários”) podem, por vezes, aparecer muito tempo depois de uma pessoa ter iniciado a toma de um medicamento ou mesmo após a sua interrupção.

Em primeiro lugar, se suspeitar de uma reação adversa a qualquer medicamento, ou se tem dúvidas sobre se o medicamento está a ter qualquer efeito, deve sempre falar com um profissional de saúde, como seja o seu médico ou um farmacêutico.

Para notificar as suspeitas de reações adversas, o profissional de saúde deverá identificar corretamente o medicamento e registar o nome comercial (“marca”) do medicamento prescrito na sua ficha clínica. Pela mesma razão, e como doente, deve assegurar-se de que recebeu as informações sobre a marca, a denominação comum internacional (DCI)<sup>44</sup>, o nome do fabricante e o número de lote do medicamento prescrito.

De acordo com a nova legislação de farmacovigilância da UE, os próprios doentes também podem notificar as suspeitas de efeitos secundários, diretamente às autoridades nacionais.<sup>45</sup> Esta possibilidade não se destina a substituir o contacto com um profissional de saúde, mas apresenta uma grande mais-valia na recolha de dados sobre reações adversas. Para obter informações sobre os dados de segurança de medicamentos recolhidos pela Agência Europeia de Medicamentos, visite [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu). (Este sítio da internet não se destina a notificar reações adversas).

#### **15. Existe alguma diferença na qualidade e na eficácia entre os medicamentos biossimilares e os seus medicamentos de referência?**

Não, é expectável que um medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência tenham o mesmo perfil de segurança e de eficácia.<sup>46</sup> Os medicamentos biossimilares são fabricados seguindo as mesmas normas que os outros medicamentos biológicos. Antes da tomada de decisão da Comissão Europeia sobre a autorização de comercialização de um dado medicamento biossimilar na União Europeia, a Agência Europeia de Medicamentos, através do seu Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), avalia se o novo medicamento biossimilar tem um perfil de eficácia (efeito terapêutico), de qualidade e de segurança comparáveis ao seu medicamento de referência.

---

<sup>44</sup> A Denominação Comum Internacional identifica as substâncias ativas ou os princípios ativos farmacêuticos. Cada DCI tem um nome único que é reconhecido mundialmente e é propriedade pública. A denominação comum é também conhecida por nome genérico. (Fonte: Orientação da OMS sobre DCI, [www.who.int](http://www.who.int)).

<sup>45</sup> Pode encontrar mais informação no [documento de orientação do EPF para as associações de doentes sobre a nova legislação da UE](#).

<sup>46</sup> Consulte a página 5/33: “[EMA Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications EMA/940451/2011, March 2013](#)”.

De entre os estudos que devem ser realizados para um novo medicamento bioequivalente, incluem-se os estudos comparativos sobre vários aspetos do medicamento bioequivalente e do seu medicamento de referência, tais como quanto à estrutura e à atividade das respetivas moléculas. São realizados estudos específicos para demonstrar a comparabilidade entre os medicamentos. Existem orientações científicas que ajudam a determinar a extensão dos dados clínicos que é necessário submeter, sendo a decisão tomada caso a caso. No sítio da internet da EMA estão disponíveis informações detalhadas sobre todos os medicamentos bioequivalentes aprovados na UE.

**16. Existem evidências de que o medicamento bioequivalente é, pelo menos, tão eficaz quanto o medicamento de marca para tratar as mesmas doenças? Ou tal é simplesmente assumido dada a sua elevada semelhança?**

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 bioequivalente possa ser usado em outras doenças. A decisão de utilizar os dados de eficácia e de segurança obtidos para uma dada doença, para a qual o medicamento bioequivalente foi clinicamente testado, para avaliar outras doenças para as quais o medicamento de referência está aprovado, é denominada de "extrapolação". A decisão de serem realizados novos estudos clínicos comparativos é tomada caso a caso, pelo Comité Científico (CHMP) da EMA. O comité toma sempre as suas decisões tendo por base uma revisão exaustiva da evidência científica disponível.

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 bioequivalente 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 bioequivalente autorizado deve ser utilizado na mesma dose para tratar as mesmas doenças que o respetivo medicamento de referência.

**17. Como é monitorizada a segurança do medicamento bioequivalente após autorização?**

Como ocorre para todos os medicamentos, é importante monitorizar a resposta dos doentes e notificar qualquer suspeita de reação adversa (efeito negativo indesejável) para garantir a segurança e a eficácia do tratamento.

Os medicamentos bioequivalentes, tal como todos os medicamentos biológicos, devem ser continuamente monitorizados na fase pós - autorização quanto aos acontecimentos adversos. A monitorização das reações adversas faz parte da "farmacovigilância" (sistema implementado para monitorizar a segurança e a relação benefício-risco dos medicamentos autorizados). Todos os fabricantes são obrigados a criar um sistema para monitorizar os efeitos secundários em relação aos seus medicamentos.

Os doentes têm, muitas vezes, reações individuais aos medicamentos, quer sejam medicamentos químicos ou biológicos. Eles próprios estão frequentemente em

melhor posição para avaliar os efeitos de um medicamento no seu corpo e na sua vida. Os doentes devem estar completamente envolvidos na decisão de tomar um dado medicamento biológico, após uma prévia discussão com o seu médico prescritor acerca das opções de tratamento disponíveis. Os doentes devem entender o medicamento e as potenciais reações que podem surgir, tanto positivas como negativas, e estarem conscientes da importância de o utilizar corretamente e de o monitorizar cuidadosamente quanto às suas respostas. Além disso, os doentes precisam de sentir confiança quando discutem qualquer suspeita de efeitos secundários com o seu profissional de saúde.

