

**Desenvolvimento não clínico: estudos  
essenciais a serem desenvolvidos.**

**João Gonçalves**

**Professor Catedrático**

**Faculdade de Farmácia da Universidade Lisboa, Portugal**

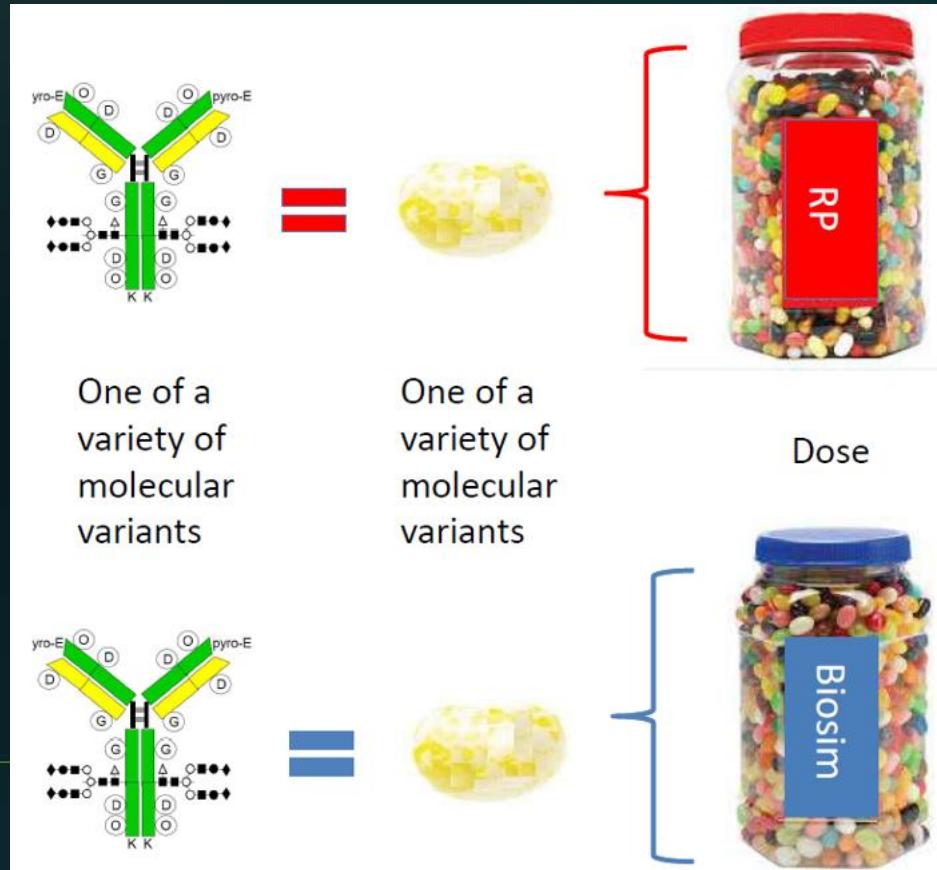
# Biológicos: a mesma proteína com muitas variações

Modificações pós-traducionais geram milhões de versões ligeiramente diferentes da mesma proteína por dose ou por lote.

Tanto os produtos de referência como os biossimilares contêm estas variações.

Os produtos de referência procuram manter, ao longo do tempo, uma mistura consistente de variantes dentro de uma faixa definida.

Os biossimilares procuram corresponder aos padrões e à distribuição de variantes do produto de referência.



# As diferenças analíticas e funcionais no biossimilares não podem ser justificadas por um estudo clínico

- Em teoria, avaliar diferenças analíticas num estudo clínico é exequível. Porém, no contexto do desenvolvimento de biossimilares, defendemos o contrário porque:
  - Os estudos clínicos são muito menos sensíveis do que os estudos analíticos para detetar diferenças.
  - Os Estudos Comparativos de Eficácia (CES) não são sensíveis para pequenas diferenças entre biossimilares propostos e RPs; assim, tendem a ser pouco informativos para as pequenas diferenças tipicamente observadas nas comparações analíticas.
  - Limitação prática: as diferenças não justificadas costumam ser confirmadas tarde no desenvolvimento, tornando um CES inviável.
- Portanto, diferenças relevantes e não justificadas em atributos de qualidade não podem ser resolvidas por estudos clínicos e requerem otimização contínua do processo de fabrico.
- A experiência da EMA e da FDA em submissões de biossimilares indicam que este também é um princípio estabelecido nas Autoridades de Saúde.

# O desenvolvimento de biossimilares invoca aspectos tanto dos medicamentos originais como dos genéricos

Small Molecule Generic	Biosimilar/ Interchangeable Biologic	Novel Molecular Entity
Already therapeutic options, but may be lack of access through affordability challenges	Unmet need: Lack of therapeutic options	
Established MOA	Often novel mechanism of action (MOA)	
Routine analytics	Exceptional Analytics	Routine analytics
Limited confirmatory clinicals (BE)	Tailored clinical studies to confirm biosimilarity	Broad clinical development program
Relies on prior finding of safety and efficacy of reference	Demonstration of de novo efficacy & safety	
Clinical expertise unnecessary	Expertise in therapeutic area fundamental	
Quality Manufacturing Essential (cGMP)		

Quanto melhor caracterizarmos a estrutura do candidato a biossimilar e interpretarmos os resultados dos ensaios funcionais in vitro, menor será a incerteza residual.

- Ensaios analíticos avançados atuais permitem uma avaliação detalhada dos candidatos a biossimilares face ao produto de referência, frequentemente com abordagens ortogonais:
  - Análises estruturais
  - Análises funcionais in vitro
- Compreensão em evolução das diferenças (p.ex., padrão específico de glicosilação, diferenças de carga, proporção de uma variante) e das suas consequências funcionais.
- Entre fármacos específicos, o grau de entendimento sobre como as diferenças estruturais e as diferenças funcionais in vitro correlacionadas se relacionam com o(s) mecanismo(s) de ação e, em última análise, com a eficácia e a segurança, é variável:
  - Complexidade da molécula (p.ex., proteínas pequenas como insulina, anticorpos monoclonais, proteínas altamente complexas).
  - Clareza sobre todos os mecanismos de ação e os correlatos estruturais: que diferenças podem alterar o(s) MoA e quais não o farão?
  - Confiabilidade com que os ensaios funcionais in vitro detetam diferenças relevantes no(s) MoA(s) e predizem a eficácia.

# Biossimilares: A mudança de paradigma do paciente para o medicamento

Esqueça a demonstração do benefício para o paciente



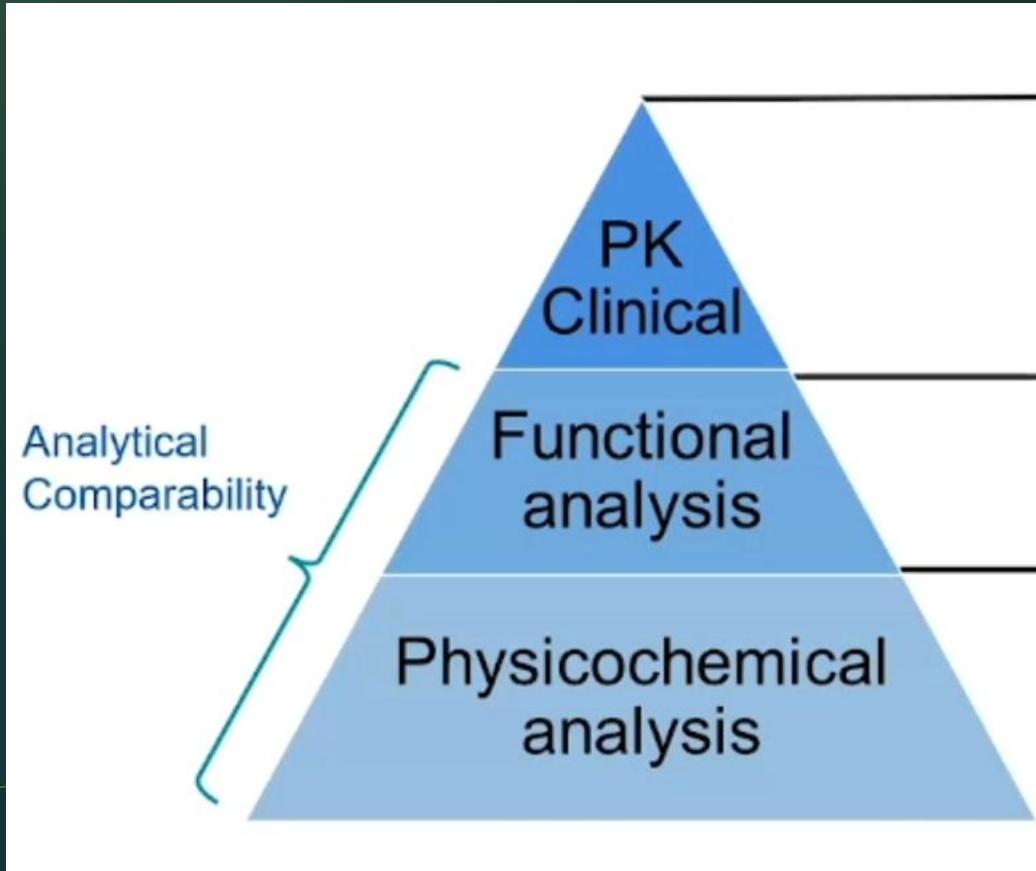
Esquecer os objetivos relacionados com os resultados do tratamento



