

LANÇAMENTO DO LIVRO BRANCO
DA ENSP/SANDOZ SOBRE OS MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES

SIMPÓSIO BIOSSIMILARES - QUAL O LIMITE PARA A INOVAÇÃO?

O Centro Cultural de Belém, em Lisboa, foi palco do lançamento do livro "Medicamentos Biossimilares - O estado da arte", no dia 25 de janeiro de 2019, um projeto conjunto da Escola Nacional de Saúde Pública e da Sandoz, que pretende responder às diversas questões e desconstruir os mitos em torno dos biossimilares



Pese a já muita informação disponível, dirigida ao público e aos profissionais de saúde, procurando esvaziar os mitos que ainda persistem sobre o que são e quais as vantagens dos medicamentos biossimilares, as dúvidas sobre a possibilidade de extrapolação para outras indicações terapêuticas, bem como os aspetos ligados à imunogenicidade e intersubstituição, entre outras, continuam a minar o progresso da implementação plena destes medicamentos em Portugal.

Com o objetivo de contribuir para uma melhor informação de todos os atores envolvidos no circuito deste grupo de medicamentos, dos médicos que os prescrevem, aos doentes que os tomam, passando ainda pelos farmacêuticos que os dispensam, a Escola Nacional de Saú-

de Pública, com o apoio da Farmacêutica Sandoz levou ao prelo o livro “Medicamentos Biossimilares, o estado da arte”, um trabalho da autoria de um grupo de especialistas, coordenado por João Gonçalves, Professor Associado com agregação da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e Investigador Principal em Imunologia e Biotecnologia da Unidade de Microbiologia e Biotecnologia Molecular do Research Institute of Medicines (iMED). A Obra, prefaciada pelo antigo Ministro da Saúde António Correia de Campos, oferece um enquadramento muito extenso do conceito de medicamentos biossimilares, procurando dissipar dúvidas, com recurso a respostas a perguntas objetivas, numa linguagem acessível a todos os públicos, não

descurando o rigor científico de suporte à informação veiculada.

Da cerimónia de lançamento do livro fizeram parte comunicações e um debate sobre medicamentos biossimilares, na qual participaram os autores do trabalho, profissionais de saúde, representantes das ordens profissionais e da autoridade nacional do medicamento e produtos farmacêuticos (Infarmed) bem como de representantes de associações de doentes, algumas das quais participantes ativos na elaboração do texto.

O QUE SÃO BIOSSIMILARES: A IMPORTÂNCIA DE ESTABELECEMOS CONCEITOS

A abrir o Simpósio, intitulado “Qual o Limite para a Inovação”, João Pereira, Professor Catedrático da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP-UNL), apresentou o conceito de medicamento biossimilar, numa perspetiva fármaco-económica. Segundo



Medicamentos biossimilares são alternativas de menor custo, mas igualmente eficazes e seguras, de medicamentos biológicos usados no tratamento de doenças crónicas, como diabetes, doenças autoimunes e cancro



o também Diretor da ENSP-UNL, os “medicamentos biossimilares são alternativas de menor custo, mas igualmente eficazes e seguras, de medicamentos biológicos usados no tratamento de doenças crônicas, como diabetes, doenças autoimunes e cancro”. Estes medicamentos, prosseguiu o docente universitário, “têm sido usados amplamente na Europa desde 2006, tendo sido aprovados até meados de 2018 pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) 46 medicamentos biossimilares”. As vantagens do recurso a estes medicamentos são claras, apontou o especialista: “Sendo os medicamentos biológicos muitas vezes extremamente caros e esperando-se um crescimento continuado da sua utilização nos próximos anos, os medicamentos biossimilares podem constituir uma “tábua de salvação” para a pressão exercida sobre os orçamentos da saúde e o objetivo social de garantir o acesso a tratamentos mais eficazes”, sublinhou o Diretor da ENSP-UNL. Ainda segundo este especialista, de acordo com uma estimativa da consultora IMS Health, de 2006, “os biossimilares poderiam levar a poupanças de, pelo menos, 50 mil milhões de euros nos próximos cinco anos nos EUA e nos cinco maiores mercados da União Europeia (EU)”. Com este potencial de poupança, não há dúvida de que “os biossimilares representam uma oportunidade importante de garantir a sustentabilidade dos sistemas universais e gerais de saúde, como o Serviço Nacional de Saúde (SNS) português”, salientou o orador. Pese este potencial, a verdade é que, alertou, “continua a existir alguma desconfiança sobre a utilização de medicamentos biossimilares entre médicos, farmacêuticos e associações de doentes, havendo uma enorme variação na sua penetração nos mercados da UE e de outros países”. Dúvidas que, concretizou “prendem-se com receios, muitas vezes infundados, e incertezas que caracterizam a utilização de fármacos”. Mas “há muitos sinais de mudança em muitos países”, sublinhou. É o que acontece em Portugal, exemplificou, onde “a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) deu, em 2018, um passo importante para serenar os receios

