



**PROF. DOUTOR  
JOÃO GONÇALVES**  
PROFESSOR  
E INVESTIGADOR  
DA FACULDADE  
DE FARMÁCIA  
DA UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



# MENSAGEM COM PRAZO DE VALIDADE SOBRE MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES

É O RESULTADO ATUAL DAQUILO QUE É FEITO COM OS MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES E É UMA MENSAGEM COM UM PRAZO DE VALIDADE DEIXADA AO DOENTE, AO FARMACÊUTICO, AO CLÍNICO E AO REGULADOR SOBRE OS ARGUMENTOS NECESSÁRIOS PARA UTILIZAR ESTES FÁRMACOS DA FORMA MAIS CIENTÍFICA. TRATA-SE DO LIVRO “MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES – O ESTADO DA ARTE” COORDENADO PELO **PROF. DOUTOR JOÃO GONÇALVES**, PROFESSOR E INVESTIGADOR DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA, QUE NOS FALOU NÃO SÓ DA OBRA COMO DE ALGUNS ASPETOS RELACIONADOS COM ESTES MEDICAMENTOS QUE COMEÇARAM NA GASTROENTEROLOGIA, COM O INFLIXIMAB, AVANÇARAM PARA A HEMATOLOGIA E DERMATOLOGIA E COM A QUEBRA DAS PATENTES CHEGARAM À REUMATOLOGIA E À ONCOLOGIA INDO ALCANÇAR AINDA MAIS ÁREAS NUM PROMISSOR FUTURO.



**Farmacêutico News (FN) | O capítulo da sua autoria do livro que também coordenou, “Medicamentos Biossimilares – O estado de arte”, é dedicado aos mitos extrapolação, imunogenicidade e intersubstituição. Poderia especificar em que contexto surgem estes mitos?**

**Prof. Doutor João Gonçalves (JG) |** A extrapolação surge do próprio conceito de biossimilar, ou seja, é como se de um medicamento genérico (MG) biológico se tratasse, embora não seja genérico pela própria natureza: ao sintetizarmos sabemos determinar a 100% o grau de pureza, por ser o mais semelhante possível ao original, dentro dos mesmos intervalos de qualidade e por não depender de um mecanismo de ação diferente. Se o medicamento tiver o nível de qualidade que é exigível ao medicamento original, é normal que se pense e deduza que vai ter as mesmas características e vai ter de ser dada uma prova. Contudo, essa prova está feita nos ensaios clínicos de fase I e III. Assim, a extrapolação é mito porque é utilizado o mesmo mecanismo de ação numa outra indicação que não foi provada clinicamente. O cerne da questão é não ser necessário provar clinicamente, uma vez que o mecanismo de ação é exatamente o mesmo. Assim, a extrapolação pode ser feita desde que a avaliação não clínica siga os parâmetros de qualidade e regulamentação exigíveis.

A imunogenicidade é muito importante, na medida em que qualquer medicamento biológico tem fundamentalmente um problema de tolerância ou rejeição do próprio doente,

algo que não acontece com os químicos, por serem muitas vezes invisíveis para o sistema imunitário. Aqui o mito tem a ver com o facto de os biossimilares poderem induzir a uma maior imunogenicidade e o mito reside na hipótese de ocorrer ou não ocorrer. Por isso, é testada a imunogenicidade em ensaios clínicos. Este é um aspeto interessante, porque com esta vaga de medicamentos biossimilares, dos últimos 6 a 7 anos, sabemos muito mais como é que os fármacos desenvolvem imunogenicidade, ou seja, desenvolvemos mais informação e tecnologia, bem como mais formas de avaliação com os biossimilares do que com os originais. Conseguimos determinar de uma forma muito sensível e específica como é que o corpo está a comportar-se perante o medicamento biológico, portanto é um mito no sentido em que temos todas as armas tecnológicas para perceber exatamente como é que desenvolvemos uma resposta. Por fim, a intersubstituição ou interpermutabilidade extravasa toda a parte da qualidade do medicamento e diz respeito a discussões do ponto de vista da liberdade de prescrição. Como saí do âmbito da qualidade, é necessária a farmacovigilância. A intersubstituição tem sido estudada com intervalos relativamente largos, de modo a que consigamos perceber se os doentes estão ou não sustentados no medicamento e se ao substituírem o medicamento vai alterar ou não a atividade do próprio medicamento ou a atividade do doente sob o sistema imunológico sob o medicamento. Os estudos realizados baseiam-se nas

