

Posicionamento da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares para os biossimilares dos anticorpos terapêuticos.

Autores:

João Gonçalves, Aida Batista, José Feio, Francisco Machado, Jorge Aperta, Inês Ascensão, Vera Pires, Catarina Oliveira, Rosa Armandina Pontes

Os biossimilares são medicamentos biotecnológicos aprovados com qualidade, segurança e eficácia comparável aos medicamentos originais, com ausência de diferenças relevantes nos parâmetros químicos, biológicos, pré-clínicos e clínicos. Dentro destes, podemos separá-los entre biossimilares de primeira geração (Epoetinas, Somatotropina, Filgastrim) e os de segunda geração (Anticorpos). As razões da popularidade dos anticorpos terapêuticos (mAb) biossimilares são atribuíveis ao potencial do mercado destes produtos e ao facto das patentes de alguns mAb originais estarem a aproximar-se do final sua validade¹. A potencial vantagem da entrada dos biossimilares poderá residir num maior acesso dos doentes a medicamentos biotecnológicos dispendiosos, no entanto, a sua utilização clínica não tem sido isenta de algumas preocupações^{1,2,3}.

O termo biossimilar é um conceito regulamentar baseado em critérios de qualidade, eficácia e segurança. O desenvolvimento de biossimilares de anticorpos monoclonais segue o princípio da comparabilidade destes produtos com o medicamento original de referência e deve ter como objectivo determinar a similaridade entre dois medicamentos biotecnológicos, tentando detectar diferenças entre eles. No entanto, as diferenças não devem ser relevantes do ponto de vista clínico. Segundo as orientações publicadas pela EMA (*European Medicines Agency*) e pela FDA (*US Food and Drug Administration*), a metodologia de comparabilidade durante a produção, caracterização e desenvolvimento pré-clínico e clínico asseguram que não existem diferenças significativas na segurança, qualidade/pureza e eficácia/potência entre o mAb biossimilar e o produto de referência^{4,5}. Actualmente, as orientações de desenvolvimento de biossimilares publicadas por estas duas organizações são as mais avançadas do ponto de vista científico, o que permite diferenciar produtos que erradamente são catalogados como “biossimilares” e que realmente não o são. Vários produtos comercializados em alguns países fora da Europa não seguem os processos regulamentares mais exigentes da EMA e FDA para a aprovação dos biossimilares, nomeadamente no que diz respeito à comparabilidade^{6,7,8}. Consequentemente estes mAb, com uma utilização clínica maioritariamente em reumatologia,

gastroenterologia e oncologia não devem ser considerados biossimilares mas apenas cópias de mAb originais.

Por outro lado, todas as cópias dos mAb que venham a ser comercializados na Europa ou nos Estados Unidos devem ser considerados biossimilares, uma vez que terão de seguir orientações muito mais exigentes de similaridade entre os dois tipos de produtos¹¹. Recentemente foram aprovados pela EMA dois biossimilares de Infliximab, submetidos pela mesma empresa, com base num *dossier* que abordou todas as orientações regulamentares desta Agência^{2,3,9,10}.

O conceito de biossimilaridade tem evoluído ao longo dos últimos dez anos¹²⁻¹⁵. A experiência resultante da aprovação de 19 biossimilares e a publicação de 7 *guidelines* de classes específicas de biossimilares introduziu especificidades pré-clínicas e clínicas bastante evoluídas que suportam a entrada de biossimilares mais complexos, como os anticorpos monoclonais. Ao longo dos últimos 20 anos de biotecnologia farmacêutica, a ciência regulamentar tem ganho experiência substancial na avaliação da comparabilidade dos medicamentos biotecnológicos. O princípio da comparabilidade que se realiza após alterações no processo de produção, exige que os candidatos apresentem garantias suficientes que as mudanças não vão afectar negativamente a qualidade e segurança do produto e a sua eficácia.² Estes dados podem ser obtidos por métodos físico-químicos e de caracterização biológica (que na maioria dos casos é suficiente), ou adicionalmente estudos pré-clínicos ou clínicos. Pode argumentar-se que a extrapolação de evidência já foi aplicada neste caso, uma vez que a maioria dos processos de submissão das alterações não incluiu dados de eficácia e segurança para as diferentes indicações clínicas dos anticorpos monoclonais de referência.