Demonstrar semelhança clínica

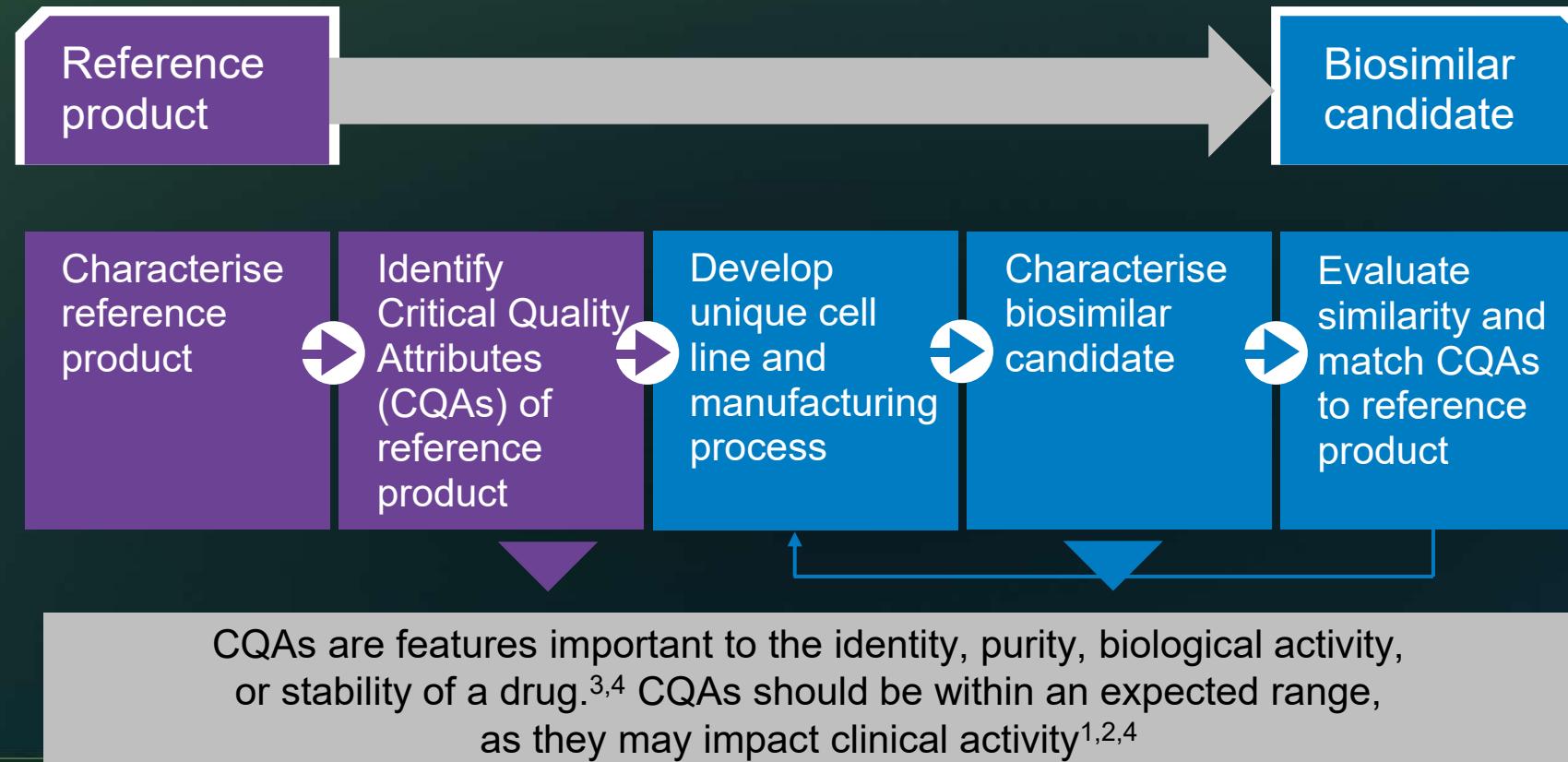
**Pense no medicamento  
(PK,PD, Imunogenicidade)**

# A comparabilidade analítica com medicamento de referência é a base para avaliar candidatos a biossimilares

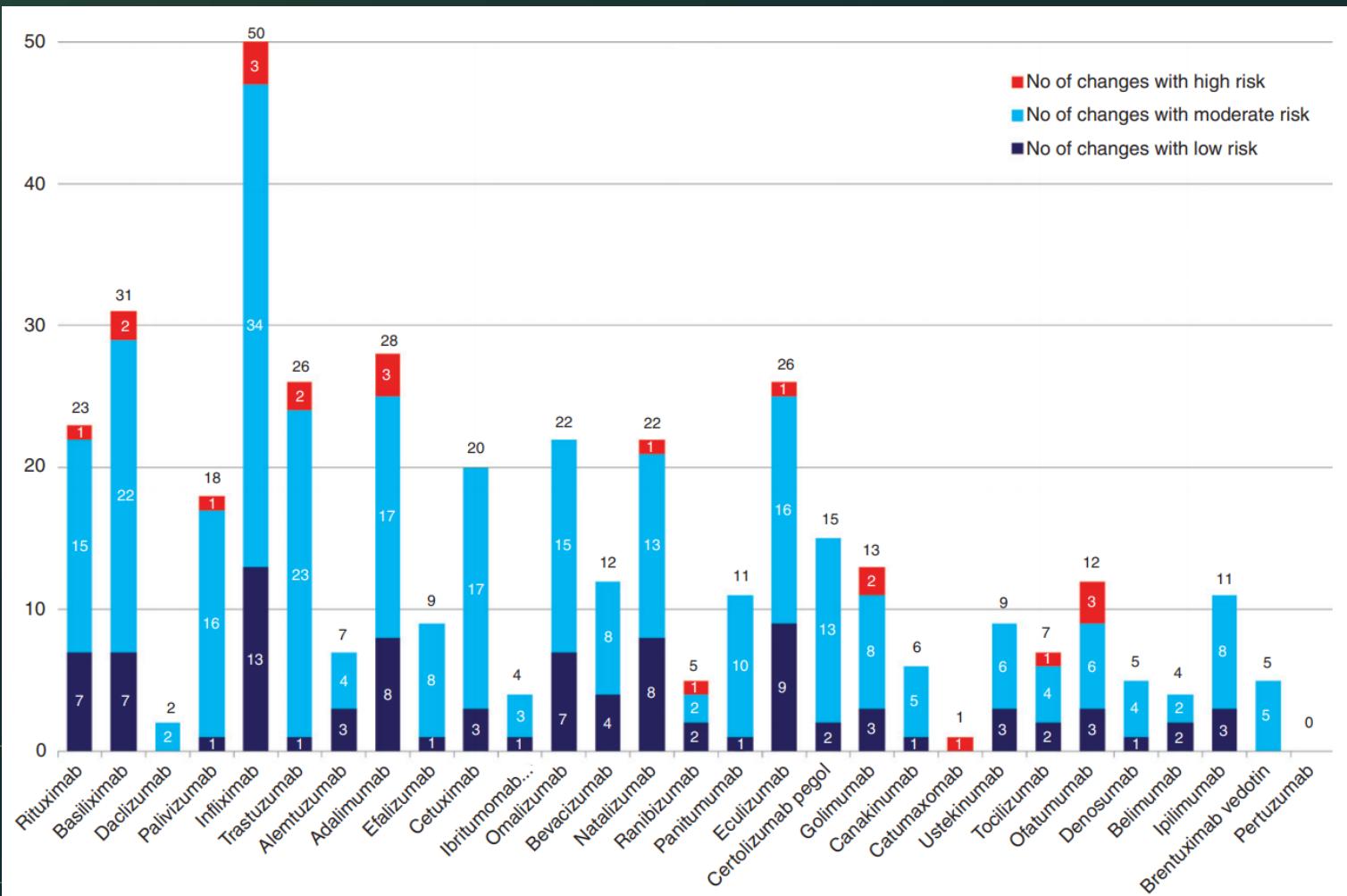


- **PK clínica**
  - Demonstra distribuição do fármaco equivalente.
  - Confirma que os atributos de qualidade relevantes para PK estão devidamente controlados e, quando aplicável, que outras diferenças relacionadas com o produto não têm impacto na PK.
  - Fornece dados adicionais para garantir segurança e imunogenicidade comparáveis.
- **Análise funcional**
  - Confirma a similaridade em todas as funções relevantes.
  - Assegura que a molécula será igualmente segura e eficaz em todos os contextos clínicos.
- **Análise físico-química**
  - Confirma a similaridade e o controlo adequado de todos os atributos físico-químicos relevantes (p. ex., estrutura, subprodutos, impurezas, dobragem).
  - Constitui a base para eficácia e segurança comparáveis, incluindo imunogenicidade.

# OS BIOSSIMILARES SÃO DESENVOLVIDOS COM BASE EM INFORMAÇÕES DE TESTES DO PRODUTO DE REFERÊNCIA



# Existe efetivamente apenas um único comparador aprovado globalmente para cada medicamento



Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents.  
Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Curr Med Res Opin. 2016 May;32(5):829-34.

# Um renascimento na análise de novos e velhos medicamentos biológicos está estimulando novas e velhas discussões

“We see a lot of variants in lot-to-lot manufacturing of existing biologics and also a lot of variance in the products over time where there's drift in the sort of formulation of the biologics... And those don't seem to have clinical consequence. But they could have clinical consequence”

“We're going to be putting out a set of policies to compel the branded drug makers who have biologics on the market to tighten up their manufacturing, to have less variance of their biologics that are currently on the market”

- CNBC Interview 2018<sup>2</sup>  
Scott Gottlieb (Former FDA Commissioner)

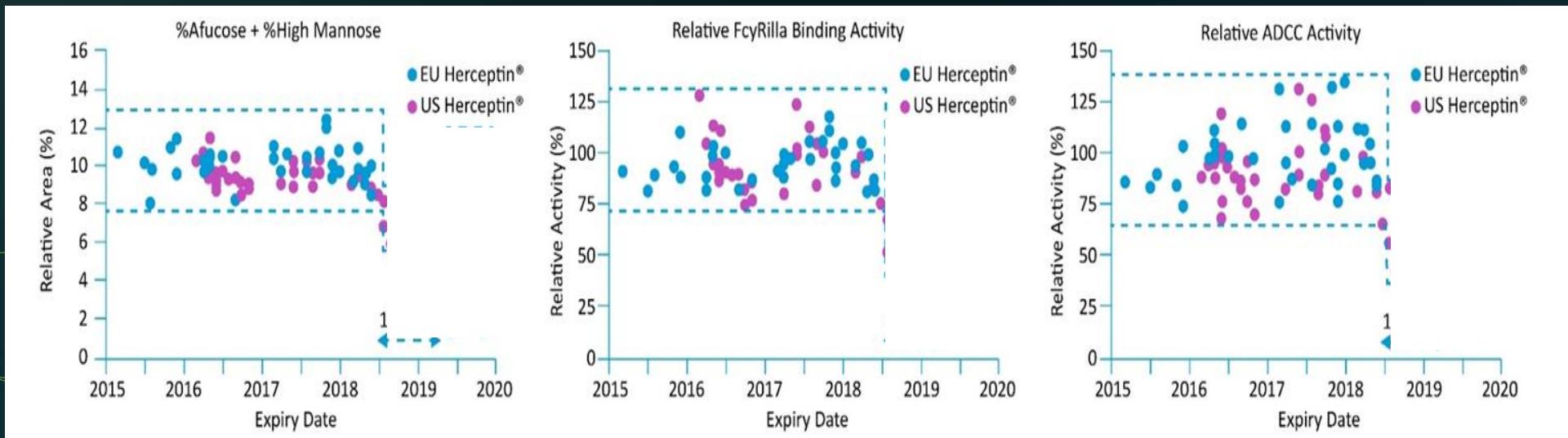
Advanced Science Employed in Biosimilar Development Contributes for Better Understanding of Reference Product and Improvement of Regulatory Science

