



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rute Bárbara Caldeira Carvalho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Enquadramento Regulamentar de Medicamentos Biossimilares” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Leite E Silva, da Dra. Olga Simões e do Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rute Bárbara Caldeira Carvalho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Enquadramento Regulamentar de Medicamentos Biossimilares” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Leite E Silva, da Dra. Olga Simões e do Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Rute Bárbara Caldeira Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017250760, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Enquadramento Regulamentar de Medicamentos Biossimilares” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2022.

Rute Bárbara Caldeira Carvalho

(Rute Bárbara Caldeira Carvalho)

Agradecimentos

Após estes cinco anos de curso ficam muitas memórias e pessoas que marcaram este percurso e sem as quais este não teria sido o mesmo.

O B R I G A D O

- ♥ Ao corpo docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todos os conhecimentos transmitidos e que resultaram num enriquecimento próprio e profissional.
- ♥ Ao Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa, Orientador de Monografia, por todo o auxílio prestado e pela paciência demonstrada durante todas as dúvidas.
- ♥ A toda a equipa da Farmácia Coimbra, por uma experiência enriquecedora que me permitiu uma evolução profissional e pessoal.
- ♥ A toda a equipa plural+udifar pelas pessoas que são, por não hesitarem em ajudar e transmitir conhecimentos.
- ♥ Aos meus pais, Sofia e José, por me darem esta oportunidade e sempre me encorajarem e motivarem a não desistir. Sem eles não seria quem sou hoje por isso, um muito obrigado.
- ♥ Ao meu companheiro e melhor amigo, João por, em conjunto com o Buda, serem a minha fonte de força e de motivação. Permitem-me ser a melhor versão de mim mesma.
- ♥ À Professora Maria João, por toda a ajuda, bem como a paciência que demonstrou para me ajudar nesta fase.
- ♥ À família que Coimbra me deu: Ana Silva, Catarina Silva, Catarina Batista, Filipa Farinha, Margarida Ribeiro, Rute Lourenço e Sara Cruz.

Índice

Parte A - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia Coimbra

Lista de Abreviaturas	8
Introdução	9
I. Análise SWOT	10
I.1 Pontos Fortes	10
I.1.1. Equipa	10
I.1.2. Localização e horário	11
I.1.3. Organização do estágio	12
I.1.4. Robô e Caixa	13
I.2. Pontos Fracos	13
I.2.1. Inseguranças e Incertezas	13
I.2.2. Dificuldade de associação	13
I.2.3. Falta de conhecimento em Sifarma 2000®	13
I.3. Oportunidades	14
I.3.1. Formações	14
I.3.2. Diversidade de público	15
I.3.3. Variedade de serviços prestados	15
I.3.4. Sistema de pontos	15
I.4. Ameaças	16
I.4.1. SARS-CoV-2	16
I.4.2. Proximidade de parafarmácias	16
I.4.3. Medicamentos esgotados ou sem stock	16
Conclusão	18
Referências Bibliográficas	19
Anexos	20

Parte B - Relatório de Estágio em Distribuição Farmacêutica na plural + udifar

Lista de Abreviaturas	24
Introdução	25
I. Análise SWOT	26
I.1. Pontos Fortes	26
I.1.1. Equipa e Ambiente de trabalho	26
I.1.2. Melhoria contínua e metodologia <i>Kaizen</i> ™	27
I.1.3. Organização do estágio	27
I.1.4. Funções e processos bem delineados	28
I.2. Pontos Fracos	29
I.2.1. Impessoalidade	29
I.2.2. Espaço reduzido	29
I.2.3. Falta de conhecimentos em SAP®	29
I.3. Oportunidades	30
I.3.1. Multifacetariedade	30
I.3.2. Novos conhecimentos e perspetivas diferentes	30

1.4. Ameaças.....	31
1.4.1. Fatores externos.....	31
1.4.2. Concorrência.....	31
Conclusão.....	32
Referências Bibliográficas.....	33

Parte C - Monografia "Enquadramento Regulamentar de Medicamentos Biossimilares"

Lista de Abreviaturas	35
Resumo	36
<i>Abstract</i>	37
1. Introdução.....	38
1.1. Medicamentos Biológicos e Biossimilares.....	38
2. Medicamentos Biossimilares e Genéricos	39
3. Processo de Fabrico e Desenvolvimento de Biossimilares.....	40
4. Contexto Regulamentar	42
4.1 Introdução no mercado	42
4.1.2 Alguns exemplos de medicamentos aprovados pela EMA	43
4.2 Requisitos para Aprovação.....	43
4.2.1 Estudos de Comparabilidade.....	45
4.3 Segurança e Farmacovigilância	47
4.4 Extrapolação de Indicações Terapêuticas	48
4.5 Interpermutabilidade, <i>Switching</i> e <i>Substitution</i>	49
4.6 <i>Tailored scientific advice project</i>	49
4.7 <i>Guidelines</i> da EMA/CHMP	50
4.8 EU vs FDA.....	52
5. Impacto Económico	53
Conclusão.....	56
Referências Bibliográficas.....	57

Parte A

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Coimbra



farmáciacoimbra

Duração do estágio: janeiro 2022 – abril 2022

Orientado pela Dra. Ana Leite E Silva

Lista de Abreviaturas

MNSRM Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

SARS-CoV-2 *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SWOT *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Introdução

A Farmácia Coimbra está localizada no CoimbraShopping, sob a direção técnica da Dra. Ana Leite E Silva.

A equipa é jovem, capaz, dinâmica, inovadora e com imensa experiência no atendimento ao público, mostrando uma enorme capacidade de lidar com todo o tipo de situações. Além disso, toda a equipa é focada no bem-estar do utente, desde a promoção do uso racional do medicamento, até ao aconselhamento na área da cosmética, beleza e bem-estar.

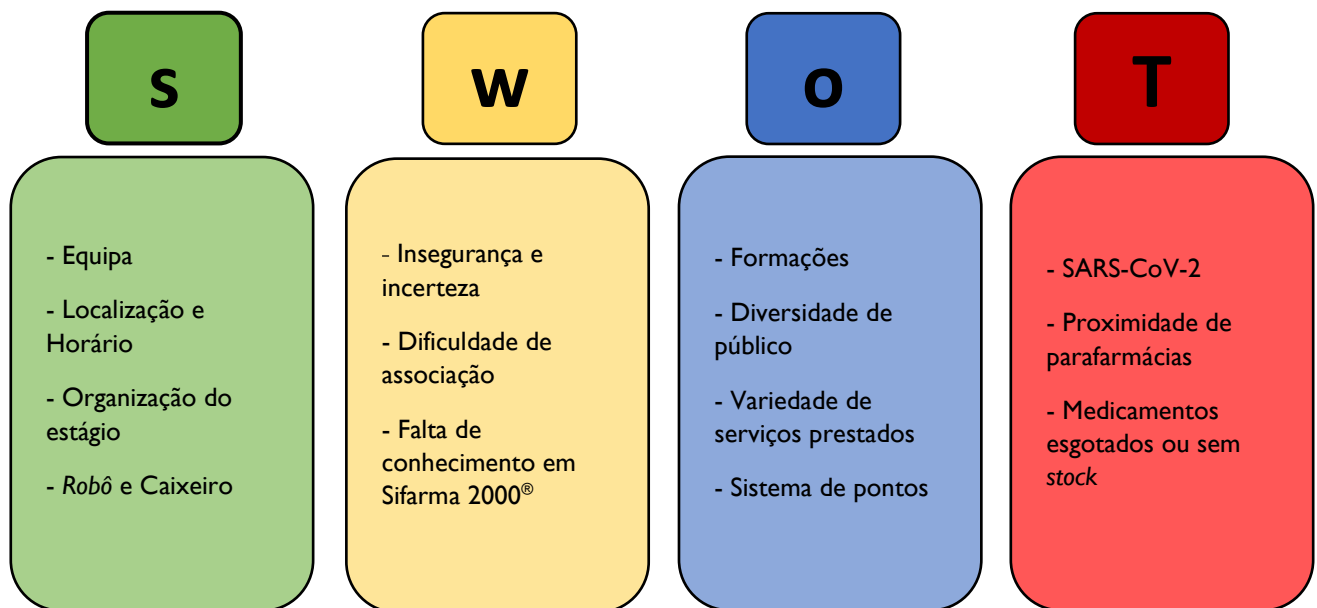
Também de mencionar o espírito de interajuda e simpatia de toda a equipa que prontamente auxiliava em todas as questões que iam surgindo, possibilitando uma enorme aprendizagem e criando uma naturalidade que nos permitia uma constante evolução.

De entre os serviços prestados pela farmácia encontram-se, a medição de glicémia, tensão arterial, colesterol, a administração de vacinas e injetáveis, a realização de testes de diagnóstico ao SARS-CoV-2, a recolha de medicamentos pelo serviço ValorMed, entre outros. Semanalmente, eram realizadas consultas de nutrição e, mensalmente, era também prestado o serviço de Ecografias 4D.

I. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta estratégica, utilizada para caracterizar os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

Deste modo, foi possível criar um modelo que expõe o que pode ser melhorado e do que se pode tirar vantagem, quer a nível interno (pontos fortes e fracos), quer a nível externo (oportunidades e ameaças) relativamente ao que foi experienciado no estágio curricular.



I.1. Pontos Fortes

I.1.1 Equipa

A Farmácia Coimbra é constituída por uma equipa de 11 trabalhadores, farmacêuticos e técnicos de farmácia. Trata-se de uma equipa fantástica, repleta de pessoas competentes, simpáticas, dinâmicas, responsáveis e preocupadas.

As tarefas a desempenhar eram delegadas entre os membros da equipa: por exemplo, a responsável pelo *backoffice* era a Débora, enquanto a Anabela era responsável pelo receituário e a Ana Brás pelas campanhas promocionais.

Como se trata de uma farmácia bastante movimentada, é de facto requerida uma equipa numerosa, o que também foi vantajoso uma vez que me permitiu presenciar diferentes tipos de atendimentos e de maneiras de trabalhar. Isto foi uma mais-valia pois ao assistir a como a equipa trabalha, foi-me possível perceber que, de facto, o atendimento também é algo bastante

peçoal e que se desencadeia de uma forma diferente para cada um, estando assim exposta a uma diversidade de personalidades e métodos de trabalho.

Por outro lado, o facto de cada colaborador ter responsabilidades atribuídas possibilitou uma aprendizagem mais específica de cada tópicó, sabendo a quem me dirigir quando surgissem dúvidas mais específicas.

É de facto memorável a boa disposição e simpatia inigualável de toda a equipa, que, desde o primeiro dia de estágio, facilitou imenso a integração e o esclarecimento de dúvidas.

Depositaram em mim uma confiança excecional, concedo-me liberdade e autonomia na realização das várias tarefas, o que veio a mostrar-se um ponto crucial na minha evolução, tanto pessoal como profissional, e na minha prestação enquanto estagiária.

1.1.2. Localização e horário

A farmácia localiza-se no piso 0 do CoimbraShopping e tem como horário de funcionamento das 9h às 23h, estando aberta todos os dias e feriados.

Isto são pontos fortes estratégicos da farmácia que conta assim com um grande número de clientes, a qualquer hora do dia.

Em relação ao estágio, isto também foi vantajoso pois permitiu que não houvesse horas paradas, estando sempre assim a fazer e a aprender algo novo. Deparei-me com uma diversidade enorme de pessoas, desde clientes que apenas estavam de passagem, até clientes que já eram habituais e conhecidos por todos os colaboradores. Isto fez com que surgissem inúmeras situações diferentes. Tendo em conta a variedade cultural, socioeconómica e etária, todos os atendimentos eram uma experiência nova, exigindo diferentes perspetivas, conhecimentos e até maneiras de lidar com o público.

Se por um lado havia jovens à procura de tratamentos pontuais e dicas de bem-estar, por outro havia clientes fidelizados dos quais tínhamos o seu histórico medicamentoso, conseguindo dar um atendimento mais personalizado e uma maior ajuda.

Assim, esta panóplia de clientes, apesar de ao início ser um pouco intimidante, possibilitou-me um grande desenvolvimento no que toca ao atendimento ao público, entrando rapidamente no ritmo acelerado de uma farmácia de *shopping*.

1.1.3. Organização do estágio

O dia-a-dia numa farmácia é muito mais do que o atendimento ao público. Há toda uma diversidade de tarefas que necessitam de ser realizadas para que a farmácia funcione em pleno.

Primeiramente, desempenhei funções de *backoffice*, como recepção e conferência de encomendas, verificar os produtos que chegavam, as suas quantidades e validades, a integridade dos mesmos, o preço a que eram recebidos e comercializados, avaliando as margens da farmácia, entre outros. Isto permitiu-me familiarizar com os produtos que a farmácia comercializava, enquanto ia conhecendo em primeira mão o Sifarma 2000®.

