

Medicamentos biossimilares – aplicação no tratamento do cancro

Biosimilar medicines – application in cancer therapy

Santos S.¹, Silva A.C.^{1,2}

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

Os medicamentos biossimilares surgiram após expirarem as primeiras patentes dos medicamentos biológicos, tendo sido legislados pela União Europeia em 2005, e sendo definidos como aqueles que, quando produzidos por um novo fabricante, demonstram similaridade com um medicamento biológico previamente aprovado, designado medicamento biológico de referência. Neste sentido, um medicamento biossimilar tem de demonstrar a mesma qualidade, segurança e eficácia que o medicamento biológico original.

Os medicamentos biossimilares constituem uma alternativa económica, comparativamente aos medicamentos biológicos, já que dispensam a realização de alguns estudos dispendiosos, quando se demonstra que a sua atividade é semelhante à do medicamento biológico de referência. No entanto, comparativamente aos medicamentos genéricos clássicos, o desenvolvimento e fabrico dos medicamentos biossimilares é mais complexo e caro, uma vez que a sua eficácia e segurança têm de ser confirmadas com dados clínicos e/ou pré-clínicos.

Na primeira parte deste trabalho são descritas as etapas cruciais do desenvolvimento dos medicamentos biossimilares, que vão desde a sua produção até à introdução no mercado. De seguida, são apresentados exemplos de medicamentos biossimilares usados na terapia do cancro na União Europeia. Nesta área, a sua aplicação é notável, de uma forma direta (no tratamento da doença propriamente dita) ou indireta (no tratamento dos efeitos secundários resultantes do tratamento da doença), tendo aumentado a acessibilidade da população à terapia com medicamentos biológicos, por se tratar de uma alternativa mais económica para os sistemas de saúde e, consequentemente, para o doente.

Palavras-chave: Medicamento biossimilar, medicamento biológico de referência, tratamento do cancro.

ABSTRACT

Biosimilar medicines emerged after expiration of the first biological medicines patents. The former were legislated by the European Union in 2005, being defined as those which, when produced by a new manufacturer, show similarity to a previously approved biological medicine, designated by reference biological medicine. In this sense, a biosimilar medicine must demonstrate the same quality, safety and efficacy as the original biological. This class of medicines constitute a more affordable alternative, since there is no need of carry out a large number of studies, when is demonstrated that their activity is similar to those of the reference biological medicine. However, compared to classical generic drugs, the development and manufacture of biosimilar medicines is more complex and expensive, as their efficacy and safety must be confirmed by clinical and/or preclinical data.

In the first part of this work are described the crucial stages required for the development of biosimilar medicines, from their production to the market. Afterwards, are presented examples of biosimilar medicines used for cancer therapy in the European Union. In this area, their use can be direct (for the disease treatment) or indirect (for the treatment of side effects resulting from disease therapy), increasing the access of general population to biological medicines, since it is a more economical alternative for the health systems and, consequently, for the patient.

Keywords: Biosimilar medicine, biologic reference medicine, cancer therapy.

¹ FP-ENAS (Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Portugal.

² UCIBIO, ReQuimTe, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Autoras para correspondência: Ana Catarina Silva (acsilva@ufp.edu.pt); Sofia Santos (27704@ufp.edu.pt)

Submetido/Submitted: 13 janeiro 2018 | Aceite/Accepted: 20 maio 2018

INTRODUÇÃO

O início da biotecnologia moderna remonta a um passado com mais de um século, quando foi conhecida a base da informação genética – o ácido desoxirribonucleico (ADN). Na sequência desta descoberta, foram desenvolvidas técnicas de engenharia genética que permitem manipular e combinar o ADN, possibilitando a troca de material genético entre diferentes organismos vivos. Esta técnica é designada por ácido desoxirribonucleico recombinante (ADNr) e está na base da produção dos produtos biofarmacêuticos que deram origem aos medicamentos biológicos. Na década de oitenta foi produzido o primeiro medicamento recorrendo às referidas técnicas biotecnológicas, a insulina humana recombinante, que representa aquilo que viria a ser definido como medicamento biológico, isto é, um medicamento produzido com o recurso a técnicas biotecnológicas usando organismos vivos¹⁻³.

Com o passar dos anos, foram caindo algumas das patentes dos primeiros medicamentos biológicos introduzidos no mercado, dando lugar a uma nova classe de medicamentos – os medicamentos biossimilares. Estes são medicamentos biológicos que apresentam elevada similaridade com outros medicamentos biológicos previamente autorizados e introduzidos no mercado, designados por medicamentos biológicos de referência⁴⁻⁶.

Os medicamentos biossimilares foram legislados pela União Europeia (UE) em 2005, e são definidos como aqueles que, quando produzidos por um novo fabricante, demonstram semelhança farmacocinética e farmacodinâmica com

um medicamento biológico conhecido e já aprovado, designado por medicamento biológico de referência. Neste sentido, um medicamento biossimilar tem de demonstrar a mesma qualidade, segurança e eficácia que o medicamento biológico de referência. O desenvolvimento e fabrico dos medicamentos biossimilares é complexo e dispendioso, uma vez que a sua eficácia e segurança têm de ser confirmadas com dados clínicos e/ou pré-clínicos. No entanto, é importante salientar que este processo fica mais barato que o do desenvolvimento do respetivo medicamento biológico de referência^{3,5-6}. O processo de introdução de um medicamento biossimilar no mercado europeu, à semelhança do que ocorre com um medicamento biológico, requer a aprovação da Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA). Todas as autorizações e avaliações realizadas partem desta entidade que fornece, posteriormente, informações e resultados à Comissão Europeia (CE) para que esta emita o seu parecer sobre a autorização ou negação da introdução do medicamento no mercado⁶⁻⁷.

São várias as aplicações clínicas dos medicamentos biossimilares, como por exemplo, em oncologia, doenças reumáticas, doença inflamatória intestinal, psoríase e neutropenia^{5,8-9}.

Neste contexto, o tratamento do cancro tem apresentado avanços significativos nos últimos anos¹⁰. Atualmente existem vinte medicamentos biossimilares autorizados no mercado europeu, que podem ser agrupados em três grupos¹¹: epoetina (alfa e zeta), filgrastim e anticorpos monoclonais (rituximab e trastuzumab). As aplicações dos medica-

mentos biossimilares no tratamento do cancro têm vindo a aumentar, por potenciarem o tratamento direto (quando o medicamento se destina a tratar a doença propriamente dita), mas também por possibilitarem um tratamento indireto, usado para minimizar ou contornar os efeitos secundários associados à terapêutica desta doença^{4,10}.

O fim das patentes dos medicamentos biológicos que tem vindo a acontecer nos últimos anos tem permitido o desenvolvimento de medicamentos biossimilares, que estão continuamente a ser introduzidos no mercado. Num futuro próximo, é expectável que se assista à introdução de mais medicamentos biossimilares no mercado, permitindo uma redução de custos para os sistemas de saúde, que se traduz na possibilidade de acesso à terapia biológica para um número superior de doentes, tendo um impacto importante na saúde pública^{4,12-13}.

