



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Raquel Maurile Serrão de Oliveira Taveira

## Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica orientada pelo Professor Doutor João Nuno Moreira e pela Dra. Mariane Lucas Correia Cossito e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2019



Raquel Maurile Serrão de Oliveira Taveira

## **Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica orientada pelo Professor Doutor João Nuno Moreira e pela Dra. Mariane Lucas Cossito e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Coimbra, 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



## **Agradecimentos**

A realização e conclusão desta dissertação, não seria possível sem o apoio de diversas pessoas, que contribuíram significativamente para o sucesso deste projeto.

Agradeço à Dra. Mariane Cossito e à Dra. Cláudia Santos do INFARMED, I.P, pela amizade, orientação, disponibilidade, críticas e disponibilização de dados e informação, fundamentais para a elaboração da dissertação.

Agradeço a todas as pessoas que disponibilizaram do seu tempo para responder ao questionário e que, dessa forma, permitiram que o estudo se realizasse.

Agradeço aos meus amigos pelo apoio e acompanhamento em todas as fases da realização desta dissertação e, em especial, às amigas que fizeram parte do meu percurso académico.

Agradeço aos meus pais, à minha irmã Rita e ao João, pelo apoio incondicional, força, paciência e, pelas palavras que tanto me ajudaram nos momentos mais difíceis.

E por fim, agradeço a Deus pelas capacidades e pela paciência que me deu para concluir este trabalho, pela força e pelo Seu constante amor. A Ele seja toda a honra e toda a glória!



## Resumo

A expiração de patentes dos medicamentos biológicos, tem aberto portas para a introdução de novos medicamentos - os biossimilares. Estes, são medicamentos similares aos seus biológicos de referência e, que visam aumentar a acessibilidade dos doentes, oferecendo mais alternativas terapêuticas com a mesma eficácia, segurança e qualidade e, ao mesmo tempo reduzir os custos, atenuando as pressões orçamentais e económicas sobre os sistemas de saúde. Além disso, o potencial económico que pode ser atingido, pode também servir como impulsionador de inovação para outras áreas que sejam importantes na sociedade.

Com base em estudos recentes, espera-se que com o aumento da utilização de medicamentos biossimilares no período de 2017-2020, possa haver uma poupança de cerca de 120 milhões de euros para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) - uma vez que o acesso à maioria dos medicamentos biossimilares em Portugal é suportado pelo Estado, através da sua utilização em meio hospitalar ou por dispensa exclusiva na farmácia hospitalar - reduzindo a sua despesa consideravelmente.

No entanto, a adoção destes medicamentos tem sido lenta e limitada por diversos fatores de natureza regulamentar e, devido à inexistência de um consenso a nível europeu, nas políticas em volta destes medicamentos, nomeadamente, a nível da prescrição, aceitação por parte dos profissionais de saúde, utilização e questões relacionadas com a permutabilidade e substituição, bem como pelos respetivos preços.

Atualmente, existe pouca informação acerca dos motivos que influenciam a decisão dos médicos, a prescrever medicamentos biossimilares e, em que situações é que estes se sentem mais confortáveis para o fazer. Assim, o objetivo deste estudo é identificar os principais desafios no acesso ao mercado dos medicamentos biossimilares a nível nacional, através da investigação dos fatores que estão associados à aceitabilidade destes medicamentos, por parte dos médicos prescritores, a partir da aplicação de um questionário.

**Palavras-chave:** medicamentos biológicos, medicamentos biossimilares, desafios, acesso ao mercado, questionário.



**Abstract**

The patent expiration of biological medicines has opened doors for the introduction of new medicines - the biosimilars. These, are similar drugs to their reference biologicals, aimed at increasing patient accessibility, offering more therapeutic alternatives with the same effectiveness, safety and quality, while reducing costs, alleviating budgetary and economic pressures on health systems. Besides, the economic potential that can be achieved, can also serve as a driver for innovation in other areas that are important to society.

Based on recent studies, it is expected that with the increased use of biosimilars in the period 2017-2020, savings of about 120 million euros could be saved for the Serviço Nacional de Saúde (SNS) - since access the majority of biosimilar medicines in Portugal is borne by the State, through its use in hospital or by exclusive dispensation in the hospital pharmacy - reducing its expenditure considerably.

However, the adoption of these medicines has been slow and limited, by some regulatory factors and due to the lack of consensus at European level on biosimilars policies, such as prescription, acceptance by health professionals, use and related issues with exchangeability and substitution, as well as their prices.

Currently, there is little information about the reasons that influence physicians' decision to prescribe biosimilar medicines, and in which situations they feel more comfortable to do so. Thus, the aim of this study is to identify the main challenges in the access to the market of biosimilars at the national level, through the investigation of the factors that are associated with the acceptability of these medicines, by prescribing physicians, from the application of a questionnaire.

**Keywords:** biological medicines, biosimilar medicines, challenges, market access, questionnaire.



## Índice

Resumo.....	V
Abstract.....	VII
Índice Gráficos.....	XI
Índice Tabelas.....	XII
Índice Figuras.....	XIII
Lista de Abreviaturas e Acrónimos.....	XV

## Capítulo I – Enquadramento Teórico

1. Introdução.....	I
1.1 Medicamentos biológicos .....	I
1.2 Medicamentos biossimilares .....	3
1.2.1 Diferenças entre medicamentos biossimilares e medicamentos genéricos.....	8
1.3 Enquadramento regulamentar .....	9
2. Análise de mercado.....	16
2.1 Mercado europeu de medicamentos biológicos .....	16
2.1.1 Introdução dos medicamentos biossimilares.....	18
2.2 Mercado nacional – Encargos para o SNS e consumos.....	20
3. Políticas sobre medicamentos biossimilares e sua utilização na Europa.....	28
3.1 Produção.....	28
3.2 Extrapolação de indicação.....	29
3.3 Imunogenicidade.....	32
3.3.1 Farmacovigilância e segurança .....	33
3.4 Nomenclatura .....	35
3.5 Interpermutabilidade, <i>switching</i> e substituição .....	38
3.6 Preços, reembolso e incentivos.....	44
4. Posições e orientações sobre medicamentos biossimilares em Portugal.....	49
4.1 Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica .....	49
4.2 INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. ....	51
4.3 Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica .....	52
4.4 Sociedade Portuguesa de Reumatologia .....	53
4.5 Sociedade Portuguesa de Oncologia .....	54
4.6 Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares.....	56

## Capítulo II – Estudo

5. Estudo .....	61
5.1 Objetivo do estudo e métodos .....	61
5.2 Resultados .....	62
5.3 Discussão dos resultados.....	68
6. Conclusão .....	77
7. Bibliografia.....	79
8. Anexos.....	89

## Índice Gráficos

Gráfico 1 - Número de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos biossimilares por ano .....	6
Gráfico 2 - Top 10 de medicamentos mais vendidos globalmente em 2017 .....	16
Gráfico 3 - Evolução anual dos encargos e consumos de medicamentos biológicos.....	20
Gráfico 4 - Epoetina .....	21
Gráfico 5 - Filgrastim .....	21
Gráfico 6 - Infliximab.....	22
Gráfico 7 - Rituximab.....	22
Gráfico 8 - Trastuzumab .....	23
Gráfico 9 - Adalimumab .....	23
Gráfico 10 - Etanercept.....	24
Gráfico 11 - Somatropina .....	24
Gráfico 12 - Quota de mercado Epoetina .....	25
Gráfico 13 - Quota de mercado Filgrastim.....	25
Gráfico 14 - Quota de mercado Infliximab.....	26
Gráfico 15 - Quota de mercado Etanercept .....	26
Gráfico 16 - Quota de mercado Somatropina.....	27
Gráfico 17 - Distribuição da amostra de médicos por especialidade médica.....	63
Gráfico 18 - Distribuição de médicos por região de ARS.....	64

## Índice Tabelas

Tabela 1 - Exemplos de medicamentos biológicos .....	2
Tabela 2 - Medicamentos biossimilares autorizados pela Comissão Europeia (CE), via EMA...4	
Tabela 3 - Diferenças entre medicamentos biossimilares e medicamentos genéricos.....9	
Tabela 4 - <i>Guidelines</i> para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos biossimilares na UE..... 11	
Tabela 5 - <i>Guidelines</i> para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos biossimilares nos EUA..... 14	
Tabela 6 - Medicamentos biológicos disponíveis nos diferentes países da Europa ..... 17	
Tabela 7 - Poupanças verificadas com a introdução dos biossimilares..... 27	
Tabela 8 - Comparação dos requisitos entre medicamentos biológicos inovadores e genéricos, no licenciamento de medicamentos biossimilares ..... 29	
Tabela 9 - Interpermutabilidade e Substituição na Europa ..... 39	
Tabela 10 - Estudos de <i>Switching</i> ..... 41	
Tabela 11 - Características de um contrato biossimilar ..... 46	
Tabela 12 - Políticas <i>Supply-side</i> ..... 48	
Tabela 13 - Resultados das questões ..... 65	
Tabela 14 - Outras respostas dadas à pergunta 5..... 69	
Tabela 15 - Outras respostas dadas à pergunta 18 ..... 74	

## Índice Figuras

Figura 1 - Processo de produção de um medicamento biológico .....	2
Figura 2 - Fases do exercício de comparabilidade de um medicamento biossimilar em comparação com o medicamento de referência .....	7
Figura 3 - Desenvolvimento mundial da regulamentação para aprovação de medicamentos biossimilares.....	12
Figura 4 - Cronograma da regulamentação de medicamentos biossimilares .....	15
Figura 5 - Potenciais poupanças até 2020 na UE5 se 8 dos principais biossimilares oferecessem uma redução de preços até 40%.....	18
Figura 6 - Penetração de biossimilares nos diferentes países europeus.....	19
Figura 7 - Possibilidades de <i>Switching</i> .....	40
Figura 8 - Substituição de medicamentos biossimilares na Europa .....	43
Figura 9 - Média do desconto de preço de biossimilares por país em %, sobre os medicamentos originais .....	45
Figura 10 - Intervenientes no desencadeamento dos benefícios dos medicamentos biossimilares.....	78



## Lista de Abreviaturas e Acrónimos

- ADA – Anti-drug antibodies
- ADN – Ácido Desoxirribonucleico
- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- APFH – Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares
- APIFARMA – Associação Portuguesa de Indústria Farmacêutica
- AR – Artrite Reumatoide
- ARS – Administração Regional de Saúde
- CE – Comissão Europeia
- CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use
- CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
- DCI – Denominação Comum Internacional
- DDD – Dose Diária Definida
- DII – Doenças Inflamatórias Intestinais
- EA – Efeitos Adversos
- EM – Estados-Membro
- EMA – European Medicines Agency
- EPAR - European Public Assessment Report
- EUA – Estados Unidos da América
- FDA – Food and Drug Administration
- FNM – Formulário Nacional do Medicamento
- ICH – International Conference on Harmonisation
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- INN – International Nonproprietary Naming
- I&D – Investigação e Desenvolvimento
- mAb – Monoclonal Antibody
- MBR – Medicamento Biológico de Referência
- OM – Ordem dos Médicos
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PGR – Plano de Gestão de Risco
- PR – Preço de Referência
- PVP – Preço de Venda ao Público

Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado

- QB – Qualificador Biológico
- SF – Serviços Farmacêuticos
- SNS – Serviço Nacional de Saúde
- SPO – Sociedade Portuguesa de Oncologia
- SPR – Sociedade Portuguesa de Reumatologia
- UE – União Europeia

## **Capítulo I – Enquadramento teórico**

---

### **I. Introdução**

Com o aparecimento da tecnologia de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante na década de 80, os medicamentos biológicos têm revolucionado os cuidados de saúde em todo o mundo, no tratamento de doenças de elevada prevalência como as doenças autoimunes, diabetes, doenças inflamatórias intestinais (DII), anemia e cancro, para as quais ainda não existe cura (Patel *et al.*, 2015; Roger, 2006).

No entanto, a complexidade das terapias biológicas torna o seu desenvolvimento demorado e dispendioso. Os seus preços elevados e o seu impacto nos orçamentos de saúde, dificultam a sua comparticipação por parte das entidades governamentais e a sustentabilidade dos sistemas de saúde, tornando a acessibilidade dos doentes a estes tratamentos mais limitada (C. Europeia, 2016; Pires e Gonçalves, 2016).

Com a expiração das proteções de patente e exclusividade de comercialização dos medicamentos biológicos, surgiu a oportunidade para desenvolver medicamentos similares a estes, que contornam as suas dificuldades - os medicamentos biossimilares (Nowicki, 2007).

#### **I.1 Medicamentos biológicos**

Segundo a Diretiva 2003/63/CE da Agência Europeia do Medicamento (EMA), um biológico é definido como uma substância 'produzida ou extraída de uma fonte biológica e que necessita de uma combinação de testes físico-químicos e biológicos para a sua caracterização e determinação de qualidade, juntamente com o processo de produção e o seu controlo'. São, portanto, medicamentos biológicos provenientes de células ou organismos vivos, modificados por métodos biotecnológicos e, consistem em moléculas de grandes dimensões altamente complexas, heterogéneas e sensíveis. Alguns exemplos destas moléculas são as hormonas, fatores de crescimento, citocinas, anticorpos monoclonais (mAb), heparinas e proteínas de fusão (Tabela I). Atualmente, representam a maior fonte de inovação farmacêutica, para inúmeras doenças até então não tratadas eficazmente com as terapias tradicionais (Interfarma, 2012).

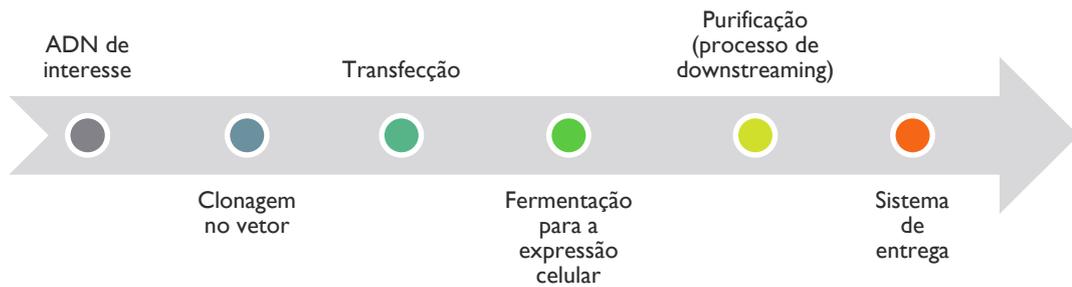
**Tabela I** - Exemplos de medicamentos biológicos

Classes	Exemplos
Anticorpos monoclonais	Rituximab, Trastuzumab
Citocinas	Interferão $\beta$ , Interleucinas
Fatores de crescimento	Eritropoietina
Heparinas	Enoxaparina, Dalterparina
Hormonas	Insulina
Proteínas de fusão	Etanercept

**Fonte:** Adaptado de Interfarma, 2012

Devido à variabilidade e instabilidade que existe num sistema biológico e, no próprio processo de produção, os medicamentos biológicos tornam-se muito suscetíveis a alterações de temperatura, pH, oxigénio e outras, que podem resultar em diferenças no produto biológico final e, entre lotes do mesmo medicamento – fenómeno designado por micro-heterogeneidade (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018; NHS England, 2015; Patel *et al.*, 2015). Além disso, sendo macromoléculas, os medicamentos biológicos são em geral imunogénicos, pelo que, podem desencadear uma resposta imunológica. As consequências da sua imunogenicidade são variáveis e, podem colocar em risco a segurança do doente, pelo que é extremamente importante avaliar a imunogenicidade durante o desenvolvimento destes medicamentos (Interfarma, 2012).

O primeiro passo no desenvolvimento de produtos de proteínas recombinantes é, determinar a sequência de ADN que codifica a proteína e, clonar essa sequência num vetor de ADN adequado. Posteriormente, esse vetor de expressão de ADN será transfetado para um sistema celular específico, que formará um produto na qualidade e quantidade desejada. De seguida, a proteína de interesse é purificada através de um processo de *downstreaming* e depois, formulada dentro de um dispositivo de entrega adequado para o transporte, armazenamento e aplicação nos doentes (Figura 1) (Patel *et al.*, 2015).



**Figura 1** - Processo de produção de um medicamento biológico

**Fonte:** Adaptado de Patel *et al.*, 2015

Os medicamentos podem ser de dois tipos: biológicos ou sintéticos. Como descrito acima, os medicamentos biológicos são macromoléculas altamente complexas e de difícil caracterização, o que obstaculiza a sua reprodutibilidade. São, na maioria das vezes, altamente específicos e apresentam micro-heterogeneidade significativa. Por outro lado, os medicamentos sintéticos, também conhecidos como químicos, são moléculas de pequenas dimensões, estrutura simples, composição bem definida, heterogeneidade mínima ou inexistente e, podem apresentar mais do que um alvo farmacológico (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018).

## 1.2 Medicamentos biossimilares

Devido à complexidade de um medicamento biológico, o seu processo de desenvolvimento torna-se demorado e, as entidades regulamentares têm procurado encorajar a indústria a desenvolver medicamentos, que possam contrariar as pressões orçamentais e aumentar a adesão dos doentes às terapias biológicas. Esses medicamentos que têm sido desenvolvidos, são designados por medicamentos biossimilares. Segundo a EMA, são 'medicamentos biológicos que são similares a outro medicamento biológico, já autorizado para uso', ou seja, similares em termos de qualidade, segurança e eficácia (Interfarma, 2012; Racamier, 2017). Atualmente, estão autorizados para comercialização, 54 medicamentos biossimilares na União Europeia (UE) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Medicamentos biossimilares autorizados pela Comissão Europeia (CE), via EMA

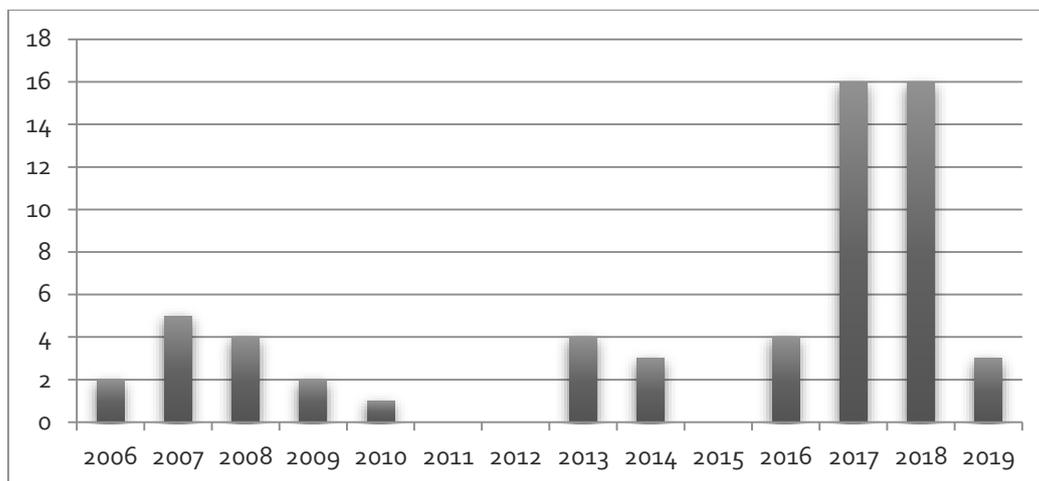
<b>Substância Ativa</b>	<b>Medicamento de Referência</b>	<b>Medicamento Biossimilar</b>	<b>Autorização (CE)</b>
Somatropina	Genotropin	Omnitrope	2006
	Humatrope	Valtropin(1)	2006
Epoetina alfa	Eprex/ Erypo	Abseamed	2007
		Binocrit	2007
		Epoetin Alfa Hexal	2007
		Retacrit	2007
		Silapo	2007
Filgrastim	Neupogen	Biograstim(1)	2008
		Filgrastim ratiopharm(1)	2008
		Ratiograstim	2008
		Tevagrastim	2008
		Filgrastim Hexal	2009
		Zarzio	2009
		Nivestim	2010
Infliximab	Remicade	Remsima	2013
		Inflectra	2013
Folitropina alfa	GONAL-f	Ovaleap	2013
Filgrastim	Neupogen	Grastofil	2013
Folitropina alfa	GONAL-f	Bemfola	2014
Insulina glargina	Lantus	Abasaglar	2014
Filgrastim	Neupogen	Accofil	2014
Etanercept	Enbrel	Benepali	2016
Infliximab	Remicade	Flixabi	2016
Enoxaparina de sódio	Clexane	Inhixa	2016
		Thorinane	2016
Insulina glargina	Lantus	Lusduna(1)	2017
Teriparatide	Forsteo	Terrosa	2017
		Movymia	2017
Rituximab	MabThera	Truxima	2017
Adalimumab	Humira	Solymbic(1)	2017
		Amgevita	2017
Rituximab	MabThera	Riximyo	2017
		Rixathon	2017
Etanercept	Enbrel	Erelzi	2017
Rituximab	MabThera	Blitzima	2017

		Ritemvia	2017
		Rituzena	2017
Insulina lispro	Humalog	Insulin lispro Sanofi	2017
Adalimumab	Humira	Imraldi	2017
		Cyltezo(1)	2017
Trastuzumab	Herceptin	Ontruzant	2017
Bevacizumab	Avastin	Mvasi	2018
Trastuzumab	Herceptin	Herzuma	2018
Insulina glargina	Lantus	Semglee	2018
Trastuzumab	Herceptin	Kanjinti	2018
Infliximab	Remicade	Zessly	2018
Adalimumab	Humira	Halimatoz	2018
		Hefiya	2018
		Hyrimoz	2018
Pegfilgrastim	Neulasta	Pelgraz	2018
		Pelmeg	2018
Trastuzumab	Herceptin	Trazimera	2018
Adalimumab	Humira	Hulio	2018
Pegfilgrastim	Neulasta	Fulphila	2018
		Udenyca	2018
Trastuzumab	Herceptin	Ogivri	2018
Pegfilgrastim	Neulasta	Ziextenzo	2018
Bevacizumab	Avastin	Zirabev	2019
Adalimumab	Humira	Idacio	2019
		Kromeya	2019

(1) Medicamentos retirados do mercado

Fonte: EMA

A disponibilidade de medicamentos biossimilares (Gráfico 1), tem resultado em poupanças significativas que permitem melhorar o acesso dos doentes, oferecendo alternativas de tratamento mais económicas e, disponibilizando recursos que podem ser investidos noutras áreas (Geynisman *et al.*, 2017; Pires e Gonçalves, 2016; APOGEN, 2016). No caso do cancro, por exemplo, os custos dos tratamentos são tão elevados devido à prevalência da doença, que existe um grande potencial de mercado para os medicamentos biossimilares nesta área terapêutica. Espera-se que, entre 2007 e 2020, haja uma poupança dos sistemas de saúde de 11,8 a 33,4 biliões de euros (Kang e Knezevic, 2018; Moorkens *et al.*, 2016).



**Gráfico I** - Número de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos biossimilares por ano

**Nota:** Estão incluídas as AIM dos medicamentos biossimilares que já foram retirados do mercado

**Fonte:** Elaboração pela própria autora, com base nos dados da EMA

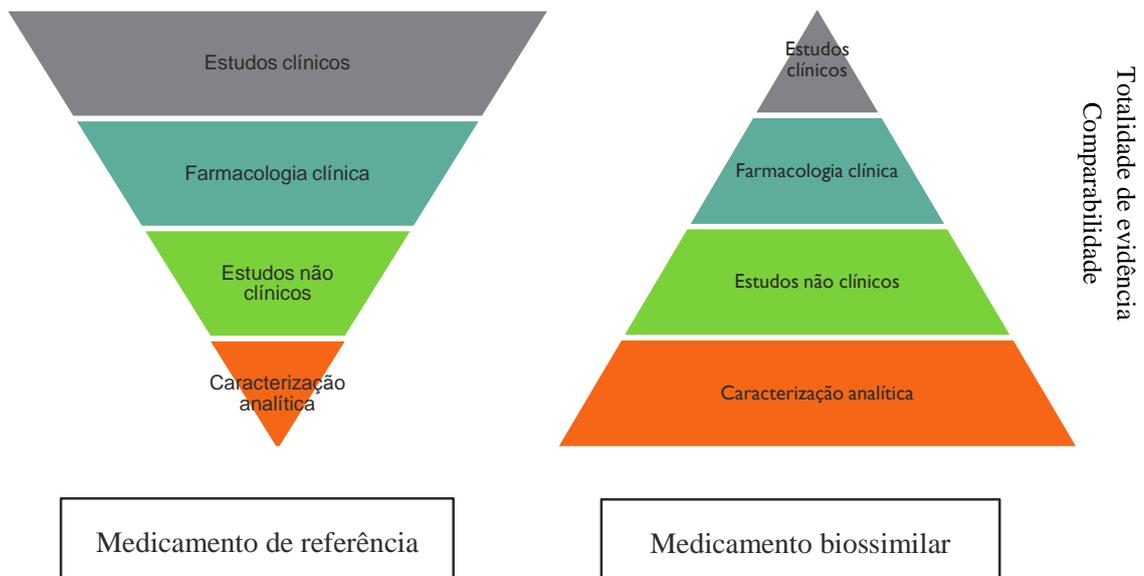
Dado que, os medicamentos biológicos de referência (MBR) e os biossimilares são produzidos em diferentes sistemas vivos, alterações nos seus processos de produção podem conduzir a diferenças no produto final. Por esta razão, qualquer variabilidade deve ser compreendida e justificada e, não deve afetar a eficácia e segurança do medicamento. Um medicamento biossimilar deve ser produzido, de forma a ser usado com o mesmo regime de dosagem e, tratar as mesmas indicações que o medicamento de referência, sendo o seu foco a demonstração de similaridade face ao medicamento de referência (Weise *et al.*, 2011).

Embora os fabricantes de medicamentos biossimilares não tenham acesso aos dados de fabrico do MBR no seu desenvolvimento, é essencial compreender o processo do medicamento biológico original e da substância ativa, uma vez que, ao longo do processo de fabrico, os seus dados são comparados com os dados do medicamento de referência (Aapro, 2011; Weise *et al.*, 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a biossimilaridade é definida como sendo a “comparação direta de um medicamento biológico (candidato a biossimilar) com o medicamento biológico original (referência) já aprovado, com o propósito de estabelecer similaridade em qualidade, segurança e eficácia”. A biossimilaridade é testada através do exercício de comparabilidade, que tem como objetivo, mostrar que as diferenças entre os dois medicamentos não têm impacto sobre a sua qualidade, segurança e eficácia. É neste aspeto que, o processo de aprovação de um medicamento biossimilar é diferente do MBR (Amgen, [s.d.]; Interfarma, 2012).

O exercício de comparabilidade consiste em três fases principais (Figura 2):

- **Fase I** - demonstração da comparabilidade em termos de qualidade, confirmada pela semelhança analítica entre os dois medicamentos. No caso de serem detetadas diferenças que sejam significativas, são efetuadas alterações no processo de desenvolvimento até que o biossimilar apresente um perfil de qualidade semelhante ao do MBR.
- **Fase II** - consiste nos estudos não clínicos. Estes, são realizados através de estudos *in vitro*, onde se pretende analisar a farmacocinética e as características farmacodinâmicas. São realizados modelos animais, para examinar os potenciais efeitos toxicológicos do medicamento biossimilar.
- **Fase III** - consiste na demonstração da comparabilidade clínica e, são realizados tanto estudos de farmacocinética, como estudos comparativos de eficácia e segurança (Scavone *et al.*, 2017).



**Figura 2** - Fases do exercício de comparabilidade de um medicamento biossimilar em comparação com o medicamento de referência

Fonte: Adaptado de Amgen

Para o exercício de comparabilidade, deve ser usado apenas um único MBR autorizado pela CE, como comparador. Contudo, em certos casos, para facilitar o desenvolvimento de biossimilares e evitar a repetição desnecessária de ensaios clínicos, também é possível utilizar um MBR autorizado fora da Europa. Este comparador, deve ser autorizado por uma

agência reguladora com padrões científicos e regulamentares, semelhantes aos da EMA e, o requerente deve demonstrar que é representativo do MBR autorizado pela CE (Kumar e Sigala, 2015).