Feito isto, os diversos produtos eram armazenados nos respetivos lugares. Assim, fui interiorizando a localização dos produtos dentro da farmácia - o que foi uma mais-valia quando comecei a atender o público.

Paralelamente a isto, nas primeiras semanas também realizava a recepção das pessoas que vinham realizar o teste de diagnóstico ao SARS-CoV-2, verificando os seus dados de agendamento. Esta tarefa considero que foi importante pois foi o primeiro contacto com o público, realizado de uma forma mais tranquila.

Outras tarefas que também realizei na farmácia foram a verificação de validades, cujos produtos que tinham validade a expirar nos três meses seguintes eram devolvidos; a conferência do receituário, onde um colaborador verificava todas as receitas manuais dispensadas pela farmácia, ou seja, se tinha sido tudo aviado corretamente e se a receita cumpria os requisitos necessários. De seguida, estas receitas eram separadas por organismos e por lotes e enviadas para o Porto, onde os colegas fechavam o receituário, permitindo assim que a farmácia fosse reembolsada, pelo estado, face aos valores das participações.

Durante o segundo mês fui desempenhando estas tarefas e assistindo a atendimentos dos colegas, o que me permitiu absorver imensa informação, tanto no que diz respeito ao modo de atendimento como ao funcionamento do Sifarma 2000®.

No terceiro e quarto mês realizei atendimentos, intercalando com as tarefas acima descritas, quando possível. As receitas manuais eram sempre avaliadas concomitantemente por um colaborador mais experiente, de modo a evitar erros. Também de mencionar que, apesar da autonomia que foi disponibilizada, havia sempre alguém presente caso surgissem dúvidas respetivas aos atendimentos, contando assim com uma rede de apoio dos profissionais da farmácia.

1.1.4. Robô e Caixa

Um dos pontos fortes da Farmácia Coimbra é também a presença do *Robô*, que facilita imenso a dispensa de medicamentos, uma vez que não é necessário ir procurar, buscar ou organizar os mesmos. Estes são colocados no *robô* e, quando são necessários, são mandados descer. Este processo reduz a duração necessária, tanto no atendimento em si, quanto na prévia organização dos medicamentos. Como o *robô* os organiza por tamanho e data de validade, é também uma ferramenta de combate ao desperdício uma vez que os produtos com a validade mais próxima eram os primeiros a saírem para serem vendidos.

O Caixa permite que, quando se trata de pagamentos em dinheiro, o troco seja disponibilizado na hora, inserindo-se apenas o valor a cobrar. Isto diminui os erros de troco e facilita o cálculo da caixa, no fim de dia.

1.2. Pontos Fracos

1.2.1. Inseguranças e Incertezas

Ao longo dos cinco anos de curso aprendemos uma diversidade enorme de matérias, que nos munem de muito conhecimento teórico. Este conhecimento é, sem dúvida, uma mais-valia quando chega a parte prática do estágio. No entanto, apenas com os desenrolar dos atendimentos se ganha confiança nos mesmos, e na interação com o público.

De facto, no primeiro contacto com o público estava muito ansiosa e incerta comigo mesma. No entanto, conforme fazia mais atendimentos, ganhava mais confiança e mais à vontade, procurando menos vezes auxílio nos colegas e ficando com o discurso mais fluído, bem como todo o processo de interação com o utente.

Assim sendo, e uma vez que a farmácia é o local onde as pessoas se dirigem primeiramente em casos de dúvidas em saúde, devo dizer que toda a confiança depositada em mim pela equipa, permitiu-me ganhar uma autonomia incrível e desenvolver um atendimento de qualidade.

1.2.2. Dificuldade de associação

Na Faculdade aprendemos os medicamentos por princípio ativo e mecanismo de ação.

Isto criou, de certa forma, uma barreira, quando o utente chegava à farmácia e pedia o medicamento pelo nome da marca, ou pelas cores da caixa, o que tornava o atendimento mais moroso e reduzia um pouco a confiança.

No entanto, é apenas uma questão de hábito, tornando-se assim um problema fácil de contornar uma vez que vamos associando um ao outro com o decorrer do tempo.

I.2.3. Falta de conhecimento em Sifarma 2000®

O Sifarma 2000® é um programa bastante multifacetado e com imensas funcionalidades. Era aí que se realizava a receção de encomendas, pedidos de encomendas, consultava e criava fichas de utente e, claro, o atendimento em si. Ou seja, tem realmente bastantes funções com que nos temos de familiarizar.

Apesar de fazer parte do plano curricular alguma interação com o Sifarma 2000®, é, de facto, no estágio curricular que mais o experienciamos. Isto faz com que ao início seja tudo um pouco confuso, devido às suas várias particularidades e passos.

Contudo, grande parte do funcionamento do Sifarma 2000® aprendi, por um lado, na receção de encomendas, onde tive o primeiro contacto “real” com o mesmo e, por outro lado, ao assistir a atendimentos, onde a colega que o estava a realizar ia me explicando o que estava a fazer e o porquê, dando-me assim noções de como este funciona. Claro que, ao início, o processo de atendimento também era mais demorado por esse mesmo motivo.

Na Farmácia Coimbra era maioritariamente utilizado o Sifarma 2000®, mas também interagi com o Sifarma Clínico para registar e dispensar medicamentos hospitalares levantados na farmácia.

Assim sendo, tal os outros pontos fracos, foram dificuldades ultrapassadas facilmente com o auxílio dos colegas, que prontamente explicavam como resolver as situações e dúvidas que surgiam.

I.3. Oportunidades

I.3.1. Formações

Durante os quatro meses de estágio foram dadas diversas formações, às quais pude assistir. Considero isto deveras importante uma vez que cabe ao farmacêutico estar constantemente atualizado relativamente à diversidade de produtos no mercado, de modo a permitir o melhor aconselhamento possível aos seus utentes.

Presenciei formações de dermocosmética da Avené® e da Vichy®, de suplementos alimentares da Pharma Nord® e da AmpliPhar®, de Dextazin®, entre outras. Também assisti a

formações dadas fora da farmácia, da Postinor[®] e da Pharma Nord[®], relativa ao suplemento ActiveComplex[®] Q10.

Tudo isto permitiu que fosse retendo conhecimentos e aplicando os mesmos nos atendimentos, tornando-os mais ricos, personalizados e explicando melhor o funcionamento dos produtos aos utentes. Considero isto, sem sombra de dúvida, uma oportunidade excelente que foi dada durante o estágio.

I.3.2. Diversidade de público

A Farmácia Coimbra é uma farmácia de *shopping*. Isto foi um ponto que marcou também o meu estágio porque estava exposta a uma grande diversidade de pessoas, permitindo-me assim fazer os mais variados atendimentos.

Era necessária uma atenção constante à presença de certos indicadores na ficha do utente, que se poderiam refletir em descontos ou complementaridades.

Foi uma experiência intensa, pela quantidade de pessoas com quem interagi, o que se refletiu numa experiência enriquecedora.

I.3.3. Variedade de serviços prestados

A Farmácia Coimbra disponibiliza uma grande variedade de serviços aos seus utentes.

Por um lado, disponibiliza serviços realizados por profissionais externos à farmácia tais como consultas de nutrição, uma vez por semana, e a realização de ecografias 4D, mensalmente.

Por outro lado, realiza serviços farmacêuticos, tais como a medição de parâmetros bioquímicos como a pressão arterial, glicémia e colesterol total, bem como serviços de administração de vacinas e injetáveis e realização de testes de diagnóstico de SARS-CoV-2.

No meu papel de estagiária, assisti e prestei estes serviços a vários utentes.

Considero esta variedade de serviços prestados uma mais-valia porque contribui para o aumento de utentes que se deslocam à farmácia e diversifica os atendimentos, dando assim uma versão mais ampla das funções de um farmacêutico comunitário.

I.3.4. Sistema de pontos

A Farmácia Coimbra tem o seu próprio sistema de pontos, que contribui para a fidelização de clientes à mesma. A maioria dos seus clientes é aderente a este sistema em que,

cada euro gasto se reflete em um ponto. Cada duzentos e cinquenta pontos refletem-se num desconto de cinco euros.

I.4. Ameaças

I.4.1. SARS-CoV-2

Como todos sabemos, desde 2019 com o aparecimento do SARS-CoV-2, o nosso dia-a-dia alterou-se bastante. Apesar do estágio curricular não ter acontecido no auge do SARS-CoV-2, ainda estavam presentes medidas que alteravam a dinâmica utente-farmacêutico.

A presença de acrílicos e o uso de máscaras altera a relação que se estabelece, o que torna, quer queiramos, quer não, o atendimento um pouco menos pessoal e cria assim uma barreira não apenas física, mas interpessoal.

I.4.2. Proximidade de parafarmácias

Nas proximidades da Farmácia Coimbra podemos encontrar parafarmácias, em que são vendidos Medicamentos Não Sujeitos A Receita Médica (MNSRM), a preços bastante competitivos.

Isto faz com que bastante pessoas se dirijam a esses locais, em vez de se dirigirem à farmácia. No entanto, nesses locais não é realizado um aconselhamento farmacêutico, o que pode levar a erros de automedicação e a problemas de saúde.

Uma realidade que também vivenciei é que, por vezes, havia clientes que iam procurar aconselhamento à farmácia, para depois ir efetuar a compra nesses espaços, o que prejudica economicamente a farmácia.

I.4.3. Medicamentos esgotados ou sem *stock*

Este ponto era um alvo de críticas e reclamações por uma vasta quantidade de utentes que se dirigiam a farmácia para comprar algum produto que não havia em *stock* ou que se encontrava esgotado.

Relativamente à falta de *stock*, obviamente que existe uma imensidade de medicamentos no mercado, de uma imensidade igual de laboratórios, de forma que não é viável nem possível ter todos os medicamentos, de todos os laboratórios. De facto, muitos utentes têm já um laboratório que tomam e que nem sempre possuíamos de momento. Nesses casos, realizamos a encomenda do mesmo, se o utente tal o pretendesse.

No que diz respeito aos medicamentos esgotados, é realmente algo crítico à saúde, uma vez que afeta diretamente o bem-estar de pessoas que apenas querem aquele medicamento em específico, ou porque têm receio e não querem alterar o laboratório, ou porque não há outra opção.

De facto, ainda se assiste muito a incertezas por parte do utente relativamente ao uso de medicamentos genéricos: “Mas é mesmo a mesma coisa?”. No entanto, também percebi que com calma, paciência e expondo informação aos utentes vai-se perdendo este estigma.

Conclusão

Uma farmácia comunitária é mais do que um local onde apenas se vendem medicamentos. Para a maior parte da população, é o primeiro local onde se dirige para resolver problemas relacionados com a saúde. O farmacêutico é um enorme apoio e auxílio à população, criando-se assim uma relação quase de família, dentro das farmácias. Sendo assim, é fulcral que o farmacêutico se mantenha atualizado constantemente, de modo a fazer o melhor atendimento possível.

Durante todo o curso somos munidos de conhecimentos essenciais ao desempenho desta profissão, mas que não passam de conhecimentos teóricos. É fulcral a aliança entre esses cinco anos e o estágio curricular que nos abre imenso os olhos para o que realmente é ser-se farmacêutico e a importância que temos na sociedade.

Apenas tenho a mencionar que foi uma experiência incrível estagiar num local com tanta diversidade de pessoas, quer seja de colegas, quer seja de utentes. Permitiu-me um desenvolvimento profissional e pessoal imenso, que vai ser imprescindível para um futuro enquanto farmacêutica. Do que vivenciei nestes meses, a vida de um farmacêutico é pautada de atualização, formação e também de animação, sempre repleta de novos desafios. Assim sendo, penso neste como tendo sido o meu primeiro desafio enquanto farmacêutica e, graças a toda a equipa que me acompanhou neste desafio, considero-o bem-sucedido.