A primeira parte deste artigo de revisão bibliográfica tem como objetivo a descrição das etapas cruciais do desenvolvimento de medicamentos biossimilares, que vão desde a sua produção até à introdução no mercado. Por fim, são apresentados os resultados obtidos a partir da análise do estado da arte dos medicamentos biossimilares usados no tratamento do cancro na UE.

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

O primeiro medicamento fruto da biotecnologia moderna foi produzido no final dos anos setenta, por Boyer e a sua equipa da Universidade da Califórnia, sendo a insulina humana recombinante, uma proteína produzida pelo pâncreas para controlar os níveis de glicose

no sangue. A sua administração é fundamental para os doentes com *Diabetes Mellitus* tipo 1, uma vez que estes não têm capacidade de a produzir autonomamente. Desde então, os avanços têm sido muitos e significativos, levando ao desenvolvimento de muitos medicamentos biológicos, o que significou um enorme avanço na terapêutica das desordens metabólicas e genéticas^{2,14}.

De acordo com a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, um medicamento biológico é definido como “aquele que tem uma origem biotecnológica e surge a partir de proteínas derivadas de ADN e processos de hibridização, os quais requerem organismos vivos como parte fundamental do processo de produção, pelo que se denominam medicamentos biotecnológicos”. Ao contrário dos medicamentos obtidos por síntese química, estes têm em conta as variáveis biológicas³.

Encontram-se definidas na Farmacopeia Portuguesa 9 as especificações gerais relativas ao desenvolvimento e fabrico de produtos obtidos pela tecnologia do ADNr¹⁵: “os produtos resultantes da tecnologia do ADNr são obtidos por modificação genética em que o ADN codificante do produto desejado é introduzido, normalmente por intermédio dum plasmídeo ou dum vetor vírico, num microrganismo apropriado ou numa linha celular adequada onde, em qualquer dos casos, o ADN é expresso e traduzido em proteína. O produto em causa é subseqüentemente recuperado por extração e purificação. A célula ou o microrganismo ainda isento do vetor denomina-se hospedeiro, enquanto a associação estável de ambos, utilizada no processo de produção, se designa por

sistema hospedeiro-vetor.”

As principais classes de produtos biofarmacêuticos, que dão origem aos respectivos medicamentos biológicos, são proteínas terapêuticas, como os anticorpos monoclonais, hormonas, fatores de crescimento, fatores sanguíneos, enzimas e vacinas. Além destas, temos também os ácidos nucleicos e as células estaminais que originam os medicamentos usados em terapia genética e celular⁷.

Produção de medicamentos biológicos

A maior parte dos medicamentos biológicos são produzidos a partir de células hospedeiras geneticamente modificadas, que podem ser provenientes de bactérias, leveduras, culturas de células de mamíferos, plantas e animais. Na base do fabrico deste tipo de medicamentos está a produção de ADNr. Este consiste em uma forma de ADN que não existe naturalmente e que contém uma combinação de sequências de ADN nova, constituída por partes provenientes de células diferentes⁷.

A produção de um produto biofarmacêutico divide-se, essencialmente, em duas fases, que posteriormente podem ser divididas em 6 etapas (Figura 1). A primeira fase designa-se de fase ascendente ou *upstream* e consiste na síntese biológica do produto. A segunda fase é conhecida como descendente ou *downstream* e compreende a purificação e preparação do produto final. Durante o processo de *upstream*, a sequência genética que codifica a proteína a produzir é identificada, isolada e combinada com um vetor de clonagem (por exemplo, um plasmídeo), obtendo-se uma sequência funcional de ADNr. De seguida, o ADNr é introdu-

zido em diferentes linhagens de células hospedeiras, para que estas expressem a proteína de interesse durante o cultivo dessas células. Posteriormente, escolhe-se a linhagem celular que produz mais eficazmente a proteína e cultiva-se em fermentadores ou biorreatores e, desta forma, desencadeia-se o processo de fermentação que permite a produção efetiva do produto biofarmacêutico pretendido. Uma vez terminado o processo de *upstream*, inicia-se o processo de *downstream*, no qual se procede à separação da proteína de interesse com recurso a variados métodos, nomeadamente a filtração e centrifugação. Após a proteína estar purificada e estabilizada é preparado o medicamento biológico final^{2,16-17}.

Como referido, a produção de medicamentos biológicos tem por base a utilização de células hospedeiras, que podem ser de origem vegetal ou animal, bactérias, vírus e fungos. As linhas celulares variam de fabricante para fabricante, sendo únicas e exclusivas. Por esse motivo, cada empresa tem de desenvolver os seus próprios processos de fabrico, que são igualmente exclusivos⁷.

Os principais processos utilizados nas metodologias biotecnológicas, como por exemplo, a purificação e fermentação, são muito sensíveis e, como tal, necessitam de um controlo rigoroso para que os resultados obtidos sejam coerentes, sendo fulcral para assegurar a eficácia e segurança do produto final⁷. O processo de fabrico dos medicamentos biológicos é extremamente complexo e envolve uma grande competência técnica. Exige, em média, 250 ensaios por cada processo, que é um número bastante significativo, quando comparado com os cerca de 50 ensaios que requer

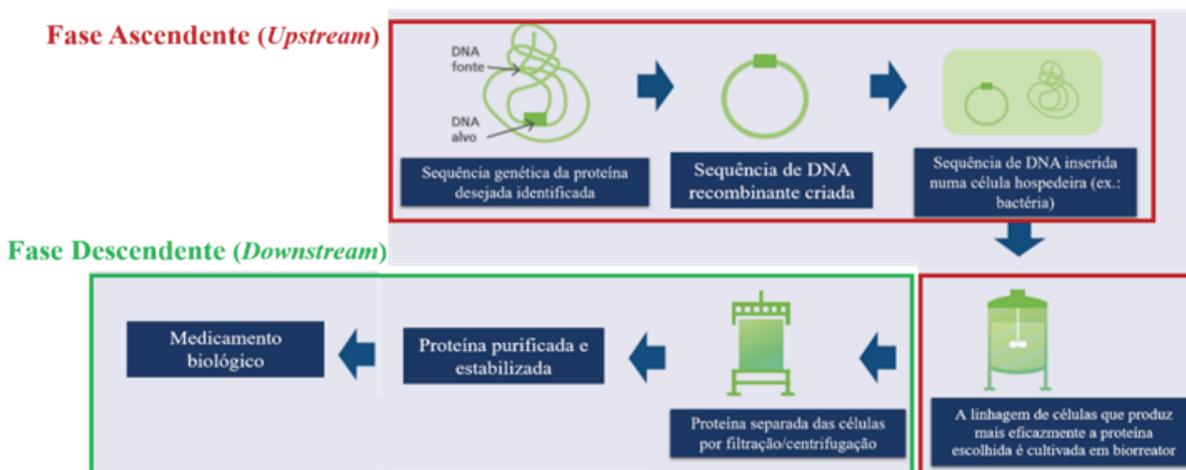


Figura 1- Etapas da produção de um medicamento biológico (adaptado de IAPO, 2013).

o processo de produção de um medicamento obtido por síntese química⁷. Para que possa haver produção de medicamentos biológicos, cada fabricante bem como cada importador de medicamentos na UE tem de ter, de acordo com a lei, uma Autorização de Fabrico e de Importação de Medicamentos/Certificado de Boas Práticas de Fabrico válidos e emitidos por uma autoridade competente nacional dentro da UE⁷.