É de notar que, o exercício de comparabilidade também é requerido para o MBR, quando são feitas alterações no seu processo de produção, embora os seus requisitos sejam diferentes.

### **1.2.1 Diferenças entre medicamentos biossimilares e medicamentos genéricos**

Segundo o Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n. °176/2006, 30 de agosto, na sua atual redação), um medicamento genérico consiste num “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substância ativa, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”. Ao contrário dos medicamentos biossimilares que são macromoléculas similares ao medicamento de referência, os genéricos são cópias idênticas dos MBR de baixo peso molecular, produzidos quimicamente e na maioria dos casos, são mais fáceis de reproduzir, uma vez que, a sua estrutura está bem definida (Nowicki, 2007; Roger, 2006).

A principal diferença que existe entre um medicamento biossimilar e um medicamento genérico é, de facto, o tipo de ensaios a que estão sujeitos. Para um medicamento genérico receber aprovação por parte das autoridades regulamentares, basta demonstrar que tem a mesma composição qualitativa e quantitativa, em termos de substância ativa e forma físico-química e, demonstrar que é bioequivalente em termos de farmacocinética e farmacodinâmica, face ao MBR (Krishnan *et al.*, 2015; Roger, 2006).

No caso dos medicamentos biossimilares, o processo regulamentar é distinto, uma vez que, são requeridos mais dados, pelo facto da substância ativa não ser totalmente idêntica à do medicamento de referência como o é nos genéricos, tornando-se necessário demonstrar que os efeitos a nível clínico, não diferem de forma significativa e que a segurança e qualidade foram avaliadas de forma apropriada (Geynisman *et al.*, 2017).

As principais vantagens dos genéricos face aos biossimilares, dizem respeito ao período de desenvolvimento e aos custos. Estes, permitem uma poupança superior com uma redução de cerca de 75% do preço de venda ao público (PVP), face ao preço do medicamento de referência (Jacoby *et al.*, 2015). A Tabela 3 descreve de forma sucinta, as principais diferenças entre os dois tipos de medicamentos.

**Tabela 3** - Diferenças entre medicamentos biossimilares e medicamentos genéricos

	<b>Biossimilares</b>	<b>Genéricos</b>
<b>Tipo de molécula</b>	Cadeias polipeptídicas	Moléculas químicas
<b>Tamanho</b>	> 10 kDa	< 1 kDa
<b>Produção</b>	Síntese biotecnológica	Síntese química
<b>Características face ao MBR</b>	Similar e não idêntico	Bioequivalente e idêntico
<b>Características físico-químicas</b>	Complexo, heterogéneo e estrutura lábil	Estrutura estável e bem definida
<b>Ensaio</b>	Biossimilaridade	Bioequivalência
<b>Imunogenicidade</b>	Potencialmente imunogénico	Rara
<b>Período de desenvolvimento</b>	8-10 anos	3-5 anos
<b>Custos de desenvolvimento</b>	\$100-200M	\$1-5M
<b>Descontos sobre o MBR</b>	20-30%	80-90%

Fonte: Adaptado de Daubenfeld *et al.*, 2016

### 1.3 Enquadramento regulamentar

Com a introdução dos medicamentos biossimilares no arsenal terapêutico, as entidades reguladoras, sentiram necessidade de desenvolver um sistema regulamentar específico para este grupo de medicamentos. Para serem aprovados, é exigido aos medicamentos biossimilares, um conjunto de informações diferentes dos MBR, embora sejam aplicados os mesmos requisitos de qualidade, segurança e eficácia. (C. Europeia, 2016; Mellstedt *et al.*, 2008).

Na UE, existem quatro tipos de procedimento para conceder AIM de um medicamento: centralizado, descentralizado, de reconhecimento mútuo e nacional. Os medicamentos

biossimilares, são autorizados através do procedimento centralizado, o que permite que, a sua AIM seja válida em todos os Estados-Membros (EM), assim como nos países do Espaço Económico Europeu - Islândia, Liechtenstein e Noruega. A EMA, foi a primeira agência reguladora do mundo, a emitir um quadro legal para uma via de avaliação científica de medicamentos biológicos, incluindo medicamentos biossimilares, com a introdução da Diretiva 2001/83/CE da CE, em 2001 (Schiestl *et al.*, 2017; Portela *et al.*, 2017a).

Mais tarde, em 2003, foi incorporado o Anexo I que declarava que deviam ser fornecidos os dados farmacêuticos, químicos e biológicos, na demonstração dos dados de biossimilaridade, bioequivalência e biodisponibilidade. A Diretiva foi novamente revista em 2004, com a inclusão de uma cláusula que permitia o desenvolvimento integral dos medicamentos biossimilares, antes de expirar a patente do medicamento biológico inovador. Com o enquadramento legal para os biossimilares estabelecido, o Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA, publicou em 2005 a primeira *guideline*, com os princípios gerais para o desenvolvimento e aprovação regulamentar para os medicamentos biossimilares, divulgando um ano mais tarde, duas *guidelines* específicas sobre questões clínicas e não-clínicas, qualidade e informações a respeito da terminologia, princípios de biossimilaridade, posologia, qualidade de fabrico, toxicologia e considerações farmacocinéticas e clínicas (Tabela 4) (Casadevall *et al.*, 2013; Schiestl *et al.*, 2017).

**Tabela 4** - *Guidelines* para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos biossimilares na UE

<b>Guideline</b>	<b>Assunto</b>
<i>Guidelines gerais</i>	Definição de medicamento biossimilar.
	Medicamento biológico de referência.
	Requisitos gerais para demonstração de biossimilaridade.
<i>Outras guidelines relevantes</i>	Exercício de comparabilidade da estrutura físico-química do medicamento biossimilar.
	Desenvolvimento gradual do programa não-clínico.
	Comparabilidade da farmacocinética humana.
	Estudos farmacodinâmicos.
	Estudos de eficácia clínica e segurança.
	Gestão de risco pós-comercialização.
<i>Guidelines para produtos específicos</i>	Comparabilidade não-clínica.
	Farmacocinética comparável.
	Marcadores farmacodinâmicos e substitutos.
	<i>Design</i> de estudo recomendado e parâmetros clínicos
	Questões de segurança especiais, incluindo imunogenicidade.

**Fonte:** Adaptado de Kurki e Ekman, 2015

Em 2009, a OMS criou a “*Guideline on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products*”, onde constam os padrões globalmente aceites, para garantir a segurança, eficácia e qualidade no desenvolvimento e aprovação de medicamentos biológicos, incluindo medicamentos biossimilares (Krishnan *et al.*, 2015).

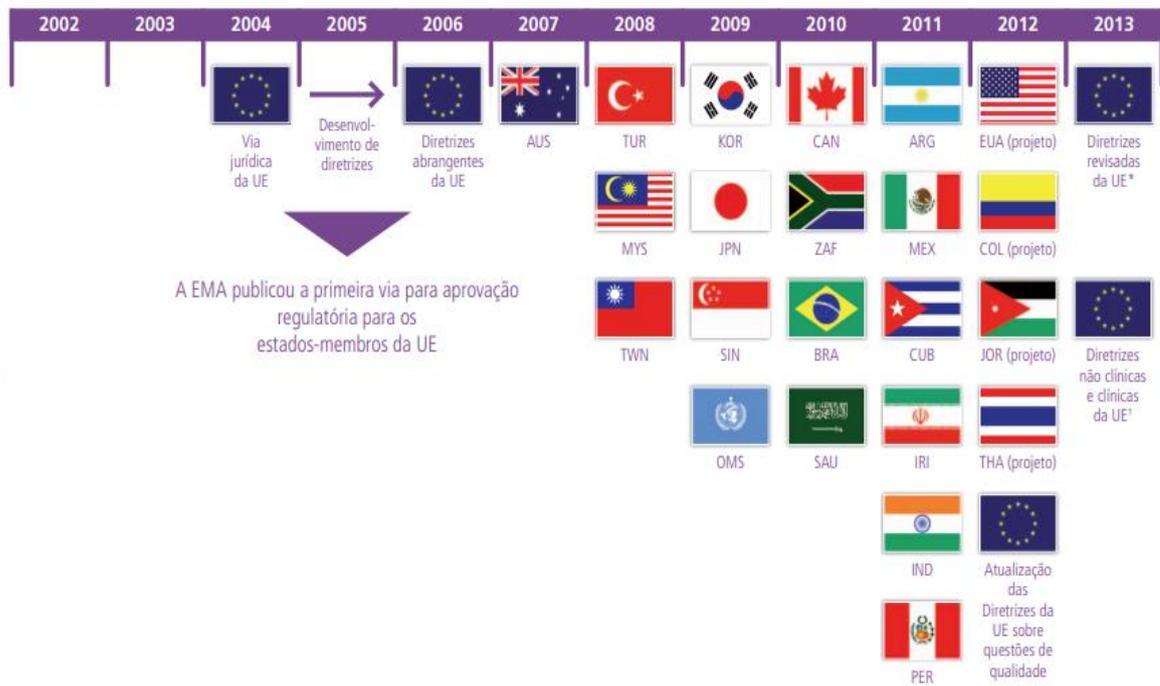
A existência de várias entidades reguladoras a nível global, cada qual com as suas próprias normas e diretrizes, dificulta a harmonização dos padrões para a aprovação dos medicamentos biossimilares e, esta *guideline* da OMS, foi desenvolvida com o objetivo de estabelecer uma rede regulamentar dos requisitos de aprovação destes medicamentos, mundialmente harmonizada (Interfarma, 2012; Kang e Knezevic, 2018).

Estes, são considerados os princípios regulamentares básicos para a aprovação de biossimilares:

- As normas regulatórias vigentes para os genéricos, não se aplicam aos medicamentos biossimilares;
- A análise de medicamentos biossimilares, deve ter por base extensa documentação sobre produção, qualidade, eficácia e segurança clínica;
- Estudos comparativos em relação ao MBR são sempre necessários, incluindo estudos não-clínicos e clínicos;
- Os estudos comparativos devem ser planeados, de forma a ser possível detetar diferenças e, seguir metodologias de não-inferioridade ou equivalência, em relação ao MBR;
- A imunogenicidade deve ser sempre investigada;
- Devem ser submetidos programas de farmacovigilância e gestão de risco, com pedido de registo e implementados após aprovação (Interfarma, 2012).

No entanto, apesar dos esforços da OMS, ainda existem muitos países a criar as suas próprias diretrizes (Figura 3), que não cumprem os requisitos necessários para assegurar a segurança dos doentes (Amgen, [s.d.]). A Austrália, por exemplo, adotou as recomendações da EU, enquanto que o Brasil e Cuba optaram por escolher as orientações da OMS e do Canadá, como base para o desenvolvimento da sua regulamentação (Krishnan *et al.*, 2015).

Ainda em 2009, a EMA começou a fornecer à indústria, protocolos de assistência individuais e consultas científicas, para evitar o abrandamento do desenvolvimento de medicamentos biossimilares de mAb, publicando a primeira *guideline* específica desta classe de medicamentos em 2012. Todavia, apesar da aprovação da *guideline*, hoje em dia, a avaliação de biossimilares de mAb ainda é muitas vezes realizada caso-a-caso (Moorkens *et al.*, 2016).



**Figura 3** - Desenvolvimento mundial da regulamentação para aprovação de medicamentos biossimilares

**Fonte:** Amgen, [s.d.]

Ao contrário da Europa, só em 2010 é que a Food and Drug Administration (FDA), implementou uma legislação conhecida por “The Biologics Price Competition and Innovation Act” (BPCI), que estabelece a via de aprovação para os biossimilares nos Estados Unidos da América (EUA). Esta legislação, veio alterar a Lei do Serviço de Saúde Pública (PHS Act) e outros estatutos, como forma de tornar o licenciamento destes medicamentos mais abreviado (Fernandes e Gonçalves, 2015; Kumar e Sigala, 2015).

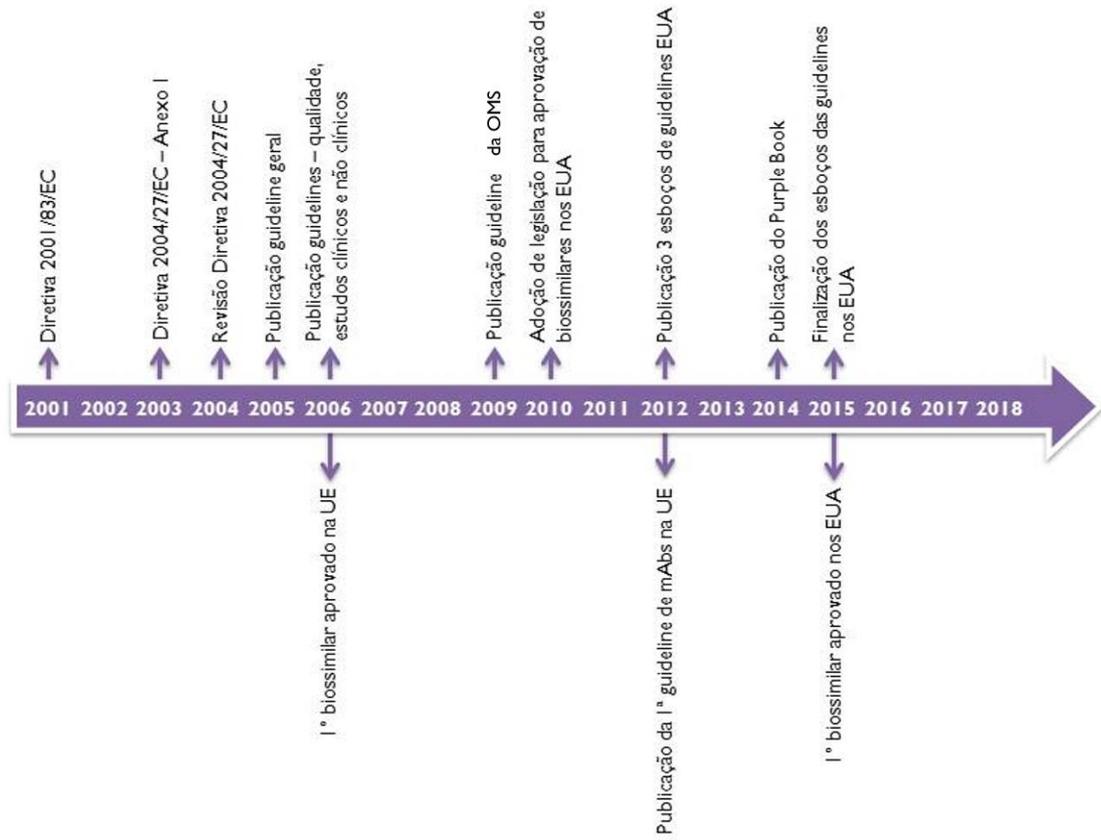
Em 2012, foram publicados os primeiros esboços de *guidelines* com as recomendações científicas para o desenvolvimento de biossimilares, estando finalizados em 2015 (Tabela 5). Em 2014, a FDA publicou o *Purple Book*, onde se encontram todos os MBR e medicamentos biossimilares autorizados nos EUA, que demonstraram biossimilaridade e permutabilidade e ainda, onde é possível encontrar informação sobre a data de aprovação do MBR, a data da primeira submissão e o prazo de validade da sua exclusividade (Fernandes e Gonçalves, 2005; Grabowski *et al.*, 2014; Rémuzat *et al.*, 2017a).

**Tabela 5** - Guidelines para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos biossimilares nos EUA

<b>Guideline</b>	<b>Data</b>
<i>Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product; Draft Guidance</i>	Maio 2014
<i>Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under; Draft Guidance</i>	Agosto 2014
<i>Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product; Guidance for Industry</i>	Abril 2015
<i>Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; Guidance for Industry</i>	Abril 2015
<i>Labeling for Biosimilar Products Guidance for Industry</i>	Março 2016
<i>Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product; Draft Guidance for Industry</i>	Janeiro 2017
<i>Questions and Answers on Biosimilar Development and the BPCI Act; Guidance for Industry</i>	Dezembro 2018
<i>New and Revised Draft Q&amp;As on Biosimilar Development and the BPCI Act (Revision 2), Draft Guidance for Industry</i>	dezembro 2018

**Fonte:** FDA

A EMA, foi a primeira autoridade reguladora a aprovar um medicamento biossimilar no mercado (“Omnitrope” - somatropina) em 2006, enquanto que a FDA só aprovou o seu primeiro medicamento biossimilar nove anos mais tarde, em 2015 (“Zarxio” - filgrastim) (Figura 4) (Amgen, [s.d.]).



**Figura 4 - Cronograma da regulamentação de medicamentos biossimilares**

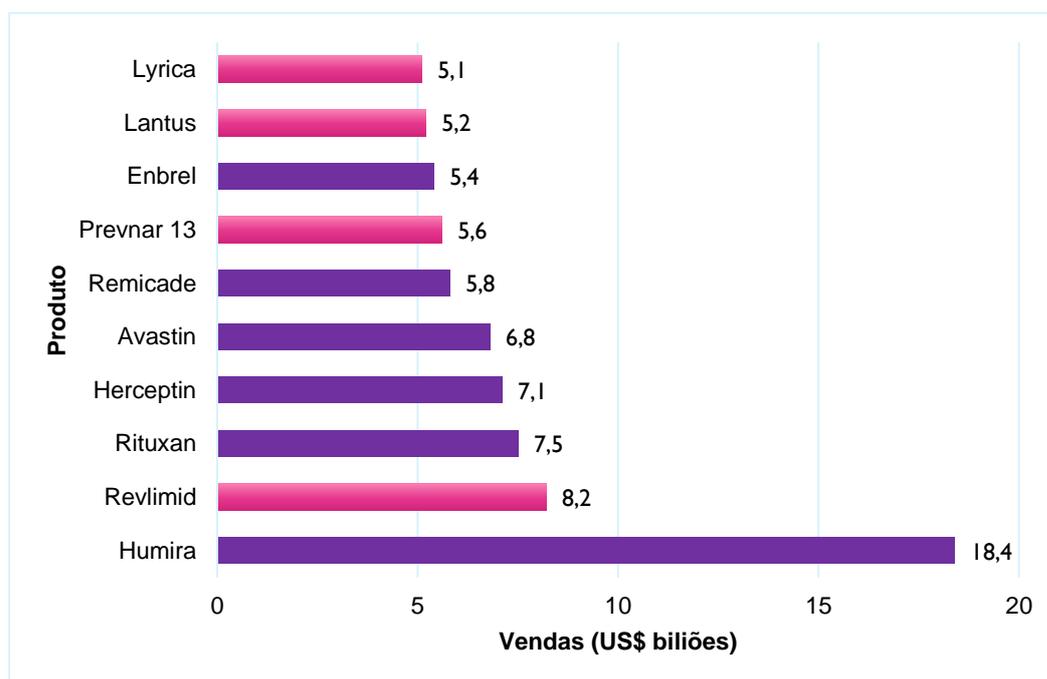
**Fonte:** Elaboração pela própria autora

## 2. Análise de mercado

### 2.1 Mercado europeu de medicamentos biológicos

Os medicamentos biológicos inovadores, exigem um elevado investimento de tempo e financeiro no seu desenvolvimento, devido à sua complexa produção, controlo de qualidade e estudos para aprovação. Os medicamentos biológicos, estão entre a classe de medicamentos mais vendidos a nível mundial, sendo muitos deles considerados *blockbusters* - medicamentos que vendem mais de US\$ 1 bilhão/ ano. A nível global, a IMS Health prevê que os medicamentos biológicos, atinjam os 250 bilhões de dólares em 2020, sendo que nessa altura os medicamentos biológicos, serão responsáveis por cerca de 28% do valor do mercado global de produtos farmacêuticos (NHS England, 2015).

Na lista dos 10 medicamentos com mais vendas, representada no Gráfico 2, verificamos que 8 dos lugares são ocupados por medicamentos biológicos, sendo que, a classe que maior receita apresenta, é a classe dos mAb.



**Gráfico 2** - Top 10 de medicamentos mais vendidos globalmente em 2017

**Nota:** Anticorpos monoclonais destacados a roxo

**Fonte:** Adaptado de Urquhart, 2018

As doenças autoimunes, assim como as doenças oncológicas, são altamente prevalentes e são características das principais causas de incapacidade em países desenvolvidos. Estão associadas a uma pior qualidade de vida, saúde mental e física empobrecida e, ao aumento do consumo de recursos de saúde, representando um fardo económico individual e social significativo. No início dos anos 2000, as hospitalizações foram o principal condutor para o aumento dos custos diretos, enquanto que nos anos mais recentes, o uso de terapias biológicas foi a principal causa de despesa. Estes fatores, juntamente com a queda de patentes dos medicamentos biológicos, criaram oportunidades para o início do mercado de biossimilares (Araújo *et al.*, 2016). Na Tabela 6, podemos observar as terapias biológicas disponíveis nos diferentes países da Europa.

**Tabela 6** - Medicamentos biológicos disponíveis nos diferentes países da Europa

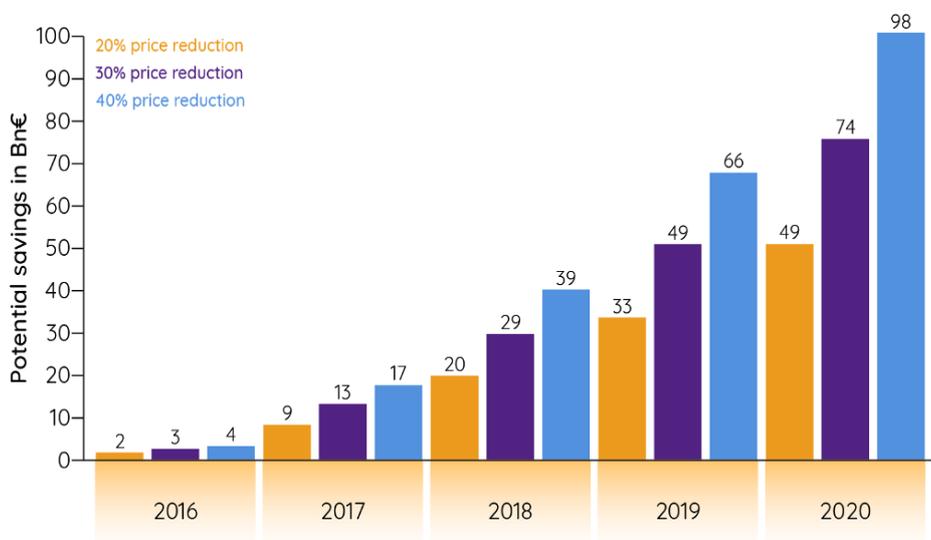
	Filgrastim		Epoetina		Somatropina		Insulina		Folitropina		Infliximab		Etanercept	
	A	H	A	H	A	H	A	H	A	H	A	H	A	H
<i>Países UE</i>														
<i>Alemanha</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Áustria</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Bélgica</i>	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x
<i>Bulgária</i>	-	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x
<i>Croácia</i>	-	x	-	x	-	x	x	x	-	x	-	x	-	x
<i>Eslovénia</i>	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Espanha</i>	-	x	-	x	-	x	x	-	x	-	-	x	-	x
<i>Estónia</i>	-	x	x	x	x	-	x	x	x	x	-	x	-	x
<i>Finlândia</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>França</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x
<i>Holanda</i>	x	x	x	x	-	x	x	x	-	x	-	x	-	x
<i>Irlanda</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x
<i>Itália</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x
<i>Letónia</i>	x	x	x	x	x	-	x	x	x	-	x	-	x	-
<i>Malta</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x
<i>Polónia</i>	x	x	-	x	-	x	x	-	x	-	-	x	-	x
<i>Portugal</i>	-	x	-	x	-	x	x	-	x	-	-	x	-	x
<i>Reino Unido</i>	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	x	-	x
<i>Rep. Checa</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<i>Suécia</i>	x	x	x	x	x	-	x	-	x	-	-	x	x	-

A = Ambulatório, H = Hospitalar (dados de abril de 2017)

Fonte: Adaptado de Moorkens *et al.*, 2017

### 2.1.1 Introdução dos medicamentos biossimilares

Em 2006, foi introduzido no mercado europeu, o primeiro medicamento biossimilar - Omnitrope® (somatropina). A introdução destes medicamentos, desencadeou a concorrência com os medicamentos biológicos originais, levando à queda dos seus preços, uma vez que, os biossimilares podem se encontrar no mercado, com uma redução de preço variável entre os 10% e 30%, face ao MBR. Isto, permite que haja uma poupança de cerca de 10 bilhões de euros entre 2016 e 2020, nos sistemas de saúde europeus. De acordo com análises realizadas pela IMS Health (2016), no total, poderiam ser economizados €98 bilhões até 2020, se oito dos medicamentos biossimilares mais vendidos na UE5 (Alemanha, Espanha, França, Itália e Reino Unido), oferecessem uma redução de preço até 40%, em comparação com o MBR (Figura 5) (Rémuzat et al., 2017a).



**Figura 5** - Potenciais poupanças até 2020 na UE5 se 8 dos principais biossimilares oferecessem uma redução de preços até 40%

**Fonte:** Lishman, 2019

Um relatório do GaBI Journal, referiu ainda que, a quota do mercado biológico da UE sujeita à concorrência de biossimilares, aumentou de 9% em 2013 para 29% em 2018, passando o mercado de biológicos a valer 49,9 bilhões de euros em 2018, em comparação com os 31,7 bilhões de euros em 2013 (GaBI Journal, 2019). Todo o dinheiro que se consegue poupar através do controlo dos custos e disponibilidade de medicamentos, possibilita o aumento do acesso de doentes, a novos tratamentos farmacológicos (APOGEN, 2016).

No entanto, essas poupanças demoram a ser atingidas, sem sistemas de gestão bem definidos para a introdução e uso eficiente de biossimilares. Além disso, a sua introdução lenta na prática clínica, pode estar relacionada com o facto de se tratar de patologias graves, onde os riscos são maiores, o que restringe ainda mais o acesso. Estes factos, refletem a importância de os governos desenvolverem políticas, que estimulem a adoção destes medicamentos (APOGEN, 2016; Dylst *et al.*, 2014; Pires e Gonçalves, 2016).

Dentro da Europa, verificam-se algumas diferenças na adoção e penetração de biossimilares, que se devem não só às diferenças dos vários sistemas de saúde locais, como também às diferenças epidemiológicas, culturais e nas próprias áreas terapêuticas, o que impede que se consiga alcançar o potencial máximo do mercado destes medicamentos (Blackstone e Fuhr, 2013; Racamier, 2017). Na Figura 6, é apresentada a diferença da taxa de penetração de medicamentos biossimilares, nos vários países da Europa e áreas terapêuticas.