Referências Bibliográficas

- 1- TILMAN – **Systeme** [Acedido a 7 de maio de 2022]. Disponível em: <https://tilmanportugal.com.pt/systeme/>
- 2- INFARMED, I. P. – **Ketesse, 25mg, comprimidos revestidos por película - Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido a 7 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- 3- INFARMED, I. P. - **Daflon 1000, 1000 mg comprimido revestido por película - Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido a 8 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- 4- INFARMED, I. P. - **Faktu 50 mg/g + 10 mg/g, Pomada rectal - Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido a 10 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- 5- INFARMED, I. P. – **Ben-u-ron, 500mg, comprimido - Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido a 11 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- 6- INFARMED, I. P. – **Bisolvon, 2mg/ml, solução oral - Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido a 12 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- 7- INFARMED, I. P. – **Cecrisina, 1000mg, comprimido efervescente - Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido a 12 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- 8- BAUSCH+LOMB – **Vidisan** [Acedido a 13 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.bausch.com.pt/produtos/saude-ocular/irritacao-ocular/vidisan/>

Anexos

Casos Clínicos

Caso Clínico 1

Mulher de cerca de 30 anos dirige-se a farmácia referenciando os seguintes sintomas: desconforto e vontade constante de urinar, bem como ardor. Menciona que já é costume ter infecções urinárias, mas que, como ainda estava numa situação inicial, queria algum produto para ajudar, evitando ter de ir ao médico. Não havia sintomas mais graves como sangue na urina nem febre.

Assim, recomendei o suplemento Systelle^{®[1]} que contém na sua composição uva-ursina (*Arctostaphylos uva-ursi L.*) que funciona como um “antibiótico natural”. Possui propriedades diuréticas, antibacterianas e antissépticas devido à arbutina – um derivado hidroquinona, que ao ser hidrolisado pelos rins vai libertar um ativo de hidroquinona livre que destabiliza membranas, levando assim à destruição da parede bacteriana.

Recomendei a toma de 2 comprimidos, 3 vezes ao dia, até ao fim do suplemento. Além disso, reforcei medidas não farmacológicas que ela já estava a praticar, tais como beber muita água, utilizar roupa interior de algodão e realizar a limpeza íntima com um gel próprio.

Caso Clínico 2

Rapariga de cerca de 20 anos dirige-se à farmácia pedindo algo para aliviar uma dor de dentes, enquanto aguardava pela consulta no dia seguinte.

Perguntei se tomava algum tipo de medicação, ao que respondeu que apenas tomava a pílula. Sugeri então a toma de Ketesse^{®[2]}, um anti-inflamatório não esteroide, cujo princípio ativo é dexcetoprofeno. Recomendei a toma de 1 comprimido de 8/8h, não ultrapassando os 3 comprimidos diários.

Caso Clínico 3

Homem de cerca de 40 anos dirige-se a farmácia com queixas de desconforto e prurido anal, pedindo uma pomada para as hemorróidas.

Coloquei algumas questões de modo a compreender que era apenas uma crise externa e que já não era a primeira vez que o senhor sofria deste problema.

Reforcei medidas não farmacológicas, tais como não passar muito tempo de pé ou sentado, beber bastante água, fazer exercício físico, entre outras.

O utente diz que costuma fazer tudo isso para evitar esta situação desconfortável, mas que no outro dia passou realmente imenso tempo em pé e então teve um relapso.

Recomendei a toma de Daflon® 1000^[3] para o tratar o prolapso hemorroidário. Na sua composição estão bioflavonóides, compostos protetores vasculares e venotrópicos, que exercem uma ação sobre o sistema vascular, diminuindo a distensibilidade venosa e reduzindo a estase, ao mesmo tempo que normaliza a permeabilidade capilar.

Como posologia, aconselhei 1 comprimido 3 vezes ao dia nos primeiros 4 dias e 1 comprimido 2 vezes ao dia nos 3 dias seguintes. Uma vez que estas situações se voltam a repetir, e para evitar recidivas, após essa semana, deve continuar a tomar apenas 1 comprimido ao dia.

Concomitantemente, recomendei a utilização do creme retal Faktu®^[4], 2 a 3 vezes ao dia, após lavagem da zona, até aliviarem os sintomas. Este creme tem na sua composição policresuleno e cinchocaína, que vão aliviar a dor, o prurido e a inflamação, promovendo a regeneração do local.

Caso Clínico 4

Rapaz de cerca de 20 anos dirige-se a farmácia pois está a começar a sentir alguns sinais de constipação. Sabe que não é SARS-CoV-2 porque tem feito testes regularmente e fez um há pouco tempo porque vai viajar. Queria então algo que melhorasse os sintomas uma vez que queria estar bem-disposto e a sentir-se bem para a viagem.

Revela que tem dores de cabeça e de corpo e alguma tosse com expetoração, não apresentando febre.

Recomendei então medidas não farmacológicas tais como repousar e beber bastante água. Como medidas farmacológicas, a toma de Ben-u-ron 500®^[5], cujo princípio ativo, paracetamol, vai proporcionar um alívio das dores, de Bisolvon®^[6], uma vez que a bromexina vai auxiliar na libertação da expectoração e de Cецrisina®^[7], um suplemento de vitamina C para reforçar a imunidade.

Caso Clínico 5

Rapariga de cerca de 20 anos dirige-se à farmácia queixando-se de irritação ocular e sensação de areia no olho. Questionei se tinha alguma secreção amarelada no olho ou dor, ao que me respondeu que não, excluindo a hipótese de conjuntivite bacteriana.

Disse-me que estava assim desde que tinha ido realizar, no dia anterior, o serviço de extensão de pestanas.

Tratando-se de uma situação pontual, recomendei a lavagem ocular com uma solução salina estéril - Physiiodose[®] em unidoses - três vezes por dia, bem como a utilização do colírio Vidisan^{®[8]}, com extrato vegetal de Eufrásia, que vai proporcionar um efeito calmante ao olho e diminuir a irritação. Caso não note melhorias, terá mesmo de ir ao médico para que seja avaliada a situação.

Parte B

Relatório de Estágio em Distribuição Farmacêutica

plural + udifar



Duração do estágio: maio de 2022 – junho de 2022

Orientado pela Dra. Olga Simões

Lista de Abreviaturas

ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
BPD	Boas Práticas de Distribuição
CSC	<i>Schaefer Carousel System</i>
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
GAP	Gabinete de Apoio Personalizado
SIDM	Sistema de Informação para Dispositivos Médicos
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

Introdução

O ciclo de vida do medicamento engloba uma diversidade enorme de etapas e processos.

O estágio em farmácia comunitária dá-nos apenas uma ideia da parte final deste ciclo; como tal pretendi complementar o meu estágio curricular com o conhecimento da Distribuição por Grosso de Medicamentos através da Plural Cooperativa Farmacêutica CRL, sob a orientação da Dra. Olga Simões, Diretora Técnica. Deste modo, foi possível ter uma noção de como funciona um dos processos cruciais do ciclo de vida do medicamento, ou seja, a sua distribuição. A Distribuição por Grosso de Medicamentos deve cumprir os requisitos estabelecidos nas Boas Práticas de Distribuição (BPD) de Medicamentos de uso Humano (Deliberação n.º 946/2021) e Medicamentos de uso Veterinário (Regulamento execução (UE) 2021/1248), o que implica uma constante atualização de processos, a par das frequentes atualizações regulamentares.

A plural+udifar possui cinco grandes armazéns; Coimbra, Porto, Covilhã, Lisboa e Faro.^[2]

A sua missão passa por aprovisionar, armazenar e distribuir medicamentos, nas melhores condições possíveis e no menor espaço de tempo. Trata-se de uma empresa muito eficiente e inovadora, onde se procura incessantemente a melhoria.

O plano de estágio foi excelentemente organizado pela Dra. Olga, permitindo o contacto com os diferentes departamentos tais como: receção de mercadorias; reposição e arrumação; *picking* em várias estações incluindo o SCS e de medicamentos que requerem acondicionamento a temperaturas específicas; reclamações desde o registo, triagem ao seu tratamento; gestão da entrada das encomendas ao nível do *cockpit*; elaboração de inventários parciais e processo de carregamento de encomendas.

Participei na gestão de dispositivos médicos, na sua entrada, configuração em SAP e submissão no SIDM (Sistema de Informação para Dispositivos Médicos).

I. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta estratégica, utilizada para caracterizar os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

Deste modo, foi possível criar um modelo que expõe o que pode ser melhorado e do que se pode tirar vantagem, quer a nível interno (pontos fortes e fracos), quer a nível externo (oportunidades e ameaças) relativamente ao que foi experienciado no estágio curricular.



I.1. Pontos Fortes

I.1.1. Equipa e Ambiente de trabalho

Uma boa equipa é fundamental para o sucesso de uma empresa e, na pluralidade, isto não é exceção.

Desde o primeiro dia de estágio que toda a equipa demonstrou uma simpatia enorme e interajuda, sendo os colaboradores muito recetivos e prestativos perante os estagiários, não hesitando em passar os conhecimentos que foram adquirindo ao longo dos seus anos de trabalho, refletindo-se num ótimo ambiente de trabalho.

Além disto, todos os colaboradores demonstram um grande profissionalismo e preocupação com o trabalho, fazendo sempre o melhor que conseguem, para que o cliente saia satisfeito.

1.1.2. **Melhoria contínua e metodologia Kaizen™**

A metodologia *Kaizen™* tem origem japonesa e significa mudança (“*Kai*”) para melhor (“*Zen*”). É um modelo de gestão que tem como objetivo a melhoria contínua e que foi implementado na Plural.^[3]

Esta metodologia assenta em 5 pilares basilares:

- Na criação de valor para o cliente através da melhoria da sua experiência;
- Na eliminação de atividades que não aditem valor;
- Na melhoria do local onde a ação acontece;
- No envolvimento dos colaboradores com a estipulação de objetivos e formação e organização de equipas;
- Na gestão visual, tornando visíveis os processos e facilitando a identificação de erros. Exemplo disto foi a adição de sinalética pelo armazém, por exemplo, identificando todos os produtos que necessitam de ser embalados em saco de plástico.

Há constantemente formações e reuniões relacionadas com este método, de modo a instruir todos os colaboradores sobre o que se está a passar na empresa e de que forma podem contribuir para a sua melhoria.

O emprego desta metodologia leva à minimização de erros, otimização de processos e melhoria da qualidade do serviço.

Durante o estágio tive oportunidade de ir a formações relativas a melhoria contínua, algo em que se aposta bastante na plural+udifar, o que permite que haja constante evolução, procura de problemas e soluções para os mesmos.

1.1.3. **Organização do estágio**

Logo no primeiro dia, a Dra. Olga foi exemplar na introdução e explicação da forma de funcionamento da empresa e desde logo explicou como iria decorrer o estágio, o que iria fazer e por onde ia passar, tendo tudo um encadeamento lógico, o que me permitiu, passo-a-passo, compreender o funcionamento prático da empresa.

Ao longo do estágio foi-me apresentado o Gabinete de Atendimento Personalizado (GAP), onde os operadores auxiliam e esclarecem quaisquer dúvidas das farmácias, bem como o Apoio ao Cliente que regista e trata todas as reclamações e devoluções. Isto é um exemplo da preocupação da plural+udifar para com os seus clientes, com quem mantém uma relação

de proximidade, através da tentativa contínua de atender o máximo de chamadas possíveis, disponibilizando apoio ao maior número de farmácias possível.

Também tive a oportunidade de conhecer a Logística Inversa (LI), departamento responsável por reenviar para as indústrias e laboratórios os respetivos produtos danificados e não conformes, bem como todas as recolhas de produtos que surgem no âmbito da atividade da plural+udifar, dando origem a notas de crédito para as farmácias ou troca de produtos; apesar de moroso, é uma mais-valia, criando confiança e fidelização por parte dos clientes.

A arrumação da mercadoria dentro do armazém vai sendo feita durante todo o dia, de acordo com a entrada que é feita na receção de mercadoria, seguindo a regra “*first in, first out*”, ou seja, os produtos são arrumados conforme a validade, sendo que os que têm validade mais curta são colocados à frente, de modo a serem escoados primeiro. Esta tarefa é muito importante pois, além de facilitar o controlo dos prazos de validade, reduz os prejuízos com produtos expirados.

Grande parte do estágio foi dentro do armazém, de modo a perceber a lógica e funcionamento do mesmo, bem como os processos que fazem com que as farmácias recebam os produtos necessários e nas melhores condições de qualidade. Este possui um grande nível de automatização, através do uso de sistemas eletrónicos, equipamentos de radiofrequência, tapetes automáticos munidos de leitores de códigos de barras que funcionam como *checkpoints* no fim e início de cada estação, bem como nova maquinaria tal como o *Schaefer Carousel System* (SCS). Tudo isto resulta numa agilização nos processos de receção de encomendas, arrumação e aviamento, minorando e procurando evitar quaisquer erros humanos passíveis de suceder no processo.

1.1.4. **Funções e processos bem delineados**

Todo o circuito do medicamento dentro das instalações tem um caminho bem delineado, bem como todos os processos pelos quais passa e está sujeito. Cada colaborador tem funções específicas, de modo a otimizar o funcionamento da empresa, estando designada a determinado setor.

