



MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES

O estado da arte

Coordenação:
João Gonçalves

Adrian van den Hoven | António Melo Gouveia | Arsisete Saraiva
João Eurico Cabral da Fonseca | João Paulo Cruz | Jorge Félix | Paulo Lilaia



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



Medicamentos biossimilares

O estado da arte

Coordenação
João Gonçalves



Lidel – edições técnicas, lda.
www.lidel.pt

Autores	V
Prefácio.....	XI
<i>António Correia de Campos</i>	
Siglas e acrónimos	XIX
1. Três mitos – extrapolação, imunogenicidade e intersubstituição	1
<i>João Gonçalves</i>	
2. O que ainda não sabemos – uma perspetiva da farmácia hospitalar.....	15
<i>António Melo Gouveia</i>	
3. Aspetos económicos e de gestão hospitalar	27
<i>João Paulo Cruz</i>	
4. A perspetiva dos profissionais de saúde.....	39
<i>João Eurico Cabral da Fonseca</i>	
5. A perspetiva dos doentes	47
<i>Arsisete Saraiva</i>	
6. A perspetiva da indústria farmacêutica.....	57
<i>Paulo Lilaia</i>	
7. Visão europeia.....	69
<i>Adrian van den Hoven</i>	
8 Avaliação económica de medicamentos biossimilares.....	75
<i>Jorge Félix</i>	
Posfácio	95
<i>João A. Pereira</i>	

COORDENADOR/AUTOR

João Gonçalves

Licenciatura e Doutoramento em Ciências Farmacêuticas. Atualmente, é Professor Associado com Agregação da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e Investigador Principal da Unidade de Microbiologia e Biotecnologia Molecular do *Research Institute of Medicines* (iMed). É Investigador Principal de projetos de investigação em Virologia e Biotecnologia Farmacêutica apoiados por entidades nacionais e internacionais.

Responsável da Unidade Curricular de Imunologia e Professor de Biotecnologia Farmacêutica no Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas. Pertence à Comissão Executiva do *Research Institute of Medicines* (iMed) e do programa doutoral i3DU da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Pertence à Comissão da Farmacopeia Portuguesa e é membro do Grupo de Avaliação de Medicamentos Veterinários. Foi membro de vários grupos de trabalho europeus na área do medicamento, nomeadamente do grupo GAfPA – *Global Alliance for Patient Access*. Foi *Project Leader* e *Project Group Manager* em empresas farmacêuticas multinacionais, entre 1996-2001.

Os interesses de investigação englobam o desenvolvimento de estratégias antivirais utilizando anticorpos e imunoterapias aplicadas ao cancro e autoimunidade. O desenvolvimento de anticorpos e biossimilares, incluindo farmacocinética e imunogenicidade, estão dentro das colaborações de investigação clínica (consultar as publicações científicas em Joao Goncalves – *Google Scholar Index*).

PREFACIADOR

António Correia de Campos

Professor Jubilado da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa. Foi Secretário-Geral do Ministério da Saúde (1978-1979), Presidente da Comissão do Livro Branco da Segurança Social (1995-1997) e Presidente do Instituto Nacional de Administração (INA) (1996-2001). Foi Ministro da Saúde, em 2001-2002 e 2005-2008. Foi Deputado ao Parlamento Europeu entre 2009-2014. Foi consultor da Organização Mundial da Saúde (OMS), da Comissão Europeia e trabalhou no Banco

Mundial (2002-2005). Escreveu sete livros e mais de uma centena de artigos e mantém colaboração regular na comunicação social.

POSFACIADOR

João A. Pereira

Professor Catedrático da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa. Atualmente, é também Diretor da mesma instituição. Licenciado em Economia e Política, pela Universidade de Warwick, obteve o Mestrado e Doutoramento em Economia da Saúde, pela Universidade de York, no Reino Unido. Responsável por diversos projetos de investigação sobre Equidade em Saúde e Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde, consultor de organismos internacionais e nacionais e autor ou coordenador de oito livros e diversos artigos em revistas e livros sobre aspetos económicos da saúde.

AUTORES

Adrian van den Hoven

Entrou para a *European Generic and Biosimilar Medicines Association* (EGA) como Diretor-Geral, em setembro de 2013. As suas prioridades na EGA são promover a concorrência nos mercados de medicamentos não sujeitos a patente, promover o acesso ao mercado de medicamentos genéricos e biossimilares, apoiar medidas políticas para preços sustentáveis, promover padrões elevados de regulamentação, garantindo que os custos associados podem ser integrados na dinâmica de mercado, e desenvolver uma estratégia industrial coerente da União Europeia (UE) para apoiar a viabilidade a longo prazo da indústria de medicamentos genéricos e biossimilares. Antes de integrar a EGA, foi *Deputy Director General* da *BUSINESSEUROPE*, onde foi responsável pelo Departamento de Relações Internacionais, abrangendo negociações comerciais e relações bilaterais, e pelo Departamento Industrial, abrangendo a política industrial, energética, ambiental e de investigação. Trabalhou anteriormente como *International Relations*, Investigador e Professor Adjunto em Itália (*European University Institute* – EUI), França (Nice) e Canadá (Windsor). Obteve o seu Doutoramento em Ciências Políticas, pela Universidade de Nice, França, em 2000.

António Melo Gouveia

Farmacêutico, Oficial do Quadro Permanente da Marinha Portuguesa.

Licenciatura em Ciências Farmacêuticas Ramos C e A, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, respetivamente, em 1987 e 1989. Curso de Pós-Graduação de Assuntos Regulamentares, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, em 1998.

Curso de Alta Direção em Gestão de Unidades de Saúde, pelo Instituto de Ciências Sociais e Políticas da Universidade de Lisboa, em 2014.

Exerceu Farmácia Hospitalar na Farmácia do Hospital da Força Aérea, entre 1988-1989, como farmacêutico assistente, e no Serviço Farmacêutico/Departamento Farmacêutico do Hospital da Marinha, entre 1989-1997 e 2001-2003, como Chefe do Serviço/Departamento, desde 30 de setembro de 1993.

Obteve o título de Especialista em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, em 1998.

É Diretor de Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE, desde setembro de 2002 até ao presente. É membro do Comité Científico da Associação Europeia de Farmacêuticos Hospitalares (EAHP – *European Association of Hospital Pharmacists*), desde 2005 até ao presente. É vogal do Conselho do Colégio da Especialidade e Farmácia Hospitalar (CCEFH), desde 2010. É Presidente do CCEFH, desde janeiro de 2013.

Na área dos assuntos regulamentares do medicamento, é membro da Comissão Técnica de Medicamentos (Comissão de Avaliação de Medicamentos) do INFARMED, desde junho de 1991. Foi Chefe da Divisão de Medicamentos do INFARMED, desde fevereiro de 1997 até maio de 1999, e Diretor de Serviços da Direção de Serviços de Medicamentos e Produtos Sanitários do INFARMED, desde maio de 1999 até setembro de 2001.