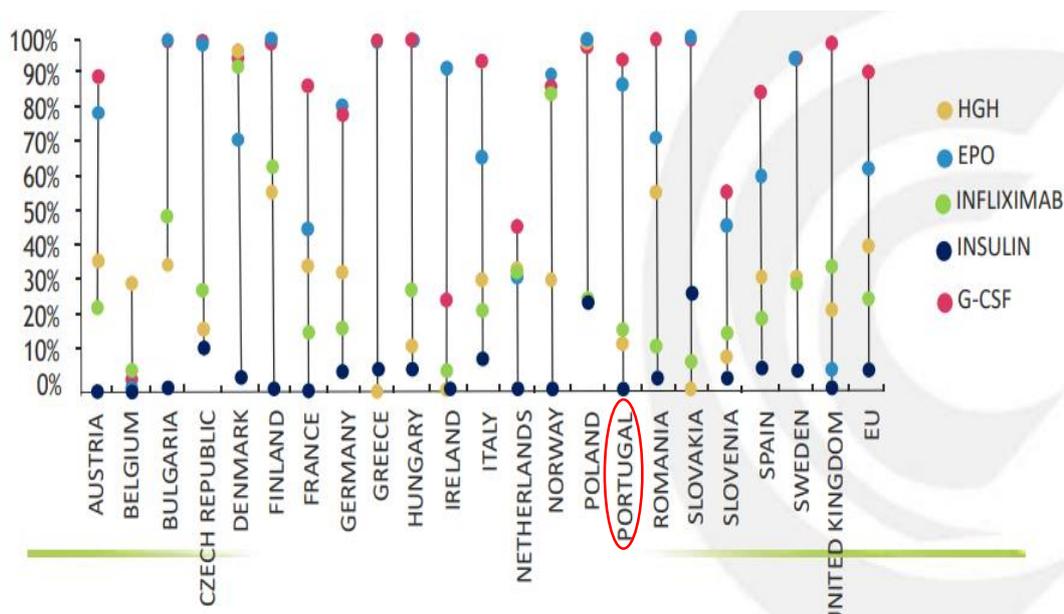


Figura 6 - Penetração de biossimilares nos diferentes países europeus

Fonte: Quintiles IMS MIDAS, 2016

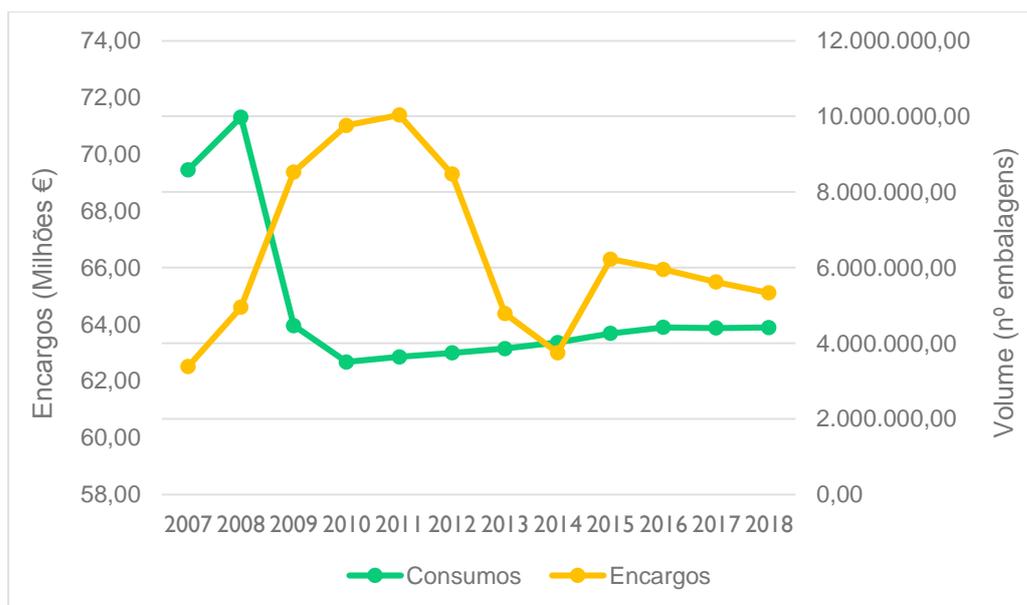
O desenvolvimento de um mercado competitivo para os medicamentos biológicos sem patentes e biossimilares, é uma condição necessária, para que as partes interessadas colham os benefícios que tal concorrência pode criar (Van Bodegraven *et al.*, 2018).

Os biossimilares de trastuzumab, adalimumab e pegfilgrastim tornaram-se recentemente adoções do arsenal terapêutico, pelo que se espera que atinjam um enorme potencial, na captação de quotas de mercado notáveis (Aideed, 2018).

## 2.2 Mercado nacional – Encargos para o SNS e consumos

A entrada de medicamentos biossimilares, também teve o seu impacto em Portugal. Na última década, verificou-se um crescimento da utilização de substâncias que têm biossimilares em meio hospitalar, representando em 2018, 14,1% dos encargos com medicamentos hospitalares. Para compreendermos o panorama atual do mercado nacional, foi realizada uma análise de mercado referente ao período de 2007 a 2018, onde se pretendeu caracterizar a evolução da despesa e consumos dos medicamentos biossimilares. É importante referir que, para efeitos de análise, foram apenas consideradas as substâncias ativas de medicamentos biossimilares em meio hospitalar, pelo que, as substâncias referentes a medicamentos em meio ambulatorio não constam neste trabalho.

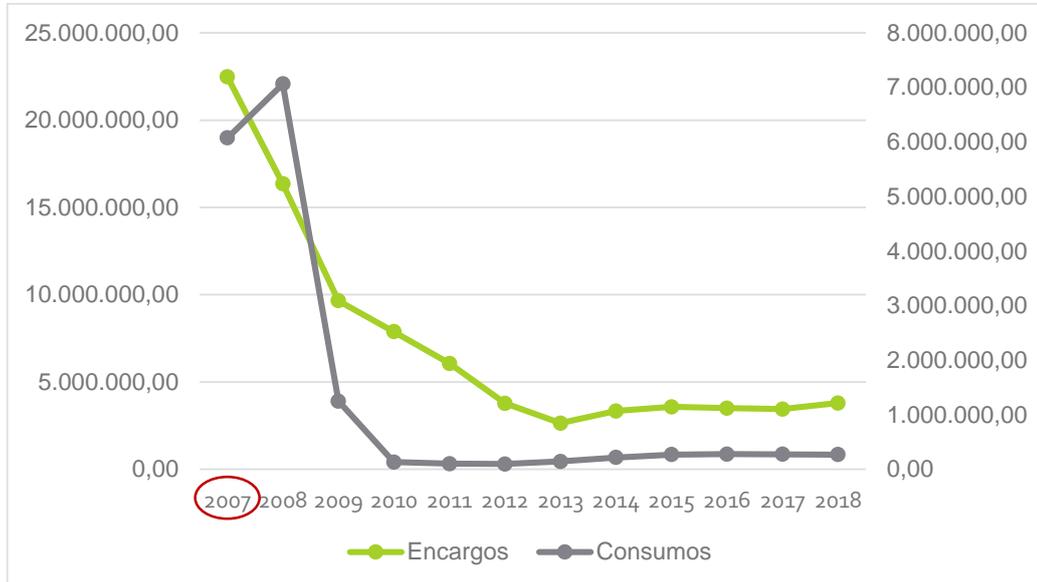
Com base nos dados fornecidos pelo Infarmed, I.P., foi possível construir um gráfico (Gráfico 3), onde se observa a evolução dos encargos e consumos dos medicamentos biológicos, entre 2007 e 2018. Como se pode ver, entre 2007 e 2011, verificou-se um aumento dos encargos de medicamentos biológicos e, conseqüentemente uma diminuição da sua taxa de utilização. Isto significa que, quanto mais caros são os medicamentos, menos pessoas conseguem ter possibilidade de os adquirir e, deste modo, a taxa de utilização diminui. Nos anos seguintes, com a introdução de terapêuticas mais económicas (biossimilares), a taxa de utilização foi aumentando lentamente e de forma gradual.



**Gráfico 3** - Evolução anual dos encargos e consumos de medicamentos biológicos

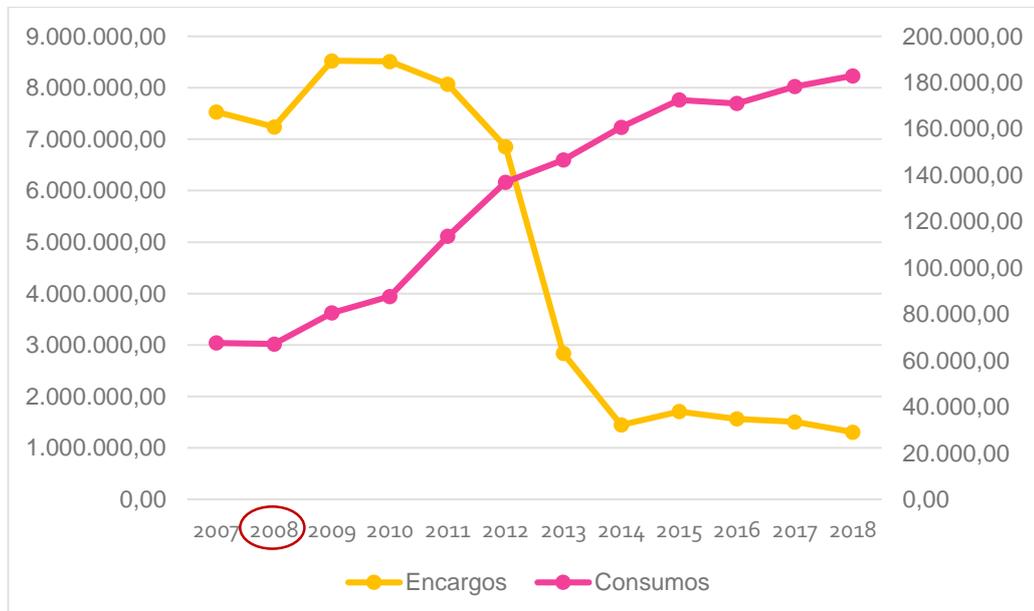
**Fonte:** Dados Infarmed

Nos gráficos que se seguem, é apresentada a evolução dos encargos e consumos com MBR e medicamentos biossimilares, por denominação comum internacional (DCI). O ano em que se iniciou a comercialização do respetivo biossimilar, está destacado com um círculo vermelho.



**Gráfico 4 - Epoetina**

Fonte: Dados Infarmed



**Gráfico 5 - Filgrastim**

Fonte: Dados Infarmed

Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado

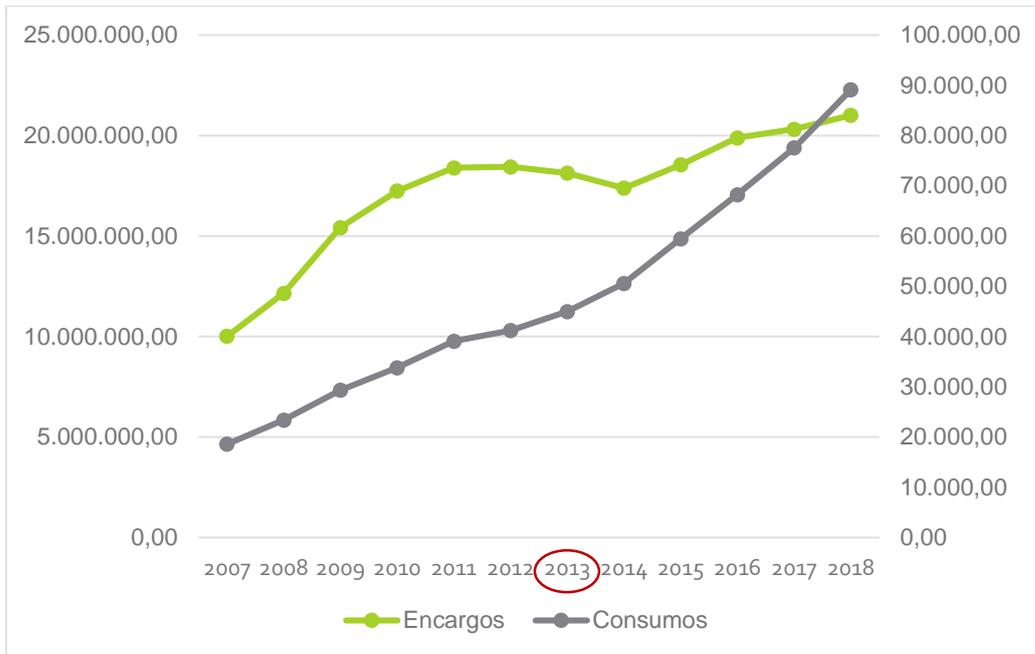


Gráfico 6 - Infiximab

Fonte: Dados Infarmed

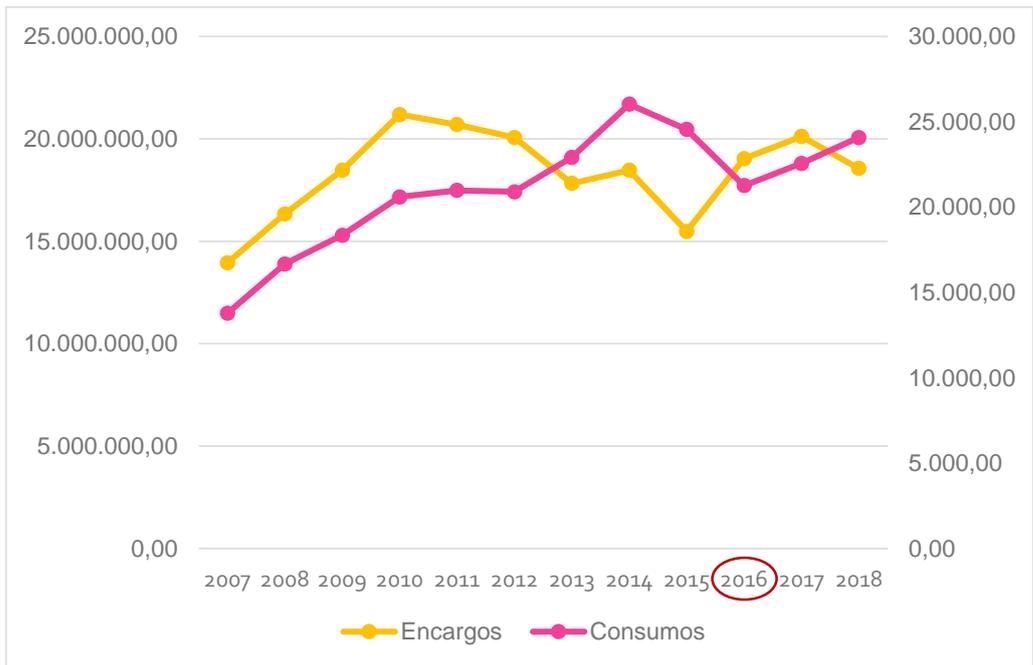
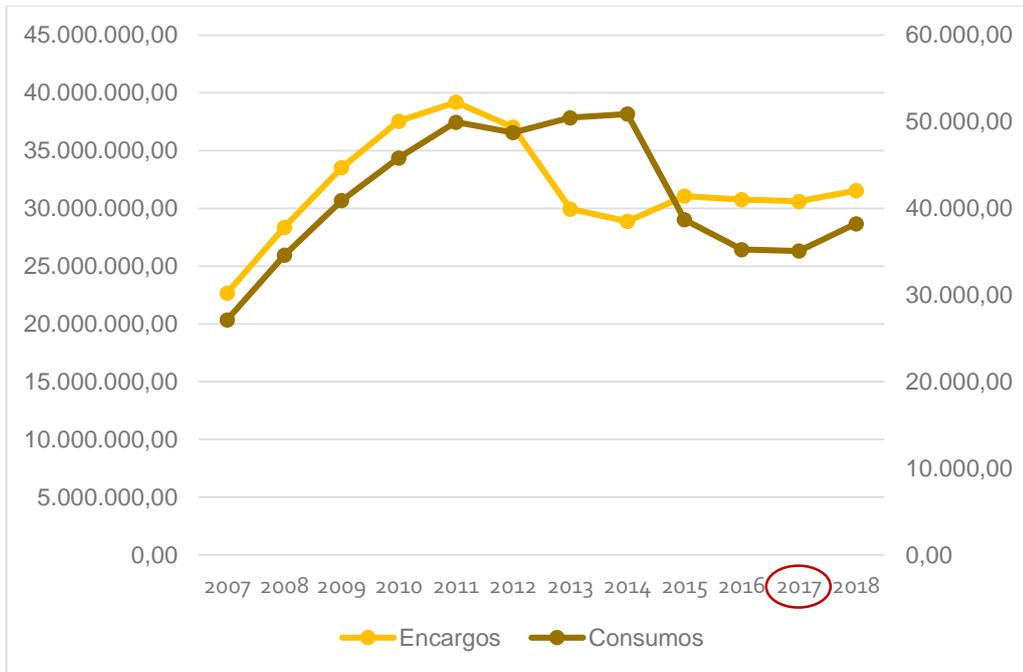


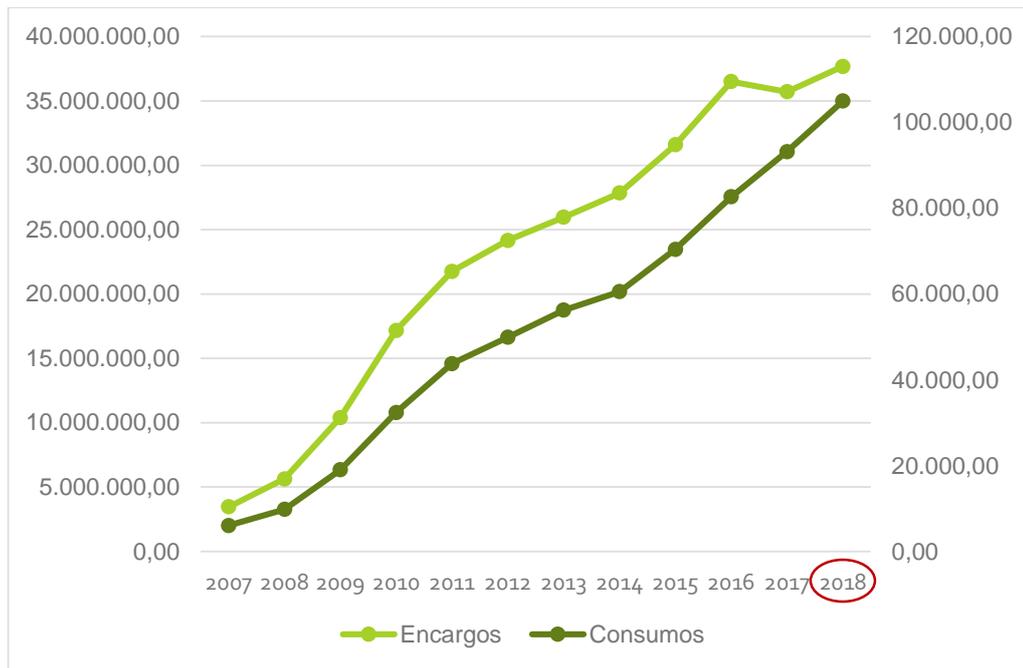
Gráfico 7 - Rituximab

Fonte: Dados Infarmed



**Gráfico 8 - Trastuzumab**

Fonte: Dados Infarmed



**Gráfico 9 - Adalimumab**

Fonte: Dados Infarmed

Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado

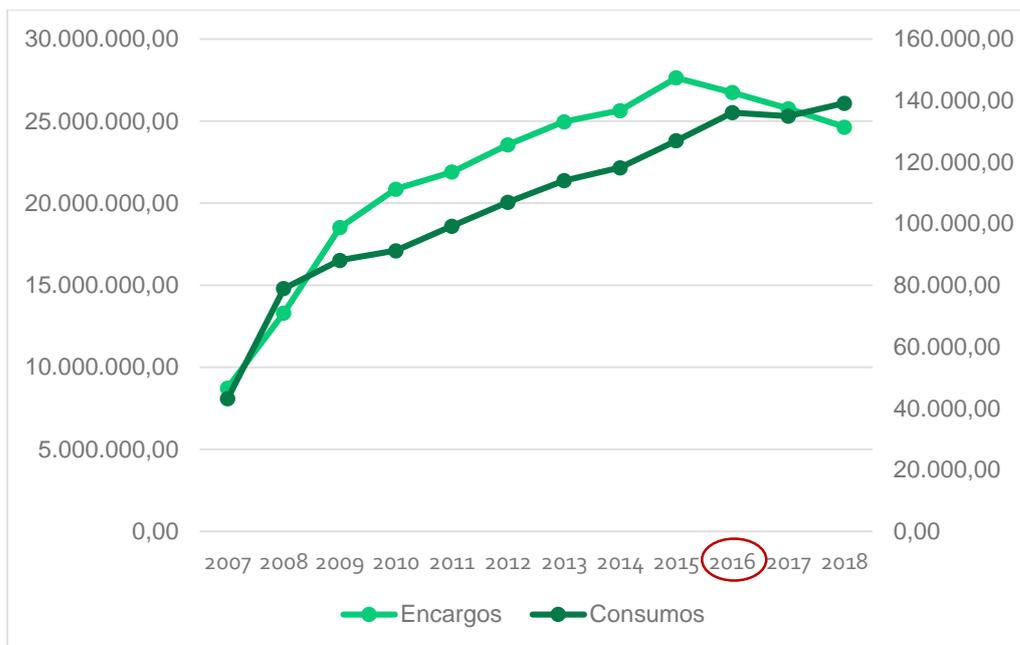


Gráfico 10 - Etanercept

Fonte: Dados Infarmed

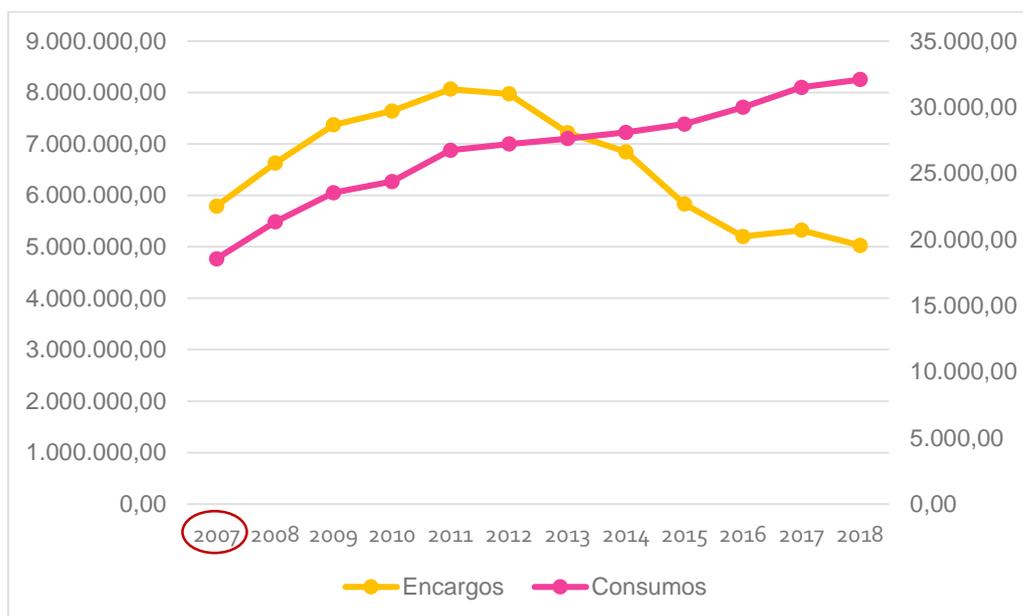


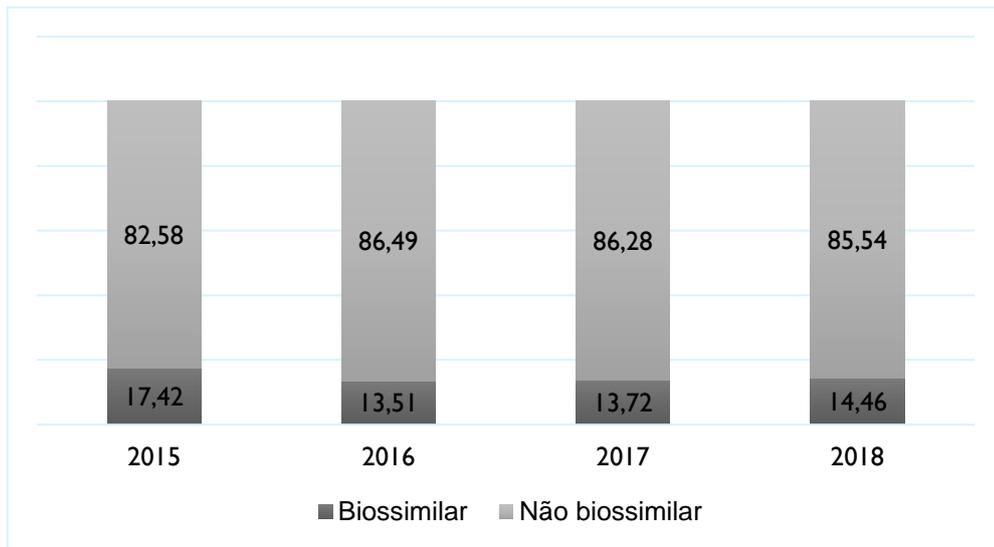
Gráfico 11 - Somatropina

Fonte: Dados Infarmed

Em todas as DCI é possível observar, que num determinado período de tempo, houve um decréscimo nos encargos, embora uns mais acentuados e significativos do que outros. Esse decréscimo pode estar relacionado com a entrada do medicamento biossimilar no mercado,

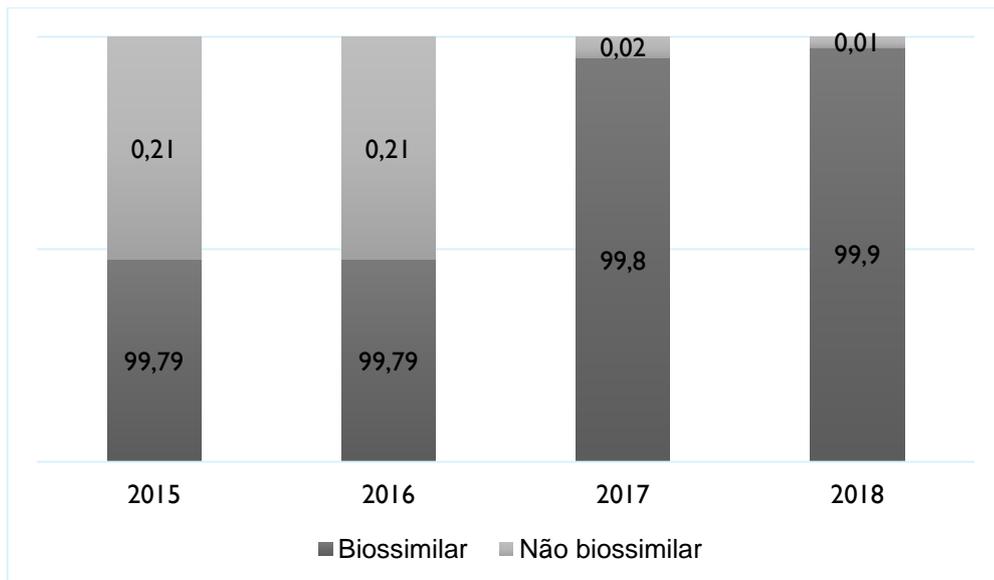
exemplo do filgrastim, ou devido à existência de outras terapêuticas que competem com o mercado de biológicos, caso das epoetinas.

Relativamente às quotas de mercado, os gráficos seguintes apresentam a evolução da taxa de utilização de medicamentos biossimilares, desde 2015 a 2018. As diferenças verificadas nas quotas, podem ser resultado de vários fatores como, o tipo de patologia em questão, a duração e os custos do tratamento e o local de dispensa.