Ao contrário dos medicamentos de baixo peso molecular produzidos por um processo de síntese química, os medicamentos biotecnológicos só podem ser produzidos por células (bactérias, leveduras ou células animais), exibem elevada complexidade molecular e são muito sensíveis aos métodos de produção. Os medicamentos biotecnológicos são heterogéneos nas variantes moleculares e nas impurezas e são sensíveis às condições físicas, como temperatura e luz. A maior parte das proteínas terapêuticas são o resultado de modificações pós-translacionais (glicosilação, desaminação, oxidação, fosforilação, acetilação, etc.) na cadeia de aminoácidos da proteína^{16,17,18}. Estas modificações pós-translacionais têm consequências distintas para a correta conformação estrutural, potência, funções efetoras/ligação aos receptores, imunogenicidade, farmacocinética e estabilidade biológica. Estas modificações são apenas controladas pela célula e não podem ser manipuladas facilmente. O fabricante do

biossimilar não tem acesso à linha celular do anticorpo original, nem ao processo de fermentação, purificação e formulação. Deste modo as empresas que colocam biossimilares no mercado terão de conceber um novo método de produção. Este facto levanta a preocupação de que as cópias dos medicamentos biotecnológicos teriam desempenhos diferentes do produto original. Preocupações semelhantes também se aplicam a profundas mudanças de fabrico da versão original do medicamento^{17,18}.

É referido frequentemente que as diferenças quase indetetáveis em impurezas e/ou produtos de degradação, podem causar sérias implicações para a saúde. Do mesmo modo, pequenas mudanças no processo de fabrico podem alterar as características, eficácia e segurança dos medicamentos biotecnológicos. Estes pressupostos derivam do conhecimento que existia na altura do lançamento dos medicamentos originais. Actualmente, e com o avanço tecnológico dos últimos 15 anos, podem avaliar-se as modificações mais importantes que alteram as funções das proteínas. A micro-heterogeneidade é uma característica inerente aos diferentes lotes de medicamentos biotecnológicos e pode ser exacerbada quando ocorrem modificações nos processos de produção. Estas alterações na produção são sempre controladas por comparabilidade ao nível da qualidade. À medida que os processos de produção vão sendo optimizados, o número de lotes do medicamento biotecnológico vai sendo menor porque a quantidade produzida em cada lote vai sendo maior¹⁹⁻²¹. Por exemplo, um ou dois lotes de um mAb podem ser suficientes para abastecer o mercado europeu. Como os biossimilares necessitam de estabelecer uma variabilidade aceitável para se compararem com o seu original, quanto menos forem os lotes disponíveis para comparação mais reduzido será o intervalo de variabilidade exigido entre o biossimilar e o original. Deste modo, a variabilidade imposta ao mAb biossimilar é mais reduzida que a do mAb original. Poderemos considerar que quem dita os intervalos de variabilidade são os medicamentos originais²².

Actualmente, a produção de um anticorpo terapêutico é mais científica do que era à 15 anos atrás. O maior peso na avaliação dos anticorpos que pretendem ser biossimilares de mAb originais reside na caracterização físico-química e biológica destas moléculas utilizando as metodologias experimentais mais actuais, ou seja, a caracterização da qualidade do produto. Apesar de não ser possível a total caracterização da estrutura do anticorpo, consegue-se hoje saber com mais pormenor os detalhes importantes da funcionalidade e qualidade da proteína e quais as consequências de muitas alterações estruturais do anticorpo. Neste contexto, o conceito de biossimilar como medicamento de baixa qualidade não pode ser considerado.

Aliás, com o avanço da tecnologia também poderemos esperar que os biossimilares estejam melhor caracterizados que os medicamentos originais introduzidos há 15 anos no mercado²³⁻²⁵.

A imunogenicidade dos mAb é um factor de risco dos biossimilares?