# Alteração no perfil de qualidade do trastuzumab original

Os atributos de qualidade foram continuamente monitorizados ao longo de 5 anos através de análises de dezenas de lotes de produtos biológicos originais comercializados na UE ou nos EUA

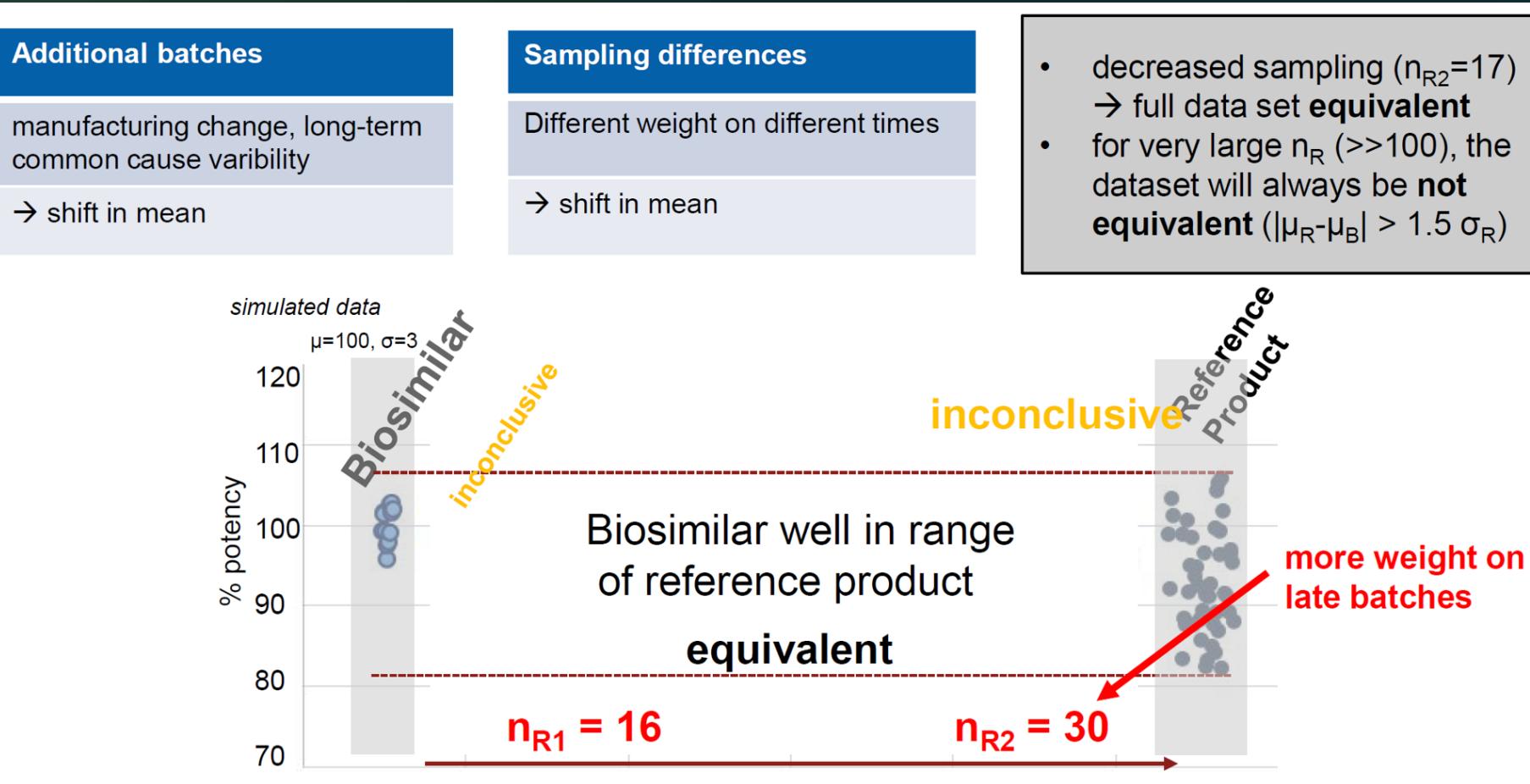
Foram observadas alterações na glicosilação, na ligação aos receptores Fc e na atividade do ADCC em lotes fabricados durante um período de tempo selecionado

**Drift in Glycosylation, Fc Receptor binding, and ADCC of Herceptin® batches**



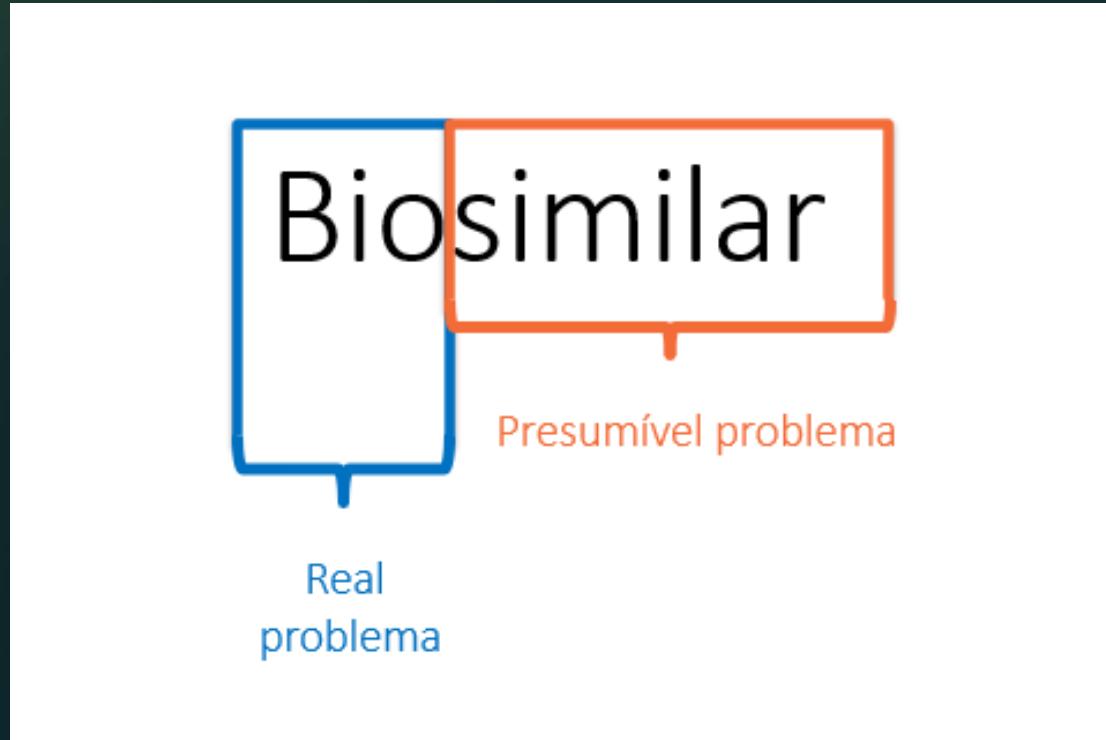
# Variações no medicamento original durante o desenvolvimento do biosimilares