de muitos profissionais de saúde e doentes, ao emitir uma orientação que esclarece a evidência sobre qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos biossimilares”. Nessa orientação, prosseguiu o orador, “propõe-se ainda que, em doentes clinicamente estáveis, já em tratamento com um medicamento biológico, deverá ser implementado um processo de mudança do medicamento para a opção com menor custo, sendo que a mudança não poderá ocorrer

em períodos de tratamento inferiores a seis meses”. Para além disso, acrescenta, “os profissionais de saúde devem ser envolvidos e informados acerca do processo e das suas vantagens, cabendo ao prescriptor explicar ao doente a decisão de mudança, fornecendo toda a informação necessária”. A orientação da CNFT prevê, adicionalmente, “situações em que possa haver uma recusa de mudança e os mecanismos para resolver essa rejeição”, concluiu o orador.

A POSIÇÃO DA SANDOZ

Tiago Bartolomeu, Diretor-geral da Sandoz, entidade que patrocinou a edição do “Livro Branco” sobre biossimilares, apresentado em Lisboa, justificou o apoio com a necessidade de integrar a lacuna, há muito reconhecida, de ainda não existir um documento que agregasse as perspetivas de um leque alargado de especialistas “sobre a pertinência clínica, desenvolvimento, acesso e contribuição para a sustentabilidade da tecnologia de ponta que representa um biossimilar”. Pretendeu-se, pois, “quer com o livro Medicamentos biossimilares: o estado da Arte quer com o simpósio organizado para o seu lançamento, esclarecer as dúvidas que persistem sobre estes medicamentos e debater os benefícios e os

cuidados que devem acompanhar a sua utilização”. “O que são os biossimilares?; O que ainda não são?; Qual a visão europeia desta tecnologia?; Qual o impacto económico destes medicamentos? São algumas das perguntas a que se pretendeu dar resposta, quer com a publicação do livro, quer com o Simpósio”, explicou o Diretor-geral da Sandoz.

Tiago Bartolomeu terminou a sua intervenção dando conta da posição do Grupo Novartis, em que a Sandoz se integra, sobre a utilização de biossimilares. Desde logo, explicou, “a escolha terapêutica deve ser iniciada pelo médico prescriptor e discutida com o doente, tendo em conta a situação clínica específica e deve ser suportada pela melhor evidência disponível. Esta escolha do médico deve ser livre, não sendo admissível qualquer adulteração por qualquer tipo de incentivo. Por outro lado, o fator económico, sendo relevante, não deve ser o único a considerar”, salientou. Em todo o caso, disse, “é preciso ter em atenção que é dever deontológico do prescriptor considerar a melhor alternativa económica, que só o médico pode decidir, tendo em conta o caso concreto e a situação clínica do doente”. Para a Sandoz, “não é aceitável a substituição automática sem consentimento do médico bem como o switch por outros profissionais de saúde. Todavia, caso ocorra uma substituição automática não autorizada pelo médico, deve este registar a ocorrência no