1.2. Pontos Fracos

1.2.1. Impessoalidade

Sendo uma empresa de Distribuição por Grosso de Medicamentos, perde-se a parte do contacto “cara a cara” com o utente, não se criando assim nenhum tipo de relação com o público a quem se destina os medicamentos. Obviamente que isto é normal, tratando-se de uma empresa de distribuição; contudo, sente-se sempre um pouco a falta de contacto com o público.

1.2.2. Espaço reduzido

A Plural abastece um grande número de farmácias, numa vastidão de território nacional. Assim, é expectável que também receba muita mercadoria, de modo a suprimir as necessidades das farmácias clientes.

Contudo, quando chega muita mercadoria, o que é algo inesperado e não previsível, a zona de receção do armazém fica completamente cheia, sendo por vezes necessário arranjar espaço extra. Assim, talvez fosse relevante a existência de um espaço maior de receção de mercadorias ou a ampliação do já existente.

1.2.3. Falta de conhecimentos em SAP®

Durante o tempo de estágio tive a possibilidade de observar incessantemente o uso deste *software*, seja para dar ordem para começar o aviamento, para repor *stocks*, ou apenas para consultar a posição de determinado produto. Este é realmente um programa muito multifacetado que serve para tudo dentro da empresa.

Apesar de ter uma interface relativamente intuitiva, dada a vastidão de tarefas que permite executar e a imensidão de comandos e passos que apresenta, torna-se difícil a execução deste programa na ausência de uma formação especializada para tal e de prévio contacto com o mesmo.

Assim, uma das dificuldades que senti foi a apreensão e aplicação deste *software*. Contudo, esta dificuldade foi colmatada ao longo do tempo de estágio através dos ensinamentos transmitidos e pela sua constante utilização em tarefas atribuídas pela Dra. Olga.

1.3. Oportunidades

1.3.1. Multifacetariedade

Durante o estágio denotei que a Dra. Olga, DT, tem nas suas mãos uma diversidade de tarefas à sua responsabilidade, tais como:

- Manter e assegurar o cumprimento das BPD;
- Monitorizar a saída e entrada de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, bem como de substâncias químicas;
- Liderar a equipa, sendo responsável por gerir recursos humanos de modo a garantir a qualidade dos serviços e atendimentos prestados;
- Seguir a evolução dos objetivos estabelecidos, de modo a garantir o seu sucesso;
- Validar a entrada e recolha de materiais;
- Organizar e acompanhar auditorias e inspeções, bem como resolver qualquer problema referente a inconformidades detetadas;
- Relacionar-se com o INFARMED, DGAV, ASAE, entre outras entidades;
- Esclarecer os restantes diretores sobre dúvidas regulamentares que possam surgir, bem como esclarecer dúvidas de condições comerciais e reclamações de empresas.

Ou seja, sobre o DT recai a responsabilidade de lidar com colaboradores, tratar de produtos, serviços e do armazém em si.

Assim, o papel de um farmacêutico diretor técnico de uma empresa como a plural-udifar difere muito do papel de um farmacêutico comunitário. Isto foi algo que considero elucidante e muito importante pois reflete a multifacetariedade de tarefas que um farmacêutico pode desempenhar e que para tal está habilitado.

1.3.2. Novos conhecimentos e perspetivas diferentes

Aquando do início do estágio, não sabia o que esperar, uma vez que nunca tinha contactado com esta fase do ciclo de vida do medicamento.

Após esta experiência, reconheço a enorme importância e complexidade de todos os processos a que um medicamento ou produto está sujeito antes de chegar a farmácia. Isto deve-se às oportunidades que surgiram durante o meu período de aprendizagem na

plural+udifar, à participação nas tarefas e ao envolvimento com o processo e atividades distintas que aí se desenvolvem.

Considero assim que foi uma experiência deveras enriquecedora e que me deu noções que não possuía sobre tudo está por detrás da chegada do medicamento às farmácias.

1.4. Ameaças

1.4.1. Fatores externos

O bem-estar de qualquer empresa não está apenas nas mãos da mesma, havendo sempre fatores externos que estão fora do seu alcance controlar.

A plural+udifar não é exceção, estando o seu sucesso/insucesso diretamente ligado ao serviço que presta a todos os clientes nomeadamente farmácias. Exemplos disto são os preços praticados por fornecedores ou laboratórios que afetam o poder de compra das farmácias e, conseqüentemente, a sua estabilidade financeira e capital potencial a ser investido.

Se os clientes/farmácias reduzem as compras, a plural+udifar assume uma posição mais frágil no mercado da distribuição resultando em preocupações e alertas relativamente a estes fatores externos incontroláveis e que possam fazer surgir situações complicadas para o equilíbrio económico e prosperidade da empresa.

1.4.2. Concorrência

Como qualquer empresa, também a Plural está sujeita a concorrência, que pode ser considerada uma ameaça porque pode resultar numa fidelização de clientes a outras empresas do mesmo setor e, conseqüentemente, uma perda de clientes e de lucro para a plural+udifar.

Assim, é necessária uma melhoria contínua, acompanhada de eficiência, profissionalismo e de uma boa ética de trabalho para conseguir fidelizar e angariar clientes, eliminando ao máximo o risco que a concorrência e competição causam à empresa.

Conclusão

O meu estágio na plural+udifar teve uma duração de dois meses, e foi o meu primeiro contacto com a prática da distribuição farmacêutica.

Iniciei este período sem grandes noções do funcionamento e da distribuição grossista, mas com imensa vontade de aprender, acabo agora com uma conceção e perceção do percurso do medicamento muito mais verdadeira, bem como quais as funções do farmacêutico neste setor.

Ao contribuir ativamente das tarefas quotidianas, tentando dar sempre o meu melhor, sinto que aprendi, além do que era suposto acerca da distribuição, o que significa uma boa equipa e ambiente de trabalho, em que o trabalho é recompensador e gratificante.

Sem dúvida que tenho de agradecer a toda a equipa com quem me cruzei, sem exceção, pela forma como me trataram, ensinaram e pela disponibilidade e paciência demonstrada para comigo. Sem eles, esta experiência não teria sido a mesma.

Esta fase possibilitou-me aprender mais acerca de uma área que, para mim, era incógnita. Isto é uma mais-valia, porque além de conhecimento nunca ser demais, sinto que descobri mais uma área das tantas que o nosso curso possibilita seguir.

Considero assim que saí concretizada e enriquecida, quer a nível profissional, quer a nível pessoal, graças à equipa acolhedora da plural+udifar.

Referências Bibliográficas

- 1- **Diretrizes de 5 de novembro de 2013** [Acedido a 2 de julho de 2022]. Disponível em: <https://eurlex.europa.eu/legalcontent/pt/TXT/?uri=CELEX%3A52013XC1123%2801%29>
- 2- **Deliberação 946/2021** [Acedido a 2 de julho de 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/deliberacao/946-2021-171207684>
- 3- **Regulamento de Execução (UE) 2021/1248** [Acedido a 3 de julho de 2022]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32021R1248>
- 4- **plural+udifar** [Acedido a 5 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.plural.pt/>
- 5- **Kaizen Institute** [Acedido a 20 de julho de 2022]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/>

Parte C

Monografia

"Enquadramento Regulamentar de Medicamentos Biossimilares"

Orientado pelo Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa

Lista de Abreviaturas

AC	Autoridade Competente
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BMPWP	<i>Biosimilar Medicinal Products Working Party</i>
BWP	<i>Biotechnology Working Party</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EM	Estado-membro
EMA	European Medicines Agency
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPO	Eritropoietina
EUA	Estados Unidos da América
FSH	Hormona Folículo-estimulante
G-CSF	Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IFN	Interferão
LMWH	Heparina de Baixo Peso Molecular
mAbs	Anticorpos monoclonais
MB	Medicamento Biossimilar
MBR	Medicamento Biológico de Referência
PC	Procedimento Centralizado
PGR	Plano de Gestão do Risco
PRAC	Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância
QTPP	<i>Quality Target Product Profile</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
UE	União Europeia

Resumo

Os medicamentos biológicos mudaram o paradigma concernente ao tratamento de várias doenças crônicas e, por vezes, incapacitantes. Após expirarem as patentes dos *blockbusters*, é possível, a introdução no mercado de um outro grupo de medicamentos denominados medicamentos biossimilares. Tratam-se de medicamentos semelhantes aos biológicos, anteriormente aprovados, mas com um custo inferior. Esta similaridade revela-se ao nível da atividade biológica, do perfil de imunogenicidade, da estrutura, da segurança e da eficácia.

A UE (União Europeia) e a EMA (Agência Europeia do Medicamento) foram pioneiras no que respeita à evolução da regulamentação de biossimilares, tendo estabelecido inúmeras guidelines e um robusto quadro regulamentar para a sua aprovação, o que se revelou fulcral para a expansão da sua utilização no mundo inteiro.

Na atualidade, a aprovação de medicamentos biossimilares é feita através de um processo centralizado, sendo a consequente introdução no mercado baseada numa avaliação regulamentar na qual o requerente demonstrou a similaridade ao medicamento biológico de referência. Posto isto, o medicamento biossimilar conta com a experiência de segurança e eficácia inerente ao uso do medicamento biológico de referência.

De momento, estes medicamentos são parte integrante das mais diversas terapias biológicas utilizadas na UE, sendo esta utilização suportada por imensos requisitos legais regulamentares, que asseguram a proteção e segurança dos doentes. Contudo, é importante o consenso global e contínuo bem como o diálogo, a discussão e apresentação de soluções nacionais, de modo a harmonizar a regulamentação, possibilitando assim a afirmação e a consolidação das suas posições no mercado farmacêutico.

Palavras-chave: Medicamentos Biossimilares, Biossimilaridade, Medicamentos Biológicos, Enquadramento Regulamentar.

Abstract

Biological medicines have changed the paradigm concerning the treatment of several chronic and sometimes disabling diseases. After the blockbuster patents expire, it is possible to introduce another group of medicines called biosimilar medicines on the market. These are medicines like the biologicals, previously approved, but at a lower cost. This similarity is revealed in terms of biological activity, immunogenicity profile, structure, safety and efficacy.

The EU (European Union) and the EMA (European Medicines Agency) were pioneers in terms of the evolution of the regulation of biosimilars, having established numerous guidelines and a robust regulatory framework for their approval, which proved to be crucial for the expansion of its use worldwide.

Currently, the approval of biosimilars is done through a centralized process, and the consequent market introduction is based on a regulatory assessment in which the applicant demonstrated similarity to the biological reference drug. That said, the biosimilar has the experience of security and effectiveness inherent to the use of the biological of reference.

Now, these medicines are an integral part of the most diverse biological therapies used in the EU, and this use is supported by immense regulatory legal requirements, which ensure the protection and safety of patients. However, global and continuous consensus is important, as well as dialogue, discussion and the presentation of national solutions, in order to harmonize regulations, thus enabling the affirmation and consolidation of their positions in the pharmaceutical market.

Keywords: Biosimilar Medicines, Biosimilarity, Biological Medicines, Regulatory Framework.

I. Introdução

I.1. Medicamentos Biológicos e Biossimilares

Atualmente, um dos setores mais dinâmicos e auspiciosos da indústria farmacêutica é o dos medicamentos biológicos.

Os medicamentos biológicos são amplamente utilizados em doenças consideradas graves e crônicas e têm como público-alvo inúmeros doentes com as mais diversas patologias.^[1]

O primeiro medicamento biológico inovador foi produzido através da tecnologia de DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) recombinante, tendo sido aprovado em 1982 (Humulin® propriedade da Eli Lilly).^[2] A substância ativa é produzida ou extraída de sistemas vivos, tais como bactérias, células de mamíferos ou leveduras, através da tecnologia acima referida. Incluem derivados de sangue e plasma, vacinas, medicamentos biotecnológicos e medicamentos de terapia genética com células somáticas.^[3]

Efetivamente, a década de 80 foi revolucionária neste aspeto. Iniciou-se aí o desenvolvimento de medicamentos biológicos cujas patentes e direitos de proteção de dados estão a expirar ou já expiraram, prescrevendo assim os seus direitos de exclusividade.^[4] Esta realidade possibilita o desenvolvimento de produtos similares aos biológicos – os biossimilares.

A aprovação dos medicamentos biológicos é efetivada por um Procedimento Centralizado (PC), o qual está descrito no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que “estabelece os procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos”.^[5]

Todavia, apenas em 2006 foi aprovado e comercializado o primeiro medicamento biossimilar (MB), tendo sido definido como um medicamento similar a outro de referência (MBR), cuja introdução no mercado já tinha sido autorizada.^[4]

2. Medicamentos Biossimilares e Genéricos

A associação entre os medicamentos biossimilares e os medicamentos genéricos é algo compreensível superficialmente. Contudo, aprofundando as suas diferenças, percebemos que um MB não é um genérico do MBR.