A fim de notificar suspeitas de reações e identificar o medicamento corretamente, os doentes que estejam a tomar um medicamento biológico, incluindo os medicamentos biossimilares, devem sempre ter informação sobre o nome comercial ("marca") do medicamento, a denominação comum internacional (DCI), que é o nome da substância ativa, o nome do fabricante e o número de lote do medicamento prescrito. O doente pode encontrar estas informações no folheto informativo ou obtê-las junto do seu farmacêutico ou médico prescritor.

A nova legislação sobre farmacovigilância da UE torna obrigatória, para todos os Estados-Membros, a possibilidade de notificação direta por parte dos doentes de reações adversas à sua autoridade nacional. Idealmente, os doentes devem sentir-se confortáveis para discutir qualquer suspeita de reação adversa com o seu profissional de saúde, mas tal não acontece em alguns casos.

A nova legislação sobre farmacovigilância da UE introduziu, também, uma nova abordagem que consiste em publicar uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional por um determinado período de tempo. A Agência Europeia de Medicamentos e os Estados-Membros irão trabalhar conjuntamente esta lista pública, tendo sido dados passos adicionais no decurso de 2012. Um símbolo com a forma de um triângulo de cor preta invertido irá identificar os medicamentos que ficam sujeitos a monitorização adicional. Uma frase explicativa será adicionada ao folheto informativo, incentivando os doentes a notificar qualquer suspeita de efeitos secundários.

Para obter informações sobre os dados de segurança de medicamentos recolhidos pela Agência Europeia de Medicamentos, visite [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu). (Este sítio da internet não se destina a notificar reações adversas).

### ***18. Os biossimilares são mais suscetíveis de ser contrafeitos/falsificados do que qualquer outro medicamento?***

Não. Não há qualquer evidência de que os medicamentos biossimilares apresentem maior probabilidade de serem contrafeitos/falsificados do que qualquer outro medicamento.

### ***Utilização de biossimilares***

#### ***19. Porque é que os biossimilares foram autorizados?***

Os medicamentos biológicos oferecem opções de tratamento para doenças incapacitantes e potencialmente fatais, como o cancro, para doenças infecciosas, como a hepatite, para doenças autoimunes, doenças neurodegenerativas e doenças raras. No entanto, o tratamento com um medicamento biológico pode ser mais dispendioso quando comparado com o de um medicamento químico "clássico".

Os medicamentos biossimilares são introduzidos no mercado quando os direitos de exclusividade (por exemplo, patentes, proteção de dados, etc.) do medicamento de referência tenha expirado. Estes medicamentos podem oferecer uma alternativa menos dispendiosa em relação aos medicamentos biológicos atualmente disponíveis no mercado e fomentar a concorrência. Como resultado, a disponibilização de biossimilares pode melhorar o acesso de um maior número de doentes aos medicamentos biológicos e contribuir para a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde. Assim, a sua disponibilização apresenta um benefício económico potencial para os sistemas de saúde, ao favorecer o acesso dos doentes a novas opções de tratamento resultantes dos avanços na ciência médica.

**20. Terei possibilidade de decidir entre a prescrição do medicamento de referência ou do medicamento biossimilar?**

É importante que mantenha um diálogo aberto com o seu médico sobre todas as opções terapêuticas disponíveis, a sua segurança, os benefícios e os riscos, e as diferenças existentes entre os medicamentos, antes de tomar qualquer decisão sobre o respetivo tratamento. As políticas em matéria de utilização de medicamentos biológicos, incluindo a substituição, são da responsabilidade das autoridades de cada Estado-Membro. Se tiver dúvidas sobre um dado medicamento que lhe foi prescrito, deve falar com o seu médico.

**21. Se o medicamento de referência for retirado do mercado, o biossimilar também o será?**

Tal dependerá do motivo da retirada do medicamento de referência do mercado. Cada medicamento aprovado no mercado da UE tem a sua própria autorização de introdução no mercado e cada medicamento é avaliado de forma independente. Se o medicamento de referência for retirado por razões de segurança, então esse facto será tido em conta na avaliação do respetivo medicamento biossimilar. Se existirem sérias dúvidas quanto à segurança da substância ativa do medicamento de referência, o novo Comité Consultivo para a Determinação dos Riscos em matéria de Farmacovigilância (PRAC) da EMA irá avaliar se outros medicamentos com a mesma substância ativa são, também, afetados. As autoridades reguladoras investigam e agem conforme apropriado.

**22. Posso tomar um medicamento biossimilar exatamente da mesma forma (depois das refeições, etc.) que o medicamento de referência? Existe alguma coisa que eu deva saber sobre como conservar um medicamento biossimilar?**

Todos os medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares, podem ser menos estáveis do que os medicamentos químicos, exigindo um maior nível de preocupação no seu fabrico, transporte e armazenamento. No momento de receitar um novo medicamento, o seu médico irá informá-lo sobre quaisquer questões específicas que deve ter em conta para um determinado medicamento, e que podem ser importantes para garantir a sua eficácia e a sua correta utilização.

A maioria dos medicamentos biológicos é injetável ou administrada por perfusão pelo que, exceto os medicamentos que devem ser tomados às refeições, como as insulinas prandiais, a ingestão de alimentos não afeta a segurança ou a eficácia do

medicamento. Em geral, um medicamento biossimilar tem de ser administrado exatamente da mesma forma que o medicamento de referência.