“A escolha terapêutica deve ser iniciada pelo médico prescriptor e discutida com o doente, tendo em conta a situação clínica específica e deve ser suportada pela melhor evidência disponível”

processo do doente. Também não são aceitáveis mecanismos ou incentivos que promovam a substituição terapêutica entre diferentes biológicos”, salientou Tiago Bartolomeu. Relativamente aos processos de aquisição de medicamentos pelos serviços de saúde, a Sandoz advoga que os mesmos devem promover a sustentabilidade e a permanência de biossimilares e de outros medicamentos biológicos no mercado, assim como devem ter em conta a estabilidade terapêutica do doente. Uma sustentabilidade que leva a que se defenda que nos concursos de aquisição de medicamentos não deva ser atribuída a adjudicação a um único fornecedor de biossimilar, como também se deve ter em consideração o abastecimento regular do mercado com mais de uma opção terapêutica. Finalmente, em sede de extrapolações, a empresa farmacêutica defende que as mesmas são aceites desde que conformes com a autorização de introdução no mercado (AIM) aprovada pela EMA. Já não deve ser permitida a expansão ou restrição de indicações dos biossimilares por parte dos Estados-Membros. Finalmente, concluiu Tiago Bartolomeu, as indicações não aprovadas na AIM pela EMA são consideradas off-label.

É PRECISO DESMISTIFICAR CONCEITOS

Martin Schiestl, Chief Science Officer da Sandoz Biopharmaceuticals, foi um dos oradores convidados para explicar o conceito e o processo de desenvolvimento dos medicamentos biossimilares. O especialista iniciou a sua apresentação sublinhando que “ainda prevalecem ideias erradas em torno dos biossimilares, pelo que uma boa comunicação e uma boa educação são importantes para compreender este tipo de medicamentos”, referiu o representante da farmacêutica na Áustria, que acompanhou o desenvolvimento dos biossimilares “desde o início”.



Começando pela base do que são os biológicos, Martin Schiestl mostrou na sua apresentação como diferem de outras moléculas e entre eles mesmos, explicando, em seguida, o seu processo de desenvolvimento, aplicável aos biológicos e proteínas que atualmente existem no mercado: “o primeiro passo é utilizar a linhagem celular; clonar o DNA que codifica a proteína de interesse na célula e daí avançarmos para o segundo passo, que abarca o processo de cultura celular para estimular o seu crescimento. A proteína é produzida pelas células depois de serem extraídas, reproduzidas e purificadas, seguindo-se o último passo que é a formulação para que possa ser administrada aos doentes”.

Para compreender melhor o que são os biossimilares é importante perceber a sua definição, que é, também, “o ponto de partida para muitas incertezas que ainda subsistem relativamente a estes medicamentos”. Martin Schiestl introduziu a definição da Food and Drugs Administration (FDA) que define biossimilar como um produto biológico altamente similar ao de referência, sem diferenças clínicas significativas. Não muito diferente, o con-

ceito defendido pela Comissão Europeia defende que um biossimilar e o seu originador devem apresentar a mesma segurança e eficácia. “Se de facto existissem dúvidas, então este fármaco não seria aprovado pela Comissão Europeia como um medicamento biossimilar”, reforçou o especialista. Indo mais a fundo na definição de biossimilar, Schiestl explicou que “a palavra ‘biossimilar’ é tão só uma designação regulamentar concedida, no caso europeu, pela EMA, a um medicamento que foi aprovado através de um processo muito rigoroso. Não é um termo científico nem indica o quão semelhante é o medicamento do seu originador. É apenas uma marca”, sublinhou.

O desenvolvimento do biossimilar requer uma mudança de paradigma, que Martin Schiestl define como “o mundo virado do avesso”, à semelhança de um esquema de pirâmide, por si apresentado, em que, em relação ao desenvolvido do originador, a vertente clínica surge no topo, seguindo-se a pré-clínica e, com menos expressão, a analítica, invertendo-se no que toca à produção do biossimilar. “Quando desenvolvemos um biossimilar já sabemos como é que a



molécula funciona, a frequência da toma e a segurança do medicamento” e por isso o biossimilar já contém o “conhecimento clínico” do originador, suficiente para provar a sua similaridade. Martin Schiestl prevê, no futuro, biossimilares com poucos dados clínicos, uma vez que “assegurar a similaridade poderá ser feito num nível analítico”.