Testar diligentemente o produto de referência

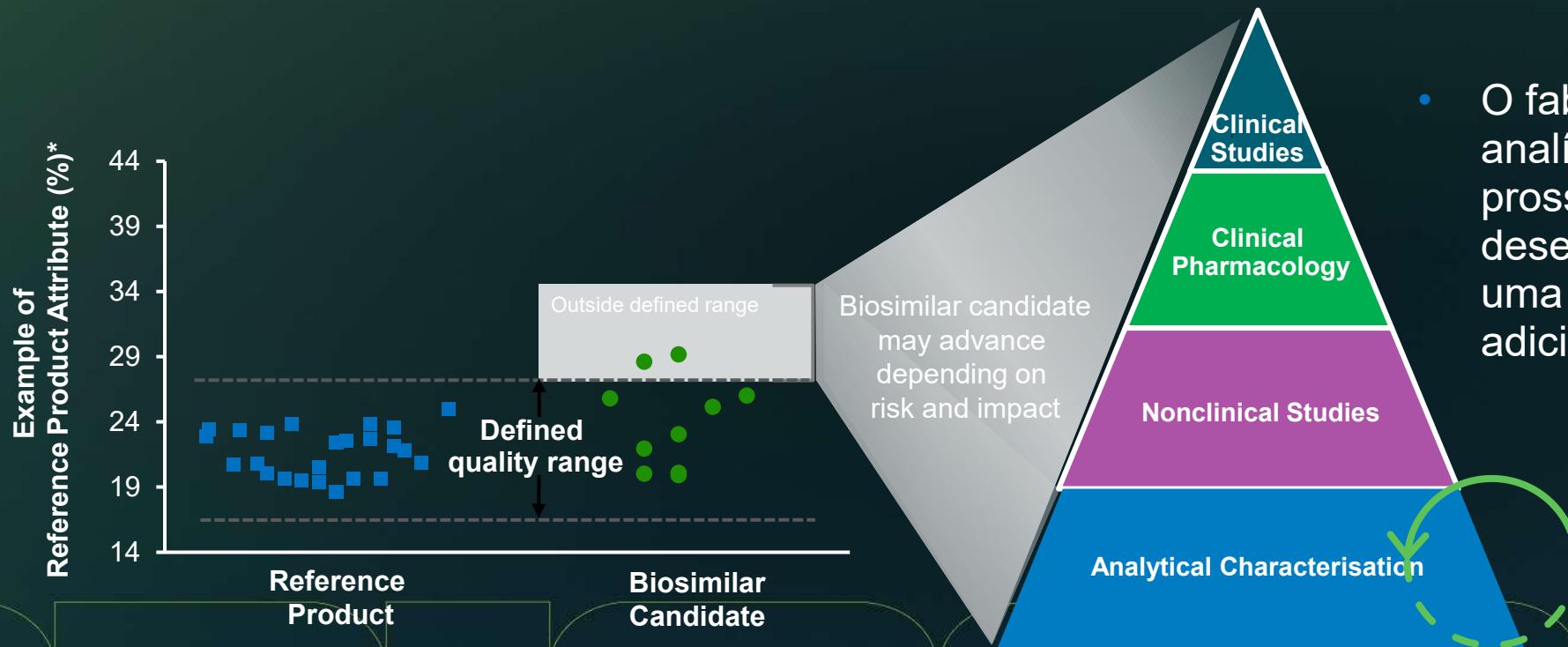


# O nome não altera o medicamento

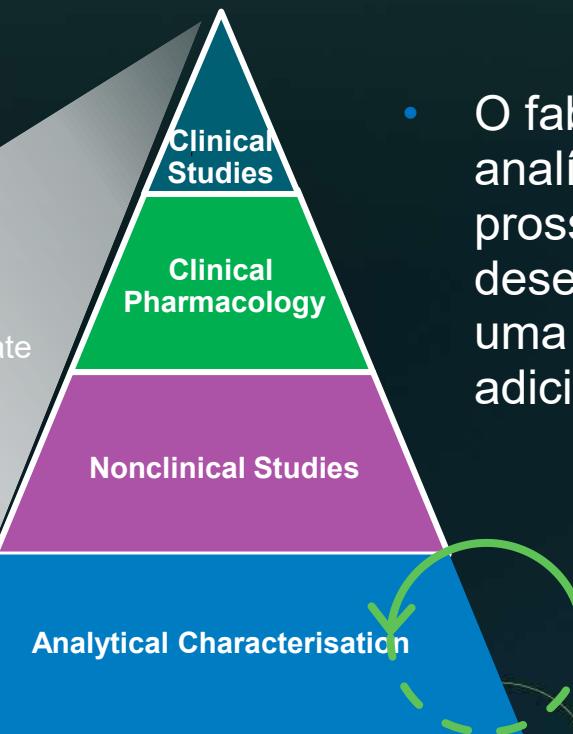
PRINCÍPIOS CIENTÍFICOS E REGULAMENTARES SÃO ESTABELECIDOS PARA TODOS OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS



# A semelhança na estrutura e função do candidato biossimilar é estabelecida através de um processo iterativo



- O fabricante avalia os dados analíticos e determina se deve prosseguir com o desenvolvimento ou realizar uma otimização pré-clínica adicional<sup>1,3</sup>



1. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry, 2015;

2. FDA. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product. Guidance for industry, 2015;

3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), 2014 \*Each data point represents test results from a unique lot

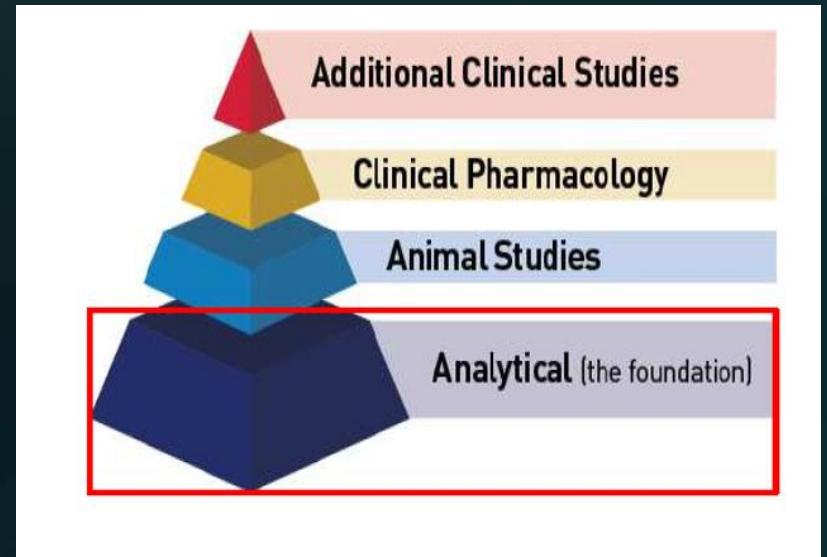
# Avaliação analítica comparativa

Avaliação comparativa de múltiplos atributos físico-químicos e biológicos.

Os ensaios devem ser adequados ao objetivo — capazes de detetar diferenças, se existirem.

Analizar múltiplos lotes do produto de referência e do biossimilar proposto para cada atributo:

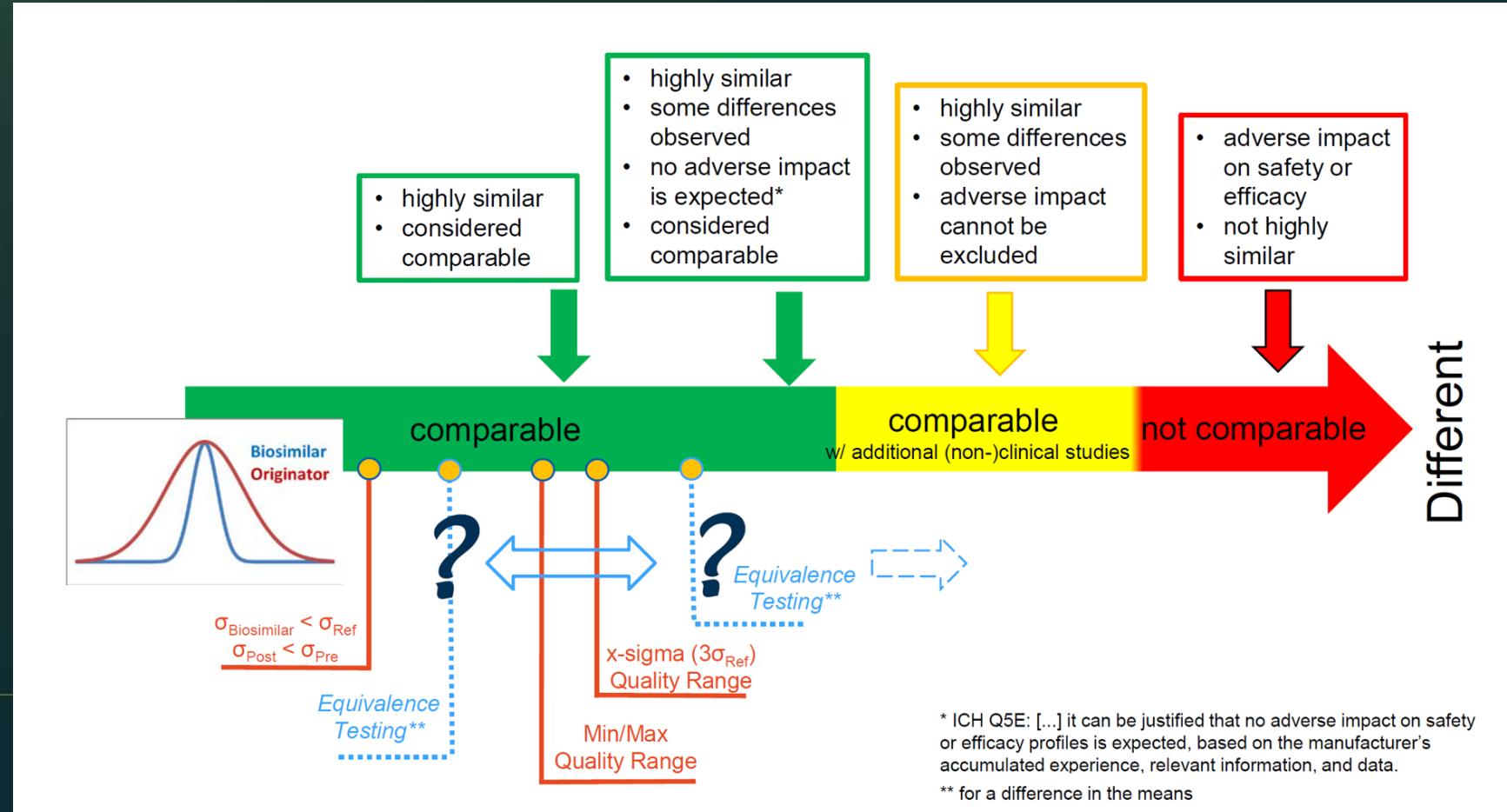
- Sequência primária de aminoácidos.
- Atividade biológica — avaliação de atributos que afetam o(s) mecanismo(s) de ação conhecido(s).
- Modificações pós-traducionais (p. ex., glicosilação, fosforilação, etc.).
- Dobragem/estrutura de ordem superior da proteína.
- Heterogeneidade (carga, tamanho, agregados, etc.).
- Estabilidade térmica e temporal.
- Impurezas.



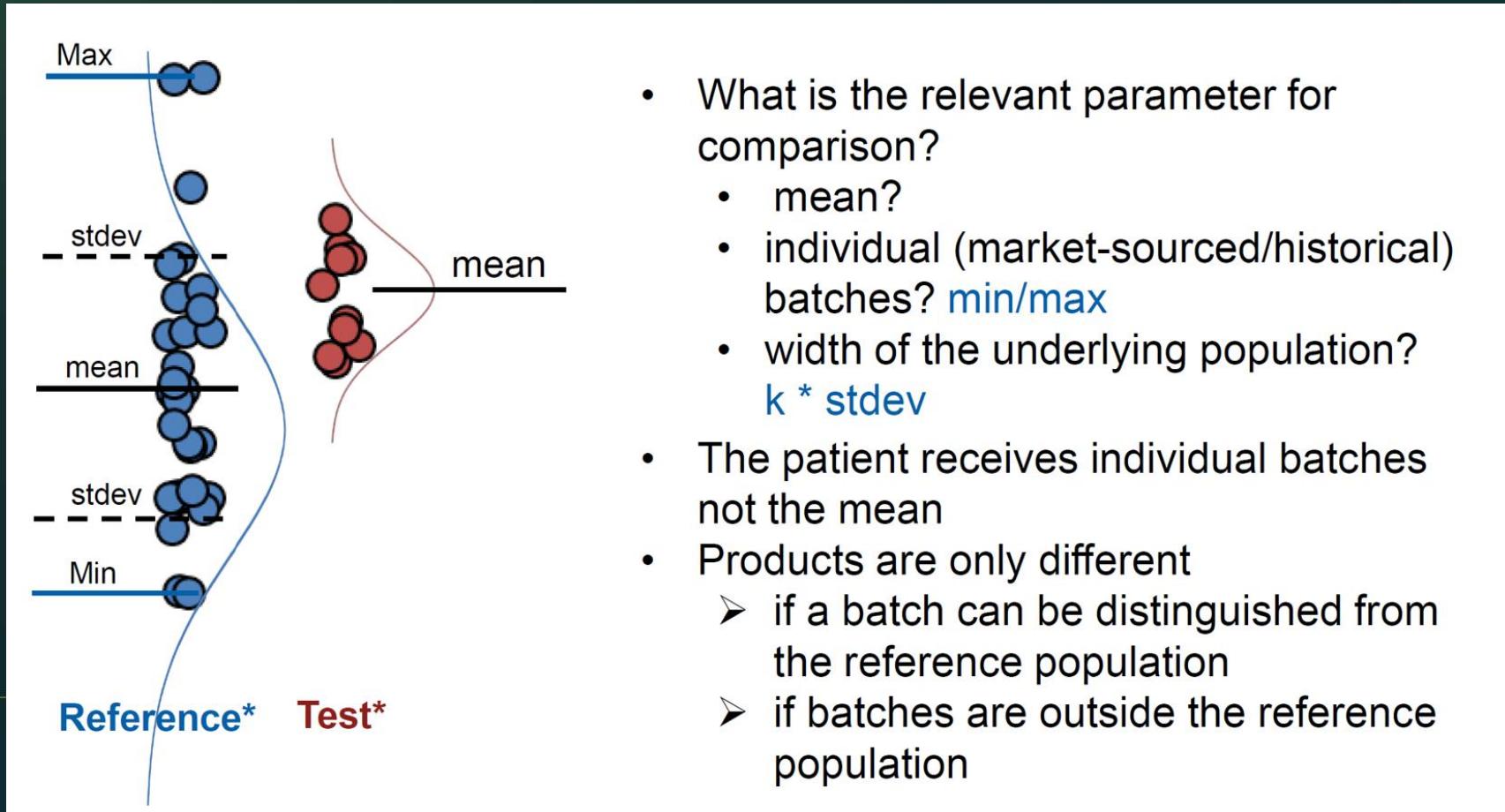
# Consistência na regulamentação da comparabilidade