### ***23. Onde posso encontrar mais informações?***

- Informação da Agência Europeia dos Medicamentos, sobre os medicamentos biossimilares
- Informação da Agência Europeia dos Medicamentos, sobre a monitorização de segurança dos medicamentos
- Norma orientadora para as associações de doentes sobre a legislação de farmacovigilância na UE

## **PERGUNTAS E RESPOSTAS PARA OS MÉDICOS**

### ***1. Qual é a sua responsabilidade enquanto médico relativamente à prescrição de medicamentos biossimilares?***

Tal como acontece com a prescrição de medicamentos em geral, é da responsabilidade do médico assistente ter em consideração a idade e o sexo do doente, o estadió da doença, as comorbilidades e eventuais medicações concomitantes, bem como a história clínica do doente no momento de prescrever um medicamento. Além disso, como médico, deve saber que um medicamento biossimilar é um medicamento similar a um medicamento biológico já autorizado, designado por “medicamento de referência”. É expectável que um medicamento biossimilar aprovado e o seu medicamento de referência tenham o mesmo perfil de segurança e de eficácia, sendo que o medicamento biossimilar pode não estar autorizado para todas as indicações terapêuticas aprovadas para o respetivo medicamento de referência. Como para qualquer outro medicamento, os médicos devem eleger cuidadosamente o medicamento que pretendem prescrever.

### ***2. Quais foram os avanços científicos realizados para demonstrar a similaridade quanto à segurança e eficácia de um medicamento biossimilar em relação ao medicamento de referência antes de ser concedida a autorização de introdução no mercado?***

O objetivo de um programa de desenvolvimento de um biossimilar consiste em estabelecer a “biossimilaridade”. Tal é feito através de um “exercício de comparabilidade” por etapas, como parte de um programa de desenvolvimento específico, o qual tem em consideração a segurança e a eficácia definidas para o medicamento de referência. Este exercício realiza-se em várias etapas: primeira etapa - comparabilidade da qualidade (comparabilidade físico-química e biológica), segunda etapa - comparabilidade não-clínica (estudos não-clínicos comparativos) e terceira etapa - comparabilidade clínica (estudos clínicos comparativos). Cada pedido para um medicamento biossimilar é avaliado individualmente. Como consequência, o exercício de comparabilidade baseia-se numa robusta comparação integral entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência, em termos de qualidade, segurança e eficácia.

### ***3. Os medicamentos biossimilares, como qualquer outro medicamento biológico, são muito sensíveis a mudanças durante o processo de fabrico, transporte e armazenamento. Como pode um médico ter a certeza de que pequenas mudanças não tiveram um impacto sobre a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento biossimilar?***

Os processos de fabrico dos medicamentos biológicos são muito sensíveis e é fundamental que estes sejam adequadamente controlados para se obterem resultados consistentes e ser possível garantir a segurança e a eficácia do medicamento final.

A lei obriga a que os fabricantes e os importadores de medicamentos autorizados na União Europeia, incluindo os medicamentos biossimilares, disponham de uma Autorização de Fabrico e de Importação de Medicamentos (MIA, *sigla em inglês*)/ Certificado de BPF válido, emitidos por uma autoridade competente nacional da UE. A autorização (MIA)/Certificado de BPF só serão concedidos se o local de

fabrico/importação estiver em conformidade com as orientações da UE em matéria de Boas Práticas de Fabrico (BPF), as quais também incluem disposições específicas para os medicamentos biológicos (Anexo 2 do Volume 4 do EudraLex).

Para verificar a conformidade com as BPF, os fabricantes e os importadores da UE são sujeitos a inspeções regulares de BPF pelas autoridades reguladoras competentes. As autoridades competentes nacionais da UE também inspecionam os fabricantes localizados fora da UE que exportam para o espaço comunitário. Para os medicamentos biológicos que são avaliados e autorizados por procedimento centralizado, para comercialização em toda a União Europeia, a EMA coordena as inspeções de BPF relacionadas com a avaliação científica dos medicamentos, as quais são conduzidas pelas autoridades competentes nacionais da UE.

Os importadores, os fabricantes e os distribuidores grossistas são obrigados a cumprir com as normas de Boas Práticas de Distribuição (BPD). De acordo com as orientações das BPD, devem ser asseguradas condições específicas de armazenamento e de transporte (por exemplo, refrigeração). Os distribuidores grossistas são obrigados a possuir uma autorização válida para distribuição por grosso (ADG), emitida por uma autoridade competente nacional da UE. A distribuição grossista realizada pelos fabricantes, pelos importadores e pelos distribuidores fica igualmente sujeita à fiscalização pelas autoridades competentes nacionais na UE.

#### **4. Onde posso encontrar informações atualizadas<sup>47</sup> sobre os estudos de farmacocinética, segurança, imunogenicidade e interpermutabilidade dos medicamentos biológicos e dos medicamentos biossimilares?**

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publica no seu sítio da internet informação para cada medicamento autorizado por procedimento centralizado em: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Após aprovação, um conjunto de documentos que integram o chamado Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR, sigla em inglês) é publicado na página da internet, contendo informação científica e técnica sobre o desenvolvimento de cada medicamento. O EPAR contém, também, informações sobre a farmacocinética, a eficácia e a segurança, bem como sobre a imunogenicidade do medicamento. Uma vez que as decisões sobre a interpermutabilidade e a substituição em relação a estes medicamentos não é da competência da EMA/CHMP e os estudos de interpermutabilidade não fazem parte dos requisitos de aprovação, estas informações podem não constar do EPAR.

Se conhecer o nome do medicamento biossimilar, pode encontrar o EPAR atualizado na página inicial da EMA acedendo ao campo **"Find Medicine"** (Encontrar medicamento) e, em seguida, **"Human Medicines"** (Medicamentos para uso humano). Em alternativa, as páginas do EPAR relativas a todos os medicamentos biossimilares autorizados por procedimento centralizado podem ser encontradas na página inicial, acedendo a **"Special Topics"** (Tópicos especiais) e, em seguida, **"Biosimilar medicines"** (Medicamentos biossimilares).