Essa similaridade é reconhecida quando o biossimilar corresponde ao medicamento de referência em todos os atributos estruturais e funcionais relevantes, desde a sua estrutura primária à atividade biológica, incluindo o processo de glicosilação. “Quando desenvolvemos um biossimilar mAb (anticorpo monoclonal) aplicamos mais de 40 metodologias diferentes, analisamos mais de 100 diferentes aspetos de qualidade, idealmente medidos por mais do que um método”, explica. Sabe-se, portanto, que a sequência de aminoácido deve ser idêntica, o folding deve ser indistinguível, uma vez que é um processo que determina a função biológica, e a glicosilação e substâncias associadas devem apresentar estruturas idênticas em tudo o que for significativo a nível clínico.

A variabilidade nos biológicos é frequente e é considerada no processo de produção dos medicamentos biossimilares. “Desenvolvemos o biossimilar com as características de qualidade relevantes e inerentes à variabilidade da referência, de modo a termos a certeza de que não vão existir diferenças clínicas significativas”, explica, acrescentando que “a regulamentação do biossimilar é baseada na experiência das modificações no processo de fabrico do medicamento originador”. Essas mudanças podem incluir um novo material de produção, um novo local de fabrico ou uma nova linhagem celular, e são alterações “muito bem compreendidas e reguladas” internacionalmente e que se aplicam ao desenvolvimento dos biossimilares, “não fazendo diferença para o doente, no que diz respeito à segurança e eficácia, se o próximo lote é do originador ou se é um biossimilar, aprovado pela Europa”.

Para sustentar as suas afirmações, Schiestl apresentou o estudo-caso GP2015 Biosimilar (Etanercept), conduzido pela Sandoz e publicado na revista Nature, que testou a similaridade de GP2015 com o seu originador Etanercept (Enbrel®), uma proteína de fusão que atua como um inibidor de fator de necrose tumoral (TNF α), indicado para a artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, psoríase em placas, artrite psoriática, espondiloartrite axial, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não-radiográfica. Os dados foram suportados por uma forte componente analítica, novamente demonstrada num esquema de pirâmide como a parte mais importante deste estudo comparativo, seguindo-se uma fase

pré-clínica com animais, a fase farmacocinética com voluntários saudáveis e ainda um Estudo de Fase III de confirmação da eficácia, segurança e imunogenicidade em doentes com psoríase em placas. A similaridade dos dois fármacos foi testada por diversos meios, incluindo um método de Cristalografia de Raios-X, onde foi possível constatar a combinação do folding das duas estruturas. “Não só o folding é semelhante, como também a atividade do TNF α . Através da cristalografia conseguimos ver como correspondem. Eu diria que isto é Estado de Arte para todos os biossimilares licenciados na Europa”.

Quanto ao fator da variabilidade, foi superior no medicamento de referência mas adaptado no processo de fabrico do biossimilar. “Para o biossimilar a variabilidade é menor, o que reflete o aumento do conhecimento que temos hoje em dia sobre estas moléculas quando desenvolvemos um biossimilar”, assegura.

Em jeito de conclusão, Martin Schiestl apresentou outros manuais sobre biossimilares dirigidos ao público em geral, doentes e profissionais de saúde e disponibilizados pela EMA e pela Comissão Europeia. Resumindo, Schiestl reforçou que os biossimilares são regulamentados de forma muito rigorosa e que requerem uma elevada componente analítica para comprovar a sua similaridade, lembrando que um biossimilar aprovado e o seu medicamento de referência não apresentam diferenças clínicas relevantes. “Isto não é um conceito teórico, são quase 13 anos de experiência com biossimilares, sem incidentes. Uma realidade que hoje é confirmada pela nossa prática clínica”, concluiu.