**Gráfico 12 - Quota de mercado Epoetina**

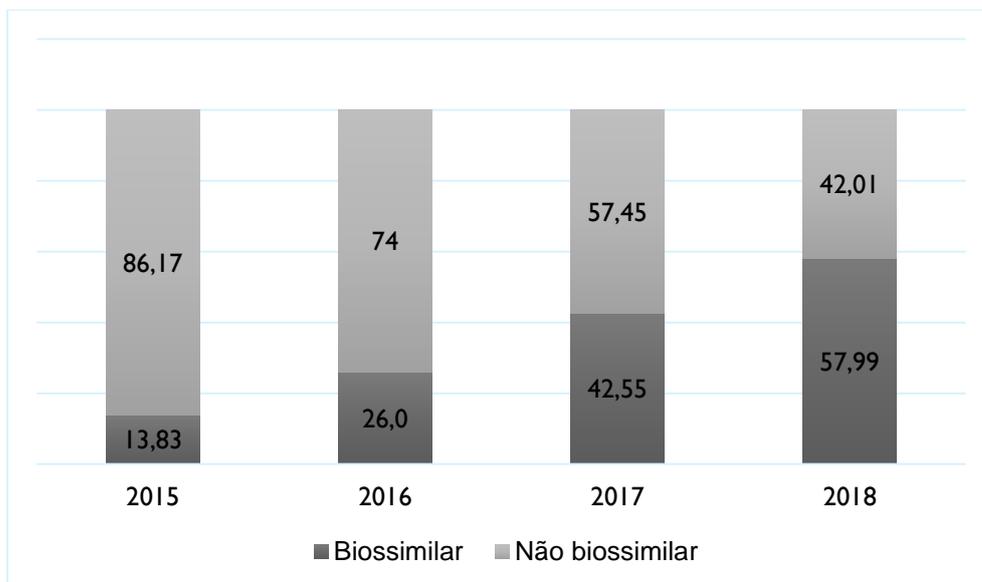
Fonte: Dados Infarmed



**Gráfico 13 - Quota de mercado Filgrastim**

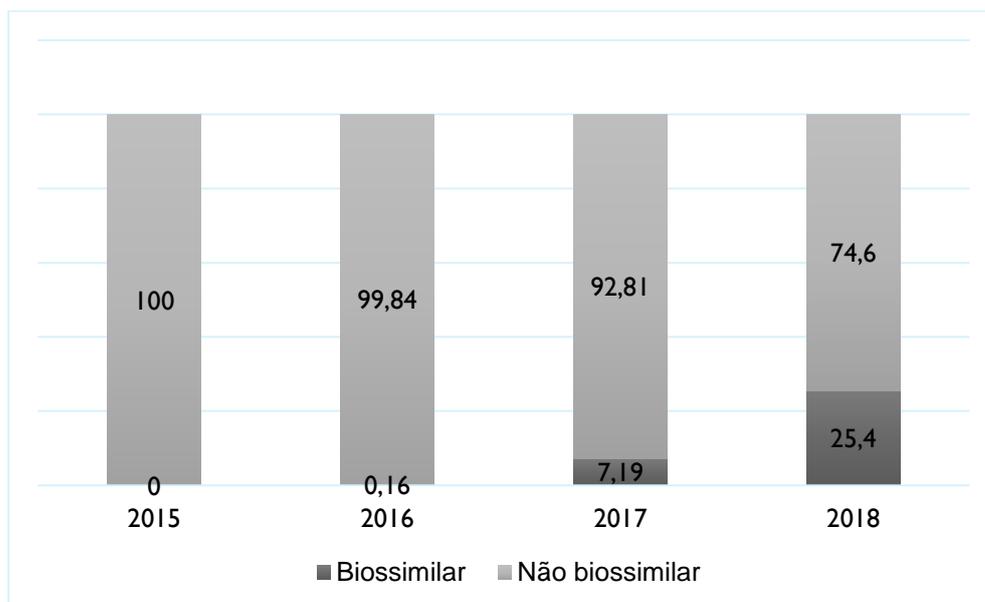
Fonte: Dados Infarmed

Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado



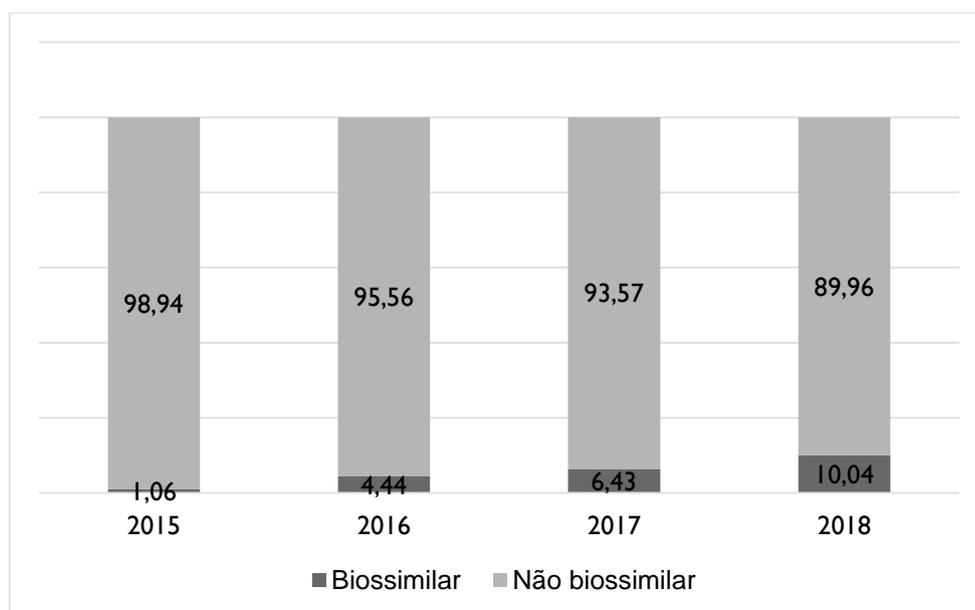
**Gráfico 14 - Quota de mercado Infiximab**

**Fonte:** Dados Infarmed



**Gráfico 15 - Quota de mercado Etanercept**

**Fonte:** Dados Infarmed



**Gráfico 16** - Quota de mercado Somatropina

Fonte: Dados Infarmed

Em todos os casos, é possível verificar que a introdução dos medicamentos biossimilares no mercado nacional, aumentou a taxa de consumos. Para além do aumento dos consumos, a introdução destes medicamentos também permitiu que existisse uma redução do custo médio de aquisição. A Tabela 7 apresenta uma estimativa das poupanças que os hospitais do SNS tiveram, ao adquirir biossimilares em lugar dos respetivos MBR, desde a sua introdução até ao período atual, neste caso, 2018.

**Tabela 7** - Poupanças verificadas com a introdução dos biossimilares

Substância ativa	Início comercialização	Poupança/unidade	Poupança desde a entrada do biossimilar
<b>Adalimumab</b>	2018	132,29 €	2.552.306,9 €
<b>Etanercept</b>	2016	23,46 €	5.651.653,09 €
<b>Filgrastim</b>	2008	77,87 €	18.421.051,01 €
<b>Infliximab</b>	2014	199,04 €	14.915.525,13 €
<b>Rituximab</b>	2017	67,31 €	2.985.144,118 €
<b>Somatropina</b>	2007	155,81 €	4.999.802,671 €

Fonte: Dados Infarmed

### **3. Políticas sobre medicamentos biossimilares e sua utilização na Europa**

Após mais de uma década de existência e, apesar das suas vantagens, o mercado europeu dos biossimilares está longe de estar consolidado, devido ao desconhecimento de um conjunto de dinâmicas, que regem o mercado e que têm impedido a concretização de todo o potencial conferido por estas terapêuticas. Nos dias de hoje, ainda se verificam variações elevadas de quotas de mercado entre países da UE e, por vezes, entre as classes de medicamentos dentro do mesmo país (Pires e Gonçalves, 2016).

As decisões sobre qualquer terapia biológica, incluindo biossimilares, devem ser tomadas com base na totalidade de evidência de dados estruturais, funcionais, não-clínicos e clínicos, assim como qualquer estudo subsequente. No entanto, os medicamentos biossimilares são adotados seguindo o estabelecimento de políticas locais, que diferem de país para país (O'Callaghan *et al.*, 2018).

Neste capítulo, serão exploradas algumas políticas a respeito dos medicamentos biossimilares e do seu uso, nos diferentes países da UE.

#### **3.1 Produção**

O sucesso do desenvolvimento de um medicamento biossimilar, depende da capacidade de caracterização e da demonstração da similaridade, face ao seu MBR. Essa caracterização inclui, a determinação das suas propriedades físico-químicas e imunoquímicas, da sua atividade biológica, pureza, impurezas e quantidade de mAb, de acordo com as *guidelines* Q6B da International Conference on Harmonisation (ICH). Para tal, é necessário compreender bem todo o processo, assim como a execução dos métodos analíticos do estado-da-arte. Além disso, os testes de caracterização, controlos e as especificações obtidas durante o desenvolvimento, devem ser específicos para cada biossimilar (Vogler *et al.*, 2017).

Quaisquer diferenças encontradas entre o biossimilar e o seu biológico de referência, terão de ser explicadas e justificadas, no que diz respeito ao impacto no desempenho clínico do biossimilar, sendo que, as diferenças estruturais entre ambos os medicamentos, são as únicas aceitáveis dentro do padrão de heterogeneidade (AL-Sabbagh *et al.*, 2016; Weise *et al.*, 2012).

Todavia, os conteúdos do processo de formulação de um medicamento de referência, não estão acessíveis aos fabricantes de biossimilares, uma vez que, são propriedade do fabricante do medicamento inovador. Deste modo, a utilização de abordagens Quality-by-Design no desenvolvimento do processo, em conjunto com a qualidade de gestão de risco e sistemas de qualidade efetivos, é crucial para que possa resultar uma produção consistente de um medicamento de alta-qualidade (Kumar e Sigala, 2016; Vogler *et al.*, 2017).

Devido à inacessibilidade dos dados de fabrico do medicamento de referência, foi necessário adaptar os requisitos do exercício de comparabilidade dos medicamentos biossimilares, porque os que existiam para o medicamento biológico e para o medicamento genérico, não podiam ser extrapolados para esta nova formulação.

**Tabela 8** - Comparação dos requisitos entre medicamentos biológicos inovadores e genéricos, no licenciamento de medicamentos biossimilares

<b>Medicamento biológico de referência</b>	<b>Medicamento biossimilar</b>	<b>Medicamento genérico</b>
	Qualidade	
Qualidade	Pureza	
Pureza	Potência	
Potência	Imunogenicidade	Qualidade
Imunogenicidade	Estabilidade	Pureza
Estabilidade	Biossimilaridade	Estabilidade
Comparabilidade	Comparabilidade	
Ensaio pré-clínicos	Interpermutabilidade	
Ensaio clínicos	Ensaio pré-clínicos	
	Ensaio clínicos abreviados	

**Fonte:** Adaptado de Krishnan *et al.*, 2015

### 3.2 Extrapolação de indicação

Será que os dados obtidos de doentes com uma indicação clínica, são suficientes para permitir o uso de biossimilares em doentes com outras indicações clínicas, para as quais ainda não há evidência clínica disponível? Esta, é uma das questões que mais controvérsia tem gerado entre os profissionais de saúde, em relação aos medicamentos biossimilares (Blandizzi *et al.*, 2017).

De acordo com a EMA, “quando a comparabilidade de um biossimilar é demonstrada numa indicação, a extrapolação dos dados clínicos para outras indicações, poderá ser aceitável, embora deva ser cientificamente justificada” (APOGEN, 2016).

A extrapolação de indicação de um medicamento biossimilar, consiste num processo regulamentar e científico, inerente do exercício de comparabilidade, que tem por base a extensão dos dados de evidência clínica, eficácia e segurança do MBR, para o medicamento biossimilar numa dada indicação terapêutica, sem que este último seja sujeito a qualquer ensaio clínico (O’Callaghan *et al.*, 2018). Isto significa que, se a biossimilaridade for confirmada usando os critérios da EMA/FDA, é permissivamente razoável que se possa estender a aprovação do medicamento biossimilar para as mesmas indicações do MBR, uma vez justificada cientificamente (Dörner *et al.*, 2013; Mellstedt *et al.*, 2008). Este processo, evita a necessidade de duplicar ensaios clínicos em todas as indicações, para as quais o fabricante de um biossimilar procura licenciamento (Cazap *et al.*, 2018; Declerck *et al.*, 2017).

A extensão dos dados requeridos e a decisão regulamentar na aceitação da extrapolação, poderá envolver as seguintes considerações:

- Totalidade da evidência de biossimilaridade derivada do exercício de comparabilidade;
- Potenciais incertezas analíticas permanentes ou ensaios funcionais;
- Perfil de segurança clínica tem de ser estabelecido para o medicamento biossimilar;
- Imunogenicidade aumentada do medicamento biossimilar tem de ser excluída razoavelmente;
- Extrapolação da imunogenicidade só é possível a partir de populações de doentes de alto e baixo risco;
- Testes ou estudos adicionais podem ser necessários para suportar a extrapolação, a qual deve se possível, incluir preferencialmente parâmetros farmacodinâmicos relevantes e/ou ensaios funcionais específicos, refletindo as ações farmacológicas da molécula (Apifarma, 2013).

No caso de o MBR ter mais do que uma indicação, é importante decidir, se é necessário um ensaio clínico confirmatório de eficácia e segurança do biossimilar para cada indicação separada, ou se se considera que o exercício de comparabilidade pode ser suficiente, para demonstrar a eficácia e segurança de um biossimilar para uma indicação e extrapolar esses dados para as outras indicações. O primeiro caso, como já mencionado acima, torna-se na

decisão mais apropriada, visto que, oferece uma base de evidência clínica direta. Contudo, a questão da extrapolação, depende de muitos outros fatores e de diferenças substanciais no perfil do medicamento nas várias indicações, pelo que, a EMA não assume a extrapolação de forma automática, sendo cada caso analisado individualmente (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018).

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) do medicamento biossimilar, deve incluir as indicações para as quais foi demonstrada segurança e eficácia em ensaios clínicos e, as indicações para as quais não foram realizados estudos clínicos (Genazzani *et al.*, 2012).

A extrapolação de dados pode ser considerada quando:

- Os dados clínicos são gerados numa indicação terapêutica mais sensível e, tendo-se em conta toda a informação ganha através do exercício de comparabilidade. A indicação mais sensível, deve ser aquela que seja capaz de produzir diferenças clinicamente relevantes, em termos de eficácia e tolerabilidade, incluindo a imunogenicidade;
- É introduzida uma nova formulação subcutânea de um produto aplicado intravenosamente e, neste caso, apenas é necessário um estudo clínico. Exemplo: aprovação da formulação subcutânea de um mAb anti-Her2, baseado em dados clínicos na definição neoadjuvante e que foram extrapolados para a forma metastática;
- O mecanismo de ação da substância ativa e os recetores-alvo envolvidos na indicação testada e extrapolada, são os mesmos (Blandizzi *et al.*, 2017).

No contexto dos biossimilares, para cada justificação de extrapolação de indicação, é necessário considerar fatores como a experiência clínica com o MBR, os mecanismos de ação/locais ativos da substância ativa em cada indicação, os recetores-alvo envolvidos e as diferenças no perfil de segurança entre as indicações terapêuticas (Kumar e Sigala, 2016; Apifarma, 2013). No caso de hormonas de crescimento que têm biossimilares, para além de se ter em conta a história clínica do MBR, também é necessário considerar a janela terapêutica do medicamento, a escassez de registos de anticorpos neutralizantes, a capacidade de caracterização da atividade estrutural e biológica das hormonas de crescimento por métodos físico-químicos e biológicos e, a variedade de ensaios disponíveis, para caracterizar as substâncias ativas relacionadas com o medicamento (Mellstedt *et al.*, 2008).

No entanto, existem estudos que revelam que os medicamentos não devem ser automaticamente aprovados para as mesmas indicações terapêuticas dos medicamentos biológicos, devido à complexidade das patologias para as quais os medicamentos biológicos têm indicação, bem como as características dos doentes, regime de tratamento e medicação concomitante (Apifarma, 2013).

As especificações para a extrapolação de indicação, diferem entre as autoridades regulamentares e, as interpretações e decisões tomadas pelos agentes reguladores, são feitas caso-a-caso, pelo que, existem diferenças relativamente à extrapolação de uma indicação para um mesmo medicamento biossimilar em vários países. Esta condição de existirem medicamentos biossimilares com diferentes indicações autorizadas para o MBR, gera incerteza e dúvida entre profissionais de saúde, dificultando a sua aceitação (Cazap *et al.*, 2018). Torna-se por isso fundamental, uniformizar este conceito nos vários países, de forma a combater a resistência provocada pela incerteza.

### **3.3 Imunogenicidade**

Cada medicamento tem um processo de produção, composição e perfil único de segurança, que dependem do seu mecanismo de ação e que pode ser potencialmente reconhecido como estranho pelo sistema imunológico, produzindo uma resposta imunogénica, com potencial para induzir respostas aos anticorpos - imunogenicidade - e isto, aplica-se tanto a medicamentos químicos como biológicos (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018).

A avaliação da imunogenicidade de uma proteína biológica, incluindo biossimilares, requer sempre uma investigação pré-aprovação, através da utilização de métodos validados. A resposta imunogénica aos biológicos, geralmente, envolve a geração de anti-drug antibodies (ADA) (Kurki *et al.*, 2017). Estes podem ser neutralizantes ou não neutralizantes, dependendo da sua capacidade de bloquear a ligação do biológico ao seu recetor (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018).

As diferenças no perfil de imunogenicidade, podem comprometer o comportamento *in vivo* do medicamento, resultando em respostas imunes do hospedeiro ao fármaco, quando ocorre a produção de anticorpos neutralizantes, os quais podem levar à perda de eficácia do fármaco, originando reações adversas potencialmente fatais (Scavone *et al.*, 2017). Em estudos clínicos recentes, existe a indicação clara que, os ADA têm potencial de influenciar a

eficácia da terapêutica com mAb na Artrite Reumatoide (AR), Espondilite Anquilosante (EA) e em DII (Blandizzi *et al.*, 2017).

O caso descrito mais comum de um efeito nefasto para os doentes, foi o caso de Pure Red Cell Aplasia, observado entre 1998 e 2003. Os doentes foram tratados com uma nova formulação do Eprex<sup>®</sup>/Erypo<sup>®</sup> (eritropoietina recombinante), a qual desencadeou a produção de anticorpos neutralizantes contra a eritropoietina endógena, provocando uma anemia grave nestes doentes (Fernandes e Gonçalves, 2005; Kurki *et al.*, 2017).

A imunogenicidade de um medicamento, é um fenómeno de probabilidade que está associada a múltiplos fatores, relacionados com o doente e a doença, fatores esses que são conhecidos através da experiência adquirida com o MBR e relacionados com o tratamento (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018; Weise *et al.*, 2012, 2014).

É importante notar que, a imunogenicidade para um novo medicamento biológico pode ser prevista, ou seja, antes do teste clínico até certo ponto e, depende dos ensaios clínicos para saber como o organismo reage ao fármaco. No entanto, o mesmo não acontece com o biossimilar, pois é esperado que o perfil definido de imunogenicidade do medicamento de referência, prediga em grande parte o do biossimilar. A questão é que, como o sistema imunológico pode ser estimulado por pequenas quantidades de uma substância imunogénica, pode haver modificações no biossimilar, por mais subtis que sejam, em comparação com a molécula de referência, pelo que, diferenças de imunogenicidade entre ambos, não podem ser excluídas *a priori* e, desta forma, o perfil imunogénico do biossimilar não pode ser completamente previsto pelo do medicamento de referência. É aqui que a monitorização e a caracterização de ADA, se tornam fundamentais para gerar evidência clínica (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018).

### **3.3.1 Farmacovigilância e segurança**

Um dos principais fatores-chave que influenciam a escolha entre um medicamento biológico e um medicamento biossimilar, é a segurança do doente. Com a introdução dos medicamentos biossimilares, a monitorização dos eventos adversos e a rastreabilidade, tornaram-se num desafio para os sistemas de saúde, exigindo um sistema de informação bem alinhado com o enquadramento regulamentar (Casadevall *et al.*, 2013; Portela *et al.*, 2017b).

De acordo com a *guideline* da EMA, num sistema de farmacovigilância de um medicamento biossimilar proposto, deve estar incluído:

- As pessoas responsáveis pela monitorização;
- A identificação da organização e locais das principais atividades de farmacovigilância e bases de dados;
- Os procedimentos documentados para a recolha de dados;
- Os relatórios do processo e bases de dados compatíveis com o relatório eletrónico (Casadevall *et al.*, 2013).

Quanto à gestão de risco e farmacovigilância, o artigo 102(e) da Diretiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010, requer que os EM assegurem que são tomadas medidas, para identificar qualquer medicamento biológico que seja sujeito a um registo de reação adversa e, por isso, todos os biossimilares autorizados pela EMA, devem possuir um Plano de Gestão de Risco (PGR), cujos detalhes devam constar no European Public Assessment Report (EPAR) (Jones, 2016).

Em 2002, a EMA iniciou a Estratégia de Gestão de Risco Europeia, um programa que tem como objetivo fortalecer a monitorização da segurança, promovendo a deteção precoce, avaliação, minimização e comunicação de riscos de medicamentos ao longo do seu ciclo de vida (Casadevall *et al.*, 2013). A maioria dos medicamentos biológicos tem programas de monitorização pós-comercialização como parte do processo de aprovação regulamentar, isto porque, os ensaios clínicos são normalmente limitados na identificação de todos os potenciais problemas de segurança. O objetivo da avaliação da imunogenicidade clínica é, avaliar as potenciais diferenças entre o biossimilar e o seu medicamento de referência, a incidência e impacto da resposta imunológica humana (Blandizzi *et al.*, 2017; Geynisman *et al.*, 2017).

Em estudos anteriores, verificou-se que a maioria dos profissionais de saúde, indicaram que o desenvolvimento de efeitos adversos inesperados ou o aumento da sua taxa entre doentes a nível local ou nacional, podia ser um fator de inibição de prescrição de biossimilares (Aladul *et al.*, 2018). Como forma de contrariar estes obstáculos à farmacovigilância pós-comercialização, é importante que os médicos prescritores utilizem os nomes de marca e/ou, os nomes não-proprietários quando prescrevem um determinado medicamento e, incluam essa informação junto com outros identificadores do medicamento, quando reportam eventos adversos suspeitos (Geynisman *et al.*, 2017). Além disso, muitos dos especialistas são da opinião que a avaliação da imunogenicidade indesejada, pode ser

melhorada através da previsão e otimização de ensaios de imunogenicidade, de forma a que se seja possível, aprender com o efeito clínico de outros medicamentos biológicos administrados anteriormente (Blandizzi *et al.*, 2017).

### 3.4 Nomenclatura

O uso inadequado do termo “biossimilar” e, as diferentes designações para o mesmo em várias partes geográficas, tem-se tornado numa preocupação para a segurança dos doentes (Weise *et al.*, 2011; Robertson, 2015).

O conceito de biossimilaridade é um procedimento regulamentar e, a DCI, não é atribuída com base na forma como o medicamento atinge o licenciamento. O sistema DCI ou International Nonproprietary Naming (INN), em inglês, foi introduzido pela OMS em 1950 e, só em 1953 é que se tornou operacional (Robertson, 2015). Através deste sistema, nomes não-proprietários são atribuídos às substâncias, de modo que, cada uma possa ser reconhecida globalmente por um único nome. Este sistema tem sido importante porque, tem como finalidade facilitar a prescrição, a dispensa de medicamentos e auxiliar a comunicação e troca de informação, entre os profissionais de saúde em todo o mundo (Nowicki, 2007; GaBI Journal, 2013).

Esta designação, tem sido atribuída aos medicamentos biológicos nas últimas 5-6 décadas. No caso dos medicamentos genéricos, é usada a mesma INN, tanto para o medicamento de marca como para todos os genéricos desse produto, mas no caso dos biossimilares, a OMS está a propor que se utilizem nomes exclusivos para o medicamento biológico e, para cada um de seus biossimilares (GaBI Journal, 2013).

Algumas autoridades reguladoras têm usado a designação INN, enquanto outras, têm considerado um identificador não-proprietário distinto para os medicamentos biossimilares (Kumar e Sigala, 2015). Por exemplo, a EMA considera que cada medicamento deve ser designado por um nome (designação comercial) ou, pelo nome da substância ativa, acompanhado pelo nome da empresa/fabricante. Outra prática comum na Europa, é que o registo de prescrição de medicamentos biológicos, inclui o número do lote e o nome dos fabricantes, de forma a assegurar a sua rastreabilidade (Farfan-Portet *et al.*, 2014; Pires e Gonçalves, 2016).

Isto, permite aos médicos e farmacêuticos, tomarem decisões mais informadas sobre que medicamentos prescrevem e dispensam (Mellstedt *et al.*, 2008). Os medicamentos biossimilares aprovados pela EMA partilham geralmente, mas nem sempre, o mesmo INN dos seus MBR. Exemplo desta situação é o caso do Silapo (epoetina zeta), que tem um INN distinto do medicamento que lhe serve de referência – Eprex/Érypo (epoetina alfa) (Fuhr *et al.*, 2015; Alexander, 2014).

Como forma de solucionar este problema da nomenclatura, algumas autoridades regulamentares criaram sugestões. Em 2012, a CE publicou a Diretiva 2012/52/UE, que exige a utilização de nomes de marcas, com o objetivo de garantir uma identificação clara dos medicamentos biológicos, requisito esse, que também se aplica aos biossimilares. Além do mais, como os eventos adversos podem depender de alterações não intencionais durante o processo de fabrico, além do nome de marca, também é sugerido que o número do lote seja notificado à autoridade reguladora, para garantir a rastreabilidade adequada (Blandizzi *et al.*, 2017). A maioria dos EM da UE, em 2013, acordou que o uso de um único nome não-proprietário, poderia manter um alinhamento entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência e, gerar confiança nos profissionais de saúde e no público (Cazap *et al.*, 2018; Geynisman *et al.*, 2017).

Em 2014, a OMS introduziu pela primeira vez, o conceito de Qualificador Biológico (QB) para a nomenclatura biológica. Seguiu-se uma proposta preliminar, para incluir os biossimilares e, mais tarde, surgiu a proposta de proceder a uma implementação provisória do esquema QB, acompanhado por um estudo de impacto prospetivo. No entanto, até hoje essa proposta ainda não foi concluída (GaBI Journal, 2018c). Esta última, propunha que os biossimilares deviam ter um nome de duas partes: designação INN do medicamento de referência + um qualificador, cujo objetivo seria esclarecer que aquele medicamento é um biossimilar. Uma abordagem para esse qualificador, seria por exemplo, a utilização de um código de três letras ou, sufixo de “fantasia”, para distinguir os biossimilares. Atualmente, a proposta da OMS para a nomenclatura de biossimilares, segue duas abordagens diferentes: uma para aqueles que são proteínas glicosiladas e uma para os que não são. Os últimos, são considerados como tendo modificações pós-traducionais, altamente similares e, recebem o mesmo INN, enquanto aqueles que são glicosilados, são considerados comparáveis mas distintos, isto é, recebem o mesmo nome de INN, mas são qualificados por um sufixo de letra grega. Este sistema de nomenclatura, também foi proposto pela agência reguladora de medicamentos da Austrália, a Therapeutic Goods Administration (GaBI Journal, 2013).

Existem ainda outras autoridades reguladoras, que não adotaram as normas da OMS nem da EMA, nomeadamente, a FDA que não decidiu claramente qual a política de nomenclatura a adotar, mas atualmente utiliza o nome do medicamento de referência, com um sufixo que indica o fabricante do medicamento, por exemplo, Zarxio filgrastim-sndz ou ERELZI etanercept-szss. Da mesma forma, a Health Canada adotou a identificação dos biossimilares através do nome comercial, o nome não-proprietário e o número de identificação do medicamento, não dispondo de um sistema de nomenclatura definitivo (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018).

O uso incoerente da terminologia e as várias normas existentes entre países, prejudica a aceitação dos biossimilares pelos médicos prescritores e doentes e, tem implicações negativas na monitorização da segurança e no acesso dos doentes ao tratamento. A incapacidade para distinguir com precisão, biológicos que partilham o mesmo nome não-proprietário, pode resultar numa má atribuição de eventos adversos ou substituição inadvertida. Por outro lado, utilizar nomes não-proprietários distintos para os biológicos, incluindo biossimilares, pode também causar confusão e dificultar a sua adoção (Cazap *et al.*, 2018). A utilização de ambos os modelos constitui uma forte barreira à adoção destas terapêuticas no mercado (Pires e Gonçalves, 2016).

Este é um desafio complicado pois, a inexistência de uniformidade na designação de um medicamento, acabará por levar à apreensão do prescritor que poderá colocar em causa, a qualidade e eficácia de um medicamento, simplesmente pela existência de vários nomes atribuídos ao mesmo (Krishnan *et al.*, 2015). Por todas estas razões, é importante estabelecer uma nomenclatura bem definida, consistente e clara, para evitar confusão, assegurar o uso adequado de biossimilares e de outros medicamentos biológicos e, assegurar uma prescrição precisa num ambiente pós-comercialização, de forma a que exista uma rastreabilidade eficaz, na atribuição de eventos adversos a um produto específico (Blandizzi *et al.*, 2017; Casadevall *et al.*, 2013; Weise *et al.*, 2011).