Foi membro de vários grupos de trabalho europeus na área do medicamento, nomeadamente do grupo *Notice to Applicants* (Comissão Europeia), *Mutual Recognition Facilitation Group* (MRFG), ao qual presidiu em 2000 (Agências do Medicamento da União Europeia), *International Reviewer Forum* para submissões eletrónicas desde 1998 até 2000, *Telematics Implementation Group Database and Tracking*, ao qual presidiu entre 2000 e 2001.

Obteve o título de Especialista em Registos e Regulamentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos por mérito excecional, a 31 de maio de 2001 (Ordem dos Farmacêuticos).

É membro do Grupo de Trabalho do INFARMED sobre o Código Hospitalar Nacional do Medicamento, desde 2005, do Grupo do Programa do Medicamento Hospitalar, desde outubro de 2011, e da Comissão do Formulário Nacional de Medicamentos, desde 2013.

Foi membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e da Comissão Executiva da CEIC, desde outubro de 2005 até março de 2011.

É Vice-Presidente da Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde, desde 2016.

Arsisete Saraiva

Trabalhou durante 30 anos no Banco de Portugal, onde foi Secretária dos Consultores Jurídicos e Económicos. A função mais importante é a de ser voluntária na Associação Nacional dos Doentes com Artrite Reumatoide (ANDAR), desde a data da fundação, em 1995, onde passou por todos os cargos dentro da Direção, tendo ocupado o cargo de Presidente, desde 2010.

O que a motivou a abraçar esta causa foi poder ajudar e apoiar todos os doentes com artrite reumatoide, em memória de sua Mãe, falecida com artrite reumatoide.

João Eurico Cabral da Fonseca

Licenciatura em Medicina (1992), Doutoramento (2004) e Agregação (2010), pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Em 2000, terminou a especialidade de Reumatologia. Completou, em 2010, uma Pós-Graduação em Gestão de Saúde, pela Escola de Direção e Negócios de Lisboa (AESE). É Diretor do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa e dirige a Unidade de Investigação em Reumatologia do Instituto de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. É Professor Associado e Regente de Reumatologia e de Biomecânica dos Tecidos da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Participou como Investigador Principal em mais de 20 ensaios clínicos na área da Artrite Reumatoide e tem focado o seu trabalho de investigação nas doenças inflamatórias articulares e ósseas. É Presidente da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e da Comissão Científica da Sociedade Europeia de Reumatologia (EULAR) e membro do corpo editorial de várias revistas científicas. É autor de mais de 180 artigos científicos indexados no PubMed.

João Paulo Cruz

É Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, desde 2015.

Licenciatura em Ciências Farmacêuticas, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Mestrado, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, com dissertação de tese na área da Avaliação Económica de Medicamentos. Doutoramento, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, com dissertação de tese na área da Farmacogenética/Farmacodinâmica e Resultados de *Outcomes* na Infecção por VIH e Hepatites Víricas.

É Coordenador da Unidade de Gestão do Medicamento e Dispositivos Médicos da ACSS. Entre 2013-2016, foi Assessor do Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (CHLN) para a política do medicamento, elemento integrante da Comissão de Farmácia e Terapêutica do CHLN, EPE e membro do subgrupo de VIH/SIDA da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica.

Foi Membro da Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos, entre 2012-2015. Em 2010-2013, foi membro do Gabinete de Gestão de Risco do CHLN. Entre 2010-2016, foi Coordenador da Unidade de Gestão do Medicamento do Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica do CHLN e, entre 2008-2016, foi nomeado Gestor do Medicamento do CHLN. Em 2006, recebeu o título de Especialista em Farmácia Hospitalar pela Ordem dos Farmacêuticos e, em 1997, desempenhou funções de farmacêutico hospitalar, Pharm D., MSc Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (Hospital de Santa Maria). Efetuou mais de 60 comunicações em congressos, reuniões científicas e profissionais.

Jorge Félix

Licenciatura em Ciências Farmacêuticas, pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, entre 1988-1996. Mestrado em Economia da Saúde, pela *University of York*, Reino Unido, em 1999-2000.

Entre 1996-1999, foi Secretário Técnico da Ordem dos Farmacêuticos e em 1994-1995, foi Subdiretor da Associação para a Informação e Promoção da Saúde (AIEPS) e Coordenador do Programa de Educação sobre HIV/SIDA do Ensino Secundário e Universitário em Portugal (AIEPS). Foi, em 2000-2001, economista da saúde do INFARMED. É Diretor e economista da Saúde Sénior, Exigo Consultores, Portugal, desde 2001.

Lecciona diversos Cursos nas áreas da Farmacoeconomia e Avaliação de Tecnologias da Saúde.

As suas áreas de interesse centram-se na avaliação económica de tecnologias e programas de intervenção em saúde, nos métodos matemáticos e estatísticos aplicados à avaliação de tecnologias em saúde na política de saúde e análise do processo de decisão, na economia da partilha de risco no financiamento da saúde, na política e regulação farmacêutica: acesso ao mercado e políticas de controlo de preços e na equidade e desigualdade em saúde.

É autor de diversas publicações relevantes nacionais e internacionais na área da Avaliação Farmacoeconómica.

Paulo Lilaia

Mestrado em Gestão de Empresas pelo ISCTE Business School, onde realizou também um *Executive MBA*. Anteriormente, realizou a sua formação académica no Instituto Superior de Psicologia Aplicada (ISPA) e na Escola Superior de Saúde de Alcoitão (ESSA). O seu percurso inclui ainda, entre outros, formação em Gestão e Marketing no INSEAD, em França, e na *ASHRIDGE University*, em Inglaterra.

É Presidente da Direção da Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares (APOGEN), desde 2008, e Administrador-Delegado da GENERIS, desde julho de 2010. Foi ainda Diretor-Geral da Ratiopharm Portugal, entre 2004-2010.

Biossimilares, uma causa bem europeia

Os medicamentos biológicos são moléculas complexas construídas dentro de células ou organismos transgênicos, de alto peso molecular. Contrastam com os produtos farmacêuticos tradicionais, de pequenas moléculas, de baixo peso, estruturas simples, construídas por síntese química. Deixemos a elevada complexidade e atenhamo-nos ao essencial: sendo de muito elevado custo, carreando pesado investimento, os medicamentos biológicos são caros, tão caros que não há orçamento público que possa acolher e pagar todos os que se apresentam no mercado. Daí os biossimilares. A indústria cedo entendeu que, por muito eficazes que fossem os produtos biológicos, o seu mercado seria de alto lucro mas curta duração, pois logo haveria de surgir soluções alternativas, com a mesma ou até melhorada tecnologia e por preço acessível aos sistemas públicos. Os biossimilares são, de certo modo, uma resposta da própria indústria farmacêutica para acesso mais universal a medicamentos de tecnologia biológica e qualidade garantida, a populações e países de recursos limitados.