Ainda prevalecem ideias erradas em torno dos biossimilares, pelo que uma boa comunicação e uma boa educação são importantes para compreender este tipo de medicamentos





O perfil de segurança destes medicamentos é garantido por uma regulamentação muitíssimo apertada. Muito mais, claramente, do que as aplicáveis aos medicamentos genéricos



UM MERCADO ALTAMENTE COMPETITIVO E TECNOLÓGICO

Na sua intervenção, o Professor Doutor João Gonçalves, que coordenou a obra, salientou o facto de o mercado de biossimilares ser “altamente competitivo e tecnológico a nível global, estando também sujeito a regras muito apertadas no que respeita à segurança e qualidade das moléculas disponibilizadas”. Por outro lado, sublinhou, “o desenvolvimento de medicamentos biossimilares permite um aporte de inovação, que resulta, naturalmente, do desenvolvimento de novas técnicas e processos que vêm melhorar as metodologias anteriores e resolver problemas que não foram resolvidos no desenvolvimento dos originais. Os conhecimentos que tínhamos há 15 ou 20 anos atrás não são os que temos hoje”. Esta evolução, salientou o Professor Associado com Agregação da Faculdade de Farmácia de Lisboa, beneficia, “não apenas os medicamentos biossimilares, mas também os originais que estão a ser desenvolvidos neste momento”. Do mesmo modo, apontou, “o perfil de segurança destes medicamentos é garantido por uma regulamentação muitíssimo apertada. Muito mais, claramente, do que as aplicáveis aos medicamentos genéricos”. Por exemplo, explicou, “enquanto os medicamentos genéricos requerem apenas uma comparação biológica limitada e a demonstração da identidade do produto de referência, os biossimilares exigem testes muito mais rigorosos, que implicam uma comparação exaustiva das características estruturais e funcionais da

terapia biológica similar e original. Neste processo, qualquer micro-heterogeneidade identificada no biossimilar e que esteja fora dos intervalos de comparabilidade com o medicamento original deve ser avaliada quanto ao seu impacto na segurança e desempenho biológico/clínico do medicamento. Na UE, os biossimilares são licenciados através de um exercício de comparabilidade aprofundada com o produto de referência, complementado com estudos que confirmam a equivalência dos perfis de eficácia e segurança”. Neste ponto, frisou o especialista, “é importante dizer que comparabilidade não é o mesmo que biossimilaridade. A primeira é baseada num registo histórico de lotes do medicamento original que circulam no mercado e que seja estatisticamente significativa seguida pela confirmação clínica em ensaios clínicos”. As orientações da Agência Europeia do Medicamento, “ao contrário do que acontece com os medicamentos genéricos, também destacam as avaliações clínicas e não clínicas de farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD) e estudos fármaco-toxicológicos necessários para avaliar a segurança e a eficácia dos biossimilares”. De salientar ainda, referiu João Gonçalves, que a Europa foi pioneira nesta área. De facto, concretizou, “o trabalho iniciado em 2003 pela EMA, serviu como ponto de partida para o desenvolvimento das orientações de aprovação dos biossimilares nos EUA. Por exemplo, para os anticorpos monoclonais (mAB), a orientação da EMA sobre



os estudos não-clínicos e clínicos entrou em vigor em 2012. Nestas orientações, os estudos clínicos de farmacocinética devem demonstrar um perfil semelhante, antes da realização de ensaios clínicos de eficácia. Isto porque devido à natureza dos mAB, a farmacocinética é muitas vezes variável dentro da mesma doença, como por exemplo, na terapêutica adjuvante no cancro da mama metastático, onde as comorbilidades podem alterar a farmacocinética dos anticorpos. Deste modo, os estudos de farmacocinética são essenciais para estabelecer uma eficácia clínica semelhante à do anticorpo de origem”, afirmou o docente universitário. Introduzidos na Europa em 2006, “o que sabemos da experiência destes 12 anos permite-nos consolidar a informação sobre os biossimilares e garantir a sua segurança. É evidente que isto não invalida que persistam mitos, por vezes assentes em casos anedóticos, sobre estes me-



dicamentos, a verdade é que foi graças a eles que hoje se discutem questões como a extrapolação, a imunogenicidade e a intersubstituição. Questões que se colocam, também, aos biológicos originadores”, salienta João Gonçalves. Da mesma forma, “a farmacovigilância ganhou com a entrada no circuito farmacêutico dos medicamentos biossimilares”, acrescentou.