---

<sup>47</sup> Note p.f que o documento de "discussão científica" da autorização inicial de introdução no mercado reflete os dados disponíveis no momento da aprovação e tal informação não é posteriormente atualizada na fase pós-autorização.

## **5. Os requisitos de farmacovigilância são diferentes para os medicamentos biológicos e para os não-biológicos?**

Em geral, sim. Tal acontece porque os medicamentos biológicos apresentam um maior risco de serem reconhecidos pelo organismo como um “corpo estranho” e, portanto, têm um potencial intrínseco para induzir reações imunológicas indesejáveis, devido à sua composição e ao seu elevado tamanho molecular. Os medicamentos químicos, por outro lado, são demasiadamente pequenos para serem reconhecidos pelo sistema imunológico.

O potencial para induzir uma reação imunológica no organismo (imunogenicidade) é um elemento de segurança importante, o qual é avaliado durante as fases de desenvolvimento exploratório e confirmatório de um medicamento biológico inovador e complementado no âmbito dos ensaios clínicos, pela realização de testes exaustivos e da caracterização das respostas imunológicas antifármaco a curto e longo prazo. Os resultados destes estudos terão impacto no desenho dos estudos de seguimento pós-autorização e dos planos de gestão de risco, de modo a assegurar que eventuais problemas de segurança raros, relacionados com a imunidade, possam ser detetados através da recolha de informação de segurança durante um período mais longo e para um maior número de doentes. A fim de monitorizar a imunogenicidade e a segurança a longo prazo, é requerido aos titulares de autorização de introdução no mercado que obtenham dados de segurança pós-autorização para todos os medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares. Tal faz parte do plano de gestão do risco (PGR) acordado aquando da aprovação do medicamento.

A informação relativa aos planos de gestão de risco de todos os medicamentos aprovados por procedimento centralizado da UE (incluindo todos os medicamentos derivados de biotecnologia e os novos medicamentos sintéticos) será disponibilizada em conformidade com o Regulamento n.º 1049/2001 da UE relativo ao acesso público a documentos. Ao abrigo do mesmo disposto, a Agência publicará as obrigações pós-autorização impostas aos titulares, por exemplo, estudos de registo, continuação dos ensaios prévios à aprovação e estudos de segurança pós-comercialização.

A identificação clara do medicamento é de particular importância para a notificação de reações adversas de todos os medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares. Portanto, a legislação da UE obriga a que, para cada notificação de reação adversa a um dado medicamento biológico, seja incluído na notificação de casos de reações adversas medicamentosas (RAM), o nome do medicamento (nome comercial), conforme aprovado pelas autoridades regulamentares, e o número de lote.<sup>48</sup>

De acordo com a nova legislação sobre farmacovigilância, qualquer medicamento biológico autorizado após 1 de janeiro de 2011 será incluído na lista de monitorização adicional. Para todos os medicamentos desta lista, os titulares de autorização de introdução no mercado incluirão no RCM um triângulo invertido de cor preta e a seguinte declaração: “*Este medicamento está sujeito a monitorização adicional*” juntamente com uma frase explicativa normalizada, bem como um texto

---

<sup>48</sup> Consulte o conteúdo do relatório de segurança de casos individuais: Artigo 28.º do Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão de 19 de junho de 2012.

padrão solicitando aos profissionais de saúde para notificarem qualquer suspeita de reação adversa.

**6. Desde a primeira autorização inicial concedida a um medicamento bioequivalente na União Europeia (2006), terão sido notificados efeitos adversos associados à troca entre o medicamento de referência e os medicamentos bioequivalentes?**

Existem relativamente poucos dados disponíveis sobre o número de doentes a quem tenha sido substituída a terapêutica com medicamentos biológicos na prática clínica. Existem várias publicações que descrevem a existência de substituições, não sendo claro com que frequência estes ocorreram. Além disso, os estudos relatados na literatura foram, na generalidade, demasiado curtos para demonstrar os possíveis efeitos secundários a longo prazo associados à troca.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) adota um parecer científico, que serve de base à tomada de decisão por parte da Comissão Europeia sobre a necessidade de atualização das informações relativas ao medicamento (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo), quando tal seja considerado necessário no âmbito da revisão de um acontecimento adverso decorrente do uso de um dado medicamento. As atualizações da informação de segurança do medicamento podem incluir alterações da informação de prescrição, aditamentos à lista de efeitos secundários observados e aditamentos às advertências e precauções de utilização. As versões atualizadas da informação do medicamento estão disponíveis no sítio da internet da EMA, bem como todo o histórico das alterações ocorridas desde a sua primeira autorização. Uma revisão às fontes de informação regulamentar relativa aos medicamentos bioequivalentes autorizados até à data evidência que não existiram atualizações à informação de segurança relacionada com estes medicamentos, que pudessem ter resultado da notificação de efeitos adversos após troca ou substituição do medicamento.