A imunogenicidade das proteínas terapêuticas é um dos principais problemas que os medicamentos biotecnológicos têm de resolver^{26,27}. Todos os medicamentos de origem biotecnológica são imunogénicos. As causas da imunogenicidade são multifactoriais, sendo as diferenças de glicosilação de um produto um dos motivos principais que provocam insolubilidade e alterações conformacionais das proteínas. Esta alteração da estrutura proteica, em combinação com factores relacionados com o doente, com a patologia, com o tipo de administração, armazenamento e logística de preparação pode desencadear um processo imunogénico indesejável²⁸. No entanto, as consequências são iguais tanto para os anticorpos terapêuticos originais como para os biossimilares.

A agregação proteica, principalmente por via subcutânea, é um factor crítico de desenvolvimento de imunogenicidade. Deste modo, as alterações da produção biotecnológica podem provocar o desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco (AAF), que numa primeira fase (até 6 meses após a administração) podem ser de baixa afinidade, sendo posteriormente de elevada afinidade (entre os 6 e os 9 meses)^{26,28,30}. Estes anticorpos anti-fármaco podem reduzir a concentração do mAb no soro, neutralizar a funcionalidade dos mAb e desenvolver efeitos adversos pela formação e precipitação dos imunocomplexos. O Infliximab também é um caso particular devido a ser um mAb quimérico, o que significa que a presença de regiões variáveis de rato pode induzir rapidamente a formação de AAF neutralizantes de elevada afinidade. Este processo de taquifilaxia depende também do tipo de patologia envolvida, sendo a resposta auto-imune e inflamatória um factor de risco elevado que pode ser exacerbado com algumas das condições descritas anteriormente. Deste modo, é importante que os biossimilares sejam testados com comparabilidade em estudos clínicos de duração e tamanho suficientes para determinar quais as taxas de imunogenicidade e os efeitos adversos²⁹.

Como se demonstra a Biossimilaridade?

Várias alterações podem ocorrer nas proteínas durante e após a sua produção, cujo impacto na integridade conformacional depende da extensão das modificações. As modificações

proteicas que podem ocorrer variam desde a glicosilação até à oxidação ou desaminação³⁰⁻³³. Como estas modificações alteram a estrutura terciária e quaternária das proteínas e sendo estas estruturas conformacionais que determinam a afinidade, selectividade, actividade funcional e imunogenicidade dos mAb, estas modificações que ocorrem nas proteínas alteram directamente a função destas. No caso da glicosilação, estas alterações ocorrem independentemente da sequência proteica, pelo que a variabilidade é inerente ao processo fisiológico de crescimento celular³⁴⁻³⁶. Daí que as pequenas alterações do processo de produção possam modificar o perfil de glicosilação dos mAb. A glicosilação tem impacto directo na estabilidade proteica, o que pode ser um factor de risco para a imunogenicidade dos mAb. Estes problemas muitas vezes são associadas injustamente a uma baixa qualidade dos biossimilares relativamente aos seus originais, no entanto, é importante referir que frequentemente estas alterações também podem originar uma maior superioridade na eficácia e segurança do biossimilar face o original. No entanto, seguindo as recomendações da FDA e EMA, o biossimilar não pode ser superior nem inferior ao original. As empresas devem por isso ao longo do processo de produção encontrar as melhores condições de similaridade antes de iniciar os ensaios clínicos de equivalência^{37,38}.

No desenvolvimento de um biossimilar devem ser avaliados todos os aspectos biológicos, mesmo aqueles que não estão implicados no mecanismo de acção do mAb. Por exemplo, os biossimilares dos anti-TNF- α avaliam não só a capacidade de ligação e neutralização desta citocina, mas também a actividade de activação celular e do complemento. Apesar destas análises não serem essenciais para avaliar o mecanismo de acção do anticorpo, estes estudos permitem avaliar o estado geral de qualidade e conformação do mAb^{39, 40}. Do mesmo modo, a ligação ao FcRn e respetiva comparabilidade com o mAb original permite identificar alterações estruturais do produto e prever o impacto na farmacocinética do mAb biossimilar^{41, 42}. Por estes motivos é importante, tal como está recomendado pela EMA e FDA, que estes medicamentos demonstrem similaridade em ensaios clínicos controlados e randomizados de modo que todas estas possíveis alterações em conjunto não afectem significativamente a eficácia e segurança do medicamento^{33, 34, 37,38}.