- A comparabilidade analítica é um conceito aplicado com sucesso:
  - Regulamentação de alterações no processo de fabrico
  - Regulamentação de medicamentos biossimilares
- Os requisitos regulamentares para comparabilidade analítica devem manter-se consistentes em ambas as aplicações:
  - Aplicam-se os mesmos princípios científicos
  - Assegurar regulamentação coerente para todos os medicamentos biológicos
  - Seguir o princípio geral de consistência regulatória em todas as áreas da regulação do medicamento, promovendo biológicos seguros e eficazes de forma consistente
  - Garantir condições equitativas de concorrência entre empresas de biossimilares e de originador

# Vários resultados de um exercício de comparabilidade (de acordo com o ICH Q5E)



# Implicações para a avaliação comparativa dos atributos de qualidade

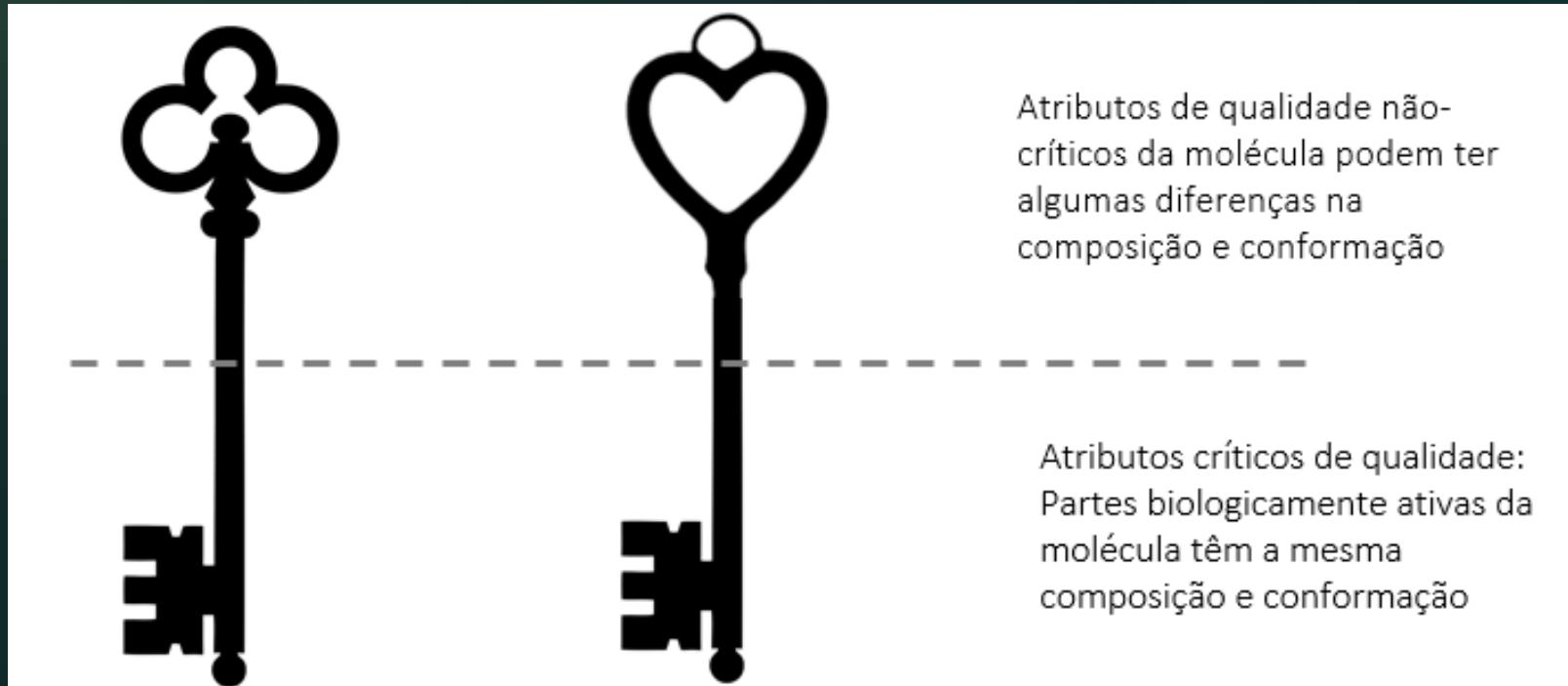


# Totalidade dos testes analíticos e biológicos fornecer uma compreensão completa



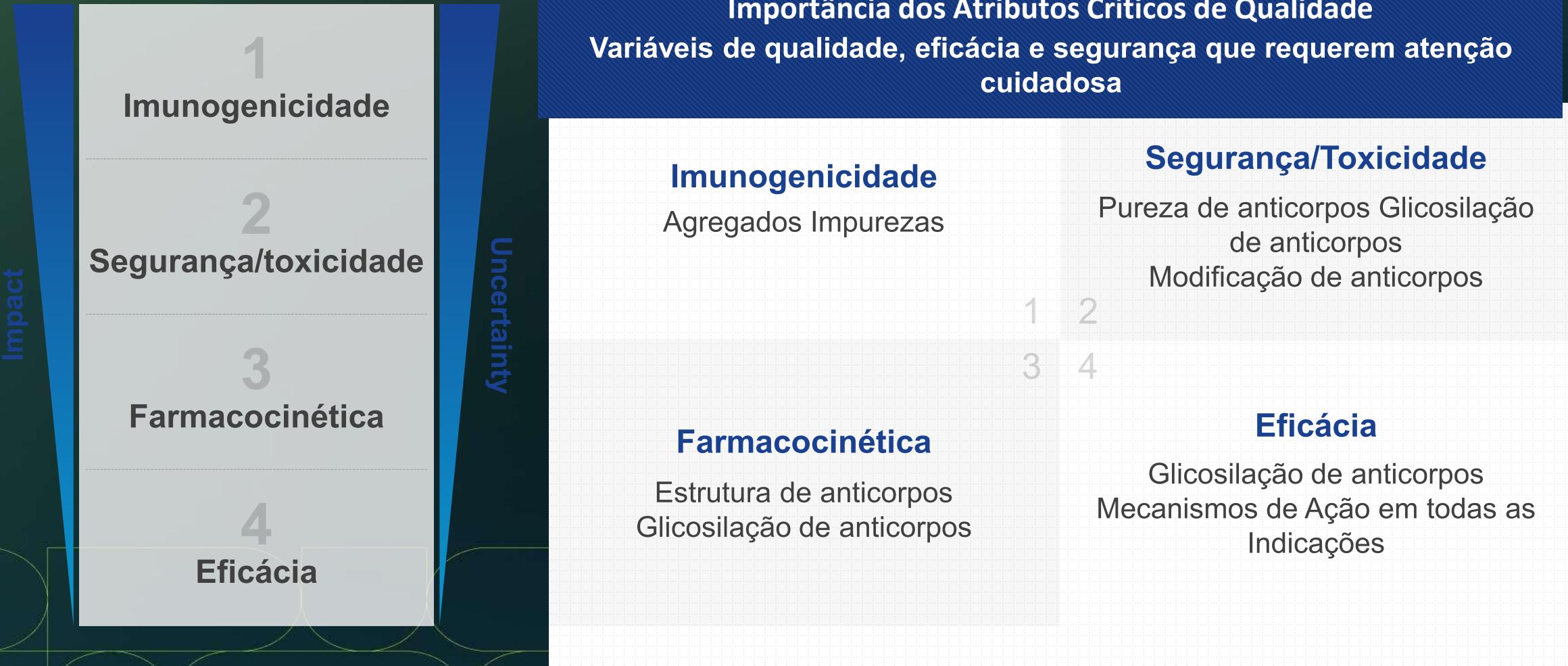
- Dados combinados de ~40 métodos diferentes fornecem informações sobre múltiplos atributos (ortogonalidade)
- Cada atributo é avaliado mais de uma vez (redundância)

As estruturas terciárias dos produtos biológicos podem diferir, mas os principais grupos funcionais permanecem os mesmos



Alterações não operatórias podem ocorrer em todos os produtos biológicos, não apenas biossimilares, com base nas condições de fabricação