MEDICAMENTO BIOLÓGICO VERSUS MEDICAMENTO DE SÍNTESE

A primeira grande diferença entre um medicamento biológico e um medicamento de síntese está na sua origem que nos primeiros é a partir de organismos vivos como, por exemplo, células animais ou vegetais, e nos segundos tem origem em laboratórios de síntese química^{7,9,18}.

Os medicamentos de síntese são constituídos por pequenas moléculas obtidas por reações de síntese química, ao contrário dos biológicos que, sendo proteínas, constituem macromoléculas.

Esta diferença de dimensões pode ser observada na Figura 2, onde é exemplificada a disparidade de tamanhos entre estas duas categorias de moléculas, que tem como consequência uma maior ou menor facilidade de caracterização das mesmas^{7,9,17-18}.

Uma vez que os medicamentos biológicos são produzidos em organismos vivos, estão sujeitos a uma variabilidade intrínseca associada a estes organismos que é difícil controlar. Além disso, as macromoléculas são instáveis e apresentarem pequenas alterações consoante as condições de conservação e armazenamento. Por outro lado, os medicamentos de síntese normalmente possuem estruturas químicas bem definidas, podendo ser analisados e determinados todos os seus constituintes. Esta estrutura altamente definida está associada à sua elevada estabilidade e, como tal, os medicamentos de síntese podem ser replicados de modo idêntico, ao contrário dos medicamentos biológicos, que não podem ser reproduzidos de forma fiel, mesmo dentro do mesmo lote. A varia-

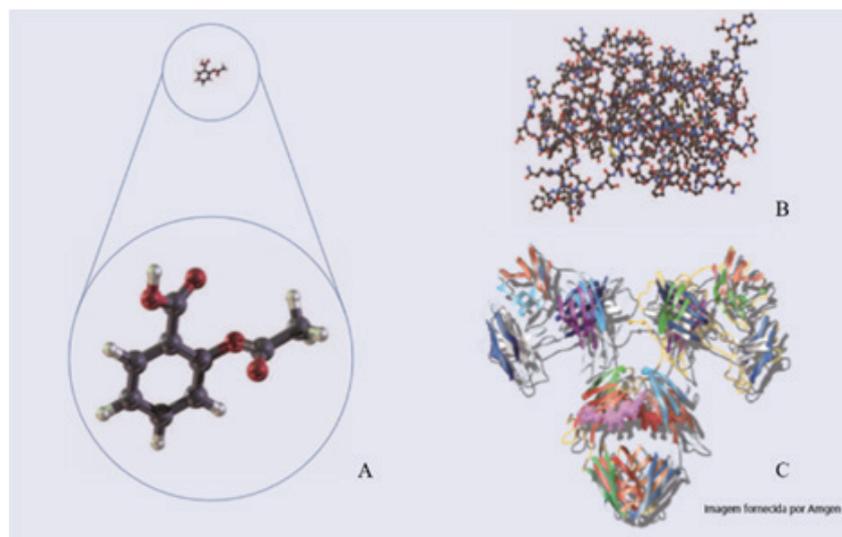


Figura 2 - Estrutura de uma molécula sintética, pequena, simples e fácil de caracterizar (A); Estrutura de uma molécula biológica complexa, de tamanho médio a grande e difícil de caracterizar (B); Hormona do crescimento humano – molécula biológica com 3091 átomos (C) (adaptado de International Alliance of Patient's Organizations, 2013).

bilidade é uma característica altamente controlada pelos fabricantes e entidades reguladoras, sendo definidos limites considerados aceitáveis^{7,9,18}.

A composição e elevado tamanho molecular dos medicamentos biológicos representa um grande risco de estes serem reconhecidos pelo organismo humano como substâncias extrínsecas e, consequentemente, desencadear reações indesejáveis de defesa por parte do sistema imunitário (SI). Estas reações, por norma, não são desencadeadas no caso dos medicamentos de síntese, uma vez que estes, por apresentarem dimensões muito pequenas, não são reconhecidos como corpos estranhos pelo SI. Esta possibilidade de resposta faz com que alguns medicamentos biológicos, nomeadamente as vacinas, consigam estimular as respostas imunológicas do

organismo, favorecendo a sua eficácia. No entanto, quando não se pretende que o medicamento biológico desenvolva uma resposta imune, esta é desvantajosa, embora geralmente não exerça efeitos graves nem prejudiciais para o doente^{7,9,18}.

O desenvolvimento ou não de uma resposta imune indesejada por parte do organismo humano está também dependente de um conjunto de variáveis, tais como os fatores relacionados com o fármaco (medicamento e processo de produção), fatores relacionados com o doente (sexo, idade, características hereditárias, entre outros) e fatores relacionados com o tratamento (via de administração, outros tratamentos a ocorrer em simultâneo, entre outros). Associado a este conjunto de variáveis junta-se ainda o estágio da doença, que

também é determinante na possibilidade de existência de uma resposta imune indesejada^{7,9,18}.

Ao contrário dos medicamentos de síntese, os medicamentos biológicos raramente estão disponíveis para administração por via oral, dado o risco de inativação pela ação das enzimas digestivas e, por isso, são principalmente administrados via parentérica, através de preparações injetáveis ou para perfusão. Podem ainda ser administrados via inalatória^{7,9,18}.

A Tabela 1 apresenta um resumo das

principais diferenças entre os medicamentos de síntese e os medicamentos biológicos.

MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES

A classe dos medicamentos biossimilares foi introduzida na legislação europeia no ano de 2005, após expirarem as primeiras patentes dos medicamentos biológicos. Enquanto a patente de um determinado medicamento biológico for válida, não é possível autorizar a produção do seu respetivo medicamento biossimilar, sendo esta é exclusiva do

Tabela 1. Principais diferenças entre medicamentos de síntese e medicamentos biológicos (Bui et al., 2015; Olech, 2016).

	Medicamentos de síntese	Medicamentos biológicos
Moléculas	Pequenas, de baixo peso molecular	Médias a grandes, com elevado peso molecular
Estrutura	Simples e homogénea	Complexa
Estabilidade	Estáveis	Instáveis
Caracterização	Simples e completa	Difícil e incompleta
Processo de produção	Síntese química; Podem ser feitas cópias idênticas.	Células ou organismos vivos; Impossível fazer cópias idênticas
Manufatura	Podem ser feitas cópias idênticas	Impossível fazer cópias idênticas
Via de administração mais comum	Oral	Parentérica
Imunogenicidade	Rara	Frequente

fabricante do medicamento biológico em questão. Quando a referida patente expira surgem os medicamentos biossimilares produzidos por um novo fabricante, mas apresentando farmacocinética e farmacodinâmica semelhantes às do medicamento biológico que lhes deu origem, denominado por medicamento biológico de referência. O princípio ativo presente num medicamento biossimilar é semelhante à do respetivo medicamento biológico de referência, sendo que a biossimilaridade se define como a capacidade de um medicamento demonstrar, relativamente ao medicamento biológico de referência, similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia^{3,9,19}.