Enquanto um medicamento genérico, para ser autorizado, tem de se comprovar quimicamente semelhante ao de referência, ser bioequivalente e possuir uma farmacocinética comparável, a aprovação de um MB não se restringe apenas à avaliação destas características. De facto, este tipo de medicamento tem de apresentar ensaios clínicos de Fase I (estudos de PK/PD) e de Fase III.^{[6][7]}

Possuem um complexo processo de desenvolvimento e de fabrico, um elevado peso molecular, uma estrutura tridimensional e uma variabilidade intrínseca, que se reflete numa micro-heterogeneidade molecular e num aumento da capacidade de desencadear uma resposta imunológica.^[7]

Outro fator que os distingue, é o facto de enquanto o desenvolvimento de um medicamento genérico ronda os três anos, este intervalo aumenta para seis a nove anos no caso de um biossimilar.^[8]

Em termos regulamentares, o processo também é mais complexo no caso dos MB, uma vez que têm de ultrapassar mais obstáculos e as vias regulamentares exigem mais dados científicos e especificidades a nível da imunogenicidade e processo de fabrico, de forma a garantir que as pequenas diferenças não afetem a segurança e eficácia do mesmo.^{[9][10]}

No que concerne ao *Dossier* de Registo, quando é submetido o pedido de autorização de introdução no mercado, a informação requerida é mais extensa no caso do MB do que no caso do genérico. Apesar de ambos requererem os módulos 1 (informações administrativas), 2 (resumo e visão geral dos estudos de qualidade, clínicos e não clínicos) e 3 (qualidade) completos, no caso dos MB, tem de se submetido igualmente o exercício de comparabilidade para os módulos 3, 4 (relatórios dos estudos não clínicos) e 5 (relatórios dos estudos clínicos). Isto não acontece para medicamentos genéricos, uma vez que o módulo 4 é omitido e o módulo 5 é substituído por estudos de bioequivalência.^[11]

Tabela I. Diferenças entre medicamentos genéricos e medicamentos biossimilares.^[12]

Medicamento Genérico	Medicamento Biossimilar
Síntese química	Origem biológica
Desenvolvimento e processo de fabrico relativamente simples	Desenvolvimento e processo de fabrico complexo e dispendioso
Regra geral, a molécula obtida é igual	Variabilidade biológica natural que possibilita uma molécula com alto grau de similaridade
Moléculas pequenas e fáceis de caracterizar	Moléculas maiores e mais complexas, de difícil caracterização
Desenvolvimento baseado em bioequivalência	Desenvolvimento baseado em biossimilaridade
Todas as indicações de referência são aprovadas com base da bioequivalência	Para cada indicação têm de ser comprovadas a eficácia e segurança
Administração tópica, oftálmica, intramuscular, oral...	Injetáveis ou administração por perfusão
Sem potencial imunogénico	Potencial imunogénico

3. Processo de Fabrico e Desenvolvimento de Biossimilares

Os MB e os MBR são caracterizados pela sua sequência de aminoácidos, pela sua estrutura tridimensional, pelo grau e localização dos locais de glicosilação e grau de agregação da proteína, entre outros, o que os torna moléculas bastante complexas.^[13]

É inconcebível o desenvolvimento de um MB igual ao MBR, pela impossibilidade de acesso aos dados de fabrico do segundo, bem como à própria variabilidade molecular, sendo a comparabilidade desenvolvida *caso-a-caso*.^[12]

Assim, apesar de ser expectável que não existam diferenças clínicas significativas relativamente ao medicamento original, o medicamento biossimilar está sujeito a pequenas variabilidades inter-lotes (maioritariamente devido a padrões de glicosilação de proteínas e à própria estabilidade do produto), inerentes ao processo de fabrico.^{[9][14]}

A indústria biofarmacêutica afirma “*the product is the process*”. Isto deve-se à heterogeneidade motivada pelos materiais e procedimentos utilizados tais como o processo de purificação, o método de acondicionamento, os vetores utilizados, entre outros.^[14]

Estes devem ser produzidos e controlados em concordância com as exigências e requisitos estabelecidos nas Guidelines emitidas pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH - do inglês *International Conference of Harmonisation*) sobre a Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para uso Humano e pelo CHMP (CHMP - do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*), a par com o cumprimento concomitante das Boas Práticas de Fabrico.^[4]

Tabela 2. Processo de fabrico de um medicamento biotecnológico.^[12]

1- Cultura celular	O gene relevante é clonado num vetor e transferido para a célula hospedeira. É feito um controlo de qualidade para confirmar a sequência escolhida.
2- Fermentação	Depois da proteína de interesse ser expressa, é escolhida uma linha celular apropriada e é expandida, num meio de fermentação.
3- Colheita	Realiza-se a colheita do produto de interesse obtido pela fermentação, bem como controlo de qualidade para confirmar a sequência clonada.
4- Purificação	Purifica-se o obtido para substância ativa final.
5- Formulação	Este processo de fabrico pode utilizar novos métodos analíticos e biotecnológicos, que não estariam no mercado na altura do lançamento do medicamento de referência.
6- Produto acabado	

O desenvolvimento de um medicamento biossimilar deve focar-se em dois aspetos distintos:

- As características moleculares e os atributos de qualidade do novo produto, que devem ser comparáveis com os do medicamento de referência;
- A demonstração da performance e consistência do processo de fabrico em si.

Apesar do processo de fabrico não ser necessariamente igual ao do medicamento biológico de referência, este deve respeitar os critérios de conservação da estabilidade, compatibilidade, integridade e atividade da substância ativa.^[15]

Assim, o fabricante do MB irá começar por identificar e definir as principais características moleculares e os atributos de qualidade do medicamento biológico de referência (MBR), através da utilização de diferentes lotes e de métodos analíticos altamente sensíveis.^[16]

A informação obtida é então utilizada de modo a reverter a engenharia do processo de desenvolvimento do produto de referência (o fabricante do biossimilar não tem acesso a muitos dos detalhes de propriedade), com o intuito de estabelecer um sistema de expressão proteica, o *scale-up*, os processos de purificação, de formulação e acondicionamento.^[7]

O conjunto de informações científicas disponíveis sobre o biológico original denomina-se *Quality Target Product Profile (QTPP)*, e irá servir de base ao desenvolvimento do biossimilar.

Sendo um perfil de especificações, tem impacto direto na qualidade, segurança e eficácia terapêuticas.^[17]

4. Contexto Regulamentar

4.1 Introdução no mercado

Tal como já foi estabelecido, um MB é muito mais do que apenas uma cópia do MBR. Assim, o seu desenvolvimento e aprovação são regulados por legislação específica.

Em 2004, o conceito de MB foi adotado na legislação pela primeira vez pela EMA. Já o seu enquadramento regulamentar exclusivo entrou em vigor em 2005, sendo o primeiro biossimilar aprovado em 2006 (Omnitrope™ propriedade do Titular de Autorização no Mercado - TAIM - Sandoz GmbH).^[18]

Tabela 3. Passo-a-passo para a obtenção de AIM de um medicamento biotecnológico.^[4]

- O pedido de AIM do medicamento é submetido à EMA e avaliado por Procedimento Centralizado. Logo, a AIM daí resultante será válida em todos os Estados-Membros da EU, garantindo assim um rápido acesso ao mercado europeu.
- A Comissão Europeia (CE), designa o Estado- Membro (EM) Relator e o EM Co-Relator que, a par com a EMA, irão fazer três avaliações independentes e distintas. Destas avaliações irá resultar um relatório final, que é avaliado pelo Comité para os Medicamentos de uso Humano. Tendo por base a avaliação feita pelo Comité Científico, a CE emite o seu parecer.
- Após aprovação, é publicado pela EMA sob a forma de <i>European Public Assessment Report (EPAR)</i> , um conjunto de documentos de carácter informativo para consulta pública dos quais se destacam o Folheto Informativo e o Resumo das Características do Medicamento. Simultaneamente é divulgado o Sumário do EPAR, com o objetivo de informar o público relativamente às indicações, riscos, benefícios e motivos da introdução no mercado, do medicamento em causa.
- Depois de autorizado, compete à AC Nacional de cada EM estabelecer as orientações e os procedimentos que asseverem a prescrição, a dispensa e o uso seguro destes medicamentos.

A AIM de um MB baseia-se numa avaliação regulamentar onde o requerente expõe minuciosamente a estratégia utilizada de modo a comprovar a similaridade entre o seu produto e o de referência. Isto é feito com recurso a métodos estabelecidos nas “orientações científicas sobre medicamentos biossimilares” específicas do CHMP da EMA.^[9]

4.1.2 Alguns exemplos de medicamentos aprovados pela EMA

Tabela 4. Alguns exemplos de medicamentos aprovados pela EMA.^[3]

Categoria	Biossimilar aprovado
Polissacáridos	
Heparinas de baixo peso molecular	- Enoxaparina sódica
Proteínas	
Fatores de crescimento	- Epoetina
	- Filgrastim
Hormonas	- Pegfilgrastim
	- Folitropina alfa
	- Insulina glargina
	- Somatropina (hormona do crescimento)
	- Teriparatida
Proteínas de fusão	- Insulina lispro
	- Etanercept
Anticorpos monoclonais	- Adalimumab
	- Infliximab
	- Rituximab
	- Bevacizumab
	- Trastuzumab

4.2 Requisitos para Aprovação

Os fármacos são apenas aprovados quando os respetivos estudos de qualidade, segurança e eficácia demonstram, de forma concludente, que os benefícios de um medicamento ultrapassam os seus riscos.^[19]

No caso dos medicamentos biológicos com uma substância ativa nova, a relação risco-benefício positiva é determinada mormente a partir de provas de segurança e eficácia resultantes de ensaios fundamentais em seres humanos, sustentadas por dados fidedignos sobre a qualidade farmacêutica e dados não clínicos.^[20]

No caso dos medicamentos biossimilares, a relação risco-benefício positiva assenta na demonstração da biossimilaridade, mostrando que a substância ativa é altamente similar à do medicamento de referência. Esta demonstração é obtida através de estudos exaustivos de comparabilidade com o medicamento de referência e com base em informações sobre a qualidade farmacêutica.^[12]

De modo a garantir que as possíveis diferenças não afetem a eficácia e a segurança do fármaco, são realizados estudos clínicos e não clínicos comparativos que devem fundamentar esta aprovação.^[12]

O pedido de autorização no mercado para um MB é submetido por um procedimento centralizado e resumido, sendo este efetuado após o período de exclusividade de dados para o MBR cessar.^[5]

O medicamento de referência escolhido tem de deter uma AIM num EM há pelo menos oito anos, de acordo com o Artigo 6º da Diretiva n.º 2001/83/CE.^[19]

Tal como já foi mencionado, e em concordância com a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001 e com o Regulamento n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, o requerente de AIM tem de apresentar todos os documentos relativos aos critérios de qualidade (Módulo 3 completo do *Common Technical Document* - CTD), de evidência de bioequivalência e os resultados dos estudos não clínicos e clínicos. No entanto, para que o processo de registo seja resumido, isto é, para não incluir os estudos completos de toxicidade e ensaios clínicos, correspondentes aos módulos 4 e 5 do CTD, o biossimilar tem de ser suportado por um medicamento de referência com estudos bem estabelecidos.

O CTD deve ser estruturado e apresentado de acordo com a padronização estabelecida na Diretiva n.º 2001/83/CE (estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano) e apresentando cinco módulos.^[19]

Tabela 5. Constituição do *Common Technical Document*.

MÓDULO	INFORMAÇÃO
1	<ul style="list-style-type: none"> • Índice geral; • Formulário do pedido; • Resumo das Características do Medicamento; • Rotulagem; • Folheto Informativo; • Informações dos peritos; • Requisitos adicionais. <p>No submódulo 1.5.2 é necessária a apresentação de um documento conciso demonstrando que o medicamento em causa de trata, efetivamente, de um MB.</p>
2	<ul style="list-style-type: none"> • Resumo e visão geral dos estudos de qualidade, não-clínicos e clínicos; • Introdução e sumário geral da qualidade; • Avaliação crítica pré-clínica e clínica; • Sumário pré-clínico e clínico.