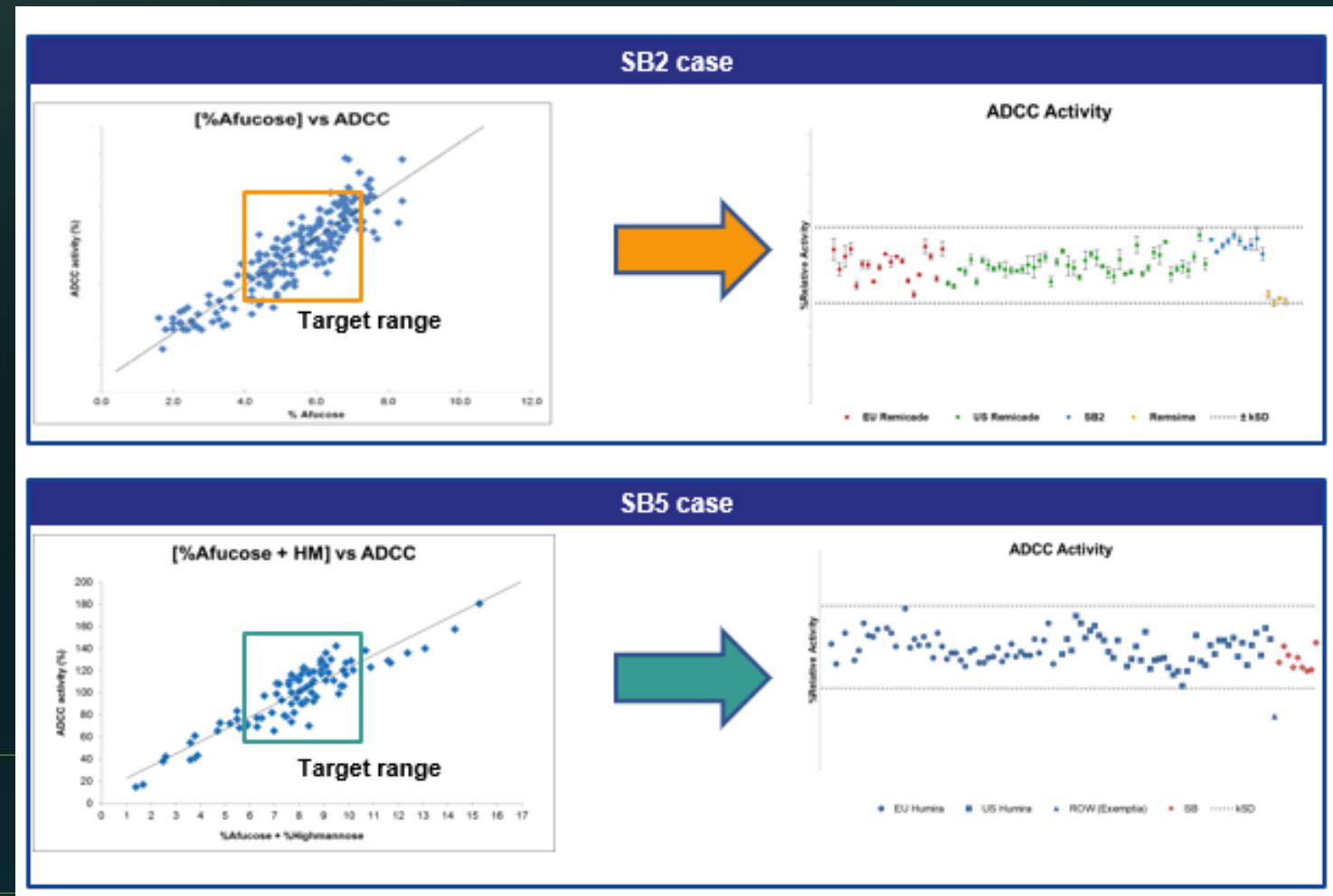
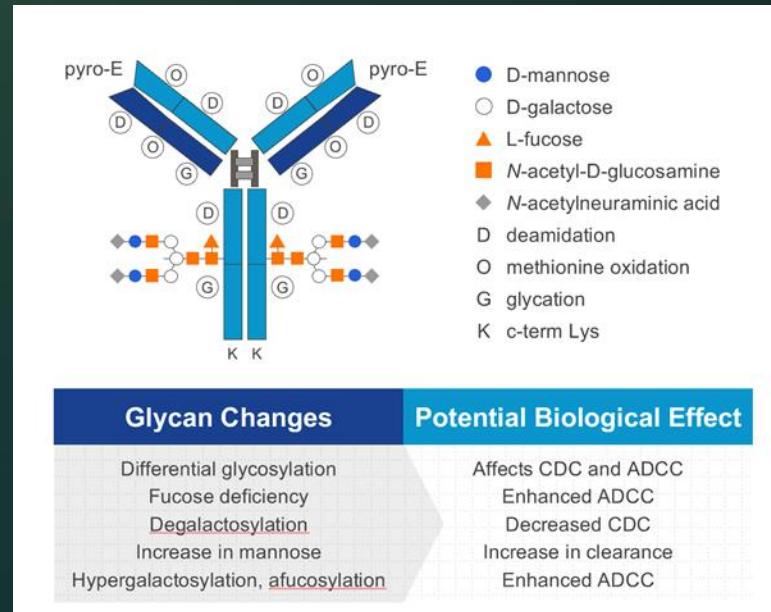
# Importância dos Atributos Críticos de Qualidade



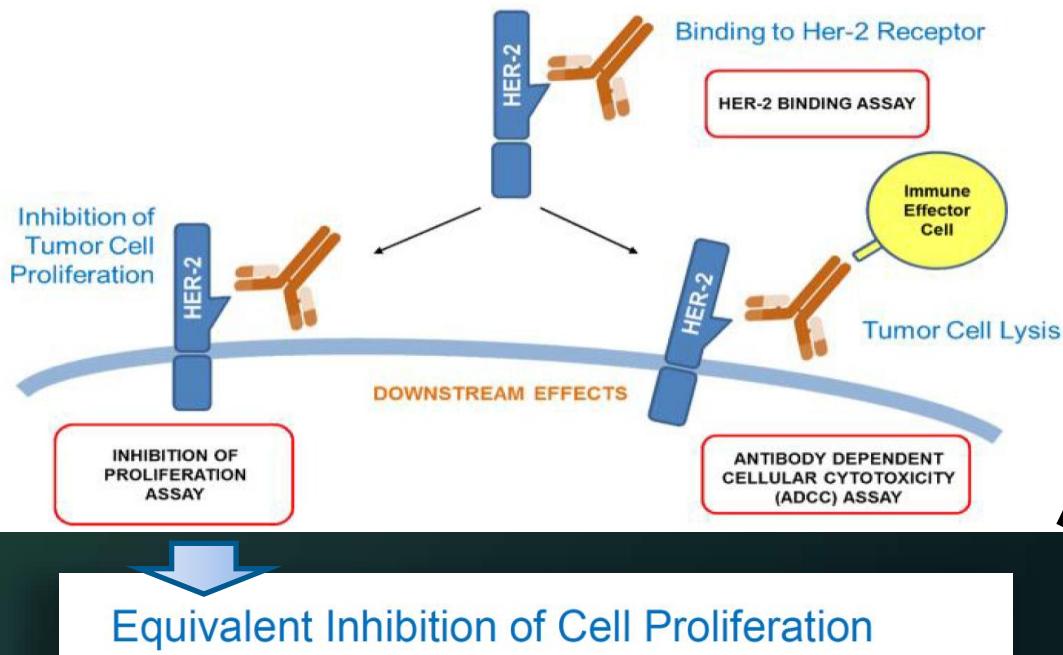
1. Gonçalves J, et al. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(4):698-705.

2. Rathore AS. Trends Biotechnol. 2009;27(9):546-53

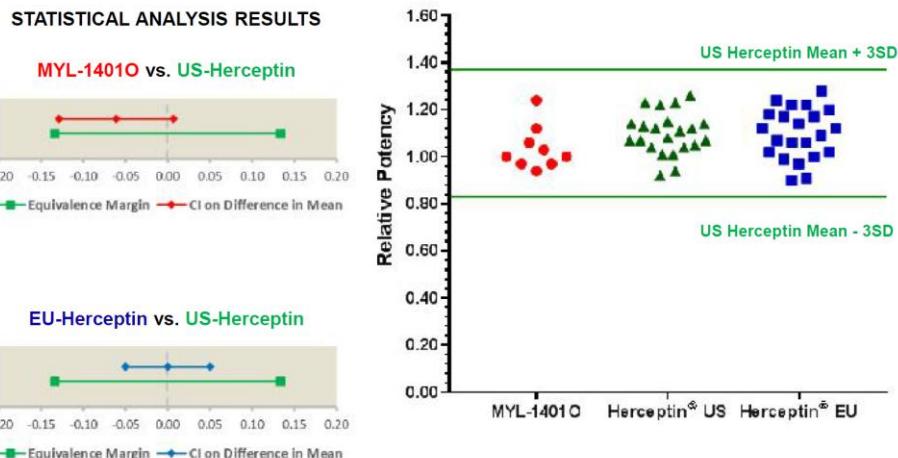
# Relação entre a fucose/manose alta e ADCC



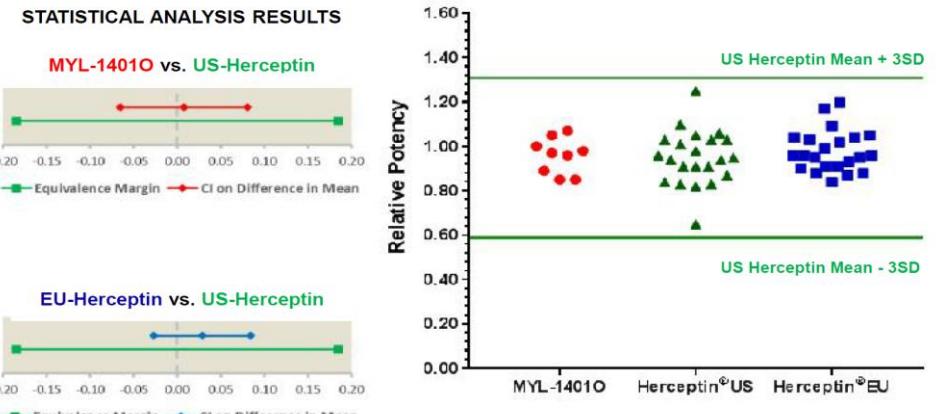
## Clinically Relevant Functional Assays



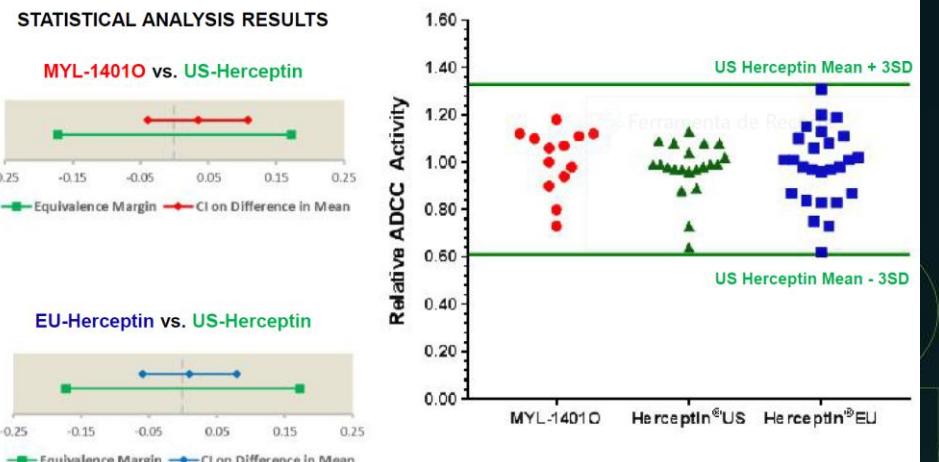
### Equivalent Inhibition of Cell Proliferation



## Equivalent Target (HER2) Binding



### Equivalent ADCC Activity



1 17 March 2025

2 EMA/CHMP/BMWP/60916/2025

3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

4 [Reflection paper on a tailored clinical approach in biosimilar development](#)

5 Draft

6

Draft for internal consultation agreed by Biosimilar Medicines Working Party	21 October 2024
Consultation with MWP, BWP and SAWP	17 January 2025
Draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party	12 February 2025
Adopted by CHMP for release for consultation	17 March 2025
Start of public consultation	1 April 2025
End of consultation (deadline for comments)	30 September 2025

7

8

Comments should be provided using this EUSurvey [form](#). For any technical issues, please contact the [EUSurvey Support](#).