mudanças de um medicamento original para um biossimilar, no sentido de tentar perceber se essa mudança alterou não só a parte clínica (atividade do medicamento) mas também do doente sob o medicamento. De todos os biossimilares do mercado, nos últimos 7 anos, não temos detetado alterações nem do ponto de vista imunológico nem de atividade terapêutica. Estas avaliações são feitas sempre em contexto de ensaio clínico e no ambiente populacional.

**FN | As questões relacionadas com estes três mitos sublinham a importância da farmacovigilância?**

**JG |** Estes três mitos têm de ser argumentados com factos e não do ponto de vista emocional, sendo a farmacovigilância muito importante para os desmistificar e dar confiança. Na verdade, deve ser ativa e abordar os pontos do medicamento específicos dos biossimilares. Até à data, quando falávamos em farmacovigilância, falávamos apenas em relatos de efeitos secundários. Hoje, é a própria farmacovigilância que está a responder a estes mitos e a dar-nos mais informação, que precisamos para ganhar mais confiança. Na Europa, as novas *guidelines* baseiam-se em novos conhecimentos adquiridos na investigação de medicamentos biossimilares, ou seja, vamos buscar dados de imunogenicidade que não tínhamos anteriormente em relação aos medicamentos originais, assim como dados de alterações do processo de produção e problemas detetados em termos de desenvolvimento de efeitos secundários que têm a ver com o sistema imunitário.

**FN | A farmacovigilância também anda de mãos dadas com a regulamentação.**

**JG |** A penetração destes medicamentos em alguns países europeus tem sido muito alta, sobretudo nos países do norte da Europa. É uma tendência que não vai parar, até porque os mercados vão perceber que os biossimilares vão ter a sua posição e o seu lugar. Mas, apesar de ser um defensor dos biossimilares e da qualidade do medicamento biológico, penso que essa presença no mercado tem de ser altamente regulada. Isto porque a regulamentação indiretamente vai dar informação para regular ainda melhor inclusive os medicamentos originais.

**FN | Uma vez que há ensaios clínicos que comprovam a eficácia destes medicamentos, por que motivo existem esses mitos, até porque é do conhecimento que os biossimilares são idênticos aos medicamentos biológicos de origem?**

**JG |** Pela lógica, é uma discussão que não tem lógica. Ou seja, se existe essa prova, é uma questão de preconceito. Se dissesse que era infliximab sem mencionar que é infliximab biossimilar, o clínico não iria notar essa diferença. Quero com isto dizer que o próprio nome é que leva a um preconceito, a um sobreaviso dos doentes medicados com um biossimilar e, por fim, ao efeito nocebo. O próprio doente inerentemente pensa algo errado, quer porque o médico não lhe determinada informação, quer por palavras negativas que ouve. Pode assim ser gerado um sentimento de ansiedade e, na autoimunidade e na inflamação, é um

problema, pois vai exacerbar a resposta imunológica.

**FN | Não será este o mesmo preconceito que também houve em relação aos medicamentos genéricos?**

**JG |** Exato, está a acontecer o mesmo, mas, nem os biossimilares nem a indústria vão parar: está claramente a crescer e verifica-se pela *pipeline*. Ao longo dos anos, se não ocorrerem problemas, as pessoas vão diminuindo esse preconceito. Se calhar daqui a 5 ou 6 anos vamos falar dos biossimilares de outra maneira. Outro fator que levou ao preconceito foi a introdução do conceito de variabilidade, que leva à desconfiança, especialmente associado ao baixo preço. Contudo, o valor inferior tem uma explicação, a de já não se investir em investigação porque são destinados a doentes que já foram tratados com o original. Mais um mito.

**FN | Como desmonta o preconceito em relação ao baixo preço?**

**JG |** Se se consegue poupar dinheiro às empresas e no desenvolvimento do medicamento, claro que chegam ao mercado com melhores preços. Não era ético estar a repetir todo o processo, isto é, um ensaio clínico contra placebo quando à partida se sabe que aquele medicamento é um medicamento com o mecanismo de ação ativo e eficiente. A confusão de conceitos, fomentada pelos adversários dos biossimilares, tem agitado este mercado.