Tal como acontece com os restantes medicamentos, os acontecimentos adversos dos medicamentos bioequivalentes são notificados através de mecanismos de farmacovigilância aprovados para o efeito. As suspeitas de acontecimentos adversos podem ser consultadas no portal EudraVigilance<sup>49</sup> no sítio da internet da EMA, em todas as línguas oficiais da União Europeia (UE). Além disso, existe uma página dedicada à segurança do doente, em inglês "Patient Safety", que lista as alterações maiores aos termos das autorizações dos medicamentos, as quais foram recomendadas pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) para melhorar a segurança dos doentes. De outubro de 2009 a julho de 2012 foram, também, produzidos relatórios mensais pelo Grupo de Projecto de Farmacovigilância do CHMP (PhVWP, *sigla em inglês*).<sup>50</sup> O Índice cumulativo dos relatórios mensais do PhVWP apresenta uma perspetiva global de todas as questões

---

<sup>49</sup> EudraVigilance é uma base de dados da UE que contém informação sobre reações adversas relacionadas com todos os medicamentos autorizados na UE. A Agência Europeia de Medicamentos lançou um sítio da internet com informação sobre notificações de suspeitas de efeitos secundários relativamente aos medicamentos autorizados no Espaço Económico Europeu (EEE), estando disponível em todas as línguas oficiais da União Europeia (UE) (<http://www.adrreports.eu/>)

<sup>50</sup> Após a implementação da nova legislação sobre Farmacovigilância, o Grupo de projecto de Farmacovigilância (PhVWP) foi substituído pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC, sigla em inglês) que agora é responsável pela avaliação e monitorização das questões relativas à segurança dos medicamentos de uso humano.

de segurança. Até à publicação deste documento de consenso, nenhuma questão específica de segurança foi identificada para os medicamentos biossimilares atualmente aprovados e comercializados.

Em 2009, o Hospital Universitário de Skåne (Malmö, Suécia) efetuou um trabalho sobre a troca de medicamentos originais de referência por medicamentos biossimilares. Foram selecionados no âmbito do estudo noventa e oito doentes em idade pediátrica que se encontravam em tratamento com a hormona de crescimento humana, de entre uma população de 130 doentes. Quinze crianças tiveram um acontecimento adverso no decorrer da troca (o mais comum, dor no local da injeção), embora nenhum foi considerado “grave” pelos profissionais do hospital. Quatro crianças regressaram novamente ao medicamento original de referência.

#### **7. *Existem estudos que evidenciem eventuais diferenças no tempo de sobrevivência, eficácia e efeitos secundários do tratamento a longo prazo?***

Não, mas os fabricantes recolhem por rotina dados a longo prazo de ensaios clínicos pós-autorização, de estudos de registo e de seguimento a longo prazo dos doentes que participaram nos ensaios clínicos prévios à aprovação do medicamento. A autorização de qualquer medicamento biossimilar está condicionada à execução de um plano de gestão do risco (PGR) pré-definido, que compreende algumas ou todas as medidas acima mencionadas. Tal é necessário para estabelecer que o perfil de segurança de um medicamento biossimilar se mantém comparável ao do seu medicamento de referência, numa população de doentes muito maior à que foi avaliada no âmbito das investigações clínicas prévias à aprovação, para as quais o número de doentes é relativamente reduzido. Este maior número de doentes, bem como as exposições mais prolongadas ao tratamento, permitem ter uma maior sensibilidade estatística, necessária para capturar acontecimentos de baixa frequência e permitir a deteção fidedigna de sinais de segurança. É obrigação de cada fabricante notificar à EMA os resultados da aplicação do PGR e propor alterações à informação do medicamento, se necessário. Até à publicação deste documento de consenso, uma revisão às fontes de informação regulamentar não evidenciou a existência de qualquer alteração imposta pela EMA.

#### **8. *Que disposições devem ser seguidas pelos médicos em relação à rastreabilidade?***

Como requerido pela legislação da UE, cada medicamento será designado por um nome de fantasia (designação comercial), ou pelo nome da substância ativa acompanhada do nome da empresa/marca comercial. O nome aprovado, juntamente com o número de lote, é importante para uma correta identificação dos medicamentos no âmbito da notificação de reações adversas e da monitorização da sua utilização em condições de segurança.

Por exemplo, para garantir a identificação e a rastreabilidade de todos os medicamentos de eritropoietina, a EMA adotou medidas específicas nesta área, como resultado do aparecimento de vários casos de aplasia eritroide pura (AEP) que se iniciaram na década de noventa, anterior à aprovação de qualquer medicamento biossimilar. Em dezembro de 2009, o Grupo de projecto de Farmacovigilância (PhVWP) da EMA “considerou importante que sejam mantidos

*rigorosos históricos de medicação para os doentes tratados com epoetinas, ou seja, registando o nome comercial ou o nome científico, acompanhado do nome do fabricante no processo clínico do doente". A identificação e a rastreabilidade dos medicamentos de epoetina utilizados no tratamento de doentes ajudará a avaliar se os casos de AEP, bem como outros casos notificados de reações adversas, podem estar relacionados com algumas das especificações de qualidade de um dado medicamento de epoetina. Na sequência das recomendações do Grupo PhVWP, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de todos os medicamentos de eritropoietina (original e biossimilar) será atualizado de modo a incluir a seguinte advertência especial: "De forma a melhorar a rastreabilidade dos agentes estimulantes da eritropoiese (AEE), o nome comercial do AEE administrado deve ser claramente registado (ou especificado) no processo clínico do doente".*

Outro exemplo é a de uma declaração semelhante à que foi introduzida no RCM de um medicamento original de um anticorpo monoclonal (contendo a substância ativa rituximab) no momento da publicação deste documento informativo de consenso.

#### **9. O custo de um medicamento biossimilar é sempre inferior ao do medicamento de referência?**

Embora, em geral, os medicamentos biossimilares sejam introduzidos no mercado a um preço inferior ao do seu medicamento de referência original, o preço é determinado pelo próprio mercado, pelas autoridades competentes nacionais e pela concorrência entre os fabricantes do medicamento original e do medicamento biossimilar.