Os medicamentos biossimilares são destinados a ser administrados sob a mesma via, na mesma dose e para o tratamento da mesma doença a que se destina o respetivo medicamento biológico de referência. Pela mesma analogia, as indicações especiais associadas ao uso do medicamento de referência devem também ser tidas em conta durante a toma do respetivo medicamento biossimilar. Nesse sentido, os biossimilares são vistos como uma forma de economizar custos nos sistemas de saúde, sendo muito importantes para o desenvolvimento de terapias biológicas acessíveis a toda a população^{3-4,19}.

Cada medicamento biossimilar, no seu processo de aprovação, pode ser considerado apto para o conjunto de indicações a que se destina o seu medicamento biológico de referência, ou pode ser aprovado simplesmente para determinadas indicações desse medicamento, sendo esta aprovação variável consoante o medicamento

biossimilar em questão³.

O princípio ativo associado a um medicamento biossimilar é praticamente o mesmo que está presente no seu medicamento biológico de referência, podendo apresentar ligeiras variações associadas à sua elevada complexidade e aos métodos de produção utilizados. Pelo mesmo motivo, o medicamento biossimilar, à semelhança do seu medicamento biológico de referência, apresenta variabilidade intrínseca¹⁹.

De acordo com a EMA, apesar de os princípios para o desenvolvimento de um medicamento biossimilar serem aplicáveis a todos os medicamentos biológicos, na generalidade, a produção de medicamentos biossimilares divide-se em nove classes diferentes²⁰: epoetinas, filgastrim, insulinas, hormonas do crescimento, interferões alfa, interferões beta, anticorpos monoclonais, folitropinas e heparinas de baixo peso molecular. Uma vez que os medicamentos biossimilares são produzidos com o objetivo de serem o mais idênticos possível ao respetivo medicamento biológico de referência, a sua avaliação baseia-se na comparabilidade com o medicamento biológico de referência, demonstrando que as diferenças entre os dois não são significativas^{4,7-8,19,21}.

A produção dos biossimilares começa pela determinação das características moleculares e das propriedades de qualidade pretendidas para o medicamento que se pretende desenvolver e comparação com o seu medicamento biológico de referência^{7-8,21}.

Após a determinação dos parâmetros iniciais, é efetuada uma comparabilidade com o medicamento biológico de referência, que se processa em várias

fases⁷:

- Fase 1: comparabilidade da qualidade (comparação das características físico-químicas e biológicas do medicamento);
- Fase 2: comparabilidade não-clínica (realização de estudos não-clínicos comparativos);
- Fase 3: comparabilidade clínica (realização de estudos clínicos comparativos).

Na fase 1 é avaliada a estrutura molecular, a atividade biológica dos princípios ativos associados e realiza-se uma caracterização analítica detalhada semelhante à necessária para aprovação de qualquer outro tipo de medicamento. Nesta caracterização devem constar estudos relativos à ligação ao recetor e bioensaios, realizados com o medicamento bioequivalente e com o medicamento biológico de referência, para que possa ser efetuada uma comparação rigorosa entre os dois⁷. Na fase 2 e 3 verifica-se se as eventuais pequenas diferenças que possam existir entre o medicamento bioequivalente e o medicamento de referência não afetam os parâmetros de segurança e eficácia do medicamento bioequivalente testado, relativamente aos benefícios, riscos e rejeições imunológicas⁷.

Todo o processo de comparação entre os dois tipos de medicamentos é repetido sempre que se pretenda introduzir um novo medicamento bioequivalente no mercado, sendo avaliado e analisado caso a caso. Sempre que surjam ligeiras variações relativamente a um medicamento biológico de referência, estas têm de ser devidamente justificadas para que o medicamento bioequivalente seja aprovado^{5,7}.

À semelhança de todos os outros medicamentos, também os bioequivalentes

obedecem a um determinado conjunto de padrões de fabrico, sendo inspecionados periodicamente nas instalações de fabrico, por autoridades reguladoras externas ao fabricante¹⁹.

Na Figura 3 é esquematizado, sucintamente, o processo de desenvolvimento dos medicamentos bioequivalentes.

Medicamento bioequivalente versus medicamento genérico

Apesar de ambos terem como base um medicamento de referência, os medicamentos bioequivalentes são diferentes dos medicamentos genéricos, já que os segundos apresentam uma estrutura química pequena bem definida e são idênticos aos seus medicamentos de referência^{10,19,22}. As principais diferenças entre medicamentos bioequivalentes e medicamentos genéricos são apresentadas na Tabela 2.

Um medicamento genérico é aquele que é produzido com a finalidade de ser idêntico a um medicamento de síntese previamente autorizado, que é conhecido como o seu medicamento de referência. Contém, por isso, a(s) mesma(s) dose(s) de substância(s) ativa(s). Além disso, é desenvolvido com o mesmo objetivo terapêutico do seu medicamento de referência. As diferenças estão associadas ao nome do produto (que difere do medicamento de marca para o genérico), à aparência (em tamanho, cor ou forma) e à embalagem⁶.

Ao contrário dos medicamentos bioequivalentes, os medicamentos genéricos podem apresentar diferenças face ao seu medicamento de síntese de referência, nomeadamente no que concerne aos excipientes usados na formulação. Além desta diferença, também a substân-