Todavia, o percurso dos biossimilares não tem sido fácil. Os fármacos de referência que estão instalados no mercado tudo fizeram ou fazem para desacreditar os biossimilares: admitem que os biossimilares possam ter as características moleculares dos biológicos, mas que dificilmente serão iguais, ao contrário do que acontece nos genéricos; que não passaram pela fase de ensaios clínicos *in vivo*, limitando-se aos *in vitro*; que sendo ou podendo ser diferentes, não pode haver intersubstituição entre ambos, para o mesmo doente; que a toxicidade poderá estar fora de controlo; que a farmacocinética (PK) e a farmacodinâmica (PD) iguais ou similares carecem de demonstração; que, por alguma razão, a Europa esteve sozinha no seu reconhecimento; e, finalmente, se a questão é o preço, pois cede-se, baixando-o um pouco, para que aos biossimilares não assista integralmente essa vantagem.

No entanto, todos estes argumentos tiveram, têm ou terão resposta cabal. Os biossimilares apresentam-se com ensaios *in vitro* com sensibilidade e eficácia mais controladas do que os realizados *in vivo*, mas também com ensaios *in vivo* realizados em espécies animais relevantes, caso sejam necessárias confirmações adicionais aos realizados *in vitro*. A toxicidade, a PK e a PD são controladas por estudos clínicos de fase I e a eficácia clínica e a segurança em estudos de fase III. A segurança na prática

clínica pode ser bem garantida por um eficaz sistema de farmacovigilância. Haverá tantas razões para negar a substituição, como virtualmente existiriam para o início em novos doentes, já em rotina (Portugal autoriza-a desde 2013). Em vez de tentar demonstrar a eficácia e a segurança do biossimilar, demonstra-se a elevada similitude com o medicamento de referência, uma vez que se conhecem as diferenças entre lotes e linhas de fabrico para o mesmo produto biológico original e também que os seus introdutores declaram estar a realizar constantes alterações de fabrico, com naturais finalidades de aperfeiçoamento. A única e verdadeira diferença estará no facto de o medicamento biológico ter surgido como mecanismo original, para assistir a uma população doente com características vulneráveis ao medicamento; enquanto o biossimilar parte de população e mecanismo já conhecidos, procurando e aperfeiçoando o melhor medicamento para os atingir. Finalmente, em 2016, os biossimilares foram reconhecidos pela agência reguladora de medicamentos dos EUA, *Food and Drug Administration* (FDA). Tudo isto se aprende lendo este interessantíssimo conjunto de artigos.

Esta coletânea aduz, com elevada qualidade, o que há de mais atual, entre nós, no conhecimento deste tema.

O artigo de João Gonçalves ensina-nos a conhecer a problemática: o que são os biossimilares, em que diferem dos originais, de que comparabilidade se trata, como são essenciais os estudos de PK para reconhecer eficácia clínica semelhante e como será difícil analisar as diferenças de PD para reconhecer uma atividade antitumoral. Documenta a identidade de procedimentos de análise para descrever os atributos da qualidade esperada, chamando à atenção para a variabilidade existente nos lotes dos originais, o que obriga o similar a construir a comparabilidade com amostras do mercado do original, ao longo de cinco anos, exemplificando com as alterações apresentadas para o infliximab e o rituximab originais. Enumera os atributos críticos da qualidade, explicando como é demonstrada a biossimilaridade para cada um deles. Descreve as vantagens da experimentação *in vitro* sobre modelos *in vivo*. Analisa as questões da eficácia, segurança e toxicidade, com especial relevo nos anticorpos monoclonais em Oncologia. Dedica a atenção devida ao tema da imunogenicidade, aos problemas de qualidade que a podem afetar, reconhecendo que, pela exaustiva comparabilidade do biossimilar com versões novas e antigas do original, “o risco de deteção de novos e graves efeitos adversos após o licenciamento é considerado mais baixo para um biossimilar do que para um medicamento biológico novo”. Finalmente, defende que a extrapolação de indicações clínicas se baseia nos múltiplos anos de experiência clínica, que permitiram identificar os pontos críticos de avaliação para cada indicação clínica. Utiliza os exemplos da extrapolação do uso do infliximab da artrite reumatoide para a doença inflamatória intestinal. Fica-nos a dúvida de saber se não será o longuíssimo tempo de análise e aprovação um dissuasor tão poderoso quanto decisivo em relação ao futuro dos biossimilares.

António Melo Gouveia traz-nos a perspetiva da farmácia hospitalar, de quem viveu por dentro a introdução dos primeiros biossimilares num grande hospital oncológico.

O autor acompanhou esta evolução, desde a experiência pioneira da introdução de um biossimilar em 2010, dois a três anos após a concessão da respetiva autorização de introdução no mercado (AIM). Reconhece que as primeiras motivações foram económicas, que tiveram como consequência uma redução de cerca de 80% no correspondente gasto na instituição, analisa a estratégia das empresas produtoras, as complexas negociações que se seguem, as promessas de redução dos biológicos originais, a introdução de maior comodidade posológica nas novas formulações dos originais e a estratégia de desacreditação da qualidade dos biossimilares, com a co-operação habitual de peritos estrangeiros “de serviço”. A “timidez” na redução de preços dos biossimilares por parte dos seus produtores é também descrita e compreendida como mecanismo para prevenir a desacreditação inicial, muito difícil de rebater posteriormente. É especialmente documentada a transição, sem incidentes, de dois produtos biológicos, o filgrastim e a epoetina, com reduções para um quinto da despesa inicial. O esforço de formação cooperativa com os clínicos foi essencial, desempenhando aqui o farmacêutico a função de *stewardship*. Documenta o caso do primeiro biossimilar de um anticorpo monoclonal, o infliximab, aprovado em 2013 pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), medicamento com uma multiplicidade de indicações terapêuticas (artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ulcerosa, espondilite anquilosante e psoríase). Assinala o processo de estudo conjunto com os serviços clínicos e o registo e acompanhamento constantes para garantia da segurança do doente. Lembra que os maiores problemas existem na substituição nos mesmos doentes do original pelo biossimilar, do que resulta um período de transição muito lento (a progressão de 1% para 20% na utilização do biossimilar do infliximab terá durado quase três anos). O artigo recorda que ainda pouco se conhece dos ensaios comparativos de anticorpos monoclonais usados em Oncologia, como o rituximab e o trastuzumab, em vias de chegarem ao mercado. Entretanto, os titulares de AIM dos originais já lançaram formas posológicas mais confortáveis para o doente, o que o autor considera sinal de que a concorrência estará prestes a começar. Para este autor, uma vez que a EMA garante o rigor e os requisitos de aceitação destes novos produtos, o mais importante para nós será cuidarmos dos aspetos formativos e organizacionais, como habituar os decisores, os doentes e as suas famílias aos biossimilares de efeito mais do que comprovado e como organizar a regulação e os consumidores, basicamente hospitais, a entenderem que não é possível continuar na “escalada” de gastos de 16% ao ano (último valor registado, de 2015 para 2016) no crescimento da despesa em antineoplásicos. Sabendo-se que 27% dos gastos hospitalares de medicamentos se orientam para os imunomoduladores, a racionalidade económica e social aconselha a cuidar das finanças públicas sem fazer perigar a saúde do doente. Havendo alternativas terapêuticas mais custo-efetivas, seria absurdo que, em cada caso, as mesmas não fossem cuidadosamente equacionadas.