#### **10. Desde a autorização do primeiro medicamento biossimilar na União Europeia, existem registos de notificações de efeitos adversos associados a alterações no processo de fabrico, de transporte e de armazenamento?**

Uma revisão às fontes de informação regulamentar relativa aos medicamentos biossimilares autorizados até à data evidencia que não existiram atualizações à informação de segurança relacionada com estes medicamentos, que pudessem ter resultado da notificação de efeitos adversos após alterações no processo de fabrico, no transporte e no armazenamento.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) atualiza as informações do medicamento (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo), quando considera necessário, na sequência da revisão das notificações de acontecimentos adversos decorrentes do uso de um dado medicamento. As atualizações da informação do medicamento relacionadas com a segurança podem incluir alterações na informação de prescrição, aditamentos à lista de efeitos secundários observados e aditamentos às advertências e precauções de utilização. As versões atualizadas da informação do medicamento estão disponíveis no sítio da internet da EMA, bem como todo o histórico das alterações ocorridas desde a sua primeira autorização.

**11. Onde posso encontrar informação sobre quais as indicações aprovadas para um medicamento biossimilar que foram alvo de ensaios clínicos e quais foram extrapoladas?**

Se os médicos prescritores pretenderem identificar quais as indicações que foram extrapoladas e quais foram submetidas a ensaios clínicos comparativos com o medicamento de referência, esta informação é publicada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), no seu sítio da internet: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

As informações relevantes podem ser encontradas nas páginas do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) de cada medicamento autorizado. Se conhecer o nome do medicamento biossimilar pode encontrar esta informação na página inicial da EMA, acedendo ao campo **"Find Medicine"** (Encontrar medicamento) e, em seguida, **"Human Medicines"** (Medicamentos para uso humano). Em alternativa, as páginas do EPAR relativas a todos os medicamentos biossimilares autorizados por procedimento centralizado podem ser encontradas na página inicial, acedendo a **"Special Topics"** (Tópicos especiais) e, em seguida, **"Biosimilar medicines"** (Medicamentos biossimilares).

Todas as indicações de um medicamento, quer sejam extrapoladas ou não, são sempre aprovadas com base em evidência científica. Se subsistirem dúvidas em relação às indicações aprovadas de um dado medicamento biossimilar, lembrem-se os prescritores de que o principal objetivo do desenvolvimento de um biossimilar não é demonstrar a segurança e a eficácia de uma substância ativa biológica conhecida; tal já foi feito anteriormente para o medicamento de referência. O principal objetivo de um programa de desenvolvimento de um biossimilar é demonstrar a "biossimilaridade" (consulte a pergunta 2 e o texto principal).

**12. Onde posso encontrar informações sobre os ensaios clínicos que têm sido realizados com o medicamento biossimilar?**

O sítio da internet EU Clinical Trials Register (Registo de Ensaios Clínicos da UE) contém informação sobre os ensaios clínicos de intervenção com medicamentos. A informação que aparece no sítio da internet relativa ao Registo de Ensaios Clínicos é originalmente fornecida pela empresa ou pela organização responsável pelo ensaio clínico. Para mais informações acerca do Registo de Ensaios Clínicos da UE e outra informação acerca dos ensaios realizados no espaço EEE, clique por favor no link abaixo: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

A informação relativa à avaliação dos ensaios pode ser encontrada nas páginas do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) de cada medicamento autorizado. Se conhecer o nome do medicamento biossimilar pode encontrar esta informação na página inicial da EMA, acedendo ao campo **"Find Medicine"** (Encontrar medicamento) e, em seguida, **"Human Medicines"** (Medicamentos para uso humano). Em alternativa, as páginas do EPAR relativas a todos os medicamentos biossimilares autorizados por procedimento centralizado podem ser encontradas na página inicial, acedendo a **"Special Topics"** (Tópicos especiais) e, em seguida, **"Biosimilar medicines"** (medicamentos biossimilares).

## **PERGUNTAS E RESPOSTAS PARA OS PAGADORES**

### **1. Por que é que os medicamentos biossimilares são importantes para os pagadores?**

A disponibilização de medicamentos biossimilares aumenta a concorrência e esta conduz potencialmente a preços mais baixos. Preços mais baixos podem gerar poupança para os sistemas de saúde e para os pagadores e um melhor acesso por parte dos doentes. Essa poupança poderá ser usada para financiar outros avanços na área da saúde.

### **2. Se os medicamentos biossimilares custam menos do que o medicamento original é porque são inferiores?**

Não, as empresas que fabricam os biossimilares têm de respeitar os mesmos elevados padrões que as empresas que fabricam os medicamentos originais para receberem uma autorização de introdução no mercado. Os medicamentos biossimilares só podem, ainda, ser comercializados se o titular da autorização de introdução no mercado tiver demonstrado que a qualidade, eficácia e segurança do medicamento é similar à do medicamento original.

### **3. Em que medida os medicamentos biossimilares são mais baratos que os medicamentos originais?**

Os preços não são determinados a nível da UE e variam de país para país, não apenas em valor absoluto, mas também em relação ao preço dos medicamentos originais. Além disso, as empresas do medicamento original podem reagir à concorrência e os preços ficarem sujeitos a contratos negociados localmente. Embora seja difícil apresentar um número exato, é certo que os medicamentos biossimilares têm potencial para contribuir para uma poupança global.

### **4. Medicamento original ou medicamento biossimilar - quem decide a marca a dispensar?**

A dispensa não é regulada a nível da UE. Cabe a cada Estado-Membro definir quem decide: o médico ou o farmacêutico e de que forma os doentes são envolvidos no processo de tomada de decisão. “A EMA avalia os medicamentos biossimilares para fins de autorização de introdução no mercado. A avaliação da Agência não inclui recomendações sobre o eventual uso de um biossimilar de forma interpermutável com o seu medicamento de referência”.<sup>51</sup>

### **5. O nome comercial do medicamento biossimilar é importante?**

O nome comercial do medicamento não é importante para a eficácia de um medicamento biossimilar ou de um medicamento original.