Como estabelecido pelas autoridades do medicamento (EMA e FDA) o objectivo do desenvolvimento de um biossimilar é avaliar essa similaridade, e não repetir a caracterização do benefício clínico desse produto. O que se pretende é determinar o máximo de similaridade possível para o anticorpo monoclonal em todas as suas vertentes, e não somente naquelas que são importantes para o mecanismo de acção específico do mAb. Assim, o desenvolvimento

pré-clínico e clínico de um biossimilar estão mais focados neste objectivo de chegar à biossimilaridade, do que propriamente em determinar a sua eficácia clínica. Parte-se do princípio que se os anticorpos forem biossimilares em todas as suas características de qualidade, então a eficácia e segurança será semelhante. Ou seja, não é menor a exigência na avaliação regulamentar de um anticorpo biossimilar, mas é orientada com um objectivo diferente³¹⁻³⁵.

Como estabelecido nas orientações da EMA e FDA, os ensaios clínicos devem ter um tamanho suficiente para que possam estabelecer equivalência clínica com poder estatístico^{33,34,38}. O primeiro passo da estratégia clínica inclui a comparação da farmacocinética, em combinação com a farmacodinâmica. Em segundo lugar, os parâmetros farmacodinâmicos podem contribuir substancialmente para o exercício de comparabilidade para certos mAbs e em determinadas indicações. Em terceiro lugar, o objectivo dos estudos clínico é determinar a biossimilaridade e não estabelecer benefício clínico (que já é considerado como identificado pelo mAb referência). Em quarto lugar, o ensaio clínico controlado e randomizado avalia uma população homogénea de doentes e compara a eficácia (ou actividade) e segurança de um mAb biossimilar e o mAb de referência na condição clínica mais sensível para detectar diferenças nos mAb³⁰⁻³². Tal como para os mAb originais, os eventos adversos mais raros e a eficácia e segurança a longo prazo dos mAb biossimilares serão avaliados através da vigilância pós-comercialização³⁸.

A interpermutabilidade dos biossimilares é um factor de risco?

Em contraste com os genéricos de síntese química, as proteínas terapêuticas biossimilares são muito complexas e não podem ser totalmente caracterizadas pelos métodos actuais⁷. Devido a estas limitações, a bioequivalência farmacêutica dos medicamentos biotecnológicos, só por si, não pode ser demonstrada. Se um medicamento for aprovado como biossimilar por estas orientações, esta decisão deve ser interpretada como resultado de uma extensa comparabilidade que estabelece uma equivalência terapêutica relativamente ao seu medicamento original. Do ponto de vista regulamentar, esta decisão significa que estes medicamentos são interpermutáveis^{21,43}.

É cientificamente justificável a extrapolação de indicações clínicas para um mAb biossimilar?

Se do ponto de vista regulamentar um medicamento biossimilar for considerado como terapeuticamente equivalente, então é razoável supor cientificamente que o biossimilar irá comportar-se de uma maneira semelhante ao seu original em todos os cenários clínicos. No

entanto, a extrapolação pode ser menos adequada, quando duas indicações terapêuticas envolvem práticas clínicas distintas e diferentes biologias de doença, como em oncologia e reumatologia. Deste modo a extrapolação das indicações para mAbs biossimilares provavelmente continuará a ser uma decisão caso a caso, com base na totalidade da evidência fornecida⁴⁴.

Neste ponto, a incerteza é uma palavra que muitas vezes é utilizada sem rigor científico. Se existirem incertezas, estas devem ser incluídas nos planos de gestão de risco e gerar evidência clínica após a aprovação. Deste modo, sendo a extrapolação das indicações entre mAb originais e biossimilares um possível factor de risco, esta hipótese deveria ser incluída nestes programas de pós-comercialização^{44,45}.

A indústria e as autoridades reguladoras podem ter de unir forças para conceber um abrangente sistema de vigilância de eventos adversos associados tanto a mAbs originais como biossimilares, o que é necessário, em qualquer caso, pela nova regulamentação de Farmacovigilância Europeia^{43,46}.