João Gonçalves introduziu no debate, pela primeira vez na conferência, um conceito que seria exaustivamente abordado por outros oradores: o de efeito nocebo, utilizado para designar reações danosas, prejudiciais, desagradáveis ou indesejadas sentidas por um doente como resultado da utilização de um medicamento, onde estas reações não foram geradas por ação química ou física do mesmo, mas pela crença e expectativa pessimistas do indivíduo de que a droga poderia causar efeitos indesejados. “Uma espé-

“
A forma como
apresentamos
aos doentes
e suas famílias
os medicamentos
biossimilares,
pode ser determinante
para a sua aceitação
”

cie de efeito placebo ao contrário”, exemplificou João Gonçalves. A questão apon- tou o investigador, “também se colocou nos primeiros tempos de introdução dos genéricos, em que se chegou ao ponto de os próprios profissionais de saúde notificarem efeitos secundários resultantes, alegadamente, da toma daqueles medicamentos”. O tempo, afirmou, “irá resolver, como aconteceu com os genéricos, este problema”.

Há, todavia, trabalho a realizar, nomeadamente ao nível da informação transmitida aos doentes e seus familiares e também aos profissionais de saúde. “A forma como apresentamos aos doentes e suas famílias os medicamentos biossimilares, pode ser determinante para a sua aceitação”, alertou, para logo exemplificar. “Se dissermos que se vai substituir um original por um biossimilar apenas por ser mais barato, provavelmente iremos ter problemas. Há que centrar a informação

na qualidade e segurança destes medicamentos, e não na questão do preço”, advogou. “Os biossimilares são suportados em ciência e tecnologia, são seguros, eficazes e potenciam oportunidade de entrada de inovação, num mercado em que a sustentabilidade dos sistemas de saúde é decisiva em termos de presente e futuro”, concluiu.

O Professor Tore K. Kvien, Diretor do departamento de Reumatologia do Hospital Diakonhjemmet, de Oslo, na Noruega, e apresentado como uma das figuras-chave no sucesso que os biossimilares tiveram na Noruega, país onde a aquisição destes medicamentos é efetuada de forma centralizada para todo o Sistema de Saúde Estatal, na qual os médicos integram o concurso, utilizando uma série de critérios quer clínicos quer económicos. Uma decisão acertada, com reflexo na taxa de penetração destes medicamentos, superior a 80%. Na sua apresentação, o também Professor de reumatologia da Universidade de Oslo e investigador no estudo NOR-SWITCH, que funcionou como marco para a disseminação dos biossimilares na Dinamarca e Noruega, começou por dizer que “muito embora estes países sejam ricos, mantêm o foco no controlo dos gastos com a Saúde e nestes, muito em particular, os com medicamentos, como forma de garantir a entrada de inovação”. Refira-se que o NOR-SWITCH foi desenhado como estudo de não inferioridade durante 12 meses para avaliação da manutenção da eficácia, assim como monitorização de efeitos adversos após troca (switch) do medicamento de referência para o biossimilar, comparando com a manutenção do tratamento com medicamento de referência em doentes com artrite reumatóide, espondilartrites, artrite psoriática, psoríase e doença inflamatória intestinal em tratamento de manutenção. Para o investigador, “os biossimilares não são nem melhores nem piores que os biológicos originadores. Têm, todavia, que ser menos dispendiosos”, sublinhou. De tal modo que, revelou, “em 2019 a Noruega estima poupar mais 25% do que em 2018 na aquisição de medicamentos





biológicos. É uma competição muito importante, a que o sistema de aquisição de medicamentos norueguês, centralizado, induz e que permite poupanças muito significativas nos custos”. Relativamente às questões mais frequentes da adoção de biossimilares, Tore K. Kvien começou por responder à de se os biossimilares devem ser colocados no mesmo patamar de eficácia, qualidade e segurança que os biológicos originadores, quando se pretende substituir estes por aqueles. A resposta, avançou, não é fonte de controversia na Escandinávia: “escolhemos o biossimilar, se for mais barato. E isso, com todos os biológicos com biossimilares aprovados pela Agência Europeia do Medicamento. A substituição de um biológico por um biossimilar em doentes submetidos a terapêutica de longo prazo com biológicos, tem suscitado questões, sendo as mais frequentes as relativas a segurança, eficácia e imunogenicidade”. Ainda assim, afirmou, “existe evidência que nos permite um switch seguro. Desde logo a que resultou