Portanto, atualmente, não existe nenhum sistema universal de nomenclatura, nem um consenso face a que designação deve ser atribuída a medicamentos biológicos e biossimilares. Ambos os sistemas existentes têm as suas vantagens e desvantagens, mas nenhum deles cumpre com o propósito maior, pelo que esta ainda será uma questão muito discutida no futuro, pelas autoridades regulamentares a nível mundial (Blandizzi *et al.*, 2017; Gámez-Belmonte *et al.*, 2018).

### 3.5 Interpermutabilidade, *switching* e substituição

A interpermutabilidade refere-se à possibilidade de trocar um medicamento por outro que lhe seja terapêuticamente equivalente, num dado contexto clínico. Essa troca pode ser efetuada por '*switching*' ou 'substituição', conceitos que serão desenvolvidos mais à frente (O'Callaghan *et al.*, 2018; Pant *et al.*, 2018).

A interpermutabilidade não está definida especificamente nos regulamentos europeus e, a EMA não fornece opiniões e recomendações a respeito dela, uma vez que, se trata de um conceito que está relacionado com as práticas de utilização local. Desta forma, a sua avaliação para medicamentos biossimilares é determinada individualmente, por cada EM (Cazap *et al.*, 2018; Geynisman *et al.*, 2017; Portela *et al.*, 2017a). No entanto, é importante referir que estabelece que tanto os MBR como os seus biossimilares, são de qualidade, eficácia e segurança comparáveis (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018).

Um medicamento pode ser considerado permutável se for, terapêuticamente equivalente a um outro e, se a substituição de um pelo outro permitir alcançar o mesmo efeito terapêutico, num dado contexto clínico e em qualquer doente (Fernandes e Gonçalves, 2015). Todavia, esta modalidade gera controvérsia entre os profissionais de saúde, porque se estes são comparáveis, porque é que nem todos são permutáveis? A própria definição de biossimilaridade, nega a possibilidade de que a eficácia ou a toxicidade possam diferir significativamente da do medicamento de referência, mas ao mesmo tempo, como o biossimilar é um novo medicamento, justifica-se tratá-lo como tal e, sempre que se tratarem de doentes que não tenham iniciado nenhum tratamento com um medicamento biológico (doentes naïve), são necessários novos dados que suportem a segurança e eficácia da troca de um biológico de referência, por um medicamento biossimilar (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018; Portela *et al.*, 2017a; Renwick *et al.*, 2016).

Outra das principais preocupações em relação à interpermutabilidade, é a imunogenicidade que pode ser desencadeada pela troca entre medicamentos, podendo esta comprometer a eficácia e tolerabilidade de ambos. Na opinião de Blandizzi (2017), a alternância entre medicamentos deve ser evitada, porque até mesmo diferenças subtis como o aparecimento de impurezas, podem desencadear respostas imunológicas. Este aspeto é crítico, quando se trata de doenças que têm uma esperança de vida longa e, enfrentam tratamentos de longa duração como, por exemplo, as doenças reumáticas (Blandizzi *et al.*, 2017; Trifirò *et al.*, 2018).

A interpermutabilidade também tem sérias implicações, na forma como os medicamentos biossimilares competem no mercado. Por exemplo, um médico pode prescrever seguramente um medicamento biossimilar permutável para uma determinada doença, independentemente de se tratar de um doente naïve ou de um doente que já tenha iniciado tratamento (Renwick *et al.*, 2016). No caso de ausência de evidência de interpermutabilidade, a EMA não recomenda a sua prática se, um doente estiver estável de um ponto de vista clínico, respondendo de forma adequada ao tratamento com o medicamento biológico inicial (Portela *et al.*, 2017b). Assim, os medicamentos biossimilares que não são considerados permutáveis, são normalmente prescritos, apenas a doentes que iniciam um tratamento. Esta situação, limita o potencial de mercado de um biossimilar e, subsequentemente o potencial de poupança para os sistemas de saúde (Kumar e Sigala, 2015).

Como não existe uma posição oficial e uniformizada, sobre a interpermutabilidade de um biossimilar a nível europeu, várias autoridades reguladoras na Alemanha (Paul Ehrlich Institute), França, Itália, Reino Unido e outras, já tomaram a sua própria posição, relativamente à promoção ou não da interpermutabilidade de medicamentos biossimilares (Tabela 9) (Renwick *et al.*, 2016; Kurki *et al.*, 2017).

**Tabela 9** - Interpermutabilidade e Substituição na Europa

<b>País</b>	<b>Interpermutabilidade</b>	<b>Substituição automática</b>
<b>Bélgica</b>	Sim	Sim
<b>Dinamarca</b>	Sim	Sim
<b>Finlândia</b>	Sim	Sim
<b>França</b>	Sim c/ restrições	Sim c/ restrições
<b>Alemanha</b>	Sim c/ restrições	Sim c/ restrições
<b>Itália</b>	Sim c/ restrições	Não
<b>Holanda</b>	Sim c/ restrições	Não
<b>Portugal</b>	Sim c/ restrições	Não
<b>Espanha</b>	Não	Não
<b>Suécia</b>	Não	Não
<b>Reino Unido</b>	Estritamente sim	Não

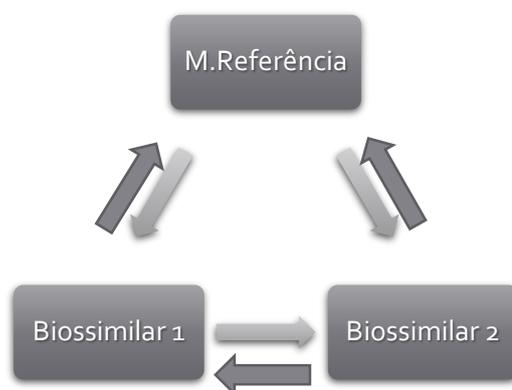
**Fonte:** Adaptado de Portela *et al.*, 2017a

Por exemplo, na Dinamarca o The Danish Council for the use of Expensive Hospital Medicines (RADS), concluiu que todos os medicamentos biológicos, quer de referência quer similares, são permutáveis entre si a menos que se prove o contrário. Por outro lado, em Portugal, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), refere nas suas orientações, que se deve garantir a utilização de medicamentos com a mesma marca, durante o tempo que for necessário para garantir a rastreabilidade e, na presença de alternância entre marcas, deve ser aplicado o princípio de precaução, devendo-se respeitar um período mínimo de seis meses (Portela *et al.*, 2017a; Aitken, 2016).

A variação que existe entre e, dentro dos mercados, torna para os médicos a compreensão dos benefícios e riscos no uso de medicamentos biossimilares mais difícil, pelo que é imprescindível que os prescritores recebam as informações necessárias, para tomar as decisões mais adequadas no tratamento dos seus doentes.

### 3.5.1 Switching

O *switching* consiste na troca de um medicamento por outro, com a mesma finalidade terapêutica, com base na decisão do prescritor, suportada por evidência científica (Pant *et al.*, 2018). Essa troca de medicamentos, pode ocorrer entre o medicamento de referência e um biossimilar e vice-versa ou, entre medicamentos biossimilares (Figura 7). O *switching* entre terapias biológicas, é comum em doentes com AR que têm respostas inadequadas ao tratamento, ou que desenvolvem eventos adversos e, por essa razão, o uso de terapia sequencial é apoiado por estudos observacionais (Blandizzi *et al.*, 2017).



**Figura 7** - Possibilidades de *Switching*

**Fonte:** Adaptado de O'Callaghan *et al.*, 2018

As autoridades reguladoras, geralmente não requerem estudos de *switching* na aprovação de biossimilares e, procedem a estudos de registo que nem sempre avaliam os efeitos dos doentes de *switching* entre tratamentos (Pant *et al.*, 2018). Estes estudos, podem acrescentar custos ao desenvolvimento dos biossimilares e, são necessárias várias considerações para a prática clínica (Blandizzi *et al.*, 2017; O’Callaghan *et al.*, 2018). Para salvaguardar a segurança dos doentes é necessário que:

- A decisão seja tomada com base em dados científicos;
- A mudança entre o medicamento biológico e o biossimilar ou entre diferentes biossimilares, deve permanecer uma decisão clínica feita pelo médico que está a tratar;
- Os dados de *switching* de uma molécula biológica, não devem ser usados para outras decisões com outros tratamentos biológicos/biossimilares;
- Os doentes devem ser estritamente acompanhados pós-*switching*, para monitorizar os efeitos adversos;
- A decisão de trocar doentes a partir de um medicamento biológico pelo seu biossimilar, deve depender da doença subjacente, das características do doente e co-morbilidades, tipo de medicamento de referência e vontade do doente para trocar de medicamento (Cleary, 2018).

Os estudos de *switching* podem ser de transição, *switch* ou permutabilidade (Tabela 10).

**Tabela 10** - Estudos de *Switching*

<b>Transição</b>	<b>Switch</b>	<b>Permutabilidade</b>
Os doentes recebem o tratamento A que troca com o B, mas não o inverso	Os doentes recebem o tratamento A, que troca com B, enquanto que os doentes que recebem B, trocam com A	Os doentes trocam muitas vezes de tratamento

**Fonte:** Adaptado de Cleary, 2018

A disponibilidade de dados, as orientações de associações profissionais, a experiência de colegas e, até mesmo uma indicação específica em caso de condições mais críticas (por exemplo, cancro), são fatores que, influenciam a decisão dos profissionais de saúde na troca de um medicamento, no decurso de um tratamento (Aladul *et al.*, 2018; Cleary, 2018). No

entanto, apesar dos estudos de *switching* não serem um requisito regulamentar na Europa, existem EPAR que incluem dados de *switching* para biossimilares de somatropina, epoetina alfa, filgrastim, adalimumab, etanercept, rituximab e de insulina glargina (O'Callaghan *et al.*, 2018).

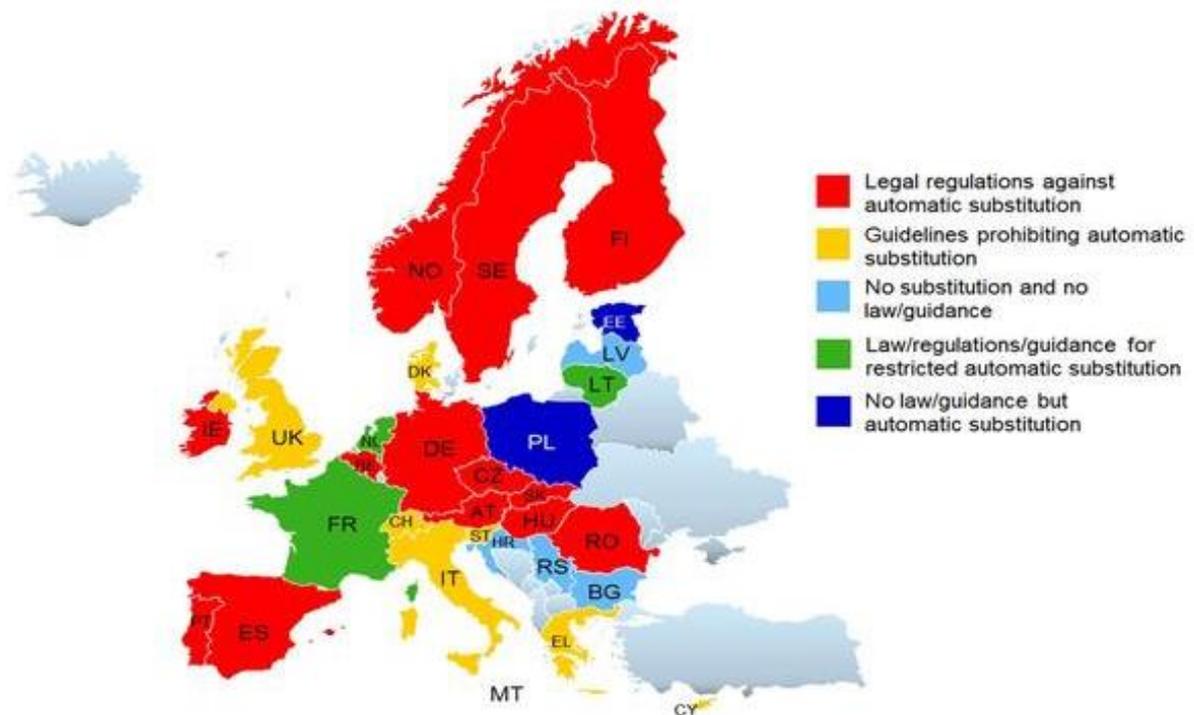
Alguns profissionais de saúde, que se sintam confortáveis com o *switching*, expressam a visão de que, deve ser dada aos doentes a escolha do medicamento para o qual querem trocar, além de que, expressam também a sua preferência para manter os doentes no biossimilar, caso o tratamento esteja a correr bem (Aladul *et al.*, 2018). Contudo, ainda existem opiniões divergentes em relação a esta prática.

### 3.5.2 Substituição

A substituição é definida como, a prática de substituir um MBR ou biossimilar por outro da mesma DCI, a nível farmacêutico, após o médico ter feito uma prescrição. Ao contrário do *switching*, que está associado à presença ou ausência de evidência da segurança e eficácia de um medicamento, a substituição está relacionada com a prática da dispensa (Portela *et al.*, 2017a; Renwick *et al.*, 2016). A substituição automática consiste na prática de substituir um medicamento, dispensado a nível farmacêutico, sem a consulta do médico prescriptor (Pant *et al.*, 2018).

As políticas de substituição são determinadas, pelas leis de cada EM. Como resultado, alguns países proíbem e outros permitem a substituição de um MBR por um medicamento biossimilar ou vice-versa (Geynisman *et al.*, 2017; Pires e Gonçalves, 2016). As suas posições são fundamentadas, pelas incertezas geradas quanto à equivalência terapêutica dos biossimilares em relação aos biológicos de referência, como também, pelo receio que existe de que a administração de diferentes medicamentos durante o tratamento, possa aumentar o risco de ocorrência de efeitos adversos (Fernandes e Gonçalves, 2015).

Na Figura 8 observamos a posição de cada país europeu, face à substituição automática (Aladul *et al.*, 2018).



**Figura 8** - Substituição de medicamentos biossimilares na Europa

Fonte: GaBI Journal, 2017

Em 2013, a autoridade regulamentar de Itália (AIFA), estabeleceu um documento de posição que exclui a prática da substituição automática de medicamentos de referência com biossimilares (GaBI Journal, 2017; Ingrasciotta *et al.*, 2015). Para além de Itália, a Alemanha e Espanha também proibiram a prática de substituição por parte dos farmacêuticos, para medicamentos biossimilares que não sejam permutáveis (Renwick *et al.*, 2016). No Reino Unido, os farmacêuticos não estão autorizados a dispensar biossimilares em troca dos medicamentos de referência e, os médicos são obrigados a prescrever biológicos, pelo nome de marca e não pela designação INN (Trifirò *et al.*, 2018).

Por outro lado, a França encoraja a substituição de biossimilares em doentes naïve, mas podem existir casos, em que os médicos não queiram que ocorra substituição. A autoridade última da prescrição é sempre o médico e, as prescrições devem ser registadas, para ajudar a monitorizar e rastrear a segurança (Renwick *et al.*, 2016). França foi o primeiro país europeu, a autorizar a substituição de biossimilares, mas apenas para doentes que iniciam um tratamento. A Agência Nacional de Segurança do Medicamento e de Produtos de Saúde (ANSM), exclui o *switching* de um biológico de referência para um biossimilar, em doentes que já estejam em tratamento. No entanto, as políticas têm evoluído e, em maio de 2016, a ANSM estabeleceu que, enquanto que a preferência é não trocar um medicamento de

referência por um biossimilar durante o curso de um tratamento, isto pode ser feito, desde que o doente esteja ciente e, a monitorização e rastreabilidade dos biossimilares estejam a ser realizadas.

Segundo o artigo 50º da PLFSS 2017 (Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2017), os farmacêuticos em França podem substituir um biossimilar com um biológico prescrito sem fazer distinção entre os doentes naïves e treatment-experienced (Beck *et al.*, 2017).

A substituição automática é inapropriada quando, o conhecimento científico atual não sustenta a substituição de um MBR por outro, ou de um medicamento biológico original por um biossimilar (Apifarma, 2013). A substituição inapropriada pode ocorrer quando:

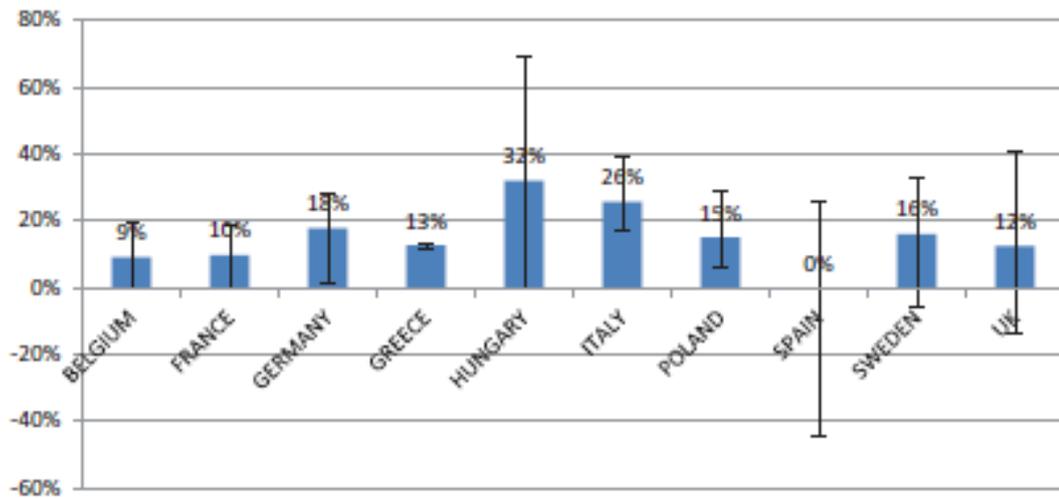
- 1) O farmacêutico substitui a prescrição do médico, ou seja, o médico prescreve um genérico específico ou um medicamento biológico de marca e, o farmacêutico substitui com uma alternativa sem consulta do médico;
- 2) O médico prescreve pela INN, não especificando o fabricante e, o farmacêutico escolhe um produto com a mesma designação INN (na prática, cada escolha é baseada no preço do medicamento ou experiência pessoal).

Em ambos os casos, a substituição pode ocorrer sem o conhecimento ou consentimento do médico e, se isto acontece no caso dos biossimilares, pode colocar em causa a segurança da terapêutica (Nowicki, 2007). Por isso, a substituição só deve ser considerada em circunstâncias bem definidas, motivadas por necessidades específicas e informadas, com base em evidências de alta qualidade (Van Bodegraven *et al.*, 2018).

### **3.6 Preços, reembolso e incentivos**

Apesar da UE ter um sistema regulamentar comum para a aprovação de medicamentos biossimilares, os preços, reembolsos e incentivos, não estão regulados a nível europeu. Uma competição dinâmica, é um importante fator a ter em consideração na análise do impacto dos biossimilares no mercado e, do seu potencial de poupança para os sistemas de saúde (Grabowski *et al.*, 2014).

Após a autorização de mercado, a adoção de biossimilares é influenciada pelos vários intervenientes - financiadores, médicos, farmacêuticos e doentes - e, pela promoção, prescrição, dispensa e uso dos mesmos. Com o elevado custo de desenvolvimento, os biossimilares podem ser introduzidos com um desconto que varia entre os 10 a 35%, face aos MBR, dado que, a evidência atual sobre as diferenças de preço entre estes medicamentos ainda é limitada e, a sua competição, um fenómeno recente (Farfan-Portet et al., 2014; Moorkens et al., 2016).



**Figura 9** - Média do desconto de preço de biossimilares por país, sobre os medicamentos de referência

**Nota:** Os descontos de preço para cada país e para cada classe terapêutica, são calculados como as diferenças entre o preço médio por dose diária recomendada (DDD), de todos os biossimilares disponíveis no mercado e, a média do preço por DDD dos medicamentos originais.

**Fonte:** Rémuzat et al., 2017<sup>a</sup>

Existem outros fatores importantes por detrás dos descontos e das competições de preço, como as próprias características específicas do mercado de cada país (tamanho de mercado, composição e canais de distribuição), entre outros. É importante referir ainda que, o valor de um medicamento biossimilar para a sociedade depende de variáveis, nem todas elas relacionadas com os custos, uma vez que, a sua avaliação também considera fatores como, a segurança e eficácia, preços de referência (PR), vias de administração e tratamento, investigação e desenvolvimento (I&D), emergência de novos medicamentos e análises farmacoeconómicas (Araújo et al., 2016).

Um dos sistemas de formação de preços mais utilizado na UE é, o sistema de referência internacional. Este sistema assenta no princípio de comparação de preços entre países e, pode ser usado como sistema principal de determinação de preço ou, como sistema de suporte. Países como Itália, Polónia, Espanha, Portugal, Bélgica, Finlândia e Alemanha, aplicam este sistema que tem como vantagem, a possibilidade de uniformização do preço de medicamentos a nível internacional, bem como generalizar ganhos de negociação, obtidos noutros países. Em Portugal, por exemplo, com base no sistema de preços máximos, o preço de um medicamento é determinado em função dos preços praticados noutros países, para o mesmo medicamento ou para medicamentos similares. A escolha dos países de referência é efetuada anualmente e, tem em conta os países da UE que, face a Portugal, têm um Produto Interno Bruto (PIB) comparável em paridade de poder de compra ou, um nível de medicamentos mais baixo (Infarmed, 2019).

Cada país, é livre para desenvolver as suas políticas nacionais de preços e, como resultado disso, a regulação na área dos preços na UE, é diferenciada. Existem ainda diferenças entre, contratar para MBR e medicamentos biossimilares, que podem e devem ser consideradas quando se olha para um mercado específico (Tabela II).

**Tabela II** - Características de um contrato biossimilar

<b>Característica</b>	<b>Genérico</b>	<b>Biossimilar</b>	<b>Referência</b>
<i>Nº fornecedores</i>	Muitos	Alguns	Um
<i>Nível de competição</i>	Elevado	Médio	Nenhum
<i>Aspetos de qualidade relevantes do medicamento</i>	Moderado	Importante	Pouco importante
<i>Preço oferecido</i>	Baixo	Médio	Alto
<i>Nível de poupança</i>	Elevado	Médio	Depende do SNATS
<i>Original compete no preço?</i>	Não/Raramente	Sim	N/A
<i>Necessidade de gerir o mercado</i>	Não, exceto para certas definições específicas (hospital)	Sim	Limitado
<i>Novos dados clínicos requeridos para licença</i>	Mínimo	Moderado	Grande

**Fonte:** Karr, 2016

Os preços de contrato para biossimilares, aparentam não baixar tanto e tão rápido como os medicamentos genéricos. Assim, as empresas de MBR, podem ser tentadas a reduzir o preço do seu produto, de modo a reter mercado e, apesar de sacrificarem algum lucro

quando competem no preço, podem potencialmente usufruir de vendas adicionais após a perda de patente (Karr, 2016).

Em Itália e Noruega, utilizam um modelo de desconto progressivo ou escalonado, que define um desconto inicial para um biossimilar que vai aumentando ao longo do tempo e com o número de concorrentes. Em França, por exemplo, existe a prática de diferença de preços de medicamentos reembolsáveis (*Écart médicament indemnisable*). Quando os hospitais negociam preços, através de processos de concurso para medicamentos incluídos na lista de despesa - lista restrita que possibilita o financiamento completo de um medicamento, em adição ao estado de hospitalização - as poupanças (diferença entre o preço inicial estabelecido pelo *Comité Économique des Produits de Santé* e o preço negociado), são partilhadas igualmente entre a Segurança Social Francesa e o hospital (Beck *et al.*, 2017; Renwick *et al.*, 2016).

Para contrariar a adoção lenta dos biossimilares no mercado, alguns países europeus têm utilizado incentivos como, orçamentos e metas remuneradas, de forma a estimular os profissionais a iniciar novos planos de tratamento com novos doentes e, encorajar a prescrição de biossimilares mais baratos em comparação com os seus originais (Tabela 12) (Renwick *et al.*, 2016). Na Alemanha, os médicos são incentivados financeiramente a prescrever biossimilares através de orçamentos, quotas e programas de monitorização de prescrição, pelo que em 2013, verificou-se um aumento das quotas de epoetina de 18% para 60% do volume total prescrito. Isto foi possível porque, cada associação regional alemã, investiu na educação dos profissionais e esta, é uma das razões pela qual a Alemanha é dos maiores mercados europeus ao nível da comercialização de medicamentos biossimilares (Renwick *et al.*, 2016).

Do governo francês, são esperadas também iniciativas adicionais, para fornecer incentivos para os médicos prescreverem biossimilares como, o estabelecimento de metas de prescrição de biossimilares nos hospitais e, bónus adicionais aliados com objetivos de saúde pública. No entanto estas abordagens ainda não foram aplicadas (Beck *et al.*, 2017). Noutros países como a Bélgica, foi criado um “Future Pact” entre o sistema de saúde público, indústria farmacêutica, associações, médicos e farmacêuticos, para definir um desconto de preço apropriado, variando entre 20% e 34% do preço do MBR e que, encoraja o uso de

biossimilares em pelo menos 20% dos novos doentes (Rémuzat *et al.*, 2017b; Renwick *et al.*, 2016).

**Tabela 12 - Políticas Supply-side**

Política	BEL	FRA	ALE	GRE	HUN	ITA	POL	ESP	SUE	RU
Preço referênci interno	X	V	V	X	V <sup>a</sup>	X	V	V	X	X
Preço referênci externo	X	X	X	V <sup>b</sup>	X	V	V	X	X	X
ATS	V	V	X	X	X	V	V <sup>c</sup>	X	V	V
Reavaliação de preços	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Oferta	V	V	V	X	V	V	V	V	V	V

ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde

<sup>a</sup> – Sistema de preço de referência preferido, quando estão disponíveis mais de duas versões de um biológico

<sup>b</sup> – Média dos 3 preços mais baixos na Europa

<sup>c</sup> – Redução de preço mandatária

**Fonte:** Adaptado de Renwick *et al.*, 2016

## 4. Posições e orientações sobre medicamentos biossimilares em Portugal

### 4.1 Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

De acordo com o Despacho n.º 1729/2017, a CNFT é uma comissão técnica especializada, que atua como órgão consultivo do INFARMED I.P. É constituída por elementos de várias instituições e serviços do SNS, bem como por outras personalidades de reconhecimento mútuo e, tem como funções articular e partilhar toda a informação entre as Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) dos hospitais do SNS e Administrações Regionais de Saúde (ARS), elaborar e aprovar os critérios de utilização de medicamentos a incluir no Formulário Nacional do Medicamento (FNM) assim como, monitorizar o seu cumprimento, elaborar protocolos e estratégias de promoção de utilização racional e, emitir pareceres relacionados com a utilização de medicamentos no SNS (artigo 1.º,2.º,3.º).

Relativamente aos biossimilares, a CNFT emitiu uma primeira orientação para a utilização destes medicamentos, em abril de 2016. Esta orientação considera que, a decisão de tratar um doente com um medicamento biossimilar ou com o seu MBR, deverá ser tomada com base no parecer de um profissional de saúde qualificado, de acordo com as seguintes orientações:

- Sempre que se tenha de escolher entre alternativas terapêuticas de medicamentos biológicos, é recomendado optar sempre que possível, por substâncias ativas que disponham de biossimilares;
- No caso de doentes que vão iniciar um tratamento e que exista biossimilar, é recomendada a disponibilidade do medicamento biológico mais acessível aos doentes, em todas as indicações para as quais esteja aprovado;
- A troca entre medicamentos biossimilares deve respeitar um período mínimo de tempo, que pode ser definido no FNM para diferentes medicamentos, que salvguarde a sua rastreabilidade. Quando omissa, não deverá ser inferior a seis meses;
- A troca entre marcas diferentes do mesmo medicamento biológico, deve ser articulada com os serviços clínicos envolvidos, tendo precaução face às indicações terapêuticas para cada situação.