Método

Foi realizada nos dias 21-22 de Março de 2014, na 2^a Reunião de Medicamentos Biológicos da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH), uma discussão entre farmacêuticos hospitalares sobre os diversos temas relativos às preocupações dos farmacêuticos hospitalares com os biossimilares. O formato encontrado foi a organização de grupos de trabalho liderados por facilitador, também farmacêutico hospitalar, que reuniu a informação disponível para avaliação e discussão entre pares. Os temas em discussão abordaram os seguintes aspetos:

- A) Introdução no Formulário: Critérios de prescrição e validação da prescrição pelo farmacêutico. Critérios de cedência e de registo de administração; critérios de selecção de moléculas e avaliação).
- B) Preparação de biológicos e biossimilares na farmácia ou pelos farmacêuticos hospitalares (Condições técnicas, circuito do medicamento, pessoal técnico, local de preparação).
- C) Gestão e aprovisionamento.
- D) Selecção de fornecedores (critérios, validação, informação científica, idoneidade). Armazenamento (local e dimensão dos stocks, condições de armazenamento e dimensão do stock).

- E) Substituição (tipo, duração da terapêutica, relação médico/farmacêutico).
- F) Extrapolação (dados clínicos, critérios, aceitabilidade, indicações e classes terapêuticas).
- G) Gestão de risco.
- H) Segurança dos biossimilares e biológicos (riscos e fraquezas das diferentes classes de biológicos; Variáveis importantes de seguimento da segurança do medicamento, farmacovigilância, epidemiologia do medicamento no hospital).

A primeira sessão de discussão da utilização dos biossimilares pelos farmacêuticos hospitalares foi dedicada à compilação das diferentes opiniões entre os diferentes grupos. A proposta final de consenso foi concluída por um grupo de associados com elevada experiência profissional que compilou e sumarizou as propostas discutidas, adaptando-as e aprovando as recomendações finais.

Resultados e conclusões

Baseado na discussão anterior, o posicionamento da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares sobre a utilização dos anticorpos terapêuticos biossimilares é o seguinte:

1. A validação da prescrição de biofármacos e biossimilares deve ser o passo limitante do circuito do medicamento e realizada pelo farmacêutico hospitalar. Deve ser registada a descrição do medicamento, a dose, via de administração, frequência de administração, data e hora para administração período de administração, forma farmacêutica, indicação clínica e dados clínicos. Estes dados são essenciais para prevenir problemas que possam ocorrer fora do circuito interno do hospital.
2. Os serviços farmacêuticos devem criar um circuito do medicamento biotecnológico, em que todo os intervenientes do processo (médico, enfermeiro, farmacêutico e técnico) tenham a possibilidade de fazer a rastreabilidade do medicamento. O registo da marca e lote do medicamento deve existir em todo o circuito do medicamento no hospital.
3. A reconstituição do medicamento biotecnológico ou biossimilar deve ser realizada por técnicos com formação adequada e supervisionada por farmacêuticos. O local de reconstituição deve ser nos serviços farmacêuticos onde há condições técnicas de assepsia.
4. Quando a reconstituição é feita fora do hospital onde o medicamento é dispensado, ela deve ser feita por supervisão farmacêutica em serviços centralizados. Neste

sentido, recomenda-se também que a regulamentação de cedência dos medicamentos biotecnológicos ou biossimilares a privados deva de ser revista para haver um maior controlo sobre todo o circuito do medicamento desde a sua prescrição, validação, preparação, transporte e administração para garantir um maior controlo de prescrição e qualidade do medicamento.