9

10

11

Keywords	Reflection Paper, Biosimilar, Comparative Efficacy Study, Tailored clinical approach
----------	--

Atualmente, o exercício de comparabilidade exigido inclui dados de qualidade (exercício de comparabilidade analítica), dados não clínicos in vitro e in vivo e estudos comparativos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, de segurança e eficácia.

No entanto, tendo em conta os avanços das ciências analíticas e a vasta experiência regulamentar adquirida, os dados não clínicos in vivo e, pelo menos, para alguns produtos biológicos menos complexos com um mecanismo de ação simples, a importância de dados específicos de eficácia e segurança clínicas deve ser reavaliada.

Atualmente, a necessidade de Estudos Comparativos de Eficácia (CES) é cada vez mais questionada em geral.

# Maximizar a clareza científica e regulamentar no desenvolvimento de biossimilares



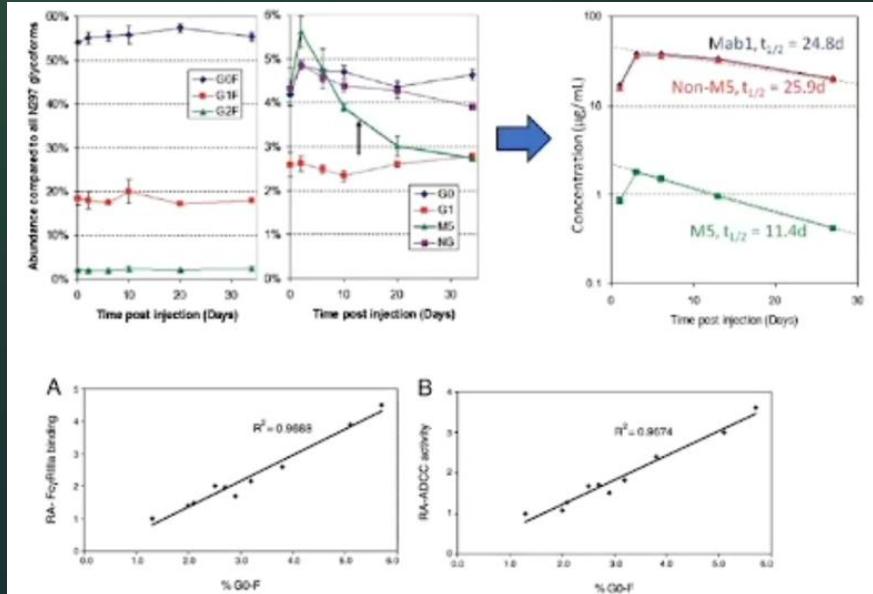
- **Aumentar a clareza sobre diferenças aceitáveis** — Adicionar orientação mais clara sobre como interpretar a magnitude das diferenças nas avaliações estruturais e funcionais.
- **Harmonizar a abordagem estatística** — Preparar orientações com recomendações mais definidas para a avaliação de similaridade (p.ex., abordagem população-a-população).
- **Reforçar o papel dos perfis de impurezas e estabilidade** — Enfatizar perfis de impurezas (do produto e do processo) e dados de estabilidade como componentes críticos da totalidade da evidência, que podem impactar a segurança e a eficácia ao longo do tempo, permitindo a dispensa de CES quando apropriado.
- **Robustecer expectativas/limitações de SAR e ensaios funcionais** — Clarificar expectativas quanto às relações estrutura-atividade (SAR) e à validação/qualificação e representatividade dos ensaios funcionais para cada mecanismo de ação in vivo num modelo fisiopatológico relevante.



# O protocolo de avaliação de similaridade é um documento vivo

- O protocolo/plano de avaliação de similaridade é um plano prospetivo de como executar o exercício de comparabilidade analítica.
  - Inclui: plano de amostragem, hierarquização por risco dos atributos de qualidade, critérios de avaliação (p.ex., intervalos de similaridade), etc.
- À medida que o conhecimento do produto aumenta durante o desenvolvimento, o protocolo pode ser ajustado:
  - Alterações na hierarquização do risco e nos critérios de avaliação.
  - O protocolo de avaliação de similaridade é, portanto, um documento vivo.
- A recomendação atual do Reflection Paper para incluir “um plano suficientemente detalhado para a gestão e consequências de potenciais diferenças (p.ex., lotes do biossimilar que não cumpram os critérios de similaridade)”.
  - No entanto é impossível pré-especificar as consequências de diferenças para dezenas de atributos de qualidade.
  - As consequências dependem da magnitude da diferença e da capacidade de gerar conhecimento adicional do produto (p.ex., estudos de relação estrutura–função), o que não é previsível nas fases iniciais de desenvolvimento.

# Aumentar a clareza sobre diferenças aceitáveis



Como determinar as diferenças máximas aceitáveis entre um biossimilar proposto e o seu medicamento de referência (RMP)?

- Goetze et al. (Glycobiology, 2011;21(7):949–959) e Alessandri et al. (mAbs, 2012;4(4):509–520) mostraram que mAbs com glicanos de manose alta (HM) são depurados cerca do dobro mais rapidamente do que mAbs sem HM.
- Existe uma relação clara e linear entre a %HM e a depuração.
- Nota: o programa piloto de ciência regulamentar BsUFA III da FDA (atualização de 22/01/2025) e Welch et al. (Clin Pharmacol Ther. 2023;113(5):1003–1010) indicam que diferenças até 5% no teor de HM do adalimumab não se traduzem em diferenças de farmacocinética.
- De forma semelhante, Chung et al. (mAbs, 2012;4(3):326–340) demonstraram relação clara e linear entre o nível de espécies afucosiladas e (i) a ligação a FcγRIIIa e (ii) a atividade ADCC.

## Oportunidades-chave:

- Harmonizar a definição de diferenças máximas aceitáveis de atributos críticos de qualidade (limiar) entre um biossimilar e o seu RMP entre as várias agências reguladoras, incluindo exemplos em anexo (orientações/Q&As ou Reflection Paper atual).
- Reforçar a caracterização das relações entre os CQAs do produto e o desempenho clínico (ver iniciativas de ciência regulamentar do BsUFA III).

# Harmonizar a abordagem estatística

É recomendável uma abordagem estatística harmonizada para avaliar o nível de similaridade.

- Orientação da FDA para a Indústria — **Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations (set. 2025)**
- Incluir pelo menos 10 lotes do produto de referência (RP) e 6–10 lotes independentes do biossimilar proposto.
- Plano de análise de dados baseado em:
  - um plano analítico comparativo hierarquizado por risco, que considera o impacto potencial de cada atributo de qualidade (QA) no desempenho clínico e o seu grau de incerteza;
  - utilização de uma abordagem de intervalo de qualidade (Quality Range, QR) para avaliar CQAs quantitativos de risco alto e moderado, e comparações de dados brutos/gráficas para atributos de baixo risco. O QR é definido pela média do RP  $\pm k \times DP$ , com um critério de proporção de lotes do biossimilar dentro do intervalo (p.ex.,  $k=3$  geralmente aceitável e  $<3$  para CQAs de alto risco).
- Os testes de equivalência são uma alternativa (cada vez menos recomendada; Zahel T., AAPS J. 2022;24:112).
- **Reflection Paper da EMA sobre uma abordagem clínica adaptada no desenvolvimento de biossimilares (2025)**
- Pode incluir 15–30 lotes do RMP, dependendo da independência entre lotes, da criticidade/variabilidade dos QAs, do procedimento analítico e da abordagem usada para avaliar similaridade, além de um número suficiente de lotes do biossimilar.
- Referência à guideline da EMA sobre medicamentos biológicos semelhantes (2014) e ao reflection paper sobre metodologia estatística para a avaliação comparativa de atributos de qualidade (2021).
- Recomenda um plano de análise de dados melhorado baseado em:
  - abordagem estatística de “população dentro da população”: definir uma porção da população do RMP (região-alvo do RMP) e uma porção mínima da população do biossimilar que deve ficar dentro dessa região-alvo.
- Nota: abordagem atual — intervalos quantitativos baseados na análise de RMPs, com todos os QAs relevantes dentro da variabilidade entre lotes do RMP.

Especificando e harmonizando métodos estatísticos inferenciais aceitáveis (p.ex., Tail Test de Mielke et al., 2019).

# Enfatizar o papel dos perfis de impurezas e de estabilidade

Não subestimar o impacto das impurezas na estabilidade, imunogenicidade e segurança de um biossimilar. Ferramentas analíticas robustas e adequadas são essenciais.

- O Reflection Paper da EMA sobre uma abordagem clínica adaptada assinala que a atividade farmacológica semelhante pode ser inferida a partir da similaridade estrutural com o produto de referência, apoiando assim a dispensa de CES caso a caso.

## Exemplo:

Os ensaios de HCP baseados em ELISA podem ser insuficientes devido à cobertura incompleta — podem não detetar HCPs com efeitos adjuvantes, proteolíticos, lipolíticos ou biologicamente ativos. O Reflection Paper da EMA pode recomendar o perfil de HCP por LC-MS/MS e avaliação robusta do risco.

Propomos reforçar a atenção às impurezas (incluindo impurezas relacionadas com o processo) e ao perfil de estabilidade.