do estudo NOR-SWITCH e suas extensões, que mostram que, a longo prazo, não houve diferenças clinicamente relevantes entre os doentes que fizeram o originador e aqueles em que o biológico foi substituído pelo biossimilar”. De tal modo, que “a autoridade norueguesa do medicamento ordenou a substituição do Infliximab originador em todos os doentes com doença inflamatória do intestino, pelo seu biossimilar”. E estamos a falar de doentes com um histórico de mais de 6 anos de terapia bem-sucedida com o originador. O mesmo aconteceu um ano depois com o etanercept originador, que foi substituído pelo biossimilar, com resultados idênticos. De facto, apontou, “estudos realizados mostram que o impacto clínico da terapêutica pré-switch era sobreponível ao registado pós - switch”.

Tal como o orador anterior, Tore K. Kvien alertou para a necessidade de cuidados com a linguagem utilizada. “‘Mais barato’, por exemplo, pode ser mal interpretado”, exemplificou.

A REGULAMENTAÇÃO EUROPEIA DE BIOSSIMILARES É ADEQUADA?

Uma pergunta que o Professor João Gonçalves deixou ao orador seguinte, o Professor Doutor Hélder Mota Filipe, apresentado como o principal inspirador da obra coletiva apresentada. Na sua comunicação, o professor associado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa começou por frisar a necessidade de se estabelecer uma definição

cabal de biossimilar, que na sua aceção “é um medicamento altamente similar ao medicamento de referência”. Salientou, também, que “os medicamentos biossimilares são aprovados de acordo com os mesmos padrões que os medicamentos biológicos de referência. Um processo em tudo semelhante, em que apenas não se repete o que já se sabe”.

“

Os medicamentos biossimilares são aprovados de acordo com os mesmos padrões que os medicamentos biológicos de referência. Um processo em tudo semelhante, em que apenas não se repete o que já se sabe

”



Outro dos mitos que é preciso desconstruir é o de que os padrões de avaliação dos biossimilares são menos robustos do utilizados na avaliação dos biológicos



“E a responsabilidade da avaliação destes medicamentos, bem como de todos os biológicos é exclusiva da EMA, que centraliza todos os processos. Trata-se de um procedimento centralizado, no decurso do qual os medicamentos biossimilares em avaliação têm de demonstrar que possuem características semelhantes de qualidade, segurança e eficácia relativamente ao biológico comparador”, explicou o também Professor Associado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL). Segundo o Professor Doutor Mota Filipe, cujo percurso no INFARMED coincidiu com o início da avaliação de biossimilares na Europa, “os primeiros tempos revelavam-se frustrantes, com a informação sobre qualidade, eficácia e segurança destes medicamentos a não penetrar eficazmente junto de médicos e outros profissionais de saúde”. “A União Europeia foi pioneira no desenvolvimento de requisitos regulamentares e ainda hoje, pode afirmar-se com segurança, é a entidade mais exigente a nível global”, sublinhou. “E o que é verdade”, prosseguiu, “é que passados mais de dez anos da aprovação dos primeiros biossimilares, e muitos milhões de doentes tratados, não foram identificados quaisquer problemas ao nível da eficácia e segurança destes medicamentos no espaço europeu”. Mais, “muitos medicamentos classificados e aprovados fora da Europa como biossimilares, nunca o poderiam ser à luz dos padrões de qualidade europeus”, assegurou.

À numerosa assistência presente no Centro Cultural de Belém, que serviu de palco à apresentação do livro “Medicamentos Biossimilares – O Estado da Arte”, Hélder