**FN | Mencionou que os medicamentos biossimilares são mais usados nos países do norte da Europa e Portugal encontra-se no grupo de países do lado oposto.**

## O USO DE BIOSSIMILARES É MAIS REDUZIDO NOS PAÍSES DO SUL DA EUROPA NO GERAL

**Consegue encontrar uma explicação?**

**JG |** Sim, o uso de biossimilares é mais reduzido nos países do sul da Europa no geral. A Irlanda é semelhante a nós, o que é muito estranho. Os clínicos que conheço quando questionados sobre os biossimilares, não se opõem mas, no geral, creio que necessitam de regras e que estas sejam claramente identificadas. Acontece que essas regras não estão pré-estabelecidas e, nesse aspeto, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica deveria ter tido uma ação mais concreta na forma como orientou a introdução destes medicamentos. Em Portugal, os profissionais baseiam-se em argumentos que são mais teóricos que práticos e depois os médicos vêm-se limitados na sua liberdade de prescrição.

**FN | Na apresentação do seu livro ficou claro que o mesmo é um instrumento para mitigar alguns mitos, congregando também diferentes perspetivas. Qual o motivo e com que critérios se baseou para fazer a escolha dos autores?**

**JG |** O livro é apenas mais um contributo para o reconhecimento dos biossimilares do ponto

de vista do hospital, da farmácia, do clínico e do doente. Tenta abarcar os aspetos mais importantes para conhecermos esses medicamentos, desde a qualidade de produção, que é essencial e impacta em tudo o que vem a seguir, até à regulamentação. Queríamos com este livro contribuir para as discussões baseadas em factos e não com base emocional e sem argumentos. No fundo, medicina e farmacologia baseadas na evidência.

**FN | Tem a particularidade de não ser apenas para profissionais, uma vez que tem a parte mais direcionada para o doente, através do capítulo de Arsisete Saraiva.**

**JG |** Se a mensagem não for bem transmitida, primeiro ao clínico e ao farmacêutico e depois ao doente, tudo o que fizemos anteriormente deixa de fazer sentido. É muito importante que o doente perceba o efeito do medicamento, pelo que os profissionais de saúde devem saber transmitir a segurança e confiança que precisa de ter.

**FN | Já começou a ter feedback do livro?**

**JG |** Sim e tem sido positivo, tanto por parte dos clínicos como por parte dos farmacêuticos. Como a informação não está toda no livro, faz com que as pessoas queiram saber mais e procurem essa informação, o que na minha opinião é também positivo. Todavia, é uma área que evolui tanto que provavelmente estará desatualizado daqui a alguns anos. Todos os anos há novos dados clínicos e científicos, sendo muito interessante observar o aumento das publicações científicas:

entre 2011-2013 e 2018-2019 verificamos um aumento de cerca de 500 vezes mais artigos.

**FN | Todavia, apesar de ser inevitável a desatualização, como grande defensor dos biossimilares, já é considerável deixar esta obra para a posteridade... O que o motivou?**

**JG |** Como investigador e professor dedico-me muito a esta área e confesso que sou grande defensor porque são medicamentos que trazem qualidade de vida e novas estratégias terapêuticas. Gostaria, no entanto, de deixar claro que não defendo unicamente os biossimilares, defendendo todos os medicamentos biológicos que trazem benefícios e qualidade de utilização para o doente. Por isso, quando vi esta discussão sobre os biossimilares e muitos argumentos contra, que não tinham razão de ser, decidi que tinha de intervir do ponto de vista académico e científico, para rebater alguns desses argumentos, apesar de ser professor universitário e não ter qualquer obrigação de prescrição nem obrigação de controlar custos. Já antes tinha publicado muitos artigos em revistas científicas internacionais, em colaboração com outros autores portugueses e estrangeiros exatamente para rebater alguns desses mitos e, agora, com este livro quis deixar em português um sumário desses argumentos que estamos a usar para defender a qualidade dos medicamentos biossimilares. É uma mensagem que gostaria de deixar ao doente, ao farmacêutico, ao clínico, ao regulador sobre os argumentos necessários para utilizar os biossimilares da forma mais científica.