3	<ul style="list-style-type: none"> • Evidência da qualidade (química, farmacêutica e biológica); • Demonstração do exercício da comparabilidade; • Documentação técnica respeitante à substância ativa (submódulo 3.2.S.); • Documentação técnica respeitante ao produto acabado (submódulo 3.2.P.).
4	<ul style="list-style-type: none"> • Relatórios dos Estudos Não-Clínicos; • Relatórios dos estudos de Farmacologia; • Relatórios dos estudos de Farmacocinética; • Relatórios dos estudos de Toxicologia.
5	<ul style="list-style-type: none"> • Relatórios dos Estudos Clínicos; • Relatórios dos estudos biofarmacêuticos; • Relatórios de PK/PD; • Relatórios de eficácia e segurança; • Relatórios de experiência pós-comercialização; • Formulários com relato de ocorrências.

4.2.1 Estudos de Comparabilidade

A comparabilidade é o princípio orientador do desenvolvimento de um biossimilar e é definida como um método científico, desenvolvido por fases ou etapas, adaptável e/ou ajustável a cada medicamento em concreto.^[21]

A ICH define como comparável o “concluir da evidência que os produtos têm uma qualidade altamente similar antes e depois do processo de fabrico, sem impacto adverso na segurança, eficácia ou imunogenicidade”.^[4]

Os estudos de comparabilidade são efetuados com o intuito de demonstrar a similaridade entre o medicamento biossimilar e o de referência original, na mesma formulação farmacêutica, dose, via de administração e para a mesma indicação terapêutica.^[22]

Deste modo, é possível garantir que os fastidiosos padrões de qualidade, eficácia e segurança anteriormente conferidos ao biológico de referência se mantêm para o biossimilar. Assim, uma vez mostrada a comparabilidade entre um biossimilar e o de referência, os perfis de segurança (avaliação risco-benefício) e eficácia (efeito desejado) são transponíveis para o biossimilar correspondente.^{[7][12]}

De salientar que pode ser requerido por parte dos titulares da autorização no mercado avaliações não clínicas e clínicas adicionais, caso sejam introduzidas alterações ao processo de fabrico após a autorização. Estas alterações podem ter uma extensão variável e derivar de melhorias na qualidade do produto, melhorias na eficiência do processo ou no seu rendimento, entre outros justificáveis.^[23]

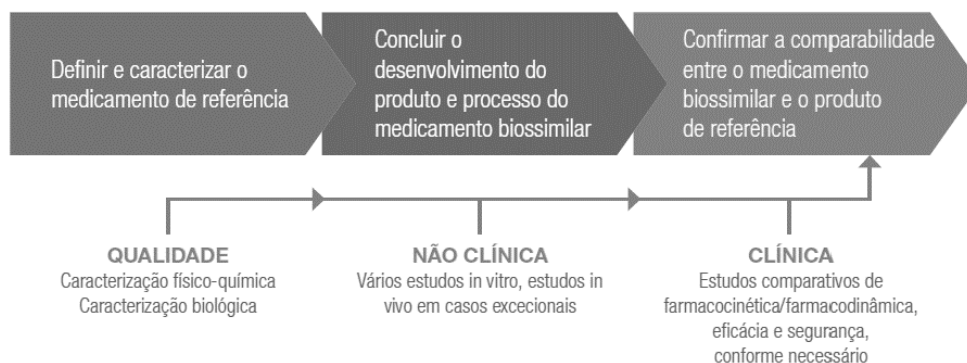


Figura 1. Estudos necessários à aprovação de um biossimilar.^[12]

A Primeira Etapa diz respeito à comparabilidade da qualidade, ou seja, a comparabilidade físico-química e biológica.^[12]

O plano de desenvolvimento da qualidade pode incluir a caracterização do produto, de modo a comparar as propriedades físico-químicas e biológicas, bem como a sua pureza, através de diferentes métodos analíticos. Se forem identificadas diferenças significativas, então o processo pode ser modificado, até que o produto obtido apresente um perfil de qualidade semelhante ao do medicamento de referência.^[22]

A Segunda Etapa corresponde à comparabilidade não clínica, ou seja, a estudos não clínicos comparativos.^[23]

Normalmente, estes dados não clínicos são obtidos a partir de testes *in vitro*, ou em casos muito específicos, em animais, de acordo com as normas da UE. São também realizados por etapas, sendo os estudos analíticos e farmacotoxicológicos *in vitro* os primeiros a serem efetuados. Este é o ponto de partida para perceber se mais testes serão necessários.^[24]

Estes estudos pretendem constituir um suporte adicional à comparabilidade e/ou detetar diferenças virtuais entre o medicamento biossimilar e o de referência.^[12]

A Terceira Etapa diz respeito à comparabilidade clínica concretizável através da realização de estudos clínicos comparativos.

Apesar de não serem necessários ensaios clínicos tais como os exigidos para uma nova substância, estes são, no entanto, requeridos de modo a confirmar um desempenho clínico comparável entre o medicamento biossimilar e a sua referência.^{[12][25]}

Tabela 6. Conjunto de dados necessário para um pedido de autorização de introdução no mercado.^{[1][2]}

Dados de qualidade	<p>O <i>Dossier</i> de Registo deve incluir todos os dados que garantam a qualidade do produto.</p> <p>A destacar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definições, exposições e explicações do processo de fabrico e ensaios de controlo, bem como das normas associadas. • Dados sobre a consistência do fabrico, isto é, informações sobre o controlo de qualidade do processo. • Dados sobre testes analíticos que descrevam a estrutura molecular, a pureza ou o perfil de impurezas, entre outros. • Dados relativos à estabilidade do produto. <p>Concomitantemente, é igualmente indispensável a apresentação dos resultados dos testes de comparabilidade.</p>
Dados não clínicos	<p>O <i>Dossier</i> de Registo deverá incluir também dados não clínicos comparativos.</p> <p>Tal como mencionado anteriormente, o tipo e a quantidade de testes necessários serão avaliados individualmente, daí esta secção ser variável caso a caso. Regra geral, estão presentes diversos estudos <i>in vitro</i>.</p>
Dados clínicos	<p>O <i>Dossier</i> de Registo inclui os resultados de ensaios clínicos comparativos, realizados em indivíduos saudáveis e indivíduos doentes, em regime de voluntariado e com recurso ao medicamento biossimilar.</p> <p>Todos os resultados quer sejam favoráveis ou desfavoráveis bem como os dados de imunogenicidade, devem constar no <i>dossier</i>.</p>
Farmacovigilância	<p>O PGR, porque descreve as questões relativas à segurança do medicamento, a sua monitorização pelo fabricante, as soluções ao nível das lacunas de informação, potenciais ou conhecidas, bem como as medidas necessárias para evitar ou minimizar qualquer risco potencial inerente ao medicamento, deve de constar no <i>Dossier</i> de Registo.</p> <p>O Plano de Gestão de Risco também inclui a descrição do sistema de farmacovigilância de rotina, que obriga à apresentação de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS).</p>

4.3 Segurança e Farmacovigilância

De forma consentânea com todos os outros medicamentos, os biossimilares, uma vez autorizados, são continuamente monitorizados para garantir a sua segurança.^[26]

Um Plano de Gestão de Risco (PGR), consiste numa descrição detalhada do sistema de gestão de risco da empresa, elucidando acerca do processo de monitorização e de recolha de dados de segurança e especificando as medidas de farmacovigilância.^[3] Deve de ser aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos e é parte integral da autorização de

introdução no mercado. As principais exigências a cumprir e as diretrizes a seguir encontram-se dispostas na *Guideline* relativa às Boas Práticas de Farmacovigilância.^[27]

O objetivo é que o sistema europeu de farmacovigilância evolua no sentido de assegurar a segurança dos MB ao longo de todo o ciclo terapêutico, pelo que deve estar em concordância com o Regulamento n.º 1394/2007 de 13 de novembro, uma vez que a utilização e efeitos de todos os seus medicamentos são de obrigatória monitorização por parte de todas as empresas farmacêuticas europeias. Assim, são necessários sistemas definidos para recolher, detetar, avaliar e notificar quaisquer reações adversas ou outros problemas relativos ao medicamento.^{[28][29]}

No caso de um medicamento biossimilar, o PGR baseia-se essencialmente no perfil de segurança do medicamento de referência. Este é publicado no Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) após a autorização do medicamento e deve ser mantido atualizado ao longo do ciclo de vida do mesmo.^[3]

Contudo, foi estipulado pela EMA que certos medicamentos biossimilares têm de ser submetidos a uma monitorização adicional.^{[3][30]} Estes estão sujeitos, além da submissão do PGR, à apresentação de Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR).^[3]

A segurança na utilização destes medicamentos pode também ser melhorada através da comunicação e da coordenação e articulação de dados e informações entre a EMA e as AC(s) de cada EM.

4.4 Extrapolação de Indicações Terapêuticas

A extrapolação de indicações terapêuticas é também um processo abordado individualmente. Este parte do pressuposto de que, uma vez demonstrada a elevada similaridade entre o biossimilar e o seu biológico de referência e sendo estes comparáveis em termos de eficácia, qualidade e segurança, as indicações terapêuticas do MBR podem ser extrapoladas para o MB. Por conseguinte, esta extrapolação é suportada pelas evidências científicas e conclusões retiradas dos estudos de comparabilidade.^[31]

“A extrapolação deve ser considerada a luz da totalidade dos dados, isto é, dados de qualidade, não clínicos e clínicos. Espera-se que a segurança e a eficácia possam ser extrapoladas quando a comparabilidade do biossimilar tiver sido demonstrada através de análises físico-químicas e estruturais, bem como por testes funcionais *in vitro* complementados com dados clínicos (eficácia e segurança e/ou dados de FC/FD) numa indicação terapêutica.”^{[1][2][32]}

4.5 Interpermutabilidade, *Switching* e *Substitution*

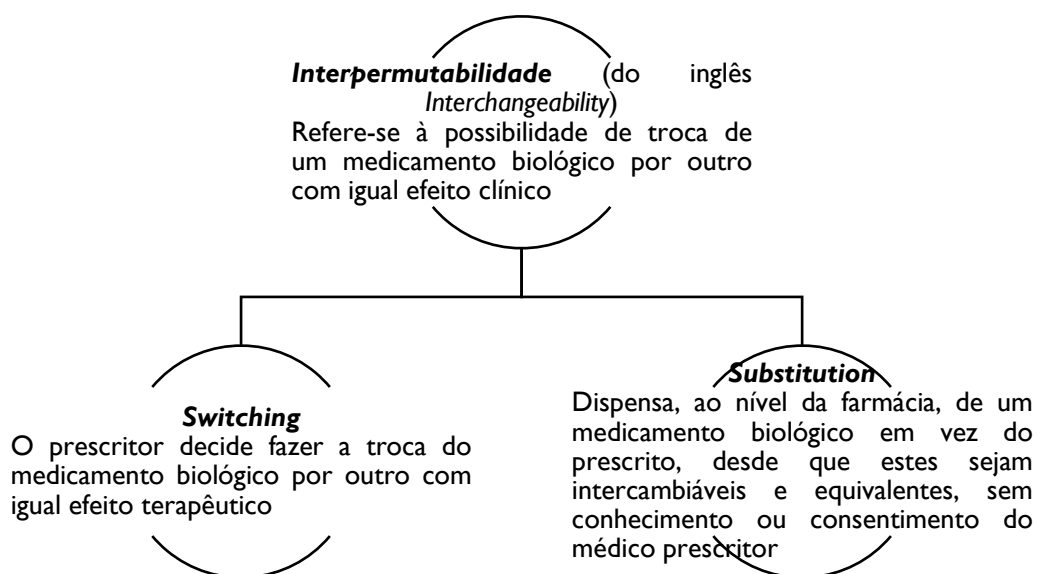


Figura 2. Definições de interpermutabilidade, *Switching* e *Substitution*.^[3]

- A EMA não faz recomendações no âmbito da interpermutabilidade, *switching* e *substitution*, apenas refere que as decisões devem ser tomadas com a orientação de um profissional de saúde especializado e qualificado para tal. Sendo assim, estes processos são da responsabilidade de cada EM, de acordo com as diretrizes estipuladas por cada AC Nacional respetiva.^[3]
- A interpermutabilidade é facilitada pelo facto da prescrição por DCI (Denominação Comum Internacional) ser obrigatória em alguns países da UE, tornando possível a igual dispensa do MBR ou do MB.^[33]

4.6 *Tailored scientific advice project*

Foi lançado pela EMA em 2017 o *Tailored scientific advice project*, um projeto pioneiro e individualizado de aconselhamento científico, com o intuito de apoiar o desenvolvimento de novos medicamentos biossimilares. Através de uma revisão dos dados de qualidade, analíticos e funcionais disponíveis, tem como pressuposto auxiliar a Indústria Farmacêutica nos estudos a realizar, sendo concretizável a todos os medicamentos biossimilares.^[34]

Primeiramente é realizada uma reunião de pré-apresentação com o objetivo de rever a conformidade de todos os dados. Os requerentes do pedido devem fornecer uma perspetiva geral de todo o processo, abarcando o exercício de comparabilidade. Assim, é possível ao

Scientific Advice Working Party (SAWP) aconselhar da melhor forma os passos que se seguem no desenvolvimento.^[34] O desenvolvimento e implementação deste projeto de aconselhamento acentua a relevância de um maior conhecimento e apoio científico, de modo que os fabricantes de biossimilares alcancem o cumprimento de todos os requisitos legais.