O artigo de João Paulo Lopes da Cruz contém informação de grande relevância para o decisor político que tenha a seu cargo a administração do sistema de saúde e elenca as dificuldades de progressão dos biossimilares a par dos fatores positivos. Entre

estes, não apenas a vantagem em custo-efetividade, mas também a informação sobre o interesse já evidenciado pela grande indústria (*big pharma*) na sua produção, de que é revelador o elevado número de medicamentos em estudo, o envolvimento conjunto de grandes empresas (na Coreia do Sul, a Merck e a Samsung viram aprovado o seu primeiro biossimilar, o etanercept) e sobretudo o visível interesse com que os biossimilares têm sido autorizados pelas entidades reguladoras, da União Europeia (UE) primeiro e mais recentemente dos EUA. A exigência e o rigor habituais destes reguladores são a melhor garantia de qualidade. Todavia, muito falta ainda saber sobre como educar profissionais, informar reguladores nacionais e doentes sobre a imprescindibilidade de desenvolvimento de biossimilares, não apenas para alargar o acesso de mais doentes às novas terapêuticas, mas sobretudo para permitir que os sistemas públicos de saúde não sejam “sufocados” pelo elevado custo dos biológicos originais. Apesar do tom pouco otimista do artigo, pela muito modesta partilha do mercado visado, pelo reconhecimento da estratégia dos originadores para aperfeiçoarem constantemente o seu produto e para o disponibilizarem em formulações posológicas que os tornem competitivamente atrativos aos pacientes, o caminho a percorrer não será muito diferente do que foi percorrido pelos genéricos, para sobreviverem no difícil mercado das patentes protegidas.

João Eurico Cabral da Fonseca explica as razões pelas quais a avaliação dos biossimilares implica ensaios clínicos de fase I e III: detetar diferenças de estrutura molecular em relação ao original. Os ensaios de equivalência permitem evitar a possibilidade teórica de o biossimilar ser superior em eficácia à molécula original, o que destruiria a similaridade, “abrindo a porta” a efeitos adversos desconhecidos. Só após estudos em paralelo, sem cruzamentos, se poderia avaliar a imunogenicidade e a eficácia; após os resultados obtidos com tempo dilatado, seria possível realizar os cruzamentos. Este rigor de trabalho permite dispensar os ensaios clínicos do biossimilar em todas as indicações do original, “abrindo a porta” à extrapolação com bastante confiança.

O autor relata o historial recente do desenvolvimento de vários biossimilares: o CT-P13, similar do infliximab, administrado a doentes com espondilite anquilosante e artrite reumatoide, tendo demonstrado eficácia e segurança semelhantes ao originador, ao fim de sete meses de tratamento. Refere que, em 2013, a UE autorizou duas novas designações comerciais em todas as indicações do infliximab original. Informa-nos acerca de ensaios de fase IV, com o objetivo de permitir a intersubstituição entre original e similares. Refere estudos prospetivos em curso para avaliar a eficácia e segurança deste medicamento em indivíduos com doença de Crohn ou colite ulcerosa, existindo algumas recusas de extrapolação em agências reguladoras de vários países. Este autor confia nos registos nacionais de doentes reumáticos para recolha de informação rigorosa sobre o efeito comparado de original e similares. Relata depois o que se passou com o SB4, similar do etanercept, utilizado em doentes com artrite reumatoide, mencionando os ensaios de fase III, em curso em três biossimilares. Menciona ainda os múltiplos ensaios clínicos em curso relacionados com moléculas candidatas a biossimilares do trastuzumab (em doentes com cancro da mama metastizado) e de

biossimilares do rituximab (utilizado no tratamento de alguns linfomas), cinco ensaios de similares do adalimumab, utilizado na artrite reumatoide e em psoríases, bem como de um candidato a similar do bevacizumab, usado para tratamento de doentes com cancro colorretal, e ainda refere um similar do cetuximab, usado para o tratamento de cancro na cabeça e pescoço e no cancro colorretal metastizado. Através de cuidada descrição, o autor documenta-nos o enorme trabalho em curso no desenvolvimento de biossimilares, que nos deixa a esperança de poder assistir mais doentes com os mesmos ou mais controlados custos, através do recurso aos muitos biossimilares que se encontram em fase adiantada de desenvolvimento e aprovação. Adverte-nos para a responsabilidade nacional na criação e manutenção de registos de alta qualidade, como já acontece com o Registo Nacional de Doentes Reumáticos.

Arsisete Saraiva aduz a posição de associações de doentes. Para evitar os preconceitos que apareceram aquando da introdução dos medicamentos genéricos e as desconfianças surgidas e “alimentadas” sobre a eficácia das cópias, a qualidade dos excipientes e os métodos de fabrico, além da desconfiança geral sobre a eficácia da molécula em comparação com a original, a autora enumera as questões mais frequentes colocadas por doentes acerca de medicamentos biossimilares, tal como foram formuladas em documento informativo de consenso, “O que precisa de saber sobre medicamentos biossimilares”, emitido pela UE em 2013¹. As perguntas são naturais e as respostas revelam bom-senso. Alguns exemplos de questões mais frequentes: O que são biossimilares? Os biossimilares são o mesmo que genéricos? O que significa “similar”? Que garantias têm os doentes de que a qualidade e a segurança estão garantidas, nomeadamente, que diferença existe em relação aos genéricos, quanto ao processo de aprovação e quanto à autoridade competente para a pronunciar? É possível a troca de um medicamento de referência por um biossimilar, e vice-versa, em total segurança? Terão os biossimilares mais reações adversas? Que medidas adotar quando se suspeita de reações adversas? Que diferenças existem na qualidade e na eficácia entre biossimilares e medicamentos de referência? Será a similitude razão suficiente para extrapolar a mesma eficácia e semelhança? Como é monitorizada a segurança do biossimilar após a autorização? São os biossimilares suscetíveis à contrafação? Quais as razões para a autorização de biossimilares?

Estas e outras perguntas da maior atualidade são respondidas não só neste artigo, como em vários artigos incluídos nesta coletânea.