5. A construção do rótulo do medicamento biotecnológico deve seguir as normas utilizadas nos ensaios clínicos, com identificação do doente, validade, lote, hora de preparação para garantir a qualquer momento o conhecimento do medicamento biotecnológico preparado.
6. O transporte do medicamento biotecnológico dentro do hospital deve ser feito por pessoal devidamente formado dos serviços farmacêuticos, e em ambiente de temperatura controlada.
7. Do protocolo de entrega deve constar o registo do lote que vai ser administrado ao doente pelo enfermeiro e a comprovação que o medicamento biotecnológico chega à enfermaria em condições técnicas e temperatura estabilizada. O medicamento biotecnológico deve ser conservado na enfermaria nas condições de temperatura preconizadas e de acordo com as informações fornecidas pelos serviços farmacêuticos. Para uma maior rastreabilidade deverá ser utilizado um número identificativo de manipulação inequívoco atribuído pelos serviços farmacêuticos.
8. Na cedência da prescrição devem ser avaliados todos os aspectos da reconstituição/manipulação cartão do doente e garantir que não se quebre a cadeia de frio dentro e fora do hospital.
9. Os critérios de selecção de biossimilares não devem resumir-se ao preço, devendo conter, entre outros, um interlocutor robusto para evitar roturas de stocks, disponibilização de várias dosagens (se existirem), prazos de validade longos, preferencialmente lotes únicos.
10. Deve ser realizada uma gestão integrada das compras dos biossimilares para, idealmente, assegurar a terapêutica durante 9 meses no mínimo, não devendo existir preferência de compras do medicamento biotecnológico ou biossimilar por parte da Farmácia. A decisão de compra está dependente da decisão de substituição e da manutenção da mesma marca durante um mínimo de 9 meses de terapêutica.
11. As normas e procedimentos devem ser publicados pelo hospital para este grupo de medicação, reflectindo deste modo a política interna de cada instituição para a dispensa de medicamentos biotecnológicos e biossimilares.

12. Não se recomenda permutabilidade entre medicamentos biológicos biossimilares antes dos 9 meses do início da terapêutica, tendo em consideração o tempo mínimo de desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco e uma boa prática clínica. O responsável pelos serviços farmacêuticos deve tomar a iniciativa de submeter à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) a permutabilidade de classes específicas de biossimilares e a decisão da CFT deve ser tomada com base em conhecimentos técnicos e científicos, para cada tipo de biossimilar. Neste sentido, a totalidade das características de qualidade, eficácia e segurança obtidas no desenvolvimento do fármaco devem ser tidas em consideração. A CFT deverá sempre que possível ter uma posição clara relativamente à permutabilidade e substituição das diferentes classes de biossimilares. A informação da rastreabilidade dos medicamentos deve estar disponível para os outros profissionais de saúde. No que diz respeito à utilização dos biossimilares em *off-label*, esta deve ser tratada pela CFT da mesma forma que para os medicamentos biotecnológicos originais.
13. O critério de aceitabilidade dos biossimilares na altura da sua entrada no mercado baseia-se nos critérios adequados e restritos colocados pela EMA na aprovação destes medicamentos. Assim, tal como referido na avaliação da EMA, do ponto de vista científico e técnico aceita-se a extração, quer em doentes iniciais quer naqueles já submetidos a terapêutica com anticorpo original, devendo esta ser baseada em boas práticas clínicas e farmacoterapêuticas, nomeadamente nas situações de permutabilidade.
14. Devem ser conhecidos os Planos de Gestão de Risco dos medicamentos biotecnológicos e biossimilares. Este plano é um documento integrante da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos e foi avaliado e aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Estes planos devem definir atividades específicas de minimização do risco para alguns riscos específicos das diferentes classes de medicamentos biotecnológicos e biossimilares e que se encontrem identificados. Devem ser solicitadas aos fornecedores, as alterações do processo de fabrico ou embalagem de modo a que esta informação seja integrada na farmacovigilância.
15. O Cartão de Alerta com informação de segurança, que deverá ser disponibilizado aos doentes que utilizam estes medicamentos, é uma destas actividades de minimização do risco que devem ser asseguradas pelos farmacêuticos. Neste cartão deverão ser registados dados relacionados com o tratamento. O conteúdo deste cartão de alerta, assim como a sua inclusão na embalagem do medicamento biotecnológico e

biossimilar, foram objecto de avaliação e aprovação pelas Autoridades de saúde, e são específicos para cada medicamento (tal como o é o Folheto Informativo do Medicamento).