---

<sup>51</sup> Consulte a pergunta: “Can a biosimilar and its reference medicine be used interchangeably?” em EMA/837805/2011-27/9/2012 - “Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)\_September 2012”.

O procedimento de autorização de introdução no mercado a nível Europeu garante uma eficácia e segurança similares em relação aos medicamentos biossimilares, em relação às indicações aprovadas, tanto para o medicamento de referência, como para o medicamento biossimilar. Embora a via de administração tenha de ser a mesma para o medicamento de referência e para o respetivo medicamento biossimilar, é possível que diferentes marcas tenham diferentes dispositivos de injeção.

No entanto, o nome comercial e o número do lote são importantes para a identificação do medicamento para efeitos administrativos e de farmacovigilância.

Os médicos, os hospitais e os centros de cuidados de saúde têm muitos anos de experiência no tratamento de doentes com diferentes marcas de medicamentos biológicos para as mesmas indicações. Uma vez que todos os medicamentos receberam uma autorização de introdução no mercado<sup>52</sup> da UE, é provável que outros fatores sejam tidos em consideração no momento de fazer uma escolha (por exemplo, preço, facilidade na utilização, fatores relacionados com o doente, etc.).

## **6. Onde posso encontrar mais informação sobre medicamentos biossimilares?**

Os profissionais de saúde (em especial os médicos e os farmacêuticos) poderão responder a todas as questões que os doentes possam ter sobre o seu tratamento, incluindo as razões para a escolha do medicamento. Na internet, a fonte mais fidedigna de informação é a Agência Europeia de Medicamentos. As autoridades competentes nacionais também dispõem de sítios na internet e de páginas especialmente dedicadas aos medicamentos biossimilares, explicando quais os medicamentos que são financiados e as regras aplicáveis.

---

<sup>52</sup> Este documento de consenso apenas aborda os medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares, que são medicamentos derivados de biotecnologia e que, desde 1995, devem ser avaliados por procedimento centralizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e no caso de um parecer positivo, adotado pelo Comité Científico, estão sujeitos a um processo de decisão formal para comercialização pela Comissão Europeia.

## Glossário

**Acontecimento adverso/efeito secundário:** qualquer acontecimento não intencional ou desfavorável após a administração de um determinado medicamento. A OMS define um acontecimento adverso da seguinte forma: “Uma lesão relacionada com a gestão médica, em contraste as com complicações da doença. A gestão médica inclui todos os aspetos dos cuidados, incluindo o diagnóstico e o tratamento, falha do diagnóstico ou tratamento e os sistemas e os equipamentos utilizados para fornecer os cuidados. Os acontecimentos adversos podem ser evitáveis ou não evitáveis.”

**Anticorpo:** os anticorpos (também conhecidos como imunoglobulinas, abreviadas para Ig) são proteínas de grandes dimensões que se encontram no sangue ou outros fluidos corporais. Os anticorpos são utilizados pelo sistema imunológico para identificar e neutralizar corpos estranhos, tais como bactérias e vírus.

**Autorização de Introdução no Mercado:** autorização concedida por uma autoridade regulamentar para uma empresa comercializar um medicamento de acordo com as indicações terapêuticas descritas nas informações do medicamento, após a submissão pela empresa da documentação e dados exigidos em conformidade com o quadro legal e regulamentar vigente.

**Biotecnologia:** qualquer aplicação tecnológica que use sistemas biológicos, organismos vivos ou derivados destes, para produzir ou modificar medicamentos ou processos para utilização específica. Um exemplo é a reprodução de hormonas humanas como a insulina.

**DCI:** Denominação Comum Internacional que identifica substâncias farmacêuticas ou componentes farmacêuticos ativos. Cada DCI é um nome exclusivo que é reconhecido mundialmente e é propriedade pública. Também é conhecido como nome genérico. (Fonte: orientação da OMS sobre DCI, [www.who.int](http://www.who.int))

**Doença autoimune:** uma doença causada pelo organismo ao produzir uma resposta imunológica inapropriada contra as suas próprias substâncias ou tecidos. Deste modo, o sistema imunológico deixa de reconhecer como “próprio” um ou mais dos constituintes normais do organismo e vai criar autoanticorpos que atacam as suas próprias células, tecidos e/ou órgãos. A inflamação e os danos dos tecidos são sintomas comuns de doenças autoimunes.

**Extrapolação das indicações:** a decisão de alargar os dados de eficácia e de segurança de uma indicação (uma afeção, perturbação ou doença médica) clinicamente testada em relação ao medicamento bioequivalente a outras patologias, para as quais o medicamento de marca foi aprovado, é conhecida como “extrapolação”.

**Farmacovigilância:** procedimentos científicos de controlo e de segurança a que os medicamentos estão sujeitos antes, durante e após a sua aprovação pelas autoridades regulamentares, com o objetivo de detetar, avaliar e compreender o perfil benefício/risco de um medicamento. As atividades de farmacovigilância abrangem a gestão de todo o ciclo de vida dos medicamentos em relação à segurança.

**Glicosilação:** o tipo e tamanho de qualquer grupo de açúcares ou hidratos de carbono que estão ligados a uma determinada molécula, por exemplo, uma proteína.

**Imunogenicidade:** o potencial ou a capacidade de uma substância ou antígeno causar uma reação/resposta imunológica (consulte Sistema imunológico).