Esta estratégia permite agilizar o processo de obtenção de AIM, tornando mais célere a entrada de MBs no mercado, aumentando a quantidade de opções terapêuticas disponíveis.

4.7 Guidelines da EMA/CHMP

No decorrer dos anos, a EMA tem se mostrado pioneira na divulgação de orientações científicas com o intuito de auxiliar os agentes de desenvolvimento dos referidos medicamentos na obediência de requisitos regulamentares exigidos para a aprovação de biossimilares.

A EMA, em colaboração com o CHMP, com o *Biotechnology Working Party* (BWP) e com o *Biosimilar Medicinal Products Working Party* (BMPWP), desenvolveu guidelines de qualidade no âmbito do desenvolvimento, produção, controlo e requisitos clínicos destes, coadjuvando também na delineação das *Guidelines* ICH.^[35]

A EMA está também em permanente contacto com as Agências Reguladoras de cada Estado-Membro e com diferentes *Scientific Advisory Groups*, SAGs.

Estas guidelines são revistas e atualizadas periodicamente, com base na experiência adquirida com a aprovação de outros biossimilares e tendo em conta o progresso tecnológico e científico pertinente.

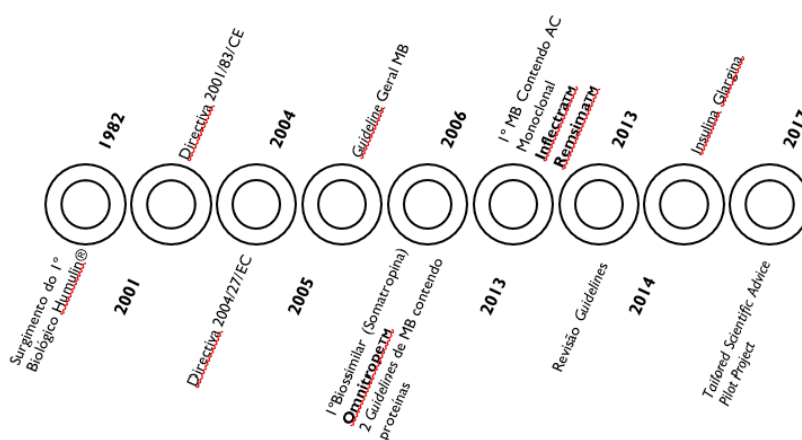


Figura 3. Marcos históricos no desenvolvimento de biossimilares.^[35]

Não obstante, o facto de ser extremamente complicado desenvolver guidelines aplicáveis a todas as diferentes classes de biológicos, a EMA estabeleceu algumas guidelines científicas específicas para certas classes de produtos com o intuito de facilitar a decisão de atribuição de AIM, apoiada numa regulação vigorosa que ateste a segurança, qualidade e eficácia do medicamento.

Tabela 7. Guidelines estabelecidas pela EMA para os medicamentos biossimilares.^[36]

<p>Guidelines específicas para classes de MB</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Requisitos clínicos e não clínicos;
<p>Guideline direcionada à imunogenicidade e à implementação de um Plano de Gestão do Risco (PGR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fatores que afetam a capacidade do biossimilar para desencadear uma resposta imunológica; • Potenciais consequências da resposta; • Ensaio a realizar e respetiva interpretação;
<p>Guideline de MB contendo proteínas como substâncias ativas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Questões de Qualidade • Requisitos inerentes ao processo de fabrico; • Métodos analíticos para estabelecimento da comparabilidade; • Caracterização físico-química e biológica; • Entre outros; • Questões Clínicas e Não Clínicas • Avaliação farmacotoxicológica; • PK/PD • Estudos de eficácia e de segurança; • Avaliação do perfil de imunogenicidade
<p>Guideline “Medicamentos Biológicos Similares”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Abrangente a todos os princípios gerais relevantes para MBs, com o objetivo de introduzir o tema e disseminar a informação relevante à submissão e aprovação dos mesmos.

As guidelines dirigidas a aspetos específicos do desenvolvimento de biossimilares, passíveis de consulta, são:^[36]

- *Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor.*
- *Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular-weight heparins.*

- *Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues.*
- *Similar biological medicinal products containing interferon beta.*
- *Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues.*
- *Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins.*
- *Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone.*
- *Similar medicinal products containing somatropin.*

Relativamente à avaliação da imunogenicidade, os medicamentos biológicos, tal como mencionado, ao contrário dos medicamentos químicos convencionais, têm uma maior capacidade de infligir uma reação imunológica, devido à sua estrutura intrínseca. Uma vez que se tratam de proteínas, podem ser reconhecidas pelo organismo como algo estranho, desencadeando uma eventual resposta imunológica.^[37]

Apesar de esta resposta muitas vezes não resultar em consequências clínicas, subsiste o potencial de ocorrerem reações imunológicas gerais que causem sintomas de alergia, anafilaxia ou perda do efeito do medicamento.^[38]

A imunogenicidade pode ser manipulada por fatores alistados com o próprio medicamento incluindo o seu fabrico e formulação ou por fatores relacionados com a suscetibilidade individual de um doente.^[39]

Estes fatores são assim cuidadosamente estimados durante o desenvolvimento de todos os medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos biossimilares.

Uma vez que usualmente a imunogenicidade não pode ser prevista *in vitro* e *ex-vivo*, são normalmente necessários estudos *à priori* ou *à posterior* aprovação dos mesmos, daí a existência de guidelines específicas e relacionadas com esta questão.^[40]

4.8 EU vs FDA

Nos Estados Unidos da América, a agência reguladora do medicamento é a FDA (*Food and Drug Administration*), que desempenha a mesma função que a EMA, ou seja, é o detentor decisivo da aprovação, ou não, dos biossimilares.^[18]

Os requisitos referentes à aprovação dos biossimilares têm por base o mesmo racional científico, conquanto os requisitos de dados específicos possam divergir entre estes dois continentes devido aos respetivos quadros jurídicos.

Em 2009, foi lançada uma nova lei nos EUA, o *Biologics Price Competition and Innovation Act*, que autoriza a FDA a utilizar um processo “reduzido” para aprovar medicamentos biológicos que sejam bioequivalentes a medicamentos já aprovados.

Este processo abreviado procura suprimir, por exemplo, ensaios dispensáveis em animais ou humanos. Assim, são reduzidos fatores tais como o tempo, o custo e os recursos humanos necessários à aprovação, entre outros.^[41]

Tal como acontece na União Europeia, os medicamentos bioequivalentes destinados ao mercado dos Estados Unidos, são sujeitos a uma abordagem sequencial, com exigentes testes de comparabilidade, incluindo avaliações físico-químicas, avaliações analíticas, não-clínicas e clínicas.

Contudo, nem nos EUA, nem na UE, é necessário a comparabilidade do processo de fabrico dos bioequivalentes e dos biológicos de referência.

5. Impacto Económico

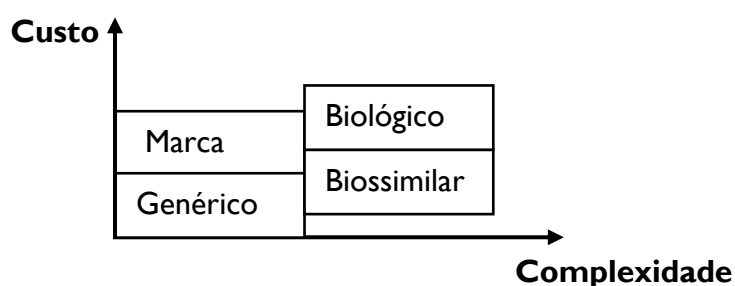


Figura 4. Comparação entre medicamentos.

Os medicamentos biológicos são medicamentos caros, na maioria de uso exclusivo hospitalar, detentores de uma vastidão de despachos e portarias que asseguram a comparticipação a 100% pelo SNS. Obviamente, isto implica grandes despesas para o Estado.

Assim, o incremento da procura de medicamentos biológicos, bem como a queda de patentes/perda de exclusividade de dados para biológicos originais essenciais (como por exemplo análogos da insulina), a sua eficácia clínica e a premência de reduzir as despesas no SNS, conduzem-nos ao aparecimento de cada vez mais medicamentos bioequivalentes, como se verifica no quadro abaixo.

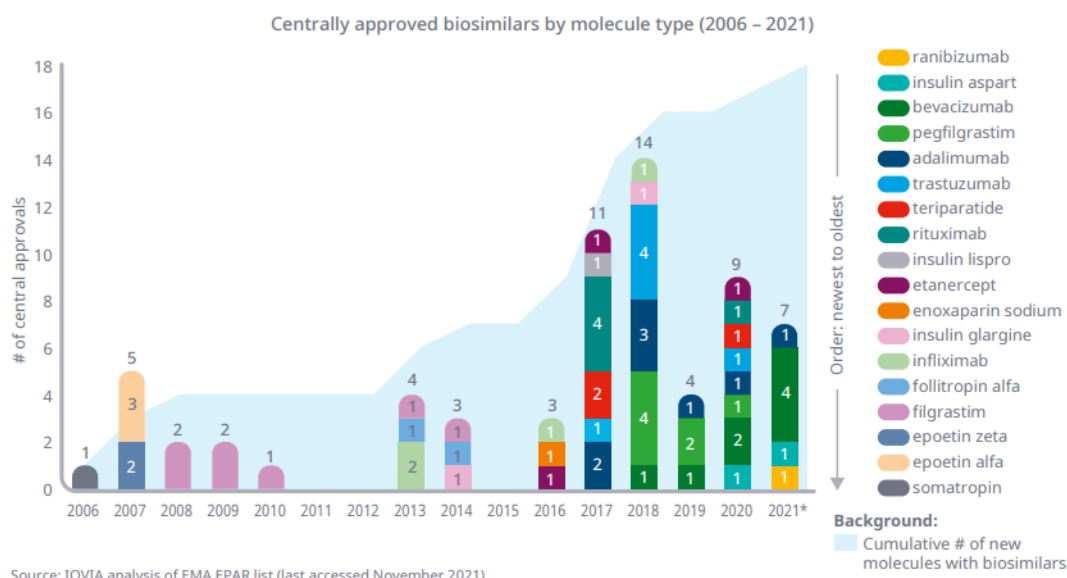


Figura 5. Evolução da aprovação de medicamentos biossimilares (2006-2021).^[42]

Os biossimilares, segundo Decreto-Lei nº97/2015 “*Para efeitos de participação, o PVP do medicamento biológico similar não pode ser superior a 80% do PVP do medicamento biológico de referência, quando ambos se destinem a ser comercializados em ambulatório*”.^[43]

De acordo com uma publicação feita pelo INFARMED, em Portugal, os “*Biossimilares tratam com a mesma eficácia e segurança e reduzem despesa entre 50% e 80%*”. Tendo por exemplo o filgrastim, utilizado no tratamento da neutropenia, este já possui uma quota de mercado de 100%. O aumento da sua utilização permitiu reduzir os encargos de sete milhões e meio de euros para menos de dois milhões de euros, o que se reflete numa redução de despesa na casa dos 77%.^[44]

Já na Dinamarca, a aquisição e elaboração de regras de utilização que proporcionaram a realização de compras centralizadas para todo o país, “*foi possível reduzir em 68% o preço da hormona de crescimento em apenas cinco anos*”. Relativamente aos fármacos utilizados em artrite reumatóide como o filgrastim e o infliximab, “*a quebra foi de 60%*” e no etanercept “*foi possível passar de uma quota de 22% para uma de 95% em três meses*”.^[44]

Deste modo, como os medicamentos biossimilares têm um custo mais baixo, conduzem a poupanças significativas para os SNS, auxiliando o acesso precoce dos doentes a estas terapias e possibilitando uma racionalização dos recursos financeiros através da alocação dos parcos recursos dos serviços de saúde a outras áreas, permitindo assim maiores investimentos na inovação.