No que diz respeito à interpermutabilidade, substituição automática e troca (*switching*) de medicamentos, embora se encontre fora do âmbito da EMA, poderão ser implementadas sob supervisão dos serviços clínicos responsáveis (CNFT, 2016; Pires e Gonçalves, 2016).

Mais tarde, e com o crescimento e disponibilidade do arsenal terapêutico de medicamentos biossimilares, foi emitido um parecer em fevereiro de 2018, intitulado de “Utilização de medicamentos biossimilares e mudança de medicamento biológico de referência para um biossimilar”. O parecer emitido teve como objetivo, promover a utilização dos medicamentos biossimilares, de forma a que, seja obtida a melhor relação custo-efetividade nos tratamentos com biológicos, sem comprometer a sua eficácia e segurança, contribuindo para a sustentabilidade do SNS. As orientações sobre a utilização destes medicamentos, foram elaboradas com base na evidência científica disponível e, são partilhadas com diversas autoridades reguladoras europeias, nomeadamente:

- “Para os medicamentos infliximab, etanercept e rituximab, existe evidência suficiente para considerar que a mudança nos doentes em tratamento com o medicamento biológico de referência para um seu biossimilar, não acarretará perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas. Esta evidência, aplica-se a todas as indicações aprovadas para os correspondentes medicamentos biossimilares”;
- “Deverá ser objetivo de cada instituição, promover a mudança em todos os doentes clinicamente estáveis”.

Nestas orientações, é explícito que a decisão de tratar um doente com um medicamento biológico ou biossimilar, é da responsabilidade do médico prescritor em processo participado pelo doente. O mesmo, é aplicado nos doentes que já estão em tratamento. Nestes casos, existe evidência para considerar que a mudança de um MBR para um seu biossimilar, pode ser realizada sem que haja perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas. Tal como referido na orientação, não existe obrigatoriedade em alterar o tratamento para uma alternativa mais barata, no entanto, caso opte por não o fazer, essa decisão deverá ser justificada junto da CFT local. Relativamente à substituição automática pela farmácia, esta não é permitida e, em caso de recusa na troca, é mantida a disponibilização do medicamento que o doente já utilizava, pela farmácia hospitalar. A farmácia mantém obrigatoriamente o registo de marca, DCI e lote do medicamento dispensado, sendo esta informação do conhecimento do doente e médico prescritor. Vários

medicamentos biológicos podem ser prescritos em centros autorizados, sendo dispensados na farmácia hospitalar, pelo que importa que todas as instituições hospitalares apliquem os mesmos princípios (CNFT, 2018).

A CNFT considera imprescindível, a comunicação entre as CFT locais (hospitalares e das ARS) e os médicos prescritores (individuais e enquanto organizações estruturadas como serviços ou unidades hospitalares ou centros prescritores externos), bem como destes últimos com os doentes (CNFT, 2016; CNFT, 2018).

#### **4.2 INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.**

Como autoridade regulamentar nacional, o INFARMED, I.P. tem nas suas mãos a responsabilidade de investir na educação dos profissionais de saúde, no envolvimento do Governo, da Gestão Hospitalar e dos financiadores, incentivando cada vez mais iniciativas de discussão, comunicação e partilha de informação, de modo a que os desafios com que nos deparamos e que têm dificultado a penetração dos medicamentos biossimilares no mercado europeu e nacional, possam ser contornados e ultrapassados.

Em 2013, o INFARMED, I.P. organizou quatro conferências sobre medicamentos biossimilares, com o objetivo de proporcionar uma plataforma de discussão sobre estes medicamentos do ponto de vista científico, regulamentar e económico. Esta iniciativa surgiu no sentido de, esclarecer/informar todos os intervenientes sobre a utilização destes medicamentos, de forma a contornar a dificuldade da sua adoção no mercado. Em 2015, realizou-se uma conferência subordinada ao tema dos estudos de substituições terapêuticas (original-original / original-biossimilar) para as substâncias somatropina, epoetina e filgrastim, sem registo de problemas adicionais de segurança nem questões de imunogenicidade. Embora os dados ainda sejam escassos, não existe evidência que o *switching* entre diferentes biológicos gere preocupações adicionais de segurança. Também foi realizado um enquadramento em termos de requisitos de farmacovigilância aplicáveis a todos os biológicos, incluindo biossimilares:

- Importância da notificação de reações adversas (incluindo nome comercial e número de lote);
- Lista de monitorização adicional que inclui todos os biológicos de atualização mensal no *site* da EMA;
- Necessidade de submissão de PGR para todas as novas AIM;
- A importância das especificações de segurança constantes no PGR, na gestão de riscos identificados e também de riscos potenciais;
- Necessidade de criar planos de minimização de risco para implementar as atividades adicionais (por exemplo: materiais educacionais, programas de treino, controlo ou restrição de acesso, etc.).

Um ano mais tarde, em 2016, o Infarmed I.P. organizou a Conferência “Medicamentos biossimilares - Estado da arte”, onde foram referidos os principais desafios do Governo na incrementação da utilização de biossimilares e, onde surgiu a primeira publicação de orientação da CNFT a esse respeito (Esparteiro, 2016).

### **4.3 Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica**

Em abril de 2013, a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) desenvolveu um documento onde aborda as questões mais controversas em relação aos medicamentos biossimilares - “*Position Paper* Biossimilares”. Neste documento, são mencionadas as diferenças que existem entre os medicamentos biológicos e químicos e, as diferenças entre biossimilares e genéricos. Para além disso, também são esclarecidas as alterações que podem ocorrer durante o processo de fabrico de um medicamento e, defende-se que o potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia após essas alterações, não afeta o desenvolvimento de biossimilares por terem processos e equipamentos diferentes.

Uma das questões abordadas pela APIFARMA foi, a extrapolação de indicações. Como mencionado no capítulo anterior, nos casos em que o medicamento de referência tenha mais do que uma indicação aprovada, para que o biossimilar em questão tenha aprovação nessas mesmas indicações, é necessário que a sua eficácia e segurança sejam cientificamente justificadas e bem fundamentadas. Caso contrário, terão de ser demonstradas individualmente para cada uma das indicações, o que encarecerá o processo.

Outro dos problemas abordados foi, a nomenclatura dos medicamentos biossimilares. A associação defende uma nomenclatura distinta para todos os medicamentos biológicos, incluindo biossimilares, ao contrário do que se sucede com os medicamentos genéricos. Por questões de rastreabilidade e farmacovigilância e, para que os médicos prescritores, profissionais de saúde e doentes consigam distinguir o medicamento prescrito e dispensado de forma rápida e clara, a APIFARMA propôs a seguinte designação:

**DCI distinta (com sufixo – BSI, BS2, etc.)**

+

**Denominação Comercial (marca ou nome Titular de AIM)**

O “*Position Paper Biossimilares*” ainda se refere à questão da substituição automática, que não é sustentada, dado o conhecimento científico que existe atualmente. Este tipo de substituição, pode comprometer a segurança do doente ao nível da imunogenicidade, perda de resposta ou resposta exacerbada, pelo que a decisão de trocar um medicamento é da responsabilidade de um profissional de saúde qualificado, nomeadamente do médico prescritor (Apifarma, 2013).

#### **4.4 Sociedade Portuguesa de Reumatologia**

Em 2013 foi aprovado pela CHMP da EMA, o primeiro biossimilar de mAb com a substância infliximab. Um ano mais tarde, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) publicou um artigo intitulado “*Position Paper on the use of biosimilars*”. Nesse artigo, encontra-se a posição da SPR a respeito do uso de medicamentos biossimilares para doenças reumáticas, nomeadamente ao nível da:

- **Seleção de fármaco** - Num doente *naïve*, a escolha do medicamento deve ter sempre em conta o perfil do doente, co-morbilidades e fatores associados à doença e não apenas questões económicas;
- **Extrapolação de indicações clínicas** - A extrapolação de indicações é aceitável, de acordo com a regulamentação europeia existente atualmente, desde que todos os medicamentos biossimilares utilizados em indicações extrapoladas, sejam sujeitos a uma avaliação rigorosa, de forma a permitir comparações científicas pragmáticas;
- **Interpermutabilidade** - A troca de um medicamento de referência pelo seu biossimilar não se justifica por razões de segurança e eficácia e só deve ser efetuada

por decisão clínica e, após o doente ter tomado conhecimento e consentido com essa troca;

- **Substituição automática e switching** - A substituição automática por parte do farmacêutico ou determinação legal, não é aceite. Contudo, o *switching* por um medicamento biológico mais económico é aceitável, desde que as condições descritas no texto principal sejam preenchidas na totalidade;
- **Segurança, farmacovigilância e rastreabilidade** - Todos os medicamentos biológicos devem possuir um sistema de farmacovigilância rigoroso, onde deve constar o registo do nome comercial, número do lote e data de administração do biossimilar. Esse registo, deve ser realizado na base de dados Reuma.pt. No caso dos biossimilares terem a mesma DCI que o medicamento de referência, então a prescrição deve ser feita pelo nome comercial do medicamento (Araújo et al., 2017).

#### 4.5 Sociedade Portuguesa de Oncologia

A Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) também publicou um documento onde constam, de forma sucinta, alguns aspetos sobre a utilização de mAbs na área oncológica e, algumas recomendações para o uso de biossimilares no tratamento do cancro.

- **Seleção do fármaco com base nos dados clínicos** - Em todos os casos, os oncologistas devem basear a sua decisão em dados de eficácia, segurança e custo-efetividade, sempre que estes estejam disponíveis.
- **Prescrição pelo nome de marca e rastreabilidade** - É recomendável que os médicos prescrevam todos os medicamentos biológicos pelo nome de marca, especialmente se os biossimilares tiverem a mesma DCI que os seus MBR. Desta forma, será possível evitar a confusão entre diferentes marcas comerciais de biológicos e a substituição automática, por parte das farmácias hospitalares. Sempre que possível, o número do lote também deve ser registado, de forma a permitir uma melhor identificação do medicamento em questão. A SPO recomenda ainda que, a cada medicamento biossimilar seja atribuído um código digital de impressão, que permita a sua rastreabilidade desde o fabrico até à administração no doente.
- **Extrapolação** - A avaliação clínica dos biossimilares de mAbs utilizados para o tratamento de cancro, deve ser realizada em populações homogéneas de doentes,

para minimizar o efeito de fatores clínicos que causem confusão. Os oncologistas devem estar envolvidos no desenho do estudo clínico, para que possam assegurar a seleção correta dos doentes e para que os requisitos da EMA sejam atendidos. A evidência clínica deve ser revista de forma criteriosa, de forma a que se possa avaliar a extrapolação de indicações clínicas diferentes, das testadas para os medicamentos de referência.

- **Interpermutabilidade** - Se um doente for tratado com um biossimilar com benefício clínico e toxicidade esperada, o *switching* para outro biossimilar deve ser desencorajado. A decisão de mudar para outro biológico, deve ser tomada caso a caso e, devem ser tomadas medidas de segurança para garantir que os doentes que apresentam uma resposta clínica positiva, não sejam transferidos para outra terapêutica por razões que não sejam clínicas. Se o *switching* for realizado, os doentes devem ser informados adequadamente e devem ser realizados todos os registos apropriados. Para os doentes que iniciam tratamento, o uso de um biossimilar pode ser legítimo, desde que o médico seja consultado.
- **Tratamento de múltiplos switches** - Em oncologia, os resultados levam muito tempo para ocorrer e as terapias ineficazes podem ter consequências fatais, por isso, é desencorajado o tratamento com múltiplos switches durante o curso do tratamento. Múltiplos switches podem produzir riscos inesperados e, podem dificultar a identificação de efeitos adversos associados ao medicamento. Por isso, quando um doente é estável, com benefício clínico e sem toxicidades inesperadas, o tratamento com o medicamento utilizado deve ser mantido.
- **Substituição automática** - É inaceitável e não deve ser autorizada, uma vez que, a decisão de prescrever um medicamento biológico específico provem de uma análise individualizada realizada pelo médico e, portanto, qualquer mudança ao tratamento não deve ser feita sem o envolvimento do prescritor.
- **Transparência na rotulagem** - No RCM, deve ficar claro quais as informações obtidas nos estudos clínicos, quais os estudos clínicos realizados e quais as indicações de tratamento que foram obtidas por meio de extrapolação. Assim, o médico conseguirá escolher o medicamento mais adequado a cada doente e para cada circunstância.
- **Requisitos de farmacovigilância e monitorização adicional** - Para eventos adversos causados por medicamentos biológicos/ biossimilares, o nome de marca e

o número do lote, devem ser relatados para identificar inequivocamente o medicamento suspeito.

- **Registos e bases de dados** - Deve ser implementada uma estratégia robusta de monitorização de segurança, para proteger os doentes e coletar evidências de longo prazo necessárias, para fornecer aos oncologistas a garantia da segurança e da eficácia dos medicamentos utilizados. A EMA recomenda que, todas as empresas detentoras de autorização de produção de biossimilares, participem em estudos farmacoepidemiológicos, incluindo registos criados para monitorizar a segurança dos MBR. Deve ainda ser implementada uma base de dados para todos os doentes, que estão a iniciar um tratamento com biossimilares ou que vão mudar para outro biossimilar, a qual deve incluir os eventos adversos relatados com o MBR.
- **Custos e propostas** - O cuidado e o bem-estar dos doentes deve ser a prioridade dos médicos, por isso, embora os biossimilares tenham custos mais baixos face aos MBR em oncologia, estes devem mostrar evidências de benefícios semelhantes ao medicamento que lhe serve de referência.
- **Trabalho multidisciplinar e partilha de informação** - É necessária uma abordagem colaborativa entre os cuidadores, tanto a nível hospitalar como dentro da comunidade.
- **Aumento do conhecimento e consciência nos biológicos e biossimilares** - As diferentes partes interessadas (instituições de saúde, sociedades médicas, organizações de doentes), devem-se engajar numa abordagem multidisciplinar que promova campanhas de conscientização sobre o uso adequado de biossimilares (Sousa *et al.*, [s.d.]).

#### 4.6 Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares

O documento publicado pela Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH), engloba um enquadramento geral sobre o conceito de medicamento biossimilar, e, aborda várias questões sobre este assunto, que suscitam dúvidas nos profissionais de saúde. Em março de 2014, realizou-se a 2ª Reunião de Medicamentos Biológicos da APFH, onde foram discutidos diversos temas relacionados com as preocupações dos farmacêuticos hospitalares, relativamente aos biossimilares. Face aos assuntos discutidos e de forma sucinta, estas foram as orientações/ posições conclusivas:

- 1) A validação da prescrição de biológicos e biossimilares, deve ser o passo limitante do circuito do medicamento e deve ser realizada pelo farmacêutico hospitalar. O registo da descrição do medicamento, dose, via de administração, frequência de administração, data e hora para administração, período de administração, forma farmacêutica, indicação clínica e dados clínicos deve ser efetuado, uma vez que, estes dados são essenciais para prevenir problemas que possam ocorrer fora do circuito interno do hospital;
- 2) Os serviços farmacêuticos (SF), devem criar um circuito do medicamento biológico, no qual todos os intervenientes (médico, enfermeiro, farmacêutico e técnico) tenham a possibilidade de fazer a sua rastreabilidade. O registo da marca e lote do medicamento, deve existir em todo o circuito do medicamento no hospital;
- 3) A produção do medicamento biológico ou biossimilar, deve ser realizada por técnicos qualificados 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, deve ser realizada sob supervisão farmacêutica em serviços centralizados. Neste sentido, é recomendada a revisão da regulamentação de cedência de medicamentos biológicos ou biossimilares a privados, para que haja um maior controlo sobre todo o circuito do medicamento, garantindo a qualidade do medicamento;
- 5) A construção do rótulo do medicamento biológico, deve seguir as normas utilizadas nos ensaios clínicos com identificação do doente, validade, lote e hora de preparação, de forma a garantir a rápida identificação do medicamento biológico preparado;
- 6) O transporte do medicamento biológico dentro do hospital, deve ser feito por pessoal devidamente formado dos SF, e em ambiente de temperatura controlada;
- 7) No protocolo de entrega deve constar o registo do lote que vai ser administrado ao doente pelo enfermeiro e, a comprovação que o medicamento chega à enfermaria em condições. Este, deve ser conservado na enfermaria nas condições de temperatura preconizadas e, de acordo com as informações fornecidas pelos SF. Para uma maior rastreabilidade, deverá ser utilizado um número identificativo de manipulação inequívoco atribuído pelos SF;
- 8) Na cedência da prescrição, devem ser avaliados todos os aspetos da reconstituição/manipulação do cartão do doente, e garantir que não se dá a quebra da cadeia de frio dentro e fora do hospital;

- 9) Os critérios de seleção de biossimilares não se devem resumir ao preço, devendo conter 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 se assegurar a terapêutica durante nove meses (no mínimo), não devendo existir preferência de compras do medicamento biológico 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 nove meses de terapêutica;
- 11) As normas e procedimentos devem ser publicados pelo hospital para este grupo de medicação, refletindo a política interna de cada instituição para a dispensa de medicamentos biológicos e biossimilares;
- 12) A permutabilidade entre medicamentos biossimilares, não é recomendada antes dos nove meses do início da terapêutica. O responsável pelos SF, deve tomar a iniciativa de submeter à 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 MBR;
- 13) O critério de aceitabilidade dos biossimilares na sua entrada no mercado, devem basear-se nos requisitos definidos pela EMA para a aprovação destes medicamentos. Assim, tal como referido na avaliação da EMA, do ponto de vista científico e técnico, a extrapolação é aceitável quer em doentes iniciais, quer nos já submetidos a uma terapêutica, devendo esta ser baseada em boas práticas clínicas e farmacoterapêuticas, nomeadamente nas situações de permutabilidade;
- 14) Devem ser conhecidos os PGR dos medicamentos biológicos e biossimilares. Estes planos, devem definir atividades específicas de minimização do risco, para alguns riscos específicos das diferentes classes de medicamentos biológicos e biossimilares

e, que se encontrem identificados. Todas as alterações do processo de fabrico ou embalagem, devem ser solicitadas aos fornecedores, 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 atividades de minimização do risco que devem ser asseguradas pelos farmacêuticos. Neste cartão, deverão ser registados os dados relacionados com o tratamento. O conteúdo deste cartão de alerta, assim como a sua inclusão na embalagem do medicamento biológico e biossimilar, foram objeto de avaliação e aprovação pelas autoridades de saúde e, são específicos para cada 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 a longo prazo. Com o objetivo de avaliar a segurança após aprovação, especialmente nos casos de extrapolação de indicações, a farmacovigilância ativa deve estar concentrada na Farmácia Hospitalar, de modo 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 aspetos relacionados com a qualidade do medicamento (Gonçalves *et al.*, [s.d.]).



## Capítulo II – Estudo

### 5. Estudo

#### 5.1 Objetivo do estudo e métodos

Com base no enquadramento teórico exposto no capítulo I, foi realizado um estudo retrospectivo e observacional que teve como objetivo principal, a identificação dos principais fatores que afetam a introdução dos medicamentos biossimilares no mercado nacional, através da análise do conhecimento e da opinião que os médicos que utilizam medicamentos biológicos, têm sobre os conceitos e questões em volta destes medicamentos. Para o efeito, foi criado um questionário.

Relativamente à amostra, o tamanho mínimo foi determinado através da fórmula abaixo:

$$n = \frac{NZ_c^2\sigma^2}{e_x^2(N-1) + Z_c^2\sigma^2}$$

n = Número de indivíduos na amostra  
 Zc = Valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado  
 e = Margem de erro  
 N = Número de indivíduos na população  
 σ = Desvio padrão populacional

Fonte: Mausner, 2009

Para a determinação do número de indivíduos na amostra, considerou-se uma margem de erro de 10%, um grau de confiança de 95%, um desvio padrão populacional de 50% na ausência de uma estimativa do mesmo e, um número total de médicos em Portugal de 50100 - dados de 2017 da Ordem dos Médicos (OM). É importante referir que para efeitos do estudo, não foram contabilizados os médicos que exercem atividade clínica nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores no N total, uma vez que, essas regiões possuem um sistema de saúde autónomo e independente do SNS. Desta fórmula obteve-se um resultado mínimo de 96.

Um dos desafios com que me deparei na determinação da amostra foi, a dificuldade em encontrar informação fidedigna e precisa sobre os médicos em Portugal, dado que, a OM disponibiliza apenas o número de profissionais inscritos, não diferenciando aqueles que se encontram no ativo. Outro dos desafios foi, o facto deste tipo de amostragem não garantir que a amostra seja representativa do universo em questão, pois não foi realizada com base num esquema pré-definido, como, por exemplo, uma amostragem estratificada. Contudo, este método tem a vantagem de ser mais rápido e fácil de aplicar (Mausner, 2009).

Quanto à construção do questionário, a elaboração das questões teve como base a literatura revista sobre o tema e, é constituído por 21 questões de natureza mista (resposta curta, escolha múltipla, múltiplas opções e uma questão opcional para comentários, observações e/ou sugestões). Foi criado em formato digital através da plataforma OnlinePesquisa<sup>®</sup>, pelo que a autora não teve qualquer acesso aos dados pessoais dos participantes, garantindo a confidencialidade das informações dos mesmos.

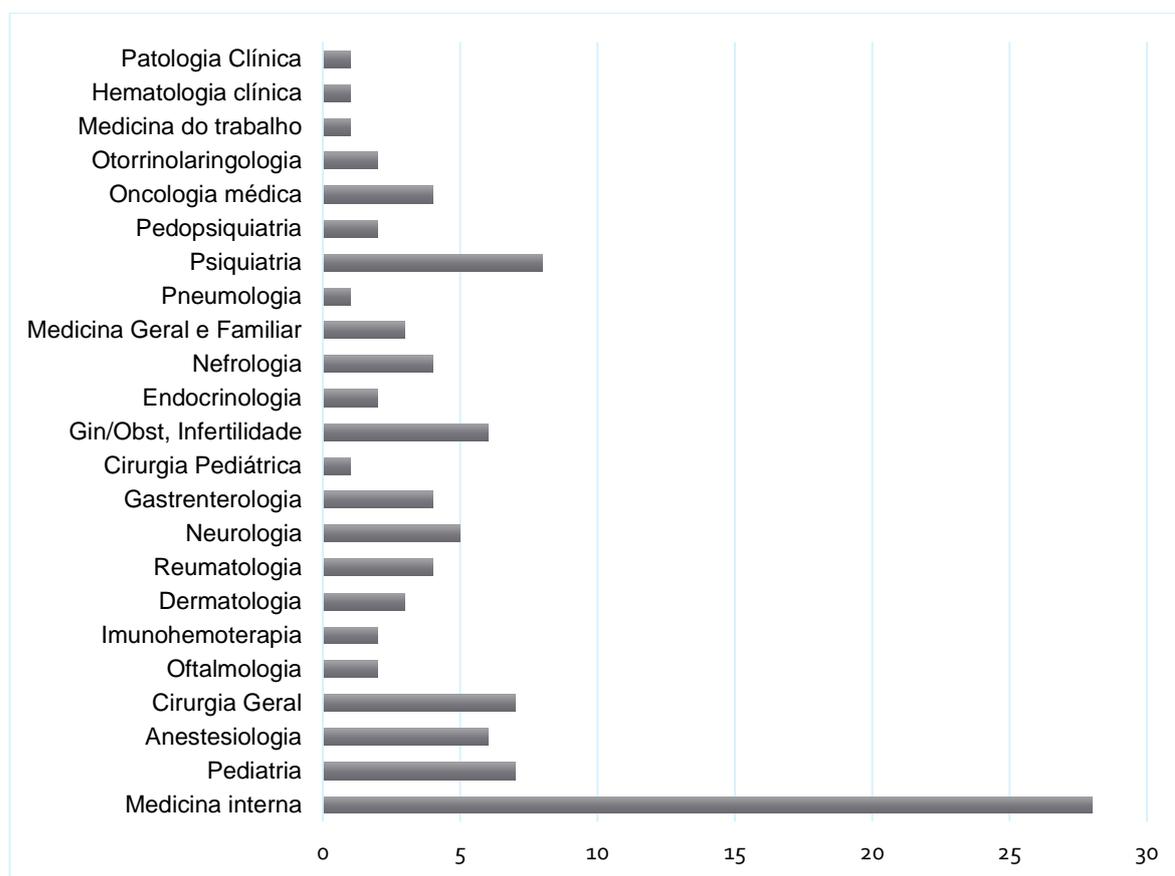
O questionário foi enviado por via eletrónica, através de *e-mails* dirigidos aos Conselhos de Administração de todos os centros hospitalares/ hospitais do SNS, onde constava um *link* que os dirigia automaticamente para uma página da plataforma OnlinePesquisa<sup>®</sup>, onde o questionário estava disponível. O *e-mail* redigido também apelava à participação e, solicitava a distribuição do link para os médicos de cada instituição.

O envio do questionário foi efetuado em março de 2019, tendo-se realizado ações de follow-up após o primeiro envio. O apuramento dos resultados foi realizado através do *software* Microsoft Excel<sup>®</sup> e, decorreu entre os meses de abril e julho de 2019.

## 5.2 Resultados

O número de questionários obtidos foi de 107, o que respeitou o número mínimo da amostra determinado anteriormente. Dos 107 questionários, todos foram aceites, à exceção de um que não estava completamente preenchido, pelo que a amostra final de questionários aplicada no estudo, foi de 106.

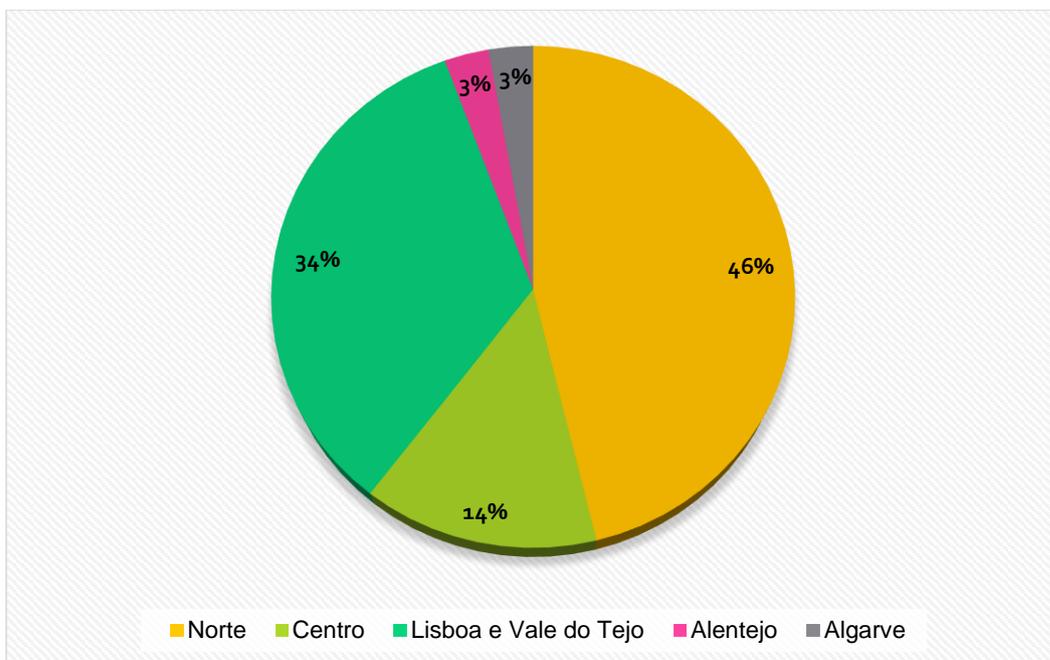
As duas primeiras questões do questionário eram de natureza demográfica e, tinham como propósito saber qual a especialidade que o participante exercia e a que região do país pertencia (Anexo I). Conforme o Gráfico 17, é possível observar que a especialidade de Medicina Interna foi a mais representada (n=28 - 26,42%).