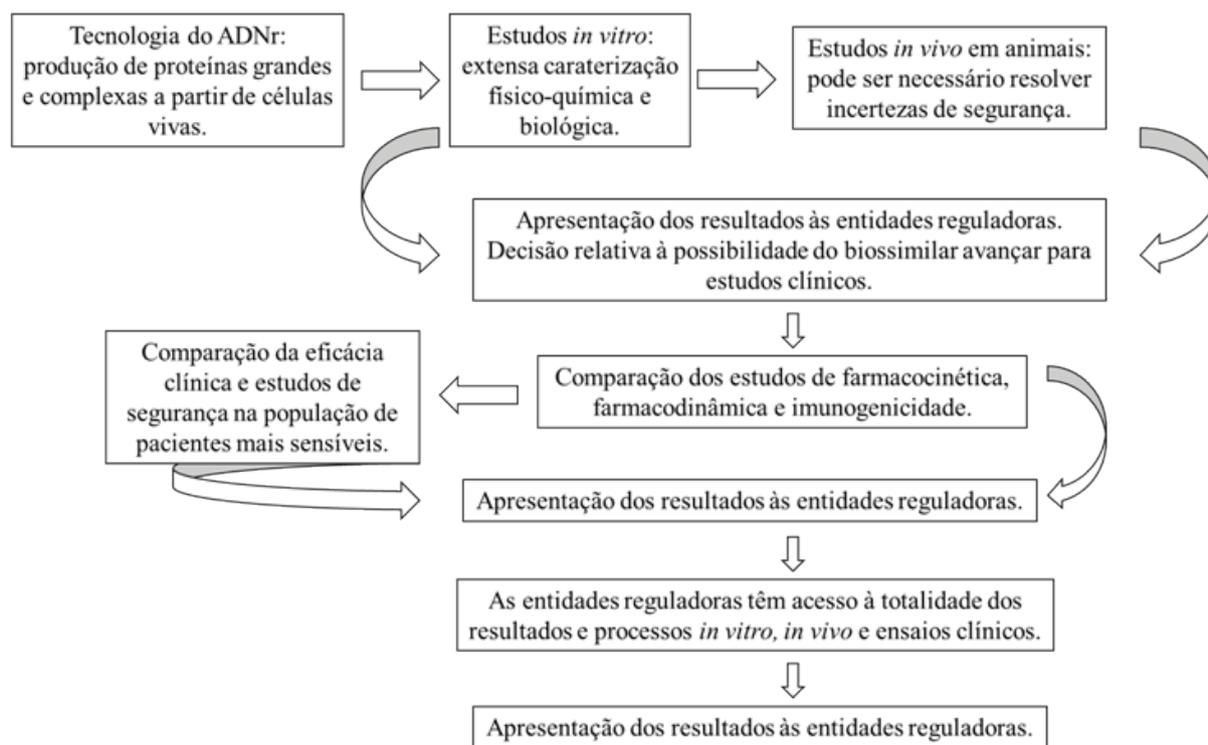


Figura 3. Processo de desenvolvimento dos medicamentos biossimilares (adaptado de Rugo et al., 2016).

cia ativa dos medicamentos genéricos pode apresentar ligeiras variações na sua estrutura molecular relativamente à molécula do medicamento de referência, embora estas não exerçam efeitos significativos na atividade terapêutica. Tais alterações não sucedem da mesma maneira nos medicamentos biossimilares, já que apenas podem ser verificadas pequenas diferenças associadas ao fato destes serem produzidos a partir de organismos vivos^{6,10,19,22}.

Tanto os medicamentos genéricos como os medicamentos biossimilares estão destinados a serem utilizados nas mesmas doses, com a mesma posologia e no tratamento das mesmas doenças que os respetivos medicamentos de referên-

cia^{5,10,22}.

No que diz respeito ao desenvolvimento e aprovação, os medicamentos genéricos têm processos de recolha de dados e caracterização mais simples do que os medicamentos biossimilares. Para comprovar a semelhança face ao produto de referência, os primeiros necessitam apenas de caracterização física e química e de uma demonstração de que o seu perfil farmacocinético é idêntico ao produto de marca que lhe deu origem. Por outro lado, os medicamentos biossimilares necessitam de um estudo mais aprofundado para garantir a sua semelhança relativamente ao medicamento de referência, no que concerne às características físicas, químicas e biológicas, eficácia

Tabela 2. Principais diferenças entre medicamentos biossimilares e medicamentos genéricos (adaptado de Rak Tkaczuk et al., 2014).

	Medicamento biossimilar	Medicamento genérico
Síntese	Produzidos a partir de organismos vivos, geralmente com recurso à tecnologia do ADNr.	Produzidos através de processos de síntese química definidos.
Comparação com o produto de referência	Semelhantes mas não totalmente idênticos ao produto de referência.	Idênticos ao produto de referência.
Caraterísticas estruturais	Moléculas grandes e complexas (proteínas) com estrutura primária, secundária, terciária e quaternária. Algumas requerem modificações pós-tradução.	Moléculas pequenas com estrutura simples.
Estabilidade	É necessário monitorizar as condições de síntese para garantir a estabilidade.	Moléculas são estáveis.
Imunogenicidade	Monitorizada com recurso a testes de imunogenicidade e farmacovigilância.	Sem reações de imunogenicidade.

e segurança, para que possam ser posteriormente aprovados e comercializados^{5,10,22}.

Uma vez que os produtos biossimilares são produzidos por um fabricante diferente do medicamento biológico de referência, todos os estudos envolvidos no processo são semelhantes aos estudos necessários à aprovação de um novo medicamento biológico. A vantagem que o fabricante dos biossimilares tem é o facto de já ter o início do estudo delimitado, uma vez que a sequência de ácidos nucleicos que vai expressar a proteína desejada (ou seja, o ADNr) é conhecida, dado que é a mesma do medicamento biológico de referência^{5,10,22}.

Medicamento biossimilar versus medicamento biológico de referência

Um medicamento biossimilar pretende ser uma cópia do respetivo medicamento biológico de referência. No entanto, por ser produzido a partir de organismos vivos ou células (designados por hospedeiros) e por ser constituído por macromoléculas tem, conforme referido, uma variabilidade inerente associada à variabilidade do sistema biológico usado como hospedeiro e ao processo de produção. Esta pequena variação, conhecida por *microheterogeneity* é verificada mesmo quando se tratam de produtos que pertencem ao mesmo lote de produção. Assim, um produto biossimi-

lar não pode ser considerado uma cópia idêntica do seu produto biológico de referência^{5,10,22-23}.

Apesar de ser aceite que os medicamentos biossimilares apresentem ligeiras variações, a sequência de aminoácidos expressa tem de ser a mesma que usada no respetivo medicamento biológico de referência. Nesse sentido, sempre que se desenvolve um medicamento biossimilar é feita uma avaliação minuciosa sobre todas as particularidades físicas e funcionais do medicamento biossimilar e do medicamento biológico de referência. É ainda efetuada a análise de todas as impurezas associadas ao processo de produção e ao produto final. Qualquer alteração mínima verificada tem de ser devidamente justificada para que, posteriormente, esta não exerça nenhum efeito no desempenho do medicamento biossimilar^{5,10,22}.

A quantidade e o tipo de dados clínicos que têm de ser recolhidos para a produção de um medicamento biossimilar vai depender da complexidade do princípio ativo associado e da facilidade com que este pode ser caracterizado e comparado com o medicamento biológico de referência, dos cuidados de segurança que estão associados aos produtos de referência da mesma classe do princípio ativo e da possibilidade de extrapolar os dados relativos à eficácia e à segurança indicados para o produto de referência^{5,10,22}.

Apesar de todas as condicionantes relativas aos dados clínicos que devem ser recolhidas para os medicamentos biossimilares, deve-se salientar que, por questões éticas e científicas, não é necessário nem recomendado repetir todos os estudos realizados para o medica-

mento biológico de referência. Por este motivo é que a extrapolação de dados, verificação da semelhança entre os dois produtos e a justificação clínica das possíveis pequenas diferenças é fundamental, evitando que o estudo tenha de ser desenvolvido novamente^{5,10,22}.

REGULAMENTAÇÃO

Qualidade e segurança dos medicamentos biossimilares

À semelhança dos outros medicamentos, os medicamentos biossimilares têm a sua segurança monitorizada de forma contínua após a autorização de introdução no mercado. Cada fabricante necessita de ter um sistema de monitorização dos possíveis efeitos secundários que estejam referenciados para cada medicamento que produz. Os doentes devem informar os profissionais de saúde sobre eventuais efeitos adversos que surjam. Por sua vez, estes têm de reportar a informação às entidades reguladoras. Sempre que surjam sinais de um eventual problema de segurança, as autoridades reguladoras têm o poder de realizar uma investigação e tomar as medidas necessárias para contornar e resolver a situação^{6,19}.