Exhibit 4: Long-term view on list price savings from biosimilar competition

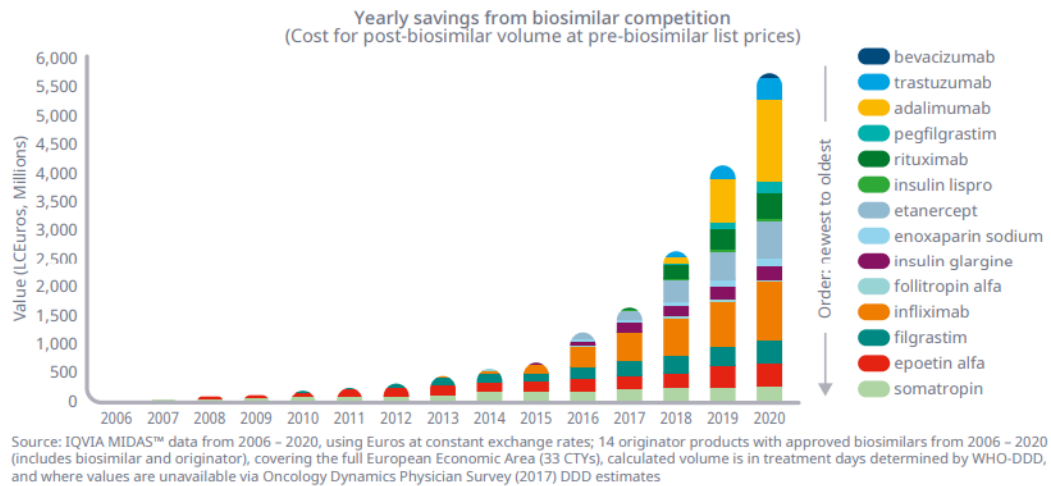


Figura 6. Poupanças observadas devido a concorrência e existência de medicamentos bioequivalentes.^[42]

No que diz respeito às orientações na escolha de medicamentos, isto é, na seleção entre alternativas terapêuticas envolvendo medicamentos biológicos, é recomendado optar, sempre que possível, por substâncias ativas que disponham de bioequivalentes.^[45]

Para os doentes que vão iniciar o tratamento, a CNFT recomenda que, nos casos em que exista bioequivalentes, seja disponibilizado aos doentes o medicamento biológico mais acessível, em todas as indicações para as quais ele estiver aprovado.

Portanto, os medicamentos bioequivalentes representam uma solução para harmonizar o acesso a cuidados de saúde, apresentando uma pertinência equivalente à do surgimento dos medicamentos genéricos.

A utilização de bioequivalentes e a boa relação custo-eficácia, irá aumentar a concorrência no mercado, levando a poupanças na ordem dos milhares de milhões de euros.

Conclusão

Os medicamentos biológicos são desenvolvidos ou derivados de organismos vivos e tornaram-se parte imprescindível do atual arsenal terapêutico, tendo a sua utilização clínica demonstrado uma colossal e marcante pertinência no tratamento de doenças graves e crônicas.

Estes medicamentos diferem de medicamentos de síntese química uma vez que possuem uma maior complexidade molecular e, inerentemente, um maior potencial imunogénico. Apesar destes possibilitarem uma melhor qualidade de vida aos doentes, o seu desenvolvimento pode ser muito dispendioso e moroso, refletindo-se num elevado custo que poderá condicionar o acesso dos doentes a estes medicamentos, tornando-os penosamente suportáveis pelos sistemas de saúde.

O expirar de várias patentes de *blockbusters* gerou novas perspectivas no panorama biofarmacêutico, permitindo a entrada no mercado de medicamentos biossimilares, que, sendo menos onerosos, trazem poupanças económicas aos sistemas de saúde.

Sendo que estes medicamentos colmatam necessidades humanas e de mercado é fulcral a existência de uma robusta base regulamentar a nível global que possibilite a harmonização regulamentar entre agências reguladoras, de modo a evitar a entrada no mercado de medicamentos com perfis de segurança, qualidade e eficácia duvidosos.

Referências Bibliográficas

1. SEVERIANO, Ana *et al.* - VOLUME 23 NÚMERO 3 MARÇO 2019 FICHA TÉCNICA. . ISSN 0873-7118.
2. Hughes, S – Genentech: The Beginnings of Biotech (2011).
3. MEDICINES AGENCY, European - **Medicamentos biossimilares na UE Elaborado conjuntamente pela Agência Europeia de Medicamentos e a Comissão Europeia**
4. TSIFTSOGLU, Asterios S.; RUIZ, Sol; SCHNEIDER, Christian K. - Development and regulation of biosimilars: Current status and future challenges. **BioDrugs**. . ISSN 11738804. 27:3 (2013) 203–211. doi: 10.1007/s40259-013-0020-y.
5. Regulamento (CE) No.726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho. [Acedido a 2 de julho de 2022]. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32004R0726>
6. SCHIESTL, Martin; ZABRANSKY, Markus; SÖRGEL, Fritz - Ten years of biosimilars in Europe: Development and evolution of the regulatory pathways. **Drug Design, Development and Therapy**. . ISSN 11778881. 11:2017) 1509–1515. doi: 10.2147/DDDT.S130318
7. DECLERCK, Paul *et al.* - The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. **Drugs**. . ISSN 11791950. 77:6 (2017) 671–677. doi: 10.1007/s40265-017-0717-1.
8. SIMOENS, S., VERBEKEN, G., & HUYS, I. - Biosimilars and market access: A question of comparability and costs? Em *Targeted Oncology* (Vol. 7, Issue 4, pp. 227–231) (2012). <https://doi.org/10.1007/s11523-011-0192-7>
9. ZUÑIGA, Leyre; CALVO, Begoña - Biosimilars approval process. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. . ISSN 02732300. 56:3 (2010) 374–377. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.11.004.
10. DOWLAT, H. A. *et al.* - Interchangeability among reference insulin analogues and their biosimilars: regulatory framework, study design and clinical implications. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. . ISSN 14631326. 18:8 (2016) 737–746. doi: 10.1111/dom.12676.
11. MINGHETTI, Paola *et al.* - The regulatory framework of biosimilars in the European Union. **Drug Discovery Today**. . ISSN 13596446. 17:1–2 (2012) 63–70. doi: 10.1016/j.drudis.2011.08.001.
12. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS E BIOSSIMILARES - Medicamentos biossimilares manual (2016). [Acedido a 15 junho de 2022]. Disponível em <https://www.apogen.pt/medicamentos/biossimilares/publicacoes>
13. SIMOENS, Steven *et al.* - Assessing the Value of Biosimilars: A Review of the Role of Budget Impact Analysis. **PharmacoEconomics**. . ISSN 11792027. 35:10 (2017) 1047–1062. doi: 10.1007/s40273-017-0529-x.

14. MOORKENS, Evelien *et al.* - Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European union: The case of biosimilar monoclonal antibodies. **Frontiers in Pharmacology**. . ISSN 16639812. 7:JUN (2016). doi: 10.3389/fphar.2016.00193.
15. MEDICINES AGENCY, European - **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)** [Acedido a 22 junho de 2022] Disponível em www.ema.europa.eu.
16. FARHAT, Fadi *et al.* - The Concept of Biosimilars: From Characterization to Evolution—A Narrative Review. **The Oncologist**. . ISSN 1083-7159. 23:3 (2018) 346–352. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0126.
17. LUCIANI, Francesca *et al.* - Implementing quality by design for biotech products: Are regulators on track? **mAbs**. . ISSN 19420870. 7:3 (2015) 451–455. doi: 10.1080/19420862.2015.1023058
18. GHERGHESCU, Ioana; DELGADO-CHARRO, M. Begoña - The biosimilar landscape: An overview of regulatory approvals by the EMA and FDA. **Pharmaceutics**. . ISSN 19994923. 13:1 (2021) 1–16. doi: 10.3390/pharmaceutics13010048.
19. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (2001) [Acedido a 30 de junho de 2022]. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/por>
20. CHMP - **COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON RISK MANAGEMENT SYSTEMS FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)** [Acedido a 1 de julho de 2022]. Disponível em: <http://www.emea.eu.int>.
21. SCHIESTL, M. , STANGLER, T. , TORELLA, C. , CEPELJNIK, T. , TOLL, H. , GRAU, R. - *Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals*. *Nature Biotechnology* (2011) doi: 10.1038/nbt.1839. PMID: 21478841.
22. SCHELLEKENS, H. , MOORS, E. - *Clinical comparability and European biosimilar regulations*. *Nature Biotechnology* (2010) doi: 10.1038/nbt0110-28
23. MCCAMISH, Mark; WOOLLETT, Gillian - Worldwide experience with biosimilar development. **mAbs**. . ISSN 19420870. 3:2 (2011) 209–217. doi: 10.4161/mabs.3.2.15005.
24. SIMOENS, Steven; VERBEKEN, Gilbert; HUYS, Isabelle - Biosimilars and market access: A question of comparability and costs? **Targeted Oncology**. . ISSN 17762596. 7:4 (2012) 227–231. doi: 10.1007/s11523-011-0192-7.

25. MACDONALD, Judith C.; HARTMAN, Helen; JACOBS, Ira A. - Regulatory considerations in oncologic biosimilar drug development. **mAbs**. . ISSN 19420870. 7:4 (2015) 653–661. doi: 10.1080/19420862.2015.1040973.
26. Enterprise and Industry - Documento informativo de Consenso (2013)
27. MEDICINES AGENCY, European - **Good pharmacovigilance practices** [Acedido a 5 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
28. EUR-LEX – Regulamento (CE) nº 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de novembro de 2007 [Acedido a 5 de julho de 2022]. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32007R1394>
29. MEDICINES AGENCY, European - **Do laboratório para o doente: o percurso de um medicamento avaliado pela EMA** [Acedido a 10 de julho de 2022]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_pt.pdf
30. BELIMUMAB, Benlysta - **Product name Active substance (s) Reason (s) on list Marketing authorisation holder (s) Link to product information Date of inclusion**
31. TESSER, John R. P.; FURST, Daniel E.; JACOBS, Ira - Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. **Biologics: Targets and Therapy**. . ISSN 11775491. 11:2017) 5–11. doi: 10.2147/BTT.S124476.
32. MEDICINES AGENCY, European - **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues** [Acedido a 11 de julho de 2022]. Disponível em www.ema.europa.eu/
33. PORTELA, M. D. C. C. *et al.* - Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe. **Expert Opinion on Biological Therapy**. . ISSN 17447682. 17:7 (2017) 871–877. doi: 10.1080/14712598.2017.1330409
34. MEDICINES AGENCY, European - **Tailored scientific advice to support step-by-step development of new biosimilars** [Acedido a 14 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/news/tailored-scientific-advice-support-step-step-development-new-biosimilars>
35. ESTEBAN, Efraín *et al.* - Biosimilars: An Approach to some Current Worldwide Regulation Frameworks. **Current Clinical Pharmacology**. . ISSN 15748847. 14:1 (2018) 16–40. doi: 10.2174/1574884713666181025142928.

36. MEDICINES AGENCY, European - **Multidisciplinary: biosimilar**. [Acedido a 20 de julho de 2022]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>
37. KURIAKOSE, Anshu; CHIRMULE, Narendra; NAIR, Pradip - Immunogenicity of Biotherapeutics: Causes and Association with Posttranslational Modifications. **Journal of Immunology Research**. . ISSN 23147156. 2016:2016). doi: 10.1155/2016/1298473
38. KESSLER, Michele; GOLDSMITH, David; SCHELLEKENS, Huub - Immunogenicity of biopharmaceuticals. **Nephrology Dialysis Transplantation**. . ISSN 09310509. 21:SUPPL. 5 (2006). doi: 10.1093/ndt/gfl476.
39. PINEDA, Carlos *et al.* - Assessing the Immunogenicity of Biopharmaceuticals. **BioDrugs**. . ISSN 1179190X. 30:3 (2016) 195–206. doi: 10.1007/s40259-016-0174-5.
40. MEDICINES AGENCY, European - **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins** [Acedido a 24 de julho de 2022]. Disponível em www.ema.europa.eu/contact.
41. THE PATIENT PROTECTION AND AFFORDABLE CARE ACT - **Biologics Price Competition and Innovation Act (2009)** [Acedido a 25 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.dpc.senate.gov/healthreformbill/healthbill70.pdf>
42. SHULZ - **The Impact of Biosimilar Competition in Europe**
43. **Decreto-Lei 97/2015** de 1 de junho. [Acedido a 25 de julho de 2022]. Disponível em <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/97-2015-67356991>
44. INFARMED, IP - **Biossimilares tratam com a mesma eficácia e segurança e reduzem despesa entre 50% e 80%** (2016). [Acedido a 28 de julho de 2022] Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1119657/12080351.PDF/08332334-4419-4248-95c5-0b4c2ff4ef0c>
45. CNFT – **Medicamentos biossimilares** (2016) - Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/1_Orienta%ff%ff%ff%ffes_CNFT_Completa_Final.pdf/bd4475fc-147b-4254-a546-03b8cd63efff