Paulo Lilaia apresenta um artigo muito documentado, direto e didático sobre as vantagens dos biossimilares, sem descurar riscos e inconvenientes. Adotando o ponto de vista da indústria, traça o panorama europeu e global do setor: biossimilares disponíveis em 60 países, sujeitos a mais de 400 milhões de doentes por dia de experiência. Descarta a mera explicação económica para a entrada dos biossimilares, mas não exclui as elevadas vantagens que a concorrência pode gerar no seu uso mais generalizado, para tratar mais doentes com recursos públicos cada vez mais limitados,

¹ European Commission. *What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products – A Consensus Information Document*. 2013. Disponível em <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242>.

face ao elevado custo da nova oferta de elevada tecnologia. Lembra que Portugal despende 1% do produto interno bruto (PIB) em medicamentos pagos pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) e que os imunomoduladores representam 26% da despesa hospitalar de medicamentos. Identifica os 10 medicamentos que geram maior despesa, apontando a proximidade do termo da respetiva patente e a possibilidade de surgirem no mercado os correspondentes biossimilares. Dedicou especial atenção aos biossimilares percursores, filgrastim, somatropina e epoetinas. Define os conceitos de imunogenicidade, substituição, troca e interpermutabilidade, entre medicamentos de referência e similares. Descreve a prática das agências reguladoras da Holanda, Finlândia e Portugal, onde a substituição e a interpermutabilidade são já autorizadas. Adota o desafio proposto pelo INFARMED para generalizar a um grande número de doentes o acesso a estas tecnologias, em condições de custo-efetividade favoráveis. Conclui, de forma simples e direta, com um conjunto de recomendações favoráveis ao crescente uso informado destes produtos.

Adrian van den Hoven apresenta-nos o ponto de vista das empresas europeias produtoras de genéricos e biossimilares. Defende a generalização crescente do seu uso, enunciando o elevado padrão de exigência científica a que a indústria produtora tem estado sujeita, pela vigilância e defesa pública realizada pelas agências reguladoras europeia e nacionais. Descreve o trabalho da *European Generic and Biosimilar Medicines Association* (EGA) no apoio aos ensaios clínicos e estudos necessários para reverter o padrão de desconfiança ainda existente, considerando o avanço europeu nos biossimilares como um ativo estratégico para a Europa. Preocupado com o risco de terciarização do fabrico de biossimilares para países sem rigoroso controlo de qualidade e de processo de fabrico, apoia a suspensão do *Supplementary Protection Certificate* (SPC) da UE como forma de garantir que o fabrico continuará a ser executado na Europa, em condições de total segurança e conformidade, o que permitiria também ampliar a acumulação de conhecimentos para a permanente atualização tecnológica desta indústria.

Apesar da vida difícil, os medicamentos biossimilares fazem o seu caminho. Em 2005, a EMA, em trabalho mundialmente precursor, publicou as linhas de orientação sobre produtos biossimilares, a que se seguiu a aprovação de 14 biossimilares em três classes: hormonas de crescimento humano, eritropoetinas e filgrastim. São, hoje, 21 os biossimilares aprovados na Europa, sabendo-se que cerca de 150 se encontram em desenvolvimento. Seguiram-se na emissão de normas a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Canadá, a Austrália, a África do Sul, o Brasil e outros países. Em Portugal, os medicamentos biossimilares começaram a ser comercializados em 2008. Nos EUA, só em 2016 a prestigiada e temida FDA autorizou a comercialização de biossimilares. Entretanto, a indústria de mais tradicional investigação, a partir de 2008, começou a interessar-se pelos biossimilares. Muitas das grandes empresas estão, hoje, a investir no seu desenvolvimento e produção.

Todavia, apesar de o preço dos biossimilares ser, em média, 20% a 30% inferior ao do medicamento de referência, a sua penetração é ainda escassa. O pioneirismo europeu tem sido evidente: dos 15 medicamentos biossimilares comercializados no

mundo, 14 são produzidos na UE. As vendas globais são ainda reduzidas e a estratégia comercial até agora não tem utilizado como poderia as vantagens para a despesa pública dos seus mais baixos preços. A estratégia do apoio aos biossimilares não é apenas uma necessidade nacional, mas europeia. As vantagens comparativas que o conhecimento científico e o pioneirismo da UE protagonizaram nesta matéria devem ser resguardadas e desenvolvidas.

Uma palavra final para saudar esta iniciativa tão inovadora e importante da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa de reunir estes importantes contributos para melhor conhecimento da problemática dos medicamentos biossimilares.

E não podia deixar de fazer também uma referência especial à Sandoz Farmacêutica, empresa do Grupo Novartis, pelo constante apoio que deu a este projeto desde o seu início.

de medicamentos biológicos de referência. Em 2015, a Merck e a Samsung Bioepic Co Ltd., por exemplo, receberam a aprovação, na Coreia do Sul, para o seu primeiro biossimililar – etanercept^[4].

Mercado da concorrência

Em comparação com o mercado dos medicamentos genéricos, estes são idênticos na entidade química, pelo que os genéricos podem competir com o respetivo medicamento de referência existente, nomeadamente no seu preço de venda, raramente competindo diretamente noutras características. Além disso, vários genéricos de um determinado medicamento de marca entram geralmente no mercado num período temporal semelhante.

O mesmo não se passa com os biossimilares, uma vez que, não sendo cópia exata do medicamento de referência, serão comparados com o medicamento de referência em características clínicas, tais como a segurança, a eficácia e a toxicidade, para demonstrar que são “altamente semelhantes”. Além disso, a diferença de preço é provável que seja relativamente pequena, pelo menos, numa fase inicial, resultando em concorrência entre o biológico de referência e os medicamentos biológicos similares, e estes, por sua vez, entre si.

Como consequência desta competição, e ao contrário dos medicamentos genéricos, as empresas farmacêuticas produtoras de biossimilares necessitarão de implementar ações significativas de marketing e de educação aos profissionais de saúde acerca dos seus novos medicamentos, de forma a competir com os medicamentos de referência e assegurar a sua colocação adequada nos formulários de medicamentos hospitalares e/ou de ambulatório^[11].

Outro aspeto importante é o de que, até ao momento, a maioria dos biossimilares comercializados são baseados em produtos biológicos de referência de primeira geração. Uma relevante observação da experiência europeia com biossimilares é o facto de que as empresas produtoras de medicamentos biológicos de segunda ou de próxima geração lançarão medicamentos biológicos mais recentes ou com melhorias tecnológicas (por exemplo, formulações subcutâneas que substituirão as endovenosas), que farão assegurar uma maior participação no mercado contra os biossimilares^[11,14].

Implementação de biossimilares nas instituições de saúde e respetivos influenciadores da sua utilização

Os profissionais de saúde, em geral, e os próprios doentes têm anos de experiência com os medicamentos de referência existentes, portanto, a mudança para a utilização de biossimilares constitui um desafio. A experiência europeia com biossimilares também tem demonstrado que os produtos são igualmente tão seguros e eficazes como os seus antecessores.