16. Durante o desenvolvimento do biossimilar em fase I e fase III, a experiência clínica é limitada o que impede a identificação de efeitos adversos de baixa frequência e no longo prazo. Com o objectivo de avaliar a segurança após aprovação, especialmente nos casos de extração de indicações, a farmacovigilância activa deve estar concentrada na Farmácia Hospitalar de modo a que a que seja possível correlacionar a informação obtida. Neste caso é importante comparar a informação clínica, dados de imunogenicidade, farmacocinética e concentração sérica do fármaco e os aspectos relacionados com a qualidade do medicamento.

Referências

1. Schneider CK, Schäffner-Dallmann G. Typical pitfalls in applications for marketing authorization of biotechnological products in Europe. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Nov;7(11):893-9. doi: 10.1038/nrd2728.
2. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs* 2011;71:1527-36.
3. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part II: subsequent entry biosimilars: biosame or biodifferent? *Can Pharm J* 2010;143:184-91.
4. Rovira, J., Espin, J., Garcia, L. & Olry de Labry, A. The Impact of Biosimilars' Entry in the EU Market (Andalusian School of Public Health, Spain, 2011).
5. Woodcock J, Griffin J, Behrman R. et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6: 437-42.
6. Niederwieser D and Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Eur J Haematol.* 2011 April; 86(4): 277-288.
7. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies 3. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:865-9.

8. Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K, et al. Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med* 2011;365:385–8.
9. Dae Hyun Yoo, Paweł Hrycaj, Pedro Miranda, Edgar Ramíterre, Mariusz Piotrowski, Sergii Shevchuk, Volodymyr Kovalenko, Nenad Prodanovic, Mauricio Abello-Banfi, Sergio Gutierrez-Ureña, Luis Morales-Olazabal, Michael Tee, Renato Jimenez, Omid Zamani, Sang Joon Lee, HoUng Kim, Won Park, and Ulf Müller-Ladner. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* Oct 2013; 72(10): 1613–1620. Published online May 17, 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090.
10. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramíterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Ureña S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Müller-Ladner U. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct;72(10):1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090. Epub 2013 May 16.
11. Schneider CK, Borg JJ, Ehmann F, Ekman N, Heinonen E, Ho K, Hoefnagel MH, van der Plas RM, Ruiz S, van der Stappen AJ, Thorpe R, Tiitso K, Tsiftsoglou AS, Vleminckx C, Waxenecker G, Welin M, Weise M, Trouvin JH; Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products (BMWP); Biologicals Working Party (BWP) of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). In support of the European Union biosimilar framework. *Nat Biotechnol.* 2012 Aug;30(8):745-8; author reply 748-9. doi: 10.1038/nbt.2322.
12. Schiestl M, Stangler T, Torella C, et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011;29:310–12.
13. Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol.* 2004 Nov;22(11):1383-91.
14. European Medicines Agency. European Public Assessment Reports for Filgrastim ratiopharm, Ratiograstim, Biograstim, Tevagrastim. < <http://www.ema.eu>

r o p a . e u / e m a / i n d e x . j s p ? c u r l = p a g e s / m e d i c i n e s / l a n d i n g / e p a r _ s e a r c h . j s p & m i d = W C 0 b 0 1 a c 0 5 8 0 0 1 d 1 2 5 > (E M A , L o n d o n , 2 0 0 8) .

15. Agarwal SK. Core management principles in rheumatoid arthritis to help guide managed care professionals. *J Manag Care Pharm* 2011;17:S03–8.
16. Schiestl M, Stangler T, Torella C, Grau R. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology* 29, 310–312 (2011).
17. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus* 2009;2:i27–36.
18. Rademacher TW, Parekh RB, Dwek RA. Glycobiology. *Annu Rev Biochem* 1988;57: 785–838.
19. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:405–17.
20. Gary Walsh, Post-translational modifications of protein biopharmaceuticals, *Drug Discovery Today*, Vol 15, 17–18, pp 773-780.
21. Brinks V, Hawe A, Basmeleh AH, Joachin-Rodriguez L, Haselberg R, Somsen GW, Jiskoot W, Schellekens H. Quality of original and biosimilar epoetin products. *Pharm Res*. 2011 Feb;28(2):386-93.
22. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part I: Biologics: what are they and where do they come from? *Can Pharm J* 2010;143:134–9.
23. Huggett B, Hodgson J, Lahteenmaki R. Public biotech 2009-the numbers. *Nat Biotechnol* 2010;28:793–9.
24. World Health Organization. Expert committee on biological standardization. Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products(SBPs).
http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010
25. US Food and Drug Administration. Quality considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: draft guidance February 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf> (accessed 4 Apr 2012).
26. Strand V, Smith J. Introduction of a biologic agent into the clinic. In: Weinblatt ME, Louie JS, vanVollenhoven RF Targeted treatment of the rheumatic diseases. Philia: Saunders, 2010: 451–62.

27. Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology—"O Brave New World". *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:430–6. GabI online. Biosimilar monoclonal antibody approved in Korea. Posted on 03/08/ 2012. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/> Biosimilar-monoclonal-antibody-approved-in-Korea (accessed 4 Aug 2012).
28. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:457–62.
29. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and Ig Especific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109–17.
30. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 5):v9–12.
31. European Medicines Agency. EMEA Workshop on Monoclonal Antibodies, London, UK. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2009/11/event_detail_000013.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3> (2 July 2009).
32. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology- Derived Proteins As Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf> (EMA, London, 2006).
33. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues.2006.http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf.
34. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf (accessed 11 Apr 2012).
35. US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: draft guidance February 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (accessed 4 Apr 2012).
36. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products.2005.<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>

curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003517&mid=WC0b01ac058009a3dc.

37. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies—Non-Clinical and Clinical Issues EMA/CHMP/BMWP/403543/2010.<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf> (EMA, London, 2012).
38. Biologics Price Competition and Innovation Act, 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf> (accessed 12 Nov 2012).
39. Canete JD, Suarez B, Hernandez MV, et al. Influence of variants of Fc gamma receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1547–52.
40. Ramirez J, Fernandez-Sueiro JL, Lopez-Mejias R, et al. FCGR2A/CD32A and FCGR3A/CD16A variants and EULAR response to tumor necrosis factor-alpha blockers in psoriatic arthritis: a longitudinal study with 6 months of followup. *J Rheumatol* 2012;39:1035–41.
41. Isaacs JD, Greenwood J, Waldmann H. Therapy with monoclonal antibodies. II. The contribution of Fc gamma receptor binding and the influence of C(H)1 and C(H)3 domains on in vivo effector function. *J Immunol* 1998;161:3862–9.
42. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab. *Arthritis Rheum* 2008;58:1248–57.
43. Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther.* 2012 Nov;12(11):1473-85.
44. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, Gray SJ; European/Australian NESP 970200 Study Group. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Dec;62(6):2167-75.
45. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and regulatory authorities. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(1):c1-7.

46. Lee H, Yim DS, Zhou H, et al. Evidence of effectiveness: how much can we extrapolate from existing studies? *AAPS J* 2005;7:E467–74.

Colaboradores:

Carla Maria Loureiro Lopes Arriegas; Daniela Garcia; Deolinda Maria Nunes Aires; Isabel Chaves; José Ferreira da Costa; Sónia Fonseca Jorgensen; Adriano Nélson Fernandes Castro Gomes; Ana Paula Roque; Dina Maria Júlio Varela Vieira; Fernanda Paula Amoroso Pires; Luísa Alexandra Carvalheira Magalhães; Maria Cristina Mautempo Coelho; Vera Batista; Ana Rute Brilhante Filipe; Carla Paixão; Isabel Sebastião; Isabel Maria Matos Cruz Pereira Rosete; Luís Manuel Carvalho Gomes; Patrocínia Rocha; Susana Maria Nunes da Oliveira e Neta; Célia Sofia Silva Bidarra Vaz; Maria Raquel Santos Ribeiro Teixeira Ribeiro; Nuno Carlos Rosa de Lima Vilaça Marques; Olinda da Conceição Ribeiro Machado Melo; Armando Alcobia; João Paulo Lopes Cruz; Luís Filipe Teixeira de Faria; Maria Adelaide Montenegro Seixas de Lima Monteiro; Tânia Andreia Rodrigues Mesquita; Ana Rita Lopes Marques; Carla Ferrer; Vera Pires; Helena Farinha; Rui Mesquita