- O perfil de impurezas e de estabilidade do produto é crítico para assegurar segurança e eficácia semelhantes.
- Existem oportunidades para desenvolver modelos preditivos de estabilidade ( $\neq$  extração simples) com requisitos mínimos de dados de estabilidade nas submissões de biossimilares (ex.: Evers et al., *Pharmaceutics*. 2022;14(2):375).
- Explorar e adotar tecnologias analíticas de ponta para detetar e quantificar de forma eficiente os atributos de qualidade que possam afetar a imunogenicidade, segurança ou estabilidade do produto.

# Reforçar expectativas/limitações dos ensaios funcionais

Compreender todos os mecanismos de ação é essencial para hierarquizar os atributos de qualidade do API pelo risco potencial para os doentes.

Em glicoproteínas complexas, variações nas modificações pós-traducionais podem ter efeitos diversos e, por vezes, opostos.

- 1) Importância de aprofundar o conhecimento do RMP (sobretudo para moléculas novas e mais complexas).
- 2) Essencial construir um perfil funcional abrangente recorrendo a um painel de ensaios ortogonais.
- 3) O Reflection Paper poderá dar maior ênfase ao desenvolvimento, qualificação e expectativas dos ensaios funcionais.
- 4) Diferenças aceitáveis nos resultados físico-químicos e funcionais devem basear-se numa compreensão profunda do seu impacto clínico e de segurança de forma holística.



## Exemplo:

O impacto de variantes de N-glicosilação na atividade biológica da hormona folículo-estimulante humana recombinante (r-hFSH) depende do local de glicosilação.

# Precisamos de mais dados analíticos num desenvolvimento de biosimilar adaptado?

## Resposta: Não

- A experiência mostra que as expectativas atuais da EMA para a similaridade analítica são elevadas e abrangem todos os aspetos estruturais e funcionais relevantes para demonstrar biossimilaridade.
- As capacidades dos métodos analíticos aumentaram substancialmente nas últimas décadas.
- A indústria e as autoridades reguladoras beneficiam de mais de quatro décadas de experiência com alterações de processo de fabrico dos biológicos de referência, aprovadas na maioria dos casos com base apenas em dados analíticos.

1) Guillen et al., Drugs 2025;85(5):601–608. 2) Kirsch-Stefan et al., BioDrugs 2023;37:855–871. 3) Guillen et al., Clin Pharmacol Ther. 2023;113:108–123. 4) Schiestl et al., BioDrugs 2020;34:97–306.

# Precisamos de um grau mais elevado de similaridade analítica num desenvolvimento de biossimilar adaptado?

## Resposta: Não

- A similaridade analítica é a conclusão única após avaliar os dados de comparabilidade de dezenas de atributos de qualidade.
  - É impossível diferenciar entre um nível mais alto ou mais baixo de similaridade analítica.
  - No fim, a similaridade analítica ou é alcançada ou não é.
- A demonstração de similaridade analítica é obrigatória em qualquer dossier de biossimilar, independentemente de um CES (Comparative Efficacy Study) ser exigido ou não.
- Diferenças relevantes e não justificadas em atributos de qualidade não podem ser resolvidas por estudos clínicos e exigem otimização contínua do processo de fabrico.
  - Esta afirmação é suportada pela experiência das empresas da Medicines for Europe e pelo feedback da EMA e da FDA em submissões de biossimilares.

**A questão de saber se um CES é necessário, ou não, é independente da similaridade analítica.**

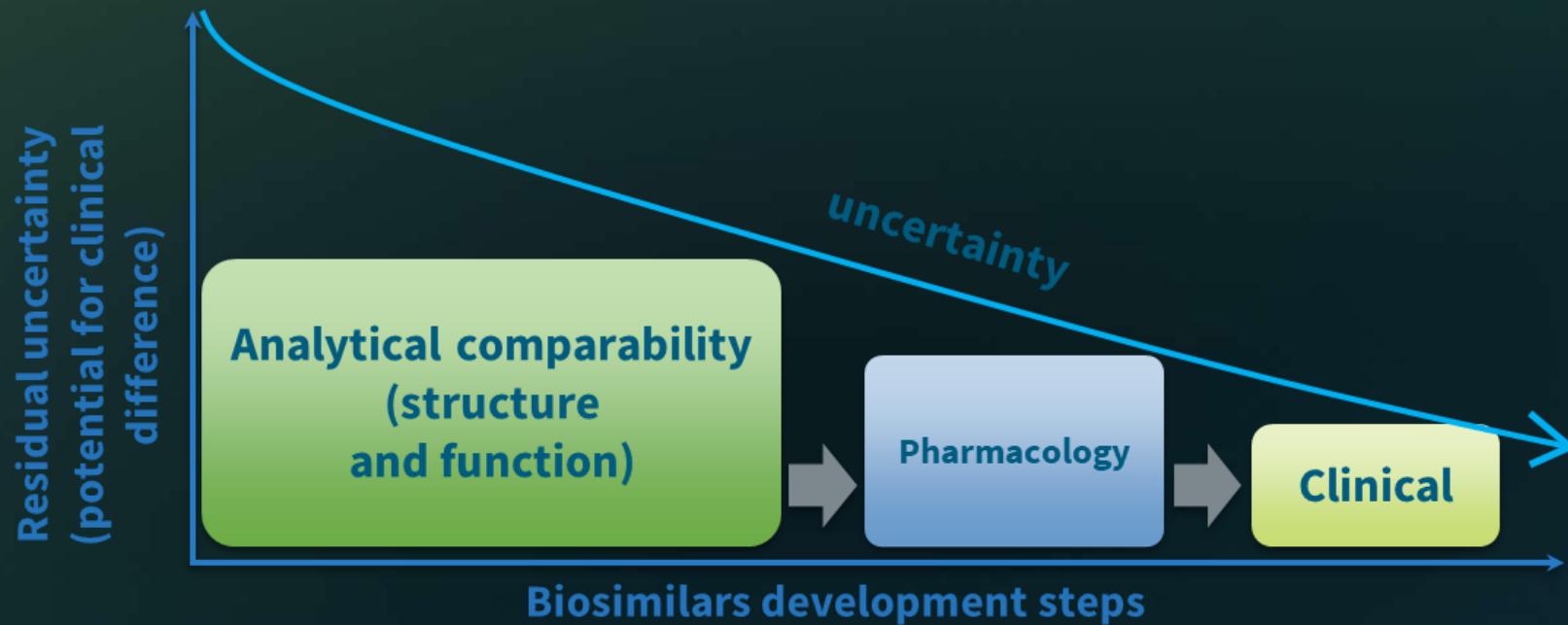
# Como abordar as diferenças analíticas?

**Fatores para avaliar diferenças em atributos de qualidade (se existirem):**

- Criticidade — conforme definida na avaliação de risco dos Atributos Críticos de Qualidade (CQA)<sup>1</sup>
  - Definir o impacto potencial do atributo de qualidade na atividade, PK/PD, segurança, eficácia e imunogenicidade.
  - Conhecimento do produto, incluindo relações estrutura–função.
- Avaliar o risco para o doente do atributo de qualidade em causa:
  - Qual é a sua criticidade?
  - Qual é a sua abundância no produto?<sup>2</sup> (ex.: uma impureza de 0,01% tem menor risco que uma impureza de 10%).
  - A diferença é potencialmente favorável?<sup>3</sup> (ex.: menor nível de agregação).
- A caracterização funcional das diferenças em atributos físico-químicos mitiga o risco de diferenças clínicas relevantes.
- Otimização adicional do processo de fabrico.

1) EMA: ICH Q8 (adotada em 2017), EMA/CHMP/ICH/167068/2004. 2) FDA (set. 2025): Development of Therapeutic Protein Biosimilars – Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations. 3) Ver bibliografia complementar citada na apresentação.

# O papel dos biomarcadores PD: avaliação da incerteza residual



Adapted from: Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products.  
Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf). Accessed June 2016

# Posicionamento dos biomarcadores PD na avaliação da biosimilaridade

Fluxo de evidência: estrutural → funcional → biomarcadores PD → ensaios clínicos comparativos.

## Perfil analítico: estrutural

- Diferenças estruturais (p.ex., MPT) quase sempre detetadas
- Relevância clínica potencial depende da magnitude/natureza da diferença
- Incerteza residual a tratar em etapas seguintes

## Perfil funcional (in vitro)

- Ensaios funcionais refletem a resposta/eficácia a jusante
- Cobertura adequada dos MoA relevantes

## Farmacologia clínica

- Biomarcadores PD que refletem o mesmo processo
- Evidência de predição de eficácia e representatividade dos caminhos mecanísticos
- Semelhança na relação exposição/dose-resposta

### Perfil analítico: estrutural — diferenças estruturais (p. ex., MPT)

- Diferenças estruturais são quase sempre detetadas.
- Com base na compreensão da alteração específica/da magnitude da diferença — pode ou não sugerir relevância clínica potencial.
- Incerteza residual — possibilidade de relevância clínica — abordada por avaliação subsequente.

### Perfil funcional — ensaios funcionais in vitro

- Grau de compreensão estrutura-função: quanto bem os ensaios funcionais in vitro refletem a resposta/eficácia farmacológica a jusante.
- Compreensão de todos os mecanismos que contribuem para a resposta — e “cobertura” dos ensaios funcionais in vitro para esses MoA.

### Estudos de farmacologia clínica (VS ou doentes) — biomarcadores farmacodinâmicos que refletem o mesmo processo

- Disponibilidade de biomarcadores que refletem os MoA.
- Grau de evidência do biomarcador PD na previsão da eficácia do fármaco.
- Se todos os percursos mecanísticos que contribuem para a resposta estão adequadamente refletidos nos biomarcadores PD utilizados.
- Semelhança na relação exposição-resposta ou dose-resposta entre biosimilar e referência, incluindo na parte mais inclinada da curva.

# Conclusão

- A comparabilidade analítica, com métodos de última geração, é a base para avaliar candidatos a biossimilares.
- Não precisamos de mais dados analíticos nem de um grau mais elevado de similaridade analítica num desenvolvimento adaptado.
- As diferenças analíticas não podem ser justificadas por um estudo clínico.
- Existe um conceito bem estabelecido para abordar diferenças analíticas:
  - Assente na criticidade e na hierarquização por risco
  - Caracterização funcional das diferenças em atributos de qualidade físico-químicos
  - Conhecimento do produto
  - Otimização adicional do processo de fabrico
- O protocolo de avaliação de similaridade é um documento vivo.
- A consistência com a regulamentação das alterações de fabrico é essencial.

Muito obrigado  
[joao.goncalves@ff.ul.pt](mailto:joao.goncalves@ff.ul.pt)