Mota Filipe exortou: “Em sede de biossimilares, não podemos conviver com mitos mas, isso sim, com a realidade e a evidência. Desde logo, não podemos aderir à ideia de que por serem mais baratos, os biossimilares são sujeitos a um processo de aprovação menos exigente de que um original. Não é verdade! Os padrões e requisitos exigidos aos biossimilares são exatamente os mesmos que são exigidos aos biológicos. Nem mais, nem menos”, assegurou. Outro aspeto importante é o da extrapolação, que no caso de todos os medicamentos biológicos, onde se incluem os biossimilares, “obrigam à realização de ensaios clínicos de Fase III, para demonstrar similitude entre o originador e o seu biossimilar”. “Apenas são dispensados ensaios clínicos para determinadas indicações quando a evidência científica permite a dispensa. Ou seja, não é a regra, mas sim a exceção. E a evidência científica é-nos dada por ensaios clínicos. Ora, havendo ensaios clínicos já concluídos, que evidenciam determinada informação, pelas regras europeias, não se pode realizar novo ensaio para o mesmo fim. Seria supérfluo. São, por isso, e só nestas situações, dispensados”, explicou Hélder Mota Filipe. Segundo o docente universitário, “as extrapolações para outras indicações são sempre efetuadas caso a caso, tendo em conta a totalidade evidência existente”. Outro aspeto importante, destacou, tem a ver com “a nossa cultura clínica, na qual os ensaios clínicos surgem como o “Gold Standard”. “É preciso mudar este paradigma”, defendeu, explicando que o que conta é a força da evidência e não a metodologia utilizada para gerar essa evidência. “Pelo que não é obrigatório que a evidência tenha sem-



pre que ser sustentada em ensaios clínicos”, sublinha.

Mas há mais, prosseguiu o especialista: “outro dos mitos que é preciso desconstruir é o de que os padrões de avaliação dos biossimilares são menos robustos do utilizados na avaliação dos biológicos”. Mais uma vez, salientou, “também não é verdade”. “Basta ver a legislação europeia sobre o tema para se constatar que aquilo que se pede a um biossimilar é que justifique tudo o que pode dar origem a diferenças clinicamente significativas relativamente ao originador. Cada classe terapêutica tem as suas guidelines específicas, adaptadas às características específicas do grupo de medicamentos em que o biossimilar se insere”, garantiu. “É assim que temos guidelines específicas para as hormonas do crescimento, que são diferentes das dos anticorpos monoclonais”, testemunha.

“Também os aspetos da segurança dos doentes na mudança entre um originador e um correspondente biossimilar. E tam-



bém do biossimilar para o originador. O estudo NOR-SWITCH apresentado pelo Professor Tore K. Kvien, veio esclarecer todas as dúvidas relativamente a esse aspeto. Não há qualquer problema na mudança de biológico para biossimilar e vice-versa”, assegurou o Professor da FFUL.

“

Com o que poupamos, podemos introduzir mais inovação, que de outra forma dificilmente poderia entrar, e também alargar o espectro de doentes tratados

”

“Outro argumento é o de que a EMA não diz abertamente que se pode mudar de uns para outros. Pois não”, concordou Hélder Mota Filipe. “E não diz porque essa competência é dos Estados-Membros, pelo que a EMA não se pronuncia. As políticas de utilização de medicamentos são da competência de cada Estado-Membro”, reforçou. Finalmente, as questões da farmacovigilância, que também têm inquinado o debate. “A verdade é que o sistema está montado e funciona, cabendo aos profissionais de saúde e aos doentes ou seus cuidadores, alimentar a plataforma. Não se pode é dizer que não existe porque não se utiliza”, rebateu o orador. “É obrigação dos profissionais de saúde reportarem todos os eventos relacionados com a toma de qualquer medicamento, mesmo em caso de dúvida”, sublinha.

A terminar, Hélder Mota Filipe recordou as vantagens de se prescreverem biossimilares: “Com o que poupamos, podemos introduzir mais inovação, que de outra

forma dificilmente poderia ser adquirida, e também alargar o espectro de doentes tratados, podendo, por exemplo, antecipar o início do tratamento ou alargar a prescrição a um número muito mais elevado de doentes”, concretizou. Deixando uma nota final: “Isto não é só ciência: é também orçamento e quando o orçamento é limitado, é preciso de tratar os doentes o melhor possível ao menor custo possível. E isto é algo que conseguimos com os biossimilares”, concluiu.



Assista à entrevista aos oradores



Assista ao evento na íntegra



Sandoz biossimilares

inovação
infinita

O nosso compromisso é melhorar
o acesso dos doentes a medicamentos
biossimilares de elevada qualidade

SANDOZ A Novartis
Division

mais de 20 anos de experiência
no desenvolvimento de Biossimilares