Quadro 3.1 • Fatores determinantes para a utilização dos biossimilares^[18]

- Medicamentos biológicos atualmente aprovados
- Processo de aprovação e orientações das autoridades regulamentares do medicamento para os biossimilares
- Indicações terapêuticas aprovadas para o biossimilar, com particular realce para as obtidas por extrapolação dos ensaios clínicos respeitantes ao medicamento de referência
- Padrões de aceitação do médico e respetiva prescrição
- Nível de aceitação pelo doente
- Diferencial de preços aquando da entrada no mercado e no futuro
- Custos de fabrico
- Tendências futuras na utilização dos medicamentos biológicos e respetivo custo
- Perfil comparativo de segurança e eficácia com o medicamento de referência
- Incentivos das entidades hospitalares e autoridades financiadoras para a utilização de biossimilares
- Capacidade de interpermutabilidade entre o biossimilar e o medicamento de referência e entre biossimilares
- Política de descontos comerciais das empresas farmacêuticas fornecedoras de biossimilares e, por consequência, das empresas concorrentes fornecedoras do medicamento de referência ou de biológico alternativo para a mesma indicação terapêutica

Por último, a permutabilidade é, e será, um fator crítico para o sucesso da utilização dos medicamentos biossimilares. Por definição, a maioria dos medicamentos genéricos é considerada interpermutável, e, uma vez aprovados, os farmacêuticos estão autorizados a alterar o medicamento de marca para o respetivo genérico nas farmácias comunitárias (salvo, em alguns países, como Portugal, se evocada a não autorização por parte do médico prescriptor). No entanto, para os medicamentos biossimilares, essa característica não é obtida automaticamente. A principal vantagem de alcançar a designação de interpermutabilidade é a de criar confiança no medicamento por parte dos clínicos e também dos doentes. De referir também a necessidade de existir a obrigatoriedade de permanência temporal mínima num determinado biossimilar, de forma a evitar a mudança sistemática por curtos períodos de tempo, aspeto potenciador de intercorrências de segurança, de não-adesão à terapêutica e de aparecimento de anticorpos neutralizantes aos fármacos, com a subsequente ineficácia terapêutica.

Neste sentido, será importante o desenvolvimento de programas de gestão de risco, por parte das autoridades regulamentares ou das próprias instituições de saúde, a cursar em simultâneo com a introdução dos biossimilares. Fatores como o nível de rastreabilidade (registo de lote, dosagem, etc., por doente), implementação de código próprio para o circuito do medicamento biossimilar (aquisição, armazenamento, prescrição, preparação, dispensa e utilização) e até a determinação laboratorial dos anticorpos neutralizantes antifármaco e a determinação das concentrações plasmáticas do fármaco poderão ser implementados para garantir, ao máximo, o nível de segurança da utilização dos biossimilares.

No entanto, nos EUA, os ensaios para demonstrar a capacidade de interpermutabilidade poderão custar mais de 50 mil dólares (US\$) por doente, o que poderá levar

Atualmente, os medicamentos biológicos são uma parte indispensável do “arsenal” terapêutico para o tratamento de uma grande variedade de doenças graves e debilitantes. Os medicamentos biológicos são geralmente mais onerosos do que os medicamentos oriundos de moléculas pequenas de síntese química, sendo a gestão da sua utilização um desafio para os pagadores. Tal como os medicamentos biológicos de referência, os medicamentos biossimilares são também mais difíceis e mais onerosos de desenvolver do que os medicamentos genéricos de moléculas pequenas.

Os medicamentos biossimilares podem oferecer uma alternativa menos dispendiosa em relação aos medicamentos biológicos existentes que perderam os seus direitos de exclusividade (por exemplo, patentes, proteção de dados, etc.) e reforçar a concorrência. Como resultado, a disponibilidade de medicamentos biossimilares pode melhorar o acesso de um maior número de doentes aos medicamentos biológicos e contribuir para a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde.

A experiência total até à data sugere que as condições mais significativas na utilização de medicamentos biossimilares foram conduzidas por fatores concorrenciais. As diferenças entre Estados-Membros em termos de sistemas nacionais de saúde, estruturas e processos têm impactado a taxa de utilização dos medicamentos biossimilares. Tais diferenças podem ser qualquer uma ou todas as que constam da Tabela 3.1.

Tabela 3.1 • Fatores influenciadores da utilização de biossimilares^[21]	
Grupo	Considerações
Empresas produtoras	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Processos de fabrico complexos ▪ Cumprimento das vias de regulação atuais e das futuras normas de interopermutabilidade ▪ Competição com o medicamento de referência ▪ Cumprimento dos procedimentos legais dos países
Prescritores	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspetos de segurança e de eficácia ▪ Aprendizagem das várias experiências europeias ▪ Utilização em doentes iniciais ou nos já em tratamento ▪ Grau de envolvimento na substituição terapêutica ▪ Posição das sociedades científicas
Doentes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspetos de segurança e de eficácia ▪ Utilização em doentes iniciais ou nos já em tratamento ▪ Aumento do acesso a fármacos biológicos
Pagadores	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normas para a interopermutabilidade ▪ Variabilidade dos aspetos legais dos países ▪ Posicionamento das comissões de farmácia e terapêutica e/ou formulários de medicamentos ▪ Posicionamento das administrações hospitalares

Perguntas mais frequentes que os doentes colocam

O que são biossimilares?

“Um medicamento biossimilar é um medicamento biológico que é desenvolvido para ser similar a um medicamento biológico existente (medicamento de referência). Os medicamentos biossimilares são diferentes dos medicamentos genéricos. Os genéricos têm estruturas químicas mais simples e são considerados idênticos aos respetivos medicamentos de referência. As substâncias ativas de um medicamento biossimilar e a do seu medicamento biológico de referência são essencialmente a mesma substância biológica, embora possam existir diferenças menores devido à sua natureza complexa e aos métodos de produção. Tal como o medicamento biológico de referência, o medicamento biossimilar apresenta um grau de variabilidade natural. Para ser aprovado, é necessário demonstrar que a sua variabilidade e as eventuais diferenças existentes entre esse medicamento e o seu medicamento de referência não afetam a segurança ou eficácia. Os medicamentos biossimilares são habitualmente autorizados vários anos após a aprovação do medicamento biológico de referência. Tal deve-se ao facto de o medicamento de referência beneficiar de um período de exclusividade, durante o qual os medicamentos biossimilares não podem ser autorizados.”^[2]

Como tal, aparecem reforçados os receios na população, nos doentes e em alguns profissionais de saúde pelo facto de, ao contrário dos genéricos, os biossimilares não serem meras cópias mas apenas semelhantes. A nosso ver, instalaram-se muitas dúvidas injustificadas ou mesmo preconceituosas em relação aos genéricos, o que se deveu a uma resposta tardia na campanha de informação ao público e aos agentes de saúde, acompanhada de alguma contrainformação.

Acresce o sentimento enraizado nos nossos doentes de que um produto muito mais barato tem menor qualidade e eficácia, reforçado com algumas situações isoladas que reportámos na secção “Introdução” deste capítulo^[3].