Dada a similaridade e equivalência que os medicamentos biossimilares têm com os medicamentos biológicos foi estipulado que a legislação aplicada a estes últimos seria também aplicada aos primeiros. Assim, ao nível europeu, as principais entidades reguladoras envolvidas são a EMA e a CE que tem o poder de decisão com base no trabalho científico da EMA^{7,23}. Uma vez que Portugal pertence ao grupo de estados membros da UE, também as decisões tomadas por estas duas entidades são

aplicáveis a nível nacional.

Aprovação de medicamentos biológicos e medicamentos biossimilares

Os processos de regulamentação e legislação associados aos biossimilares tiveram origem na UE, tendo sido aprovado pela CE em 2006 o primeiro medicamento biossimilar (somatropina - Omnitrope®)^{7,9}.

Para que um medicamento seja introduzido no mercado na UE é necessário, numa primeira instância, efetuar um pedido de autorização de introdução do produto no mercado. Os medicamentos biossimilares não são exceção e, tal como todos os medicamentos obtidos por processos biotecnológicos, são avaliados pela EMA que estabelece um parecer científico sobre o medicamento. É de acordo com esta opinião que, posteriormente, a CE toma uma decisão no que concerne à autorização de comercialização desse mesmo medicamento. Uma vez conseguida a autorização, esta é válida em todos os estados membros da UE^{7,24}.

Farmacovigilância

A farmacovigilância é definida, de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, como sendo²⁵: “a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos”.

À semelhança dos medicamentos biológicos, durante a fase de ensaios clínicos também não é possível identificar todos os efeitos adversos dos medicamentos biossimilares. Neste sentido,

é extremamente importante continuar com a avaliação da sua segurança depois de introduzidos no mercado²².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a realização de relatórios de segurança para a avaliação da tolerância do medicamento após a introdução do mesmo no mercado. Nestes relatórios deverão constar avaliações científicas das causas dos efeitos adversos bem como da frequência com que estes acontecem. Existe outra orientação da OMS, relacionada com a prevenção de eventuais efeitos adversos que possam surgir, direcionada ao fabricante, sugerindo que este tenha um sistema implementado que detete, avalie, estude e previna o aparecimento destes efeitos. Este sistema pode também ser denominado de farmacovigilância e tem de prever os efeitos adversos associados a um determinado medicamento, independentemente do país onde é comercializado, isto é, os efeitos adversos deverão ser identificados, avaliados e estudados de forma universal²².

Por forma a garantir as condições de segurança, a EMA determinou planos de monitorização dos medicamentos biológicos e medicamentos biossimilares após a sua introdução no mercado. Além disso, tanto a EMA como a OMS recomendam que, sempre que seja necessário algum procedimento de monitorização de segurança ou de farmacovigilância adicional, cuja necessidade seja comprovada nos ensaios clínicos para um determinado medicamento biológico de referência, deve também realizar-se o mesmo procedimento no medicamento biossimilar correspondente. Da mesma forma, qualquer efeito adverso que seja verificado no medicamen-

to bioequivalente deverá ser considerado e avaliado afincadamente no medicamento biológico de referência²².

EXEMPLOS DE MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES USADOS NO TRATAMENTO DO CANCRO NA UE

Devido ao seu elevado potencial terapêutico, os medicamentos biológicos são muito utilizados no tratamento de vários tipos de cancro. Além de serem usados de forma direta, para tratar a doença, estes medicamentos também são usados de forma indireta, para tratar efeitos adversos associados ao tratamento do cancro^{4,10}.

Tendo em conta o preço elevado dos medicamentos biológicos, o acesso da população a estes medicamentos é limitado em muitas partes do mundo. No entanto, espera-se que, com o término das patentes de muitos medicamentos biológicos que se avizinha nos próximos tempos, se possam desenvolver medicamentos bioequivalentes, cuja produção leva a menores custos, permitindo o acesso desta terapia a um número muito maior de pessoas. As principais patentes de medicamentos biológicos usados no tratamento do cancro que se encontram em vias de caducar são de anticorpos monoclonais. Neste sentido, têm sido efetuados vários estudos e pedidos de autorização para o desenvolvimento de novos medicamentos bioequivalentes e posterior introdução no mercado da UE. Os requisitos necessários para o desenvolvimento clínico de bioequivalentes em oncologia baseiam-se nas imposições exigidas para a aprovação do medicamento biológico de referência que lhe deu origem^{11,13,24,26}.

Os médicos oncologistas devem ter presente a noção de que em alguns países

foram introduzidos medicamentos que, além de não serem cópias praticamente idênticas do seu medicamento biológico de referência, não foram avaliados e estudados de forma correta, na medida em que não foram aprovados por nenhuma das agências superiores que validam a sua entrada segura no mercado, nomeadamente, EMA, *Food and Drug Administration* ou OMS. Assim, é preciso ter sempre presente a máxima de que o uso de medicamentos biológicos e bioequivalentes sem qualidade devidamente validada e perfil clínico demonstrado pode causar um risco maior e desnecessário na segurança do doente, além de poder não demonstrar qualquer tipo de eficácia^{24,26}.

Na Tabela 3 são apresentados os medicamentos bioequivalentes usados em oncologia aprovados na UE, agrupados por substância ativa. Estes medicamentos, por estarem validados e autorizados pelos órgãos máximos europeus, são utilizados em Portugal.

No caso da epoetina, estão disponíveis no mercado europeu cinco medicamentos como alternativa ao Eprex® e ao Erypo® (medicamentos biológicos de referência). Estes medicamentos bioequivalentes ainda podem ser agrupados em dois pequenos grupos, de acordo com o tipo de epoetina-alfa ou zeta. Quando a epoetina necessária é a alfa, existem três alternativas bioequivalentes, o o Abseamed®, o Hexal® ou o Binocrit®. Quando a epoetina necessária é a zeta, pode administrar-se uma das duas alternativas bioequivalentes, Retacrit® e Silapo®^{11,27,30}.

Para o filgrastim, estão disponíveis no mercado europeu cinco medicamentos como alternativa ao Neupogen® (medicamento biológico de referência).

Tabela 3. Medicamentos biossimilares aprovados para utilização na UE no tratamento do cancro

Princípio ativo	Epoetina		Filgrastim Rituximab	Anticorpo monoclonal	
				Trastuzumab	
Nome comercial	Alpha	Zeta	Hexal [®] Nivestim [®] Ratiograstim [®] Tevagrastim [®] Zarzio [®]	Ritemvia [®] Rituzema [®] Rixathon [®] Riximyo [®] Truxima [®] Blitzima [®]	Kanjinti [®] Ontruzant [®] Trazimera [®] Herzuma [®]
	Abseamed [®] Binocrit [®] Hexal [®]	Silapo [®] Retacrit [®]			

Apesar de terem sido aprovados no passado outros medicamentos biossimilares para o Neupogen[®], atualmente apenas constam no mercado europeu o Filgrastim Hexal[®], o Nivestim[®], o Ratiograstim[®], o Tevagrastim[®] e o Zarzio[®], já que os restantes foram, entretanto, descontinuados^{11,31}.