**Indicação:** uma doença, afeção ou perturbação de natureza clínica.

**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.

**Linha celular [incluindo linhas de células-mestre]:** um sistema vivo bem estabelecido de células cultivadas (cultivadas em laboratório) que continuarão a crescer e a produzir novas células indefinidamente, desde que as células recebam alimento e tenham espaço para se desenvolverem.

**Medicamento de referência:** um medicamento ao qual foi concedida uma autorização de introdução no mercado por um Estado-Membro ou pela Comissão Europeia, com base na submissão de dados de qualidade, pré-clínicos e clínicos, servindo de referência para efeitos de concessão de uma Autorização de introdução no mercado de um genérico ou de um biossimilar.

**Medicamento genérico:** medicamento desenvolvido para ser equivalente a um medicamento que já foi autorizado ("medicamento de referência"). De acordo com a Diretiva 2001/83/CE, "medicamento genérico" é um medicamento que tem a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência, e cuja bioequivalência com o medicamento de referência foi demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados. Um medicamento genérico só pode ser comercializado após a perda de exclusividade no mercado do medicamento de referência (também chamado de "medicamento original" no documento) (Para mais detalhes, consulte a secção Perguntas e Respostas da EMA sobre medicamentos genéricos).

**Medicamentos biológicos/medicamentos derivados de biotecnologia:** um medicamento ou uma vacina que consiste ou foi produzido através do uso de organismos vivos. Muitas vezes o ADN recombinante (uma forma de ADN que não existe naturalmente e que combina sequências de ADN, que não ocorreriam juntas, a fim de estabelecer novas funções) constitui a base para os medicamentos fabricados por biotecnologia.

Os exemplos incluem proteínas terapêuticas tais como anticorpos, insulinas ou interleucinas; e também vacinas, ácidos nucleicos ou tecidos e células. Este documento refere-se apenas a medicamentos derivados de biotecnologia, que, desde 1995, devem ser avaliados por procedimento centralizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e no caso de um parecer positivo, adotado pelo Comité Científico, estão sujeitos a um processo de decisão formal para comercialização pela Comissão Europeia.

**Medicamentos biossimilares:** medicamento biológico que é desenvolvido para ser similar a um medicamento biológico existente (o “medicamento de referência”). Os medicamentos biossimilares só podem ser comercializados após a expiração da patente do medicamento de referência (também chamado de medicamento original no documento; para mais detalhes, consulte o documento de consenso ou secção de Perguntas e Respostas da EMA sobre medicamentos biossimilares).

**Molécula:** a menor partícula de uma substância que tem todas as propriedades físicas e químicas dessa substância. As moléculas são constituídas por um ou mais átomos mantidos juntos por fortes ligações químicas. Se contiverem mais do que um átomo, os átomos podem ser iguais (uma molécula de oxigénio possui dois átomos de oxigénio) ou diferentes (uma molécula de água tem dois átomos de hidrogénio e um átomo de oxigénio). As moléculas biológicas, tais como as proteínas, podem ser compostas por muitos milhares de átomos.

**Molecular:** próprio de uma molécula.

**Patente:** uma patente é um conjunto de direitos exclusivos concedidos por um Estado-Membro (governo nacional) a um inventor ou ao seu titular de direito durante um período limitado de tempo em troca de divulgação pública da sua invenção. Normalmente, um pedido de patente deve incluir uma ou mais reivindicações que definem a invenção, a qual deve ser nova, não-óbvia e útil ou industrialmente aplicável.

**Plano de gestão do risco:** uma descrição pormenorizada do sistema de gestão do risco (consulte Sistema de Gestão do Risco) implementado pelo titular de um dado medicamento.

**Proteína:** grandes compostos orgânicos constituídos por aminoácidos dispostos numa cadeia. As proteínas são componentes essenciais dos organismos e participam em praticamente todos os processos dentro das células. Por exemplo, a eritropoietina é uma proteína.

**Reação/resposta imunológica:** um mecanismo de defesa do organismo que leva à produção de anticorpos pelo organismo humano em resposta a uma substância invasora (ou seja, um antigénio), por exemplo, contra vírus e substâncias reconhecidas como estranhas e possivelmente prejudiciais.

**Sistema de gestão do risco:** um conjunto de atividades e intervenções de farmacovigilância que visam identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relativos a um medicamento, incluindo a avaliação do perfil benefício/risco de um determinado medicamento.

**Sistema imunológico:** o conjunto de mecanismos (ou o conjunto de substâncias e processos biológicos) dentro do organismo e que protegem contra doenças, identificando e destruindo os patogénicos (por exemplo, vírus e bactérias) e células tumorais.

**Substância ativa:** componente ou molécula ativa que faz parte de um medicamento específico e que lhe confere propriedades para tratar ou prevenir uma ou várias doenças específicas.

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

**Terapia celular:** perfusão ou transplante de células inteiras num doente para o tratamento de doenças hereditárias ou adquiridas (Sociedade Americana de Genética e Terapia Celular).

**Terapia genética:** técnica experimental para o tratamento de doenças, que altera o material genético do doente. Frequentemente a terapia genética funciona introduzindo uma cópia saudável de um gene defeituoso nas células do doente (Glossário de termos genéticos do National Human Genome Research Institute).

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

**Vacina:** preparação biológica utilizada para estabelecer ou melhorar a imunidade em relação a uma doença específica. Além das vacinas profiláticas, também existem vacinas terapêuticas.

## *O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares*

*Processo sobre responsabilidade das empresas no campo dos produtos farmacêuticos*

*Acesso aos medicamentos na Europa*

*Um documento informativo de consenso*