**Gráfico 17** - Distribuição da amostra de médicos por especialidade médica

**Fonte:** Elaboração pela própria autora

Quanto à distribuição de médicos por região do país, verificou-se uma maior participação por parte da região Norte com cerca de 46% dos questionários respondidos, seguindo-se a região de Lisboa e Vale do Tejo com 34% (Gráfico 18). Nas ARS do Alentejo e Algarve, apenas 3% respondeu ao questionário.



**Gráfico 18** - Distribuição de médicos por região de ARS

**Fonte:** Elaboração pela própria autora

Com as questões seguintes, pretendia-se saber qual o conhecimento que os médicos dos hospitais têm sobre os medicamentos biossimilares e, compreender melhor qual a realidade em Portugal, em relação a estes medicamentos. Para além disso, foram também construídas questões onde se pretendia saber a opinião dos médicos sobre o respetivo assunto.

Na Tabela 13 estão discriminadas as questões, as opções disponíveis para cada uma delas e, a vermelho estão indicadas as opções mais respondidas. É importante referir que, nas questões 6,12,13,14, e 17 os participantes podiam selecionar mais do que uma opção, pelo que o número total de respostas não corresponde ao número total de participantes. Todas as questões eram de carácter obrigatório à exceção da pergunta 13, que dependia da resposta dada à pergunta 12. Com base nos resultados obtidos, dividiu-se a amostra total em dois grupos de população e, a análise foi feita com base na comparação entre ambos os grupos:

- G1 – médicos que usam medicamentos biológicos (71/106)
- G2 – médicos que não usam medicamentos biológicos (35/106).

Tabela 13 - Resultados das questões

	Questões	G1(%)	G2(%)
3.	De acordo com a definição da União Europeia (UE), um medicamento biossimilar é:		
	• Um novo medicamento biológico	4,2	0,0
	• Uma versão genérica do medicamento biológico de referência	22,5	11,4
	• Uma cópia falsificada do medicamento biológico de referência	1,4	0,0
	• Um medicamento biológico comparável em termos de qualidade, com o medicamento biológico de referência	22,5	28,6
	• Um medicamento biológico comparável em termos de segurança e eficácia, com o medicamento biológico de referência	<b>64,8</b>	<b>48,6</b>
	• Um medicamento altamente similar a outro medicamento biológico já comercializado	26,8	28,6
4.	• Não sei	4,2	17,1
	Conhece as Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), relativamente ao uso de medicamentos biossimilares?		
	• Sim	35	7
5.	• Não	<b>36</b>	<b>28</b>
	A instituição onde trabalha tem orientações específicas para o uso de medicamentos biossimilares?		
	• Não	<b>49,3</b>	0,0
6.	• Sim	18,3	<b>71,4</b>
	• Não sei	19,7	17,1
	Considera os medicamentos biossimilares importantes/relevantes no arsenal terapêutico da sua instituição?		
	• Sim, porque estimulam a inovação/ desenvolvimento de novos medicamentos	18,3	20,0
	• Sim, porque estimulam a concorrência no mercado de medicamentos biológicos	45,3	31,4
	• Sim, porque permitem uma poupança para o SNS	<b>56,0</b>	<b>45,7</b>
	• Sim, porque são uma alternativa de tratamento	19,7	28,5
	• Não, porque são menos seguros que os medicamentos biológicos de referência	9,8	2,9
	• Não, porque são menos eficazes que os medicamentos biológicos de referência	5,6	0,0
	• Não, porque não são mais baratos do que os medicamentos biológicos de referência	4,2	0,0
7.	• São tão importantes como os medicamentos biológicos de referência	16,9	14,2
	• Não sei	5,6	31,4
	• Outros	7,0	0,0
	Um medicamento biossimilar, pode ser considerado como opção para iniciar um tratamento, em detrimento do medicamento biológico de referência?		
	• Sim, sem qualquer restrição	12,6	8,6
• Sim, tendo em atenção a segurança do doente (monitorização de efeitos adversos) e a eficácia (disponibilidade de dados clínicos apropriados)	<b>74,6</b>	<b>57,1</b>	

	• Não	4,2	2,9
	• Não sei	8,4	31,4
8.	Para um doente que esteja a ser tratado com recurso a um medicamento biológico de referência, este pode ser substituído por um medicamento biossimilar (também conhecido por “switching”)?		
	• Sim, sem qualquer restrição	7,0	2,9
	• <b>Sim, tendo em atenção a segurança do doente (monitorização de efeitos adversos) e a eficácia (disponibilidade de dados clínicos apropriados)</b>	<b>64,8</b>	45,7
	• Não	14,1	2,9
	• Não sei	14,1	<b>48,6</b>
9.	Classifique de 1 a 5, o quão confiante está na extrapolação de indicação (conceito relacionado ao desenvolvimento dos biossimilares, que possibilita a aprovação regulamentar para uma ou mais indicações terapêuticas adicionais à que foi submetida a estudo clínico já aprovada para o medicamento biológico de referência, sem terem sido realizados estudos clínicos).		
	• 1	12,7	20,0
	• 2	18,3	5,7
	• 3	11,3	17,1
	• <b>4</b>	<b>28,2</b>	20,0
	• 5	5,6	5,7
	• Não tenho opinião formada	16,9	<b>31,4</b>
10.	Os medicamentos biológicos são uma opção terapêutica na especialidade clínica que exerce?		
	• <b>Sim</b>	67,0	-
	• Não	-	33,0
11.	Participa na escolha de medicamentos para aquisição no seu hospital?		
	• Sim	16,9	11,4
	• <b>Não</b>	<b>83,1</b>	<b>88,6</b>
12.	Já prescreveu medicamentos biossimilares?		
	• <b>Sim</b>	<b>54,9</b>	5,7
	• Não, porque não estão incluídos no formulário do hospital	15,5	20,0
	• Não, porque não existem dados suficientes sobre a sua segurança	2,8	5,7
	• Não, porque não existem dados suficientes sobre a sua eficácia	2,8	2,9
	• Não, porque a sua nomenclatura é confusa	1,4	0,0
	• Não, porque os requisitos para aprovação são pouco rigorosos	0,0	2,9
	• Não, porque ainda não estão disponíveis no mercado	0,0	5,7
	• Outros	9,9	<b>51,4</b>
13.	O que o incentiva a prescrever medicamentos biossimilares?		
	• Aquisição do hospital	30,9	5,7
	• Medicamento biológico mais barato	33,8	14,3
	• <b>Impacto na despesa do hospital</b>	<b>43,7</b>	11,4

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudos pós-comercialização bem monitorizados, confirmando a sua eficácia e segurança</li> </ul>	28,2	<b>20,0</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dados robustos de custo-efetividade face aos medicamentos biológicos de referência</li> </ul>	26,8	<b>20,0</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Outros</li> </ul>	4,2	11,4
14.	Na prática de “switching” (troca do medicamento biológico de referência por um medicamento biossimilar, ou vice-versa, durante o curso do tratamento), como explica ao doente o que é um medicamento biossimilar?		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>É um medicamento similar ao medicamento biológico de referência</li> </ul>	<b>64,8</b>	N/A
	<ul style="list-style-type: none"> <li>É diferente do medicamento biológico de referência</li> </ul>	2,8	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>É mais barato em relação ao medicamento biológico de referência</li> </ul>	33,8	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>É um medicamento que possui dados clínicos que suportam a sua eficácia e segurança</li> </ul>	39,4	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso informação e terminologia científica</li> </ul>	1,4	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>É um medicamento cuja segurança e eficácia não estão bem comprovadas</li> </ul>	2,8	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>É um medicamento produzido por um fabricante diferente do medicamento biológico de referência</li> </ul>	14,1	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não aplicável</li> </ul>	19,7	
15.	Na sua instituição, há prática de substituição de medicamentos biológicos (alteração do medicamento prescrito, por outro equivalente no momento da dispensa, sem consulta do prescriptor)?		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sim</li> </ul>	25,4	N/A
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Não</b></li> </ul>	<b>60,6</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não aplicável</li> </ul>	0,0	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não sei</li> </ul>	11,3	
16.	Existem projetos-piloto/ investigação com medicamentos biossimilares no seu hospital, que promovam a sua adoção (por exemplo, estudos de fase IV)?		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sim</li> </ul>	8,5	N/A
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Não</b></li> </ul>	<b>73,2</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não aplicável</li> </ul>	0,0	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não sei</li> </ul>	15,5	
17.	Quando necessita de informação sobre medicamentos biossimilares, que fonte de pesquisa utiliza?		
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Literatura científica médica (por exemplo, revistas de especialidade)</b></li> </ul>	<b>83,1</b>	N/A
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Delegados de informação médica</li> </ul>	23,9	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formulário Nacional do Medicamento</li> </ul>	26,8	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cursos de formação (oferecidos pela instituição onde trabalha)</li> </ul>	0,0	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cursos de formação (por iniciativa pessoal)</li> </ul>	9,9	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conferências/ congressos científicos</li> </ul>	33,8	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Site do Infarmed, I.P</li> </ul>	45,1	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Site da EMA e/ou FDA</li> </ul>	43,7	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Site da Direção Geral de Saúde</li> </ul>	22,5	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Site do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</li> </ul>	15,5	

	• Não tenho necessidade de pesquisar sobre este assunto	5,6	
	• Outros	1,4	
18.	Há informação sobre esta matéria que não encontre e considere relevante?		
	• Sim	21,1	N/A
	• Não	60,6	
	• Não aplicável	15,5	
19.	Conhece campanhas de informação promovidas pelo Infarmed/ União Europeia/ Outro?		
	• Sim	11,3	2,9
	• Não	80,3	91,4
	• Não sei	8,5	5,7
20.	Conhece informação sobre os consumos de medicamentos biossimilares no seu hospital?		
	• Sim	25,4	11,4
	• Não	74,6	88,6

N/A – Não aplicável

### 5.3 Discussão dos resultados

Neste subcapítulo serão discutidos os resultados, de acordo com a estrutura do questionário.

A pergunta 3 apresentava 7 opções de resposta, relativamente à definição de medicamento biossimilar e, o que se verificou foi que dentro do G1, apenas 19 médicos (26,8%) responderam acertadamente, ou seja, de acordo com a UE, um medicamento biossimilar é definido como “um medicamento altamente similar a outro medicamento biológico já comercializado”. A maioria selecionou a 5ª opção que, embora também seja verdade, não é a definição estabelecida pela UE. Quanto ao G2, verificou-se que dos 35 médicos, 10 acertaram na opção correta. Apesar de representar um número menor, corresponde a uma percentagem superior à do G1 (28,6%). Isto revela-se numa preocupação na medida em que, aqueles que deveriam ser detentores deste conhecimento, aparentam ser aqueles que menos sabem, o que acaba por ser um obstáculo à adesão dos biossimilares, por parte da comunidade médica. Dentro do G1 ainda se verificou que, 4,2% consideraram um medicamento biossimilar como um novo medicamento biológico e 22,5% considerou como uma versão genérica do MBR. Esta percentagem, reforça a ideia transmitida no capítulo I de que ainda existe confusão entre o termo “biossimilar” e “genérico” e que os médicos não conhecem as diferenças entre ambos os medicamentos. Verificou-se ainda que 4,2% respondeu que não sabe a definição de medicamento biossimilar.

Quanto à pergunta 4 e 5, pretendia-se saber se os médicos tinham conhecimento das orientações da CNFT, relativamente ao uso de medicamentos biossimilares e, se a instituição onde trabalham dispunha de orientações específicas a esse respeito. No G1 verificou-se que, cerca de 50% não conhece as orientações da CNFT e no G2, cerca de 80%. O desconhecimento das orientações da CNFT por parte dos médicos do G2, deve-se ao facto dos medicamentos biológicos não se aplicarem à especialidade que exercem e, por isso, a percentagem elevada justifica-se. Os resultados do G1, mais uma vez revelam-se preocupantes na medida em que, dentro do grupo que utiliza medicamentos biológicos, existe metade que não conhece as orientações da CNFT a respeito da utilização de biossimilares.

Na questão 5, verificou-se que no G1 havia cerca de 56,3% (40 médicos) que afirmaram não existir orientações específicas no seu local de trabalho, acerca do uso de medicamentos biossimilares. Na tabela 14 estão descritas algumas das respostas dadas, pela percentagem que afirmou existirem essas orientações. Dentro do mesmo grupo, houve ainda cerca de 20% que respondeu que não sabia se existiam ou não orientações específicas sobre os biossimilares na sua instituição. Quanto ao G2, verificou-se que 71% respondeu que não existem essas orientações e 20% não sabe se existem ou não.

**Tabela 14** - Outras respostas dadas à pergunta 5

<b>Outros</b>
<i>Não é uma informação pública</i>
<i>Orientações e Recomendações da CFT</i>
<i>Criação de documentos de articulação entre prescritores, farmácia e CFT</i>
<i>Utilização sempre que possível</i>
<i>Normas de prescrição interna e externa</i>
<i>Parecer conjunto entre grupo de DII e Farmácia Hospitalar</i>
<i>Orientações clínicas para uso de biossimilares em novos doentes com indicação para o biológico em questão</i>

A questão 6 tinha como objetivo, saber a opinião dos médicos em relação à importância/relevância dos medicamentos biossimilares, no arsenal terapêutico da sua instituição. Os resultados demonstraram que, ambos os grupos populacionais selecionaram a opção da poupança que os biossimilares proporcionam ao SNS, como principal fator da importância destes medicamentos. Destacaram-se também a 1<sup>a</sup> e a 2<sup>a</sup> opção em ambos os grupos. É interessante notar que, embora o G2 seja representativo de médicos que não

praticam especialidades onde existam biossimilares como opção terapêutica, muitos deles conseguem compreender o valor que estes medicamentos têm para a sustentabilidade do SNS e para a economia do país, através da gestão dos recursos que é feita. Relativamente aos aspetos negativos, verificou-se no G1 que, 7% não considera os biossimilares importantes, porque afirmam que estes são menos seguros que os MBR. 5,6% respondeu que são menos eficazes e 4,2% respondeu que não são mais baratos que os respetivos MBR. Por trás destas opiniões podem estar, por exemplo, más experiências clínicas com algum biossimilar ou, incerteza causada pela falta de evidência científica que comprove a sua eficácia e segurança.

Com as perguntas 7 e 8, pretendia-se saber qual o conhecimento que os médicos têm em relação às práticas exercidas com biossimilares, nomeadamente, a utilização de biossimilares como opção terapêutica para iniciar um tratamento e o *switching*. Na questão 7, verificou-se no G1 que a maioria dos médicos, afirmou que é possível considerar um biossimilar como opção para iniciar um tratamento, ao invés de um MBR, tendo em atenção a segurança do doente e a eficácia do medicamento (74,6%), 12,6% afirma que é possível sem qualquer restrição, 4,2% considera que não se deve iniciar um tratamento com um biossimilar e, 8,4% não soube responder. Do mesmo modo, no G2 observou-se que a maioria (57,1%), também respondeu que é possível utilizar um medicamento biossimilar para iniciar o tratamento de um doente, tendo em conta a sua segurança e a eficácia do medicamento a ser utilizado. De acordo com as orientações nacionais descritas no ponto 4 do capítulo I, constata-se que, é permitido iniciar um tratamento com um medicamento biossimilar, no entanto, deve-se ter em consideração se efetivamente é a melhor opção para a patologia e para o doente em questão. Além disso, se para a especialidade clínica existirem biossimilares como alternativa terapêutica, os médicos são incentivados a prescrevê-los, uma vez que, são uma opção mais económica que permite a redução das despesas nos hospitais.

Relativamente à questão 8 que diz respeito ao *switching*, os resultados já não se mostraram tão otimistas. No G1, embora a maioria concorde que é possível realizar a troca de um MBR por um biossimilar, no decorrer de um tratamento, existe um número considerável que se opõe a esta prática (14%). Também se observou que a mesma percentagem não tem conhecimento se é ou não possível efetuar esta troca de medicamentos. Mais uma vez, os resultados demonstram que existe falta de conhecimento sobre a matéria e insegurança por parte dos prescritores, insegurança essa que não é tão visível nos medicamentos biológicos, dado que existem mais dados do mundo real ao nível de monitorização que comprovam a sua segurança e dados clínicos robustos. No caso do

G2, embora não utilizem biossimilares na sua atividade clínica, cerca de 45,7% demonstrou confiança no uso destes medicamentos, ao responder que é possível realizar o *switching* com restrições a respeito da eficácia e segurança. As orientações da CNFT em relação a esta questão, referem que a troca de um MBR por um biossimilar ou de um biossimilar por outro no decurso de um tratamento é permitida e, a própria CNFT estimula e promove a adoção do *switching*, embora nalguns casos possam existir restrições.

Na questão 9, pretendia-se que os médicos autoavaliassem numa escala de 1 a 5, sendo que o nível 1 correspondia a “Nada confiante” e o nível 5 a “Muito confiante”, o seu grau de confiança em relação à extrapolação de indicações terapêuticas. No G1, as respostas a esta questão revelaram que, mais de um ¼ dos participantes (28,2%), respondeu que se sente confiante com esta prática (nível 4), 18,3% respondeu que está indeciso e, 12,6% respondeu que não se sente nada confiante (nível 1). A falta de confiança dos médicos, pode ser justificada pelos aspetos mencionados no ponto 3.2 do capítulo 1, como a complexidade das patologias para as quais os MBR têm indicação, assim como as características individuais de cada doente. Dentro deste grupo, ainda houve 12 médicos que responderam que não tinha uma opinião formada, sobre esta questão. No que concerne ao G2, as opiniões diferiram no sentido em que, tanto houve médicos (20%) que demonstraram confiança na extrapolação de indicações, como houve o mesmo número de médicos que respondeu que não se sente confiante com este conceito. É interessante notar que, embora este conceito não se aplique às suas práticas clínicas, existem médicos que, com base no conhecimento que têm em relação à extrapolação de indicações, conseguem ter uma opinião crítica relativamente à confiança que demonstram ou não, face a este conceito.

Como descrito no início da discussão, os grupos foram divididos com base nas respostas à questão 10. Aqui pretendia-se saber se, os medicamentos biológicos eram ou não uma opção terapêutica na especialidade exercida pelos participantes e, o que se observou foi que, da amostra total (106 inquiridos), a maioria (67%), respondeu que estes medicamentos fazem parte do arsenal terapêutico associado à sua atividade clínica.

Com a questão 11, intencionava-se saber se os médicos participavam ou não, na escolha de medicamentos que os seus hospitais adquirem. As respostas revelaram que, cerca de 85% dos inquiridos não participa na escolha de medicamentos, o que pode significar que, a maioria não tem conhecimento das terapêuticas que são adquiridas pelo seu hospital e, dessa forma, fica limitada à prescrição daquilo que a instituição dispõe. Ora, isto pode representar um obstáculo à taxa de prescrição de medicamentos biossimilares, no sentido em que, os

médicos que têm poder de escolha dos medicamentos, podem optar por não adquirir medicamentos biossimilares para o hospital.

Quanto à questão 12, tencionava-se saber se os médicos já tinham prescrito ou não medicamentos biossimilares e, em caso negativo quais as razões. Tendo em conta que, 71 médicos utilizam medicamentos biológicos, verificou-se nos resultados obtidos que, 45,5% respondeu que não prescreveu biossimilares. Uma das razões mais referidas, foi o facto destes medicamentos não estarem incluídos no formulário do hospital onde trabalham. Outros, responderam que não existem dados suficientes sobre a sua segurança e eficácia e, ainda 7% mencionou que têm pouca informação sobre biossimilares e que não conhece estes medicamentos. No caso do G2, verificou-se que 20% não prescreve biossimilares, porque não estão incluídos no formulário do hospital, 5,7% mencionou que não ainda estão disponíveis no mercado, o que não é verdade, uma vez que, já existem muitos biossimilares aprovados e comercializados em Portugal e, 57,1% referiu que não se aplicam à sua especialidade, o que faz sentido, visto que, se trata de um grupo de médicos que não utiliza medicamentos biológicos.

A pergunta 13 não era uma questão obrigatória e só quem tinha respondido afirmativamente à questão anterior, é que faria sentido responder. Com base nas opções disponíveis, a opção mais selecionada pelo G1 como incentivo à prescrição de biossimilares, foi o impacto destes medicamentos na despesa do hospital (43,7%). Como referido no capítulo I, os medicamentos biossimilares oferecem vantagens económicas ao permitirem uma diminuição dos encargos do SNS, não só por terem preços mais baixos, como pela competição que criam no mercado de medicamentos biológicos, forçando-os também a baixar de preço. Além do impacto na despesa, os médicos também consideraram o fator preço (33,8%), os estudos de monitorização pós-comercialização (28,2%) e a robustez dos dados de custo-efetividade face aos MBR (26,8%), como impulsionadores da sua decisão. No entanto, foram também mencionados alguns aspetos negativos que determinam a decisão dos médicos no ato de prescrição, nomeadamente, a obrigatoriedade de o fazerem para novos doentes, a imposição por parte da instituição e ainda a inexistência de outras opções no hospital. Estes aspetos, revelam que ainda existem prescritores que não possuem total liberdade nas suas decisões e, por isso, a prescrição é formatada com base nos interesses das próprias instituições. Notou-se ainda que, embora os médicos do G2 não prescrevam biossimilares, consideraram que, de todas as opções apresentadas, os estudos pós comercialização bem monitorizados e a robustez dos dados de custo-efetividade face aos MBR (20% em ambas as opções), seriam os principais fatores de incentivo.

No que concerne à pergunta 14, pretendia-se saber como é que os médicos na prática de *switching*, explicam aos seus doentes o que é um medicamento biossimilar. Para análise desta questão e das questões 15,16,17 e 18, apenas se considerou o G1. O objetivo era perceber se, a forma como os médicos apresentam a nova terapêutica aos doentes, poderia influenciar a decisão final destes na aceitação ou não, da troca de medicamentos, uma vez que, o doente é também um interveniente ativo na decisão do seu tratamento. Como apresentado na tabela 13, a definição mais utilizada pelos médicos para descrever um biossimilar aos seus doentes foi: “É um medicamento similar ao medicamento biológico de referência”, definição essa que vai de encontro à definição estabelecida pela EU (64,8%). 39,4% respondeu que define um biossimilar como, um medicamento que apresenta dados que suportam a sua eficácia e segurança. Apesar de não ser uma definição muito explícita pode, de alguma forma, ser tranquilizante para os doentes, pelo facto de perceberem que se trata de um medicamento que é seguro e eficaz e que, por essas razões, não existem motivos de preocupação na inclusão do seu tratamento. Houve ainda uma percentagem, que respondeu que um biossimilar é um medicamento mais barato face ao MBR (33,8%). Dentro do mesmo grupo, ainda se verificou um número considerável, cerca de 14 médicos, que respondeu que esta prática não se aplica à sua atividade clínica. Isto pode-se dever, por exemplo, ao facto de na sua especialidade não existirem medicamentos biossimilares como opção terapêutica.

Relativamente à questão 15, tinha-se como objetivo saber, se existe substituição de medicamentos biológicos nos hospitais, neste caso, por parte dos farmacêuticos hospitalares. Como descrito no capítulo 1, a substituição automática não é permitida e as orientações da CNFT não recomendam esta prática, mas o que se verificou nas respostas à questão, foi que 25,3% dos médicos que têm medicamentos biológicos como opção terapêutica (G1), respondeu que a substituição automática existe nas suas instituições. Embora a maioria tenha respondido que não existe substituição nos seus hospitais, esta percentagem revela-se preocupante porque, pode comprometer a segurança do doente. Verificou-se também que 11,2% não tem conhecimento se a substituição existe ou não, nos seus locais de trabalho.

Com a questão 16, pretendia-se saber se os médicos tinham conhecimento de projetos-piloto ou de investigação com medicamentos biossimilares, como promotores da sua adoção. Com base nas respostas obtidas, verificou-se que 73,2% respondeu não existirem esses projetos-piloto e apenas 8,5% respondeu que existiam. Este resultado, pode ser consequência da falta de interesse e do baixo investimento em I&D, com este tipo de medicamentos.

As questões 17 e 18 tinham como foco, conhecer quais as principais fontes de informação que os médicos utilizam para pesquisar sobre o tema em questão e, saber se existe alguma informação que consideram importante e que não encontram disponível. Na pergunta 17, foi apresentada uma lista com várias opções de fontes de pesquisa, onde os participantes podiam escolher mais do que uma opção. Com base nos resultados obtidos, observou-se que a opção mais escolhida foi “Literatura científica médica” (83%), nomeadamente, artigos e revistas de especialidade. Seguidamente veio logo o Site do Infarmed, I.P (45%) e os sites da EMA e FDA (43,6%). Verificou-se ainda um número satisfatório, no que diz respeito a conferências e congressos científicos (33,8%). No que diz respeito a cursos de formação, os resultados já não se mostraram tão otimistas, uma vez que, apenas 9,8% frequenta curso de formação por iniciativa pessoal e não houve nenhum inquirido que tenha identificado cursos oferecidos pela instituição de trabalho. Mais uma vez, verificamos que existe falta de investimento na educação e formação dos médicos, a respeito dos medicamentos biossimilares e, os resultados que temos verificado ao longo da análise das respostas obtidas através deste questionário são espelho disso.

Quanto à questão 18, tencionava-se saber se existe informação sobre os medicamentos biossimilares, que os médicos não encontrem disponíveis nas fontes mencionadas acima e, que achem relevante para a sua atividade clínica. Cerca de 60% respondeu que não e 15,4% respondeu “Não aplicável”. Para aqueles que responderam “Sim”, a tabela abaixo discrimina os vários assuntos que alguns médicos referiram como pertinentes e importantes e, para os quais não encontram informação.

**Tabela 15 - Outras respostas dadas à pergunta 18**

<b>Outros</b>
<i>Interação com fármacos anestésicos</i>
<i>Estudos de eficácia</i>
<i>Dados de biossimilares mais recentes</i>
<i>Estudos de múltiplos switch entre diversos biossimilares</i>
<i>Perfil de segurança</i>
<i>Dados para patologias específicas</i>
<i>Comparação entre lotes do medicamento biológico de referência</i>
<i>Ensaio bem desenhados</i>
<i>Estudos suficientes em crianças</i>
<i>Informação completa de estudos de bioequivalência</i>

A falta de informação, relevante para a atividade clínica, torna-se num dos fatores que diminui a adoção dos medicamentos biossimilares e aumenta a insegurança, por parte da comunidade médica. Por isso, torna-se vital criar as condições necessárias, para que seja disponibilizada e fornecida a informação que se aplique às atividades dos médicos prescritores de biossimilares.

Na pergunta 19 tencionava-se saber, se os médicos tinham conhecimento de campanhas de informação promovidas pelas autoridades nacionais, UE ou outra entidade profissional e/ou regulamentar. No G1, os resultados revelaram que, mais de metade (80%) não tem conhecimento de campanhas e apenas 11,2%, respondeu que conhece, referindo o Site do Infarmed, I.P e da EMA, como portadores dessa informação. É importante reforçar que, os 80% que respondeu não conhecer essas campanhas, engloba médicos que prescrevem e utilizam medicamentos biossimilares. Quanto ao G2, observou-se que praticamente a totalidade, referiu que não tinha conhecimento dessas campanhas, o que seria de esperar.

Na questão seguinte, pretendia-se saber se os inquiridos tinham conhecimento dos consumos de medicamentos biossimilares no seu hospital. Com base nos resultados, no G1, verificou-se que, 53/71 não têm conhecimento dessa informação e apenas, 25,3% é que tem. Esta percentagem, pode estar relacionada com os médicos que também participam na escolha de medicamentos para a sua instituição. No G2, verificou-se que a maioria também não tinha esse conhecimento, mas foi interessante notar que, uma pequena percentagem (11,4%) conhece a informação sobre os consumos de medicamentos biossimilares nos seus hospitais.