No que diz respeito ao rituximab, estão disponíveis no mercado europeu cinco medicamentos como alternativa ao MabThera[®] (medicamento biológico de referência): Ritemvia[®], Rituzema[®], Rixathon[®], Riximyo[®], Truxima[®] e Blitzima[®]¹¹.

O trastuzumab é o anticorpo monoclonal aprovado mais recentemente, através de quatro medicamentos biossimilares¹¹: Kanjinti[®], Ontruzant[®], Trazimera[®] e Herzuma[®].

A epoetina alfa e a epoetina zeta correspondem a cópias da eritropoetina (EPO) – uma glicoproteína humana – produzidas em linhas celulares obtidas a partir do ovário de hamsters chineses (*chinese hamster ovary* - CHO) através da

tecnologia do ADNr. Ambas as moléculas atuam de forma idêntica, estimulando a medula óssea a produzir glóbulos vermelhos, responsáveis pelo transporte da hemoglobina – substância transportadora de oxigénio³²⁻³⁶.

A EPO é produzida pelos rins, existindo dois quadros clínicos que comprometem a sua produção: doentes com problemas renais e pacientes que estejam a ser submetidos a quimioterapia. Nestes casos, há um risco acrescido de desenvolvimento de anemia, quer pelo défice de EPO, quer pela incapacidade do organismo para produzir os seus níveis normais. Quando isto sucede, recorre-se à epoetina alfa ou zeta para perfazer as quantidades necessárias da glicoproteína no organismo, evitando a necessidade de submeter o doente a transfusões^{27-30,32-36}.

O filgrastim é um fator de crescimento de glóbulos brancos (fator de crescimento de colónias de granulócitos) incluído no grupo das citocinas. Apesar de ser uma proteína produzida natural-

mente no organismo, esta pode também ser obtida com recurso às técnicas biotecnológicas. Quer na sua forma natural, quer na forma de medicamento, este fator de crescimento atua na medula óssea para acelerar o processo de produção de glóbulos brancos³⁷.

O uso do filgrastim tem vindo a tornar-se comum em oncologia, em pacientes que estejam a ser submetidos a quimioterapia e que apresentam défice de neutrófilos (neutropenia), quer para reduzir rapidamente a duração do período de neutropenia, quer para evitar a ocorrência de neutropenia febril. Além disso, é frequentemente usado em pacientes que estejam a ser submetidos a tratamentos destruidores da medula óssea antes da realização de um transplante da mesma, como sucede em alguns doentes que sofrem de leucemia e que estão em risco de sofrer de neutropenia crónica³⁸.

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico, obtido através de técnicas de ADN_r, que possui uma porção proveniente de ratinhos e outra proveniente de humanos. Este anticorpo reconhece e liga-se à proteína CD20 que existe à superfície dos linfócitos B, induzindo a sua morte, sendo usado para tratar alguns tipos de cancros do sangue, tais como: linfoma folicular, linfoma não-Hodgkin difuso de linfócitos B, leucemia linfocítica crónica e linfoma de Burkitt^{26,39-40}.

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que interfere com o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico (human epidermal growth factor receptor 2 - HER2), sendo usado para o tratamento do cancro da mama HER2 positivo em combinação com outros fármacos quimioterápicos, nas fases iniciais ou metastáticas da

doença⁴¹.

CONCLUSÃO

Os medicamentos biossimilares constituem uma das realidades mais inovadoras no campo da terapêutica. Sendo também medicamentos biológicos, são, à semelhança dos seus medicamentos de referência, obtidos através de técnicas biotecnológicas, que recorrem à engenharia genética para sintetizar proteínas obtidas a partir da expressão de ADN_r utilizando organismos vivos para a sua produção.

Ao contrário dos medicamentos de síntese, a produção dos medicamentos biológicos apresenta inúmeras variáveis inerentes à diversidade associada aos organismos vivos. Por este motivo, o processo de introdução no mercado dos medicamentos biossimilares não pode ser comparado ao dos medicamentos genéricos, que se baseia apenas na semelhança que estes medicamentos apresentam relativamente ao medicamento de referência. Um medicamento biossimilar apenas é introduzido no mercado após comprovada a mesma eficácia, segurança e qualidade que o medicamento biológico de referência.

O estudo, desenvolvimento e produção de um medicamento biossimilar tem por base o princípio de que este será aplicado no mesmo tipo de tratamento, para as mesmas doenças, na mesma dosagem e na mesma via de administração que o medicamento biológico de referência. A aprovação para introdução de um medicamento desta classe no mercado nem sempre tem de contemplar todas as aplicações do medicamento biológico de referência, isto é, pode apenas incluir um conjunto selecionado de aplicações de acordo com a finalidade pretendida para

o medicamento. No entanto, existe a possibilidade de extrapolar as indicações terapêuticas do medicamento biológico de referência para o medicamento biossimilar, desde que seja comprovado que o mecanismo de ação é idêntico assim como o perfil de segurança e eficácia.

No que concerne ao tratamento do cancro, a terapia com medicamentos biológicos tem vindo a ser uma das áreas mais trabalhadas na medida em que permite, individualmente ou em associação com outros tipos de terapia, alcançar resultados muito vantajosos para o doente sendo que, muitas vezes, não só é possível reduzir o tumor como efetivamente eliminá-lo.

A crescente queda de patentes nos últimos anos tem permitido o estudo e, em caso de sucesso, a consequente produção de medicamentos biossimilares, constituindo alternativas promissoras aos medicamentos biológicos já existentes. Estas novas opções podem apresentar vantagens terapêuticas para o doente, na medida em que podem ser evitados alguns dos efeitos adversos observados com o medicamento biológico de referência. Por outro lado, apresentam também vantagens económicas, já que o seu custo é significativamente mais baixo, quer pela possibilidade de extrapolação de resultados dos estudos do medicamento biológico de referência, quer pela ausência de obrigatoriedade de realização de determinados estudos, que se tornam dispensáveis se for comprovada a similaridade com o medicamento de referência.

Atualmente existem vinte medicamentos biossimilares aprovados na UE para o tratamento do cancro que se agrupam

em três grupos, de acordo com a substância ativa e modo de atuação: epoetina, filgrastim e anticorpos monoclonais. No último ano, foram muitas as alterações verificadas nesta área de aplicação dos medicamentos biossimilares, sendo que alguns dos produtos foram retirados do mercado e outros foram introduzidos para os substituir. O uso da epoetina ganha particular aplicação em doentes que estejam a ser submetidos a quimioterapia, para evitar a necessidade de transfusões sanguíneas e para contornar quadros clínicos de anemia sintomática. O filgrastim é importante para evitar a neutropenia febril que pode levar a complicações secundárias. Além disso, o seu uso também se destaca nos casos dos doentes com leucemia que corram o risco de sofrer de neutropenia crónica, e antes da realização de transplantes da medula óssea. A utilização do anticorpo monoclonal rituximab apresenta especial benefício no tratamento de patologias específicas dos linfócitos B, e o uso do trastuzumab tem demonstrado eficácia no tratamento do cancro da mama HER2 positivo.