Naturalmente que, neste contexto, logo à partida, se assume que o medicamento não é igual mas apenas semelhante, o que desencadeia de imediato dúvidas, receios e preconceitos.

Apesar da referência ao fim da patente do biotecnológico original, tanto quanto sabemos, as linhas celulares que lhe dão origem e o modo de produção nunca são revelados, ao contrário do que ocorre nos genéricos, em que desde o início a fórmula original é conhecida e está apenas protegida pela patente.

Os biossimilares são medicamentos genéricos?

“Os biossimilares não são medicamentos genéricos. Um medicamento genérico é um medicamento que é desenvolvido para ser equivalente a outro medicamento de referência de pequena molécula química. Os medicamentos genéricos apresentam estruturas químicas mais simples.”^[2]

científicas, o paradigma dos medicamentos biossimilares ainda não é um conceito totalmente percecionado por muitos intervenientes da área da saúde, pois continuam a existir questões e *position papers* com dúvidas quanto à sua segurança e eficácia, sobre a extrapolação de indicações ou sobre o risco acrescido de imunogenicidade. A mudança do medicamento originador para o medicamento biossimilar (*switching*) nos doentes em tratamento com o originador ainda é a maior resistência em Portugal, apesar de o Despacho n.º 13025-B/2013, de 10 de outubro, em tudo o favorecer. Assim, é fácil perceber que ainda estamos longe de um mercado de biossimilares estabelecido, com as inerentes perdas para os doentes, sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e estímulo à inovação.

Para que todos os intervenientes se sintam confortáveis, consideramos muito importante realçar o que são os medicamentos biossimilares:

- Os medicamentos biossimilares são medicamentos biológicos^[1,3];
- Do ponto de vista científico e regulamentar, a substância ativa do biossimilar é apenas uma outra versão da substância ativa do produto originador. A Orientação Científica CHMP/437/04/rev 1^[19] contém as demonstrações requeridas para tal propósito.

Para todos os medicamentos, existe a obrigatoriedade de cumprir com os critérios de farmacovigilância que obrigam, tal como para os biológicos, a que a identificação do medicamento seja efetuada com a respetiva marca e número de lote (Diretiva 2010/84/UE^[20]).

Fazendo um paralelo com os outros tipos de medicamentos disponíveis, as questões pertinentes a colocar quanto à robustez do seu desenvolvimento e dados disponíveis, para cada tipo de medicamento, podem ser resumidas da forma apresentada na Figura 6.1.

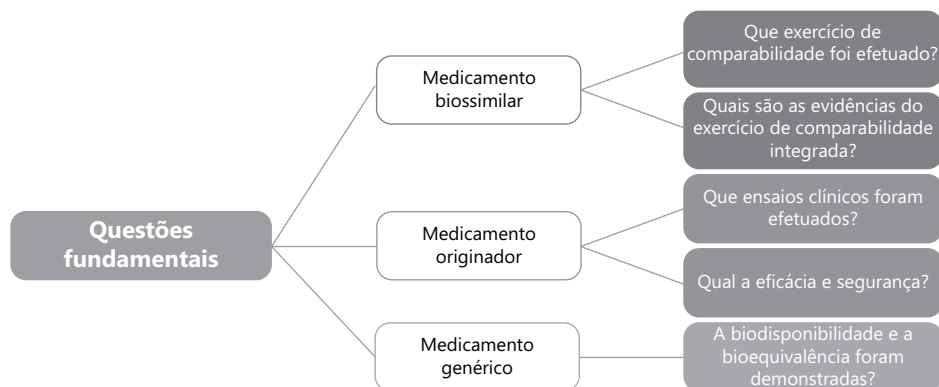


Figura 6.1

Questões de robustez do desenvolvimento dos medicamentos biossimilares.

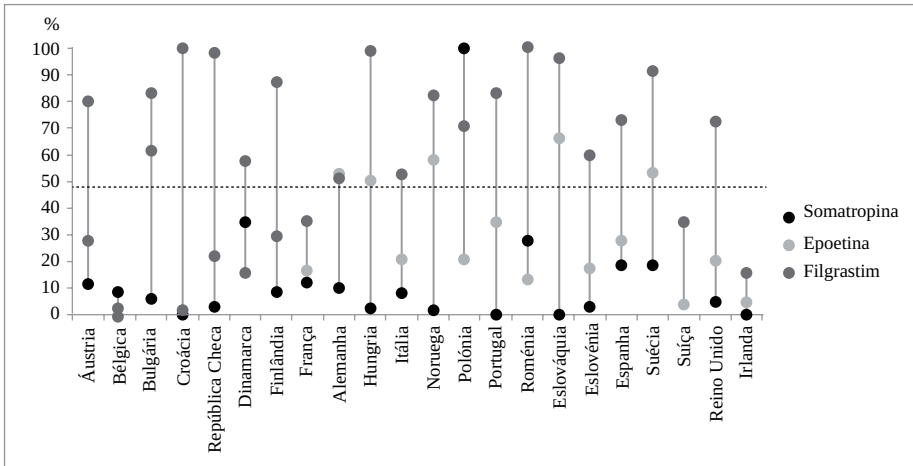


Figura 6.3 Penetração dos medicamentos biossimilares em diferentes países da Europa^[7].

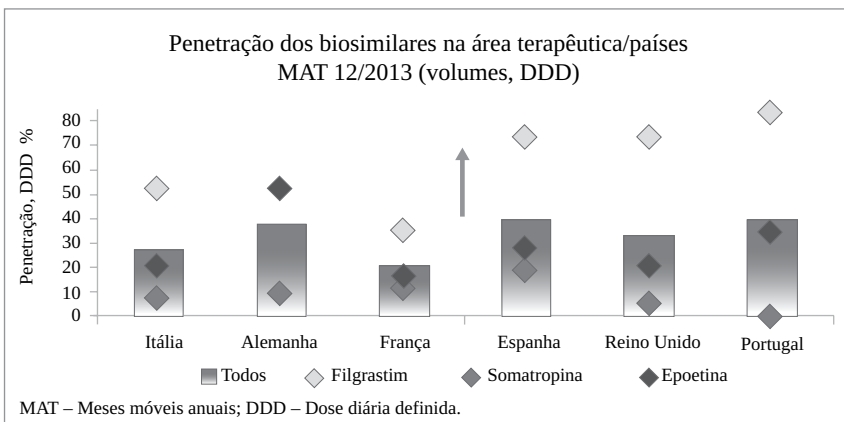


Figura 6.4 Penetração de todos os biossimilares existentes, à data, nos cinco maiores países da Europa^[11].

Há múltiplas razões que explicam estas taxas de penetração distintas, sendo que a penetração tem-se mostrado mais difícil sempre que o medicamento é utilizado em tratamentos crónicos ou longos^[7]:

- **Filgrastim:**
 - Utilizado para tratamentos agudos e/ou frequentemente cíclicos (facilita a adoção);
 - A tutela ajudou a modelar o mercado, modificando o sistema de concursos, com responsabilização por orçamentos, e outros;
 - O preço foi um “motor” da concorrência.

A nossa experiência até à data mostra que os medicamentos biossimilares aumentam significativamente o acesso dos doentes a tratamentos de elevada qualidade. Além de mais doentes poderem tornar-se elegíveis para o tratamento, os biossimilares podem também ser usados no início do ciclo de tratamento, permitindo, assim, que os doentes vivam com melhor qualidade de vida. Isto foi o que aconteceu em 2006, com a introdução do biossimilar filgrastim, usado na neutropenia para o sistema imunológico de doentes em quimioterapia. Entre 2006 e 2013, o biossimilar filgrastim garantiu que 44% mais doentes obtivessem acesso a medicamentos-padrão de excelência em cinco países da UE (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido). Também noutras áreas terapêuticas, como a epoetina (EPO) ou hormona do crescimento, o acesso aumentou consideravelmente com a concorrência de biossimilares e alguns países foram capazes de atender a necessidades clínicas, até então, não satisfeitas. A mesma tendência positiva é esperada com a recente entrada do biossimilar infliximab, à luz dos níveis elevados de penetração na Europa.

Os medicamentos biossimilares contribuem para um melhor *value for money* para os pagadores de saúde. A poupança gerada pelos medicamentos biossimilares nos orçamentos de saúde é real. Estima-se que, apenas na Alemanha, os biossimilares possam representar 1.000 milhões de euros de poupança anual em 2017, mesmo com o aumento do número de doentes tratados.

No *European Biosimilars Group* (EBG) estamos orgulhosos por a Europa estar no centro do polo de inovação em biossimilares. Além de os biossimilares terem sido inventados na Europa, a via regulamentar é de longe a mais avançada e a Europa é líder de desenvolvimento e fabrico. Por esta razão, estamos empenhados no desenvolvimento de uma abordagem multisetorial para aumentar o acesso dos doentes a terapias biofarmacêuticas.

Os Estados-Membros da UE devem criar as condições ideais para o desenvolvimento do mercado de biossimilares:

- Reuniões educativas com profissionais de saúde com informação clara e imparcial;
- Estimular a adoção de biossimilares para assegurar que um grande número de doentes beneficia das terapias em tempo útil, em linha com as diretrizes clínicas;
- Fornecer aos profissionais de saúde as evidências reais em relação à qualidade, segurança e eficácia para gerar melhores resultados para os doentes.

Através da *European Generic and Biosimilar Medicines Association* (EGA) e do seu EBG, as empresas farmacêuticas estão envolvidas em abordagens através de parcerias e interação com vários *stakeholders*, que visam promover a compreensão mútua e a definição de políticas de consenso, tendo em conta as preocupações e as restrições

As orientações clínicas devem “espelhar” os enormes avanços na ciência de medicamentos biofarmacêuticos e a experiência no mundo real com medicamentos biossimilares existentes, o que se reflete no posicionamento das autoridades reguladoras europeias sobre a questão da interpermutabilidade.

Desde a aprovação do primeiro medicamento biossimilar em 2006, mais de 400 milhões de dias de doentes de experiência clínica foram gerados em todo o mundo. Medicamentos biossimilares aprovados pela UE também confirmaram a robustez do rigoroso processo de aprovação da EU, conforme ilustrado pela ausência de qualquer relatório de reações adversas inesperadas em relação à sua utilização (ou seja, mesmos perfis de segurança e eficácia que o medicamento de referência): uma evidência do mundo real da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos biossimilares.

A nossa indústria está empenhada em partilhar as informações de estudos em curso com sociedades médicas (por exemplo, o estudo *NOR-switch*), para aumentar a *real world evidence* existente, de forma a melhorar a aceitação.

Biossimilares são um ativo estratégico para a Europa

A Comissão Europeia e a EMA têm desempenhado um papel vital na criação de um modelo regulamentar e de acesso para a Europa, que é o modelo mundial. O sistema da UE precisa de continuar a desenvolver esta experiência bem-sucedida.

Os sistemas de saúde nacionais da Europa estão a tentar enfrentar o desafio da equidade em saúde e do crescente encargo das doenças, num mundo de orçamentos de saúde finitos.

Os biossimilares são um dos principais ativos da Europa para fazer face a este desafio. Assim, a sustentabilidade do setor dos medicamentos biossimilares é essencial. Para garantir a sustentabilidade do setor dos medicamentos biossimilares, a Comissão Europeia deu início a uma política eficaz de desenvolvimento global para regulamentação e fabrico.

No que respeita à regulamentação, o programa de desenvolvimento único para biossimilares fornece oportunidades para reduzir custos de desenvolvimento e a duplicação desnecessária e antiética de estudos clínicos, promovendo elevados padrões de aprovação da UE com base no conceito de similaridade cientificamente comprovada. Desde a introdução do *Single Development Programme*, em 2015, 75% das reuniões de aconselhamento científico com a EMA abordam este tema, ilustrando a decisão acertada da Comissão Europeia de apoiar os desenvolvimentos de elevado padrão otimizados.

No que diz respeito ao fabrico, na sua mais recente “Estratégia do Mercado Interno”, a Comissão Europeia propôs abordar o efeito não-intencional do *Supplementary Protection Certificate* (SPC) da UE, o que pode forçar os fabricantes europeus de biossimilares a terceirizar a sua produção de medicamentos biossimilares^[3]. Para competir eficazmente com concorrentes globais, para aumentar o fabrico e a investigação e desenvolvimento (I&D) na Europa, para criar milhares de novos empregos

disponível (*ex-post*). Os métodos e as técnicas de avaliação económica mais adequados poderão variar de acordo com o contexto da sua utilização, mas não diferem da metodologia requerida para os medicamentos biológicos de referência precedente. Portugal possui a moldura regulamentar necessária e suficiente desde 2007, embora carente de implementação em algumas áreas, em particular na avaliação *ex-post*.

Avaliação económica de medicamentos

A avaliação económica é uma metodologia analítica que inclui um conjunto de métodos e técnicas usados para estudar comparativamente o impacto económico de diferentes intervenções de saúde^[24]. As principais técnicas usadas baseiam-se em princípios de otimização que, aplicados ao contexto específico da saúde, postulam encontrar a solução ótima, de modo a maximizar o efeito terapêutico quando o nível de recursos é finito (constrangimento orçamental), ou, em alternativa, encontrar a solução que minimize os custos de obtenção de um efeito terapêutico conhecido (fixo). Muitos autores consideram a avaliação económica dos medicamentos como uma ferramenta útil, que permite sustentar ganhos de eficiência na afetação dos recursos da saúde e em simultâneo melhor informar os decisores, também nas situações em que as decisões têm de ser tomadas num ambiente de elevada incerteza^[25].

Um dos conceitos basilares em avaliação económica é a noção de custo de oportunidade, que corresponde ao