Por último, a questão 21 era de carácter opcional e dava a possibilidade aos participantes, de deixarem comentários/ observações ou sugestões sobre o tema em questão e até mesmo sobre o questionário. Nesta questão, o assunto mais criticado pelos médicos e que se foi confirmando ao longo da análise do questionário foi, a falta de informação disponível e a necessidade de existência de ações de formação, que promovam e forneçam os meios necessários à atividade dos profissionais de saúde. Estes foram alguns dos comentários deixados pelos participantes:

- “Tudo efetuado sem a integração, informação e formação dos maiores agentes que são os médicos prescritores. O SNS, Infarmed e o Ministério da saúde não funcionam de modo a facilitar e promover a atualização dos médicos não só na área de conteúdo científico como também nos diferentes programas informáticos que nos é imposto, e sem os quais é impossível trabalhar.”

- “Considero que ainda há muito pouca informação disponível sobre os biossimilares. Seria importante implementar ações de formação/ informação sobre estes produtos em todas as instituições do SNS.”
- “Deveria existir maior informação para os médicos que não estamos ligados à investigação, mas fazemos clínica.”
- “Julgo que os biossimilares deviam ser alvo de vários estudos antes da adoção dos mesmos ‘em massa’ a nível hospitalar. No meu hospital notamos um acréscimo de efeitos adversos (nomeadamente hematomas graves) desde que deixámos de usar a enoxaparina e passámos a utilizar um biossimilar.”

Houve ainda um participante que referiu algumas questões que considerou importantes e que acabam por se refletir nos objetivos das questões abordadas no questionário. Expôs ainda o seu testemunho e experiência clínica pessoal com os medicamentos biossimilares:

- “Quem se responsabiliza pela falência terapêutica no caso de *switching* unicamente pelo farmacêutico, com conhecimento médico "a posteriori"? Ou simplesmente por se dar um biossimilar, porque "a instituição já não tem o biológico", como ouço frequentemente? Quanto dinheiro efetivamente se poupa? Ou seja, se há mais complicações, necessidade de análises adicionais, encurtamento de intervalo de toma ou aumento da dose num determinado doente, re-switch para o biológico de referência no caso de falência ou escalada para outro biológico sem biossimilar concorrente? Essas contas vão ser feitas? No meu caso em particular, tive 2 falências a Benepali e uma a Rituximab Truxima. E agora? Como vou apagar a má imagem que os biossimilares deixaram no meu subconsciente? Tenho de acreditar nas publicações da Reuma ou da Gastro e extrapolar para os meus doentes com psoríase? Como médica estou formatada para dados clínicos robustos e não para dados pré-clínicos que demonstrem bioequivalência a partir dos quais se "admite" eficácia clínica comparável. Este é todo um paradigma que se pretende alterar. Como é óbvio, se eu ou um filho meu necessitasse de um medicamento biotecnológico e pudesse escolher, preferiria um biológico e não um biossimilar.”

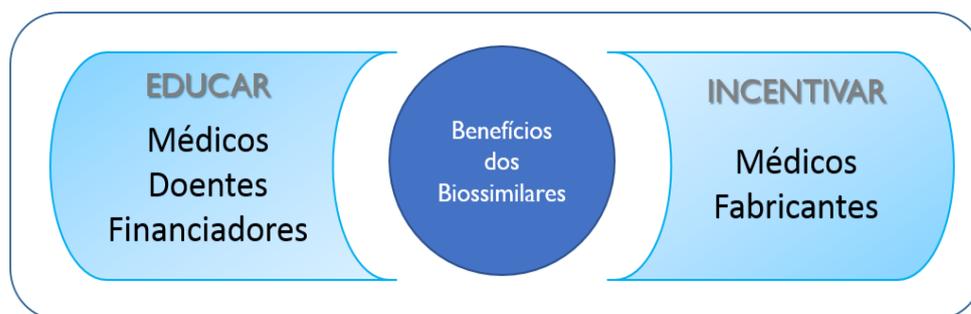
Com base nestes comentários, torna-se clara a necessidade de olhar para esta classe de medicamentos e, pensar em estratégias que alterem o paradigma associado aos biossimilares.

## 6. Conclusão

Atualmente, os medicamentos biossimilares constituem uma alternativa terapêutica mais económica aos sistemas de saúde europeus. Apesar de mais uma década de evidência, de vantagens e benefícios que contribuem para a sustentabilidade dos sistemas de saúde e para a melhoria dos cuidados de saúde, estes medicamentos ainda enfrentam desafios na sua adoção, por parte dos profissionais. A inconsistência nos conceitos científicos e, as divergências nos requisitos regulamentares em relação aos biossimilares, são manipuladas pelos próprios interesses socioeconómicos e políticos de cada país. Estes factos, aliados à falta de educação dos intervenientes gera confusão, desconfiança e descontentamento.

O estudo realizado tinha como objetivo conhecer um pouco melhor, qual o papel dos médicos na adoção dos biossimilares em Portugal, através do conhecimento que têm sobre eles e, através dos fatores que influenciam a sua decisão no ato de prescrição. Com base nos resultados obtidos, verificou-se que ao fim de mais de 10 anos, ainda existe uma lacuna na disseminação de informação aos médicos sobre esta matéria, dado que, muitos dos inquiridos que exercem especialidades em que os biossimilares são uma opção terapêutica, não só não conhecem a definição correta de medicamento biossimilar, como também não têm um conhecimento claro das práticas relacionadas com estes medicamentos. Muitos deles, também demonstraram falta de confiança na sua utilização, devido à indisponibilidade de dados robustos a nível clínico, eficácia, segurança e qualidade e de dados pós-comercialização. É importante referir que, a amostra obtida é muito pequena e as suas características não coincidem com a população-alvo, pelo que, as conclusões retiradas ficam circunscritas à presente análise.

Como impulsionadores da adoção destas terapias similares, é vital que os médicos sejam bem informados sobre os seus benefícios e incentivados a utilizá-los. Só assim, poderão tomar decisões informadas, garantindo os melhores cuidados de saúde aos seus doentes e diminuindo as despesas públicas em saúde. Para que tal aconteça, é necessário que todas as partes interessadas se envolvam no processo (Figura 10).



**Figura 10** - Intervenientes no desencadeamento dos benefícios dos medicamentos biossimilares

**Fonte:** Adaptado de Aitken, 2016

As divergências nas políticas adotadas, nos preços e na aceitação de biossimilares em toda a UE, sugerem que os próprios médicos continuam a demonstrar hesitação na prescrição e utilização dos mesmos, não compreendendo o verdadeiro potencial destas terapêuticas. É perante este cenário que os financiadores e autoridades nacionais, têm um papel fundamental na educação dos médicos, de forma a garantirem que os medicamentos biossimilares são de facto uma alternativa segura e eficaz ao MBR e, que a sua prescrição proporciona benefícios clínicos no mercado como um todo e na economia dos países. Assim como os médicos, os doentes também são parte integrante do processo de decisão da terapêutica, pelo que, também devem estar devidamente informados sobre as opções de tratamento disponíveis a que poderão estar sujeitos.

O valor de um biossimilar depende de um mercado justo e competitivo e, por isso, é que a consciencialização para o seu uso é tão importante na diminuição dos custos das terapias biológicas (Leonard *et al.*, 2018).

O desenvolvimento e a comercialização de medicamentos biossimilares representam uma atividade que apresenta desafios, bem como oportunidades para alcançar o sucesso clínico e comercial. Mediante o exposto e, perante a necessidade da população de novas alternativas terapêuticas mais acessíveis, torna-se necessário definir e otimizar estratégias globais que conduzam à harmonização dos conceitos, políticas e regulamentação em volta dos medicamentos biossimilares, que cativem a sua adoção por parte dos diferentes atores do setor, mitigando as potenciais preocupações que possam surgir a respeito dos mesmos e, que garantam os requisitos de eficácia, qualidade e segurança necessários, a disponibilização de informação e recursos e a adaptação das políticas à realidade e necessidades dos vários países, com o propósito de melhorar a qualidade de vida da sociedade.

## 7. Bibliografia

AAPRO, M. S. - **What does a prescriber think of biosimilars?**. Oncologie. 13:5 (2011), 234–238.

AIDEED, Hamzah - **The European Biosimilars Landscape: What To Expect In The Year Ahead**. Biosimilar Development. (2018). [Acedido a 20 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-european-biosimilars-landscape-what-to-expect-in-the-year-ahead-0001>

AITKEN, Murray - **Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines: The Role of Functioning Competitive Markets**. IMS Institute for Healthcare Informatic, (2016).

AL-SABBAGH, Ahmad et al. - **Development of biosimilars**. Seminars in Arthritis and Rheumatism. Vol.45, n.º5 (2016), s11-s18.

ALADUL, Mohammed Ibrahim; FITZPATRICK, Raymond William; CHAPMAN, Stephen Robert - **Healthcare professionals' perceptions and perspectives on biosimilar medicines and the barriers and facilitators to their prescribing in UK: A qualitative study**. BMJ Open. Vol.8, n.º11 (2018), 1-8.

ALEXANDER, Emily A - **The biosimilar name debate: what's at stake for public health**. Vol.3, n.º1 (2014), 10-2. [Acedido a 20 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <http://gabi-journal.net/the-biosimilar-name-debate-whats-at-stake-for-public-health.html>

AMGEN - **Medicamentos biológicos e biossimilares Ficha informativa 3 : Como os medicamentos biossimilares são regulamentados ?**. International Alliance Of Patients' Organizations. [s.d.].

AMGEN BIOSSIMILARS. [s.d.]. [Acedido a 27 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.amgenbiosimilars.com/expertise/clinical-testing/>

APIFARMA - **Position Paper: Biossimilares**. 2013.

APOGEN - **Medicamentos Biossimilares: mais acesso, melhor acesso**. In: SEMINÁRIO APOGEN, [s.n], Lisboa. [S.l]: [s.n.], 2017.

ARAÚJO, FC et al. - **The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars – 2017 update**. Acta Reumatologica pPortuguesa. Vol.42, n.º1

Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado

(2017), 219-228.

ARAÚJO, Filipe C.; GONÇALVES, João; FONSECA, João Eurico - **Pharmacoeconomics of Biosimilars: What Is There to Gain from Them?**. Current Rheumatology Reports. Vol.18, n.º8 (2016).

ARKELLS, Nicolas - **Patentable Subject Matter Barriers For Biosimilars – And How To Overcome Them**. Biosimilar Development. (2018). [Acedido a 20 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/patentable-subject-matter-barriers-for-biosimilars-and-how-to-overcome-them-0001>

BLACKSTONE, Erwin A.; FUHR, Joseph P. - **The economics of biosimilars**. American Health & Drug Benefits. Vol.6, n.º8 (2013), 469-478.

BLANDIZZI, Corrado; MERONI, Pier Luigi; LAPADULA, Giovanni - **Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues**. Clinical Therapeutics. Vol.8, n.º8 (2017), 1026-1039.

CASADEVALL, Nicole et al. - **Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges**. Informa healthcare. Vol.13, n.º7 (2013), 1039-1047.

CAZAP, Eduardo et al. - **Global Acceptance of Biosimilars: Importance of Regulatory Consistency, Education, and Trust**. The Oncologist. Vol.23, n.º10 (2018), 1188-1198.

CLEARY, Michele - **Can Postmarket Research Change Roadblocks Into Runways?**. Value & Outcomes Spotlight. (2018).

CNFT - **Orientações Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica: Medicamentos biossimilares**. 2016.

CNFT - **Orientações Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica: Utilização de medicamentos biossimilares e mudança de medicamento biológico de referência para um biossimilar**. 2018.

DAUBENFELD, Thorsten et al. - **Understanding the market dynamics of biosimilars**. Journal of Business Chemistry. Vol.13, n.º1 (2016).

DECLERCK, Paul et al. - **The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects**. Drugs. Vol.77, n.º6 (2017), 671-677.

Decreto-Lei nº20/2013. **D.R. Série I.** 32 (2013-02-14) p. 799-912.

Decreto-Lei nº176/2006. **D.R. Série I.** 167 (2006-08-30) p. 6297-6383.

DERBYSHIRE, Michelle - **Patent expiry dates for biologicals: 2017 update.** GaBI Journal. Vol.7, n.º1 (2018), 29-34. [Acedido a 20 de dezembro de 2018]. Disponível na Internet: <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html>

Despacho nº1729/2017. **D.R. Série II.** 39 (2017-02-23) p. 3445-3446.

DÖRNER, Thomas et al. - **The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases.** Annals of the Rheumatic Diseases. Vol.72 (2012), 322-328.

DYLST, Pieter; VULTO, Arnold; SIMOENS, Steven - **Barriers to the Uptake of Biosimilars and Possible Solutions: A Belgian Case Study.** PharmacoEconomics. Vol.32, n.º7 (2014), 681-691.

EMA - **Biosimilar medicines: marketing authorization.** [s.d]. [Acedido a 18 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation>

ESN - **Switch Management between Similar Biological Medicines.** A Communication and Information Guide for Nurses. [S.l.]: [s.n.], 2018.

ESPARTEIRO, Joana - **Medicamentos Biossimilares -Regulamentação Europeia e Nacional e Acesso ao Mercado.** (2016).

FARFAN-PORTET, María Isabel et al. - **Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures?.** European Journal of Health Economics. Vol.15, n.º3 (2013), 223-228.

FDA - **Biosimilar Guidances.** [s.d]. [Acedido a 18 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/general-biologics-guidances/biosimilars-guidances>

FDA - **Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations.** [s.d]. [Acedido a 18 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>

Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado

FERNANDES, João Pedro; GONÇALVES, João - **Segurança e Eficácia Clínica na Substituição de Medicamentos Biossimilares: Avaliação Crítica da Bibliografia.** Revista Portuguesa de Farmacoterapia. Vol.7 (2015), 7-27.

FUHR, Joseph P et al. - **Product naming, pricing, and market uptake of biosimilars.** GaBI Journal. Vol. 4, n.º2 (2015), 64-71. [Acedido a 05 de janeiro de 2019]. Disponível na Internet: <http://gabi-journal.net/product-naming-pricing-and-market-uptake-of-biosimilars.html>

GaBI Journal - **Biosimilar substitution in Europe.** 2017. [Acedido a 26 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.gabionline.net/Reports/Biosimilar-substitution-in-Europe>

GaBI Journal (2018a) - **Biosimilars approved in Europe.** 2011, 2018. [Acedido a 20 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>

GaBI Journal - **Biosimilars market and opportunities in Europe.** 2019. [Acedido a 18 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.gabionline.net/Reports/Biosimilars-market-and-opportunities-in-Europe>

Gabi Journal - **EU guidelines for biosimilars.** 2010, 2016. [Acedido a 5 de janeiro de 2019]. Disponível na Internet: <http://gabionline.net/Guidelines/EU-guidelines-for-biosimilars>

GaBI Journal - **Factors supporting a sustainable European biosimilars market.** 2015. [Acedido a 26 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <http://gabi-journal.net/news/factors-supporting-a-sustainable-european-biosimilars-market>

GaBI Journal (2018b) - **Sustainability of biosimilars in Europe.** 2018. [Acedido a 26 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: [http://gabionline.net/Reports/Sustainability-of-biosimilars-in-Europe?utm\\_source=GONL6&utm\\_campaign=066921ea3b-GONL+V18|19-6&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_bfb08b6fa4-066921ea3b-55512045](http://gabionline.net/Reports/Sustainability-of-biosimilars-in-Europe?utm_source=GONL6&utm_campaign=066921ea3b-GONL+V18|19-6&utm_medium=email&utm_term=0_bfb08b6fa4-066921ea3b-55512045)

GaBI Journal - **WHO naming of biosimilars.** 2013. [Acedido a 18 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <http://gabionline.net/Biosimilars/General/WHO-naming-of-biosimilars>

GaBI Journal (2018c) - **WHO should finalize its BQ guidance.** 2018. [Acedido a 18 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/WHO-should-finalize-its-BQ-guidance>

GÁMEZ-BELMONTE, Reyes et al. - **Biosimilars: concepts and controversies.** Pharmacological Research. Vol.133 (2018), 251-264.

GENAZZANI, Armando A. et al. - **Biosimilar Drugs: Concerns and Opportunities.** Biodrugs. Vol.21, n.º6 (2007), 285-335.

GEYNISMAN, Daniel M. et al. - **Biosimilar biologic drugs: a new frontier in medical care.** Postgraduate Medicine. Vol.129, n.º4 (2017), 460-470.

GONÇALVES, João et al. - **Posicionamento da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares para os biossimilares dos anticorpos terapêuticos.** Revista Portuguesa de Farmacoterapia. Vol.7, n.º1 (2015), 45-52.

GRABOWSKI, Henry; GUHA, Rahul; SALGADO, Maria - **Biosimilar competition: lessons from Europe.** Nature Reviews Drug Discovery. Vol.13, n.º2 (2014), 99-100.

INGRASCIOтта, Ylenia et al. - **How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009-2013.** BioDrugs. Vol.29, n.º4 (2015), 275-284.

INTERFARMA - **Entendendo os Medicamentos Biológicos.** Interfarma: Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. (2012).

JACOBY, Rob et al. - **Winning with biosimilars: Opportunities in global markets.** Deloitte. (2015).

JONES, Hillary - **The legal framework applicable to biosimilars in the EU.** 2016. [Acedido a 26 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/43825/legal-framework-applicable-biosimilars-eu/>

KANG, Hye Na; KNEZEVIC, Ivana - **Regulatory evaluation of biosimilars throughout their product life-cycle.** Bulletin of the World Health Organization. Vol.96, n.º4 (2018), 281-285.

KARR, Allan - **Sustainability of biosimilars: a view on healthcare systems.** Hospital Pharmacy Europe. (2016), 17-20.

KRISHNAN, Anita; MODY, Rustom; MALHOTRA, Hemant - **Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives.**

Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado

Dovepress. Vol.5 (2015), 19-32.

KUMAR, Rajesh et al. - **Biosimilars: Regulatory Status and Implications across the World**. Journal of Pharmacovigilance. Vol.S3, n.º002 (2015).

KURKI P. et al. - **Interchangeability of Biosimilars: a European perspective**. BioDrugs. Vol.31, n.º2 (2017), 83-91.

KURKI, Pekka; EKMAN, Niklas - **Biosimilar regulation in the EU**. Expert Review of Clinical Pharmacology. Vol.8, n.º5 (2015), 649-659.

LEONARD, Emily et al. - **Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review**. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. Vol.25, n.º1 (2019), 102-112.

LISHMAN, Lisa - **EULAR 2018 - Biosimilars: the future of rheumatology?**. Epogonline.org. 2019. [Acedido a 6 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.epgonline.org/uk/blogs/post/eular-2018-biosimilars.html>

MELLSTEDT, H.; NIEDERWIESER, D.; LUDWIG, H. - **The challenge of biosimilars**. Annals of Oncology. Vol.19, n.º3 (2008), 411-419.

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. Vol.7, n.º193 (2016), 1-9.

MORGANE, Beck et al. - **Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines**. Vol.9, n.º2 (2017).

NHS England - **What is a biosimilar?**. (2015).

NOWICKI, Michał - **Basic Facts about Biosimilars**. Kidney and Blood Pressure Research. Vol.30, n.º5 (2007), 267-272.

O'CALLAGHAN, J. et al. - **Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy**. European Journal of Clinical Pharmacology. Vol.75, n.º1 (2018), 1-11.

PANT, Sirjana; DE LÉSÉLEUC, Louis; SPRY Carolyn - **International Policies on the Appropriate Use of Biosimilar Drugs**. CADTH. (2018).

PATEL, Palak K.; KING, Caleb R.; FELDMAN, Steven R. - **Biologics and biosimilars**. Journal of Dermatological Treatment. Vol.26, n.º4 (2015), 299-302.

PIRES, Diogo; GONÇALVES, João - **Influência das Dinâmicas dos Mercados Europeus na Quota de Mercado dos Medicamentos Biossimilares - Influence of European Market Dynamics on Biosimilars**. Revista Portuguesa de Farmacoterapia. Vol.8, n.º4 (2016), 242-254.

PORTELA, Maria da Conceição Constantino et al. (2017a) - **Biologics and biosimilars: safety issues in Europe**. Expert Opinion on Biological Therapy. Vol.17, n.º7 (2017), 871-877.

PORTELA, Maria Da Conceição Constantino et al. (2017b) **Biologics and Biosimilars: Gaps in the Pharmacovigilance System in Portugal**. Acta Medica Portuguesa. Vol.30, n.º3 (2017), 205-212.

RACAMIER, Isabelle - **Market Access of Biosimilars**. Arlys Consulting. (2017).

RÉMUZAT, Cécile et al. (2017a) - **Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe**. Journal of Market Access & Health Policy. Vol.5, n.º1 (2017).

RÉMUZAT, Cécile et al. (2017b) - **Supply-side and demand-side policies for biosimilars: an overview in 10 European member states**. Journal of Market Access & Health Policy. Vol.5, n.º1 (2017).

RENEWICK, Matthew J. et al. - **Postmarket policy considerations for biosimilar oncology drugs**. The Lancet Oncology. Vol.17, n.º1 (2016), e31-e38.

ROBERTSON, James S - **The challenges of nomenclature - INN, biosimilars and biological qualifiers**. GaBI Journal. Vol.4, n.º3 (2015), 110-112. [Acedido a 26 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <http://gabi-journal.net/the-challenges-of-nomenclature-inn-biosimilars-and-biological-qualifiers.html>

ROGER, Simon D. - **Biosimilars: How similar or dissimilar are they?.** Nephrology. Vol.11, n.º4 (2006), 341-346.

SCAVONE, Cristina et al. - **Strengths, weaknesses and future challenges of biosimilars' development. An opinion on how to improve the knowledge and use of biosimilars in clinical practice**. Pharmacological Research. Vol.126 (2017), 138-142.

Biossimilares: Desafios no acesso ao mercado

SCHIESTL, Martin; ZABRANSKY, Markus; SÖRGEL, Fritz - **Ten years of biosimilars in Europe: Development and evolution of the regulatory pathways.** Drug Design, Development and Therapy. Vol.11 (2017), 1509-1515.

SOUSA, Gabriela et al. - **Posicionamento da sociedade portuguesa de oncologia sobre a utilização de biossimilares no tratamento oncológico.** [s.d.].

TRIFIRÒ, Gianluca; MARCIANÒ, Ilaria; INGRASCIOTTA, Ylenia - **Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre-and post-marketing evidence.** Expert Opinion on Biological Therapy. Vol.18, n.º3 (2018), 309-315.

UNIÃO EUROPEIA - **Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.** Jornal Oficial das Comunidades Europeias L 311, 28 Novembro.

UNIÃO EUROPEIA - **Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de Dezembro de 2010, que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano Texto relevante para efeitos do EEE.** Jornal Oficial da União Europeia L 348, 31 Dezembro.

UNIÃO EUROPEIA - **Directiva 2003/63/CE da Comissão, de 25 de Junho de 2003, que altera a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.** Jornal Oficial da União Europeia L 159, 27 Junho.

UNIÃO EUROPEIA - **Diretiva de Execução 2012/52/UE da Comissão, de 20 de dezembro de 2012, que estabelece medidas para facilitar o reconhecimento de receitas médicas emitidas noutro Estado-Membro.** Jornal Oficial da União Europeia L 356, 22 Dezembro

URQUHART, Lisa - **Top drugs and companies by sales in 2017.** Nature Reviews Drug Discovery. Vol.17 (2018), 232.

VAN BODEGRAVEN, Ad A et al. - **How to realize the potential of off-patent biologicals and biosimilars in Europe? Guidance to policymakers.** GaBI Journal. Vol. 7, n.º2 (2018), 70-74. [Acedido a 20 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

<http://gabi-journal.net/how-to-realize-the-potential-of-off-patent-biologicals-and-biosimilars-in-europe-guidance-to-policymakers.html>

VOGLER, Sabine et al. - **How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries.** Applied Health Economics and Health Policy. Vol.15, n.º3 (2017), 307-321.

WEISE, Martina et al. - **Biosimilars-why terminology matters.** Nature Biotechnology. Vol.29, n.º8 (2011), 690-693.

WEISE, Martina et al. - **Biosimilars: what clinicians should know.** Blood Journal. Vol.120, n.º26 (2012), 5111-5117.

WEISE, Martina et al. - **Biosimilars: The science of extrapolation.** Blood Journal. Vol.124, n.º22 (2014), 3191-3196.



## 8. Anexos

### Anexo I

**Tabela - Distribuição da amostra de médicos por especialidade e região**

Especialidade	Região										Total	
	Norte		Centro		LVT		Alentejo		Algarve			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anestesiologia	1	16,6	4	66,6	1	16,6	-	-	-	-	6	5,66
Cirurgia Geral	3	42,8	3	42,8	1	14,3	-	-	-	-	7	6,60
Cirurgia Pediátrica	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	1	1,88
Dermatologia	3	100	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2,83
Endocrinologia	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,88
Gastroenterologia	-	-	1	25	1	25	-	-	2	50	4	3,77
Ginecologia/ Obstetria/ Infertilidade	2	33,3	-	-	4	66,6	-	-	-	-	6	5,66
Hematologia Clínica	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	1	0,94
Imunohemoterapia	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,88
Medicina Geral e Familiar	1	33,3	1	33,3	-	-	1	33,3	-	-	3	2,83
Medicina Interna	13	46,4	4	14,3	9	32,1	2	7,1	-	-	28	26,42
Medicina Trabalho	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	1	0,94
Nefrologia	4	80	-	-	1	20	-	-	-	-	5	4,72
Neurologia	2	40	-	-	3	60	-	-	-	-	5	4,72
Oftalmologia	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,88
Oncologia Médica	3	75	-	-	1	25	-	-	-	-	4	3,77
Otorrinolaringologia	1	50	-	-	1	50	-	-	-	-	2	1,88
Patologia Clínica	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	1	0,94
Pediatria	3	42,9	1	14,3	2	28,6	-	-	1	14,3	7	6,60
Pedopsiquiatria	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,88
Pneumologia	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-	1	0,94
Psiquiatria	4	50	-	-	4	50	-	-	-	-	8	7,55
Reumatologia	1	20	-	-	4	80	-	-	-	-	5	4,72
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>46,2</b>	<b>15</b>	<b>14,2</b>	<b>36</b>	<b>34,0</b>	<b>3</b>	<b>2,8</b>	<b>3</b>	<b>2,8</b>	<b>106</b>	<b>100</b>

Anexo II

**Tabela** - Legislação consultada

<b>Documento</b>	<b>Data</b>	<b>Âmbito</b>
Diretiva 2001/83/CE	6 de novembro de 2001	Código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano
Diretiva 2010/84/CE	15 de dezembro de 2010	Altera a Diretiva 2001/83/CE, no que diz respeito à farmacovigilância
Decreto-Lei nº 20/2013	14 de fevereiro de 2013	7ª alteração ao Decreto-Lei nº 176/200
Decreto-Lei nº 176/2006	30 de agosto de 2006	Estatuto do Medicamento
Despacho nº 1729/2017	23 de fevereiro	Define as competências e composição da CNFT e respetiva articulação com as CFT, no contexto da aquisição e utilização de medicamentos em estabelecimentos e serviços hospitalares do SNS
Diretiva 2003/63/CE	25 de junho	Altera a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano
Diretiva 2012/52/EU	20 de dezembro	Estabelece medidas para facilitar o reconhecimento de receitas médicas emitidas noutro EM

## Anexo III

**Tabela** - Documentos de carácter normativo no âmbito da prescrição e dispensa de medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal

<b>Documento</b>	<b>Data</b>	<b>Âmbito</b>
Circular Normativa nº 01/2015	14 de julho de 2015	Metodologia para pedido de dispensa de obrigatoriedade de aquisição ao abrigo dos acordos quadro da SPMS, EPE
Norma 010/2014	23 de julho de 2014	Centro prescriptor de agentes biológicos
Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde	29 de outubro de 2015	Prescrição de medicamentos e produtos de saúde
Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde	29 de outubro de 2015	Dispensa de medicamentos e produtos de saúde