No que diz respeito ao tratamento direto do cancro, são os medicamentos biossimilares supracitados passíveis de serem utilizados na EU, com autorização da CE e com o parecer positivo da EMA. Uma vez que existem inúmeras complicações secundárias associadas ao tratamento do cancro passíveis de ser tratadas com medicamentos biossimilares, estes apresentam também um potencial terapêutico indireto, que permite controlar os efeitos adversos das terapêuticas diretas. Em suma, a temática dos medicamentos biossimilares é uma das áreas da biotecnologia que apresenta maior evolução

e mudança, quer nos últimos anos, mas principalmente nos tempos que se avizinham, já que a queda das patentes dos medicamentos biológicos é uma constante, permitindo o desenvolvimento dos respetivos biossimilares. No tratamento do cancro, a sua aplicação tem vindo a ser crescente e esperam-se que surjam, em breve, mais alternativas que vêm reforçar um mercado cujo objetivo é, primordialmente, possibilitar o acesso desta terapia a um maior número de doentes.

Agradecimentos

Trabalho financiado por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto UID/Multi/04546/2013.

BIBLIOGRAFIA

1. Silva AC, Amaral MH, Lobo JM, Lopes CM. Lipid nanoparticles for the delivery of biopharmaceuticals. *Curr Pharm Biotechnol.* 2015; 16: 291-302.
2. Walsh G. *Pharmaceutical biotechnology: concepts and applications.* England: John Wiley & Sons; 2013.
3. Infarmed. *Orientações Medicamentos Biossimilares.* Lisboa: Centro Nacional de Farmácia e Terapêutica; 2016.
4. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, Rosenberg JA, Jacobs I. A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treat Rev.* 2016; 46: 73-9.
5. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood.* 2012; 120: 5111-5117.
6. European Medicines Agency. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products); 2012 [consultado 2016 Out 2]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf>.
7. European Commission. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products; 2013 [consultado 2016 Out 2]. Disponível em <http://www.medicinesforeurope.com/wpcontent/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf>.
8. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 405-417.
9. Olech E. Biosimilars: Rationale and current regulatory landscape. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45: S1-S10.
10. Buske C, Ogura M, Kwon HC, Yoon SW. An introduction to biosimilar cancer therapeutics: definitions, rationale for development and regulatory requirements. *Future Oncol.* 2017; 13: 5-16.
11. European Medicines Agency. [consultado 2017 Dec 14]. Disponível em <http://http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid=>>.
12. Renwick MJ, Smolina K, Gladstone EJ, Weymann D, Morgan SG. Postmarket policy considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 2016; 17: e31-e38.
13. Coiffier B. Preparing for a new generation of biologic therapies: understanding the development and potential of biosimilar cancer therapeutics. *Future Oncol.* 2017; 13: 1-3.
14. Verma AS, Agrahari S, Rastogi S, Singh A. *Biotechnology in the Realm of*

- History. *J Pharmacy Bioallied Sci.* 2011; 3: 321-323.
15. Infarmed. *Farmacopeia Portuguesa* 9. Lisboa: Ministério da Saúde; 2008.
16. Al-Sabbagh A, Olech E, McClellan JE, Kirchoff CF. Development of biosimilars. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45: S11-S18.
17. International Alliance of Patient's Organizations. Relatório informativo sobre medicamentos biológicos e biossimilares; 2013 [consultado 2016 Set 30]. Disponível em <https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO_Biosimilars_Briefing_Paper_PT.pdf>.
18. Bui LA, Hurst S, Finch GL, Ingra B, Jacobs IA, Kirchoff CF et al. Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discov Today.* 2015; 20: 3-15.
19. European Medicines Agency. Questions and answers on generic medicines. Londres: European Medicines Agency; 2012 [consultado 2017 Set 29]. Disponível em European Medicines Agency.
20. European Medicines Agency. Biosimilar medicinal products. Londres: European Medicines Agency; 2013 [consultado 2017 Set 30]. Disponível em European Medicines Agency.
21. Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 44: S2-S8.
22. Rak Tkaczuk KH, Jacobs IA. Biosimilars in Oncology: From Development to Clinical Practice. *Semin Oncol.* 2014; 41: S3-S12.
23. Daller J. Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European union. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016; 76: 199-208.
24. Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e594-e605.
25. Conselho Nacional da Qualidade. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª Edição. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2009.
26. Jacobs I, Ewesuedo R, Lula S, Zacharchuk C. Biosimilars for the Treatment of Cancer: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs.* 2017; 31: 1-36.
27. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Retacrit epoetin zeta Londres: European Medicines Agency; 2011 [consultado 2017 Out 10]. Disponível em European Medicines Agency.
28. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Silapo epoetin zeta. Londres: European Medicines Agency; 2014 [consultado 2017 Out 13]. Disponível em European Medicines Agency.
29. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Abseamed epoetin alfa. Londres: European Medicines Agency; 2016 [consultado 2017 Out 24]. Disponível em European Medicines Agency.
30. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Epoetin Alfa Hexal epoetin alfa. Londres: European Medicines Agency; 2016 [consultado 2017 Set 22]. Disponível em European Medicines Agency.
31. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Filgrastim Hexal. Londres: European Medicines Agency; 2014 [consultado 2017 Set

- 24]. Disponível em European Medicines Agency.
32. European Medicines Agency. Retacrit: summary of product characteristics. Londres: European Medicines Agency; 2011 [consultado 2017 Set 21]. Disponível em European Medicines Agency.
33. European Medicines Agency. Silapo: summary of product characteristics. Londres: European Medicines Agency; 2014 [consultado 2017 Set 24]. Disponível em European Medicines Agency.
34. European Medicines Agency. Abseamed: summary of product characteristics. Londres: European Medicines Agency; 2016 [consultado 2017 Set 12]. Disponível em European Medicines Agency.
35. European Medicines Agency. Epoetin alfa: summary of product characteristics. Londres: European Medicines Agency; 2016 [consultado 2017 Set 21]. Disponível em European Medicines Agency.
36. Infarmed. Folheto informativo: Informação para o Utilizador - EPREX 2.000 UI/ml, 4.000 UI/ml, 10.000 UI/ml e 40.000 UI/ml SOLUÇÃO INJETÁVEL EM SERINGAS PRÉ-CHEIAS (epoetina alfa). Lisboa: Infarmed; 2014 [consultado 2017 Set 15]. Disponível em Infarmed.
37. Infarmed. Folheto informativo: Informação para o Utilizador – Neupogen 300 30 MU (0,3 mg/ml) e 480 48 MU (0,3 mg/ml) SOLUÇÃO INJETÁVEL Filgrastim. Lisboa: Infarmed; 2015 [consultado 2017 Set 16]. Disponível em Infarmed.
38. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Biograstim. Londres: European Medicines Agency; 2008 [consultado 2017 Set 19]. Disponível em European Medicines Agency.
39. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Blitzima rituximab. Londres: European Medicines Agency; 2017 [consultado 2017 Set 16]. Disponível em European Medicines Agency.
40. European Medicines Agency. MabThera: summary of product characteristics. Londres: European Medicines Agency; 2008 [consultado 2017 Set 14]. Disponível em European Medicines Agency.
41. Nixon, N.A.; Hannouf, M.B., Verma, S. The evolution of biosimilars in oncology, with a focus on trastuzumab. *Current Oncology*. 2018; 25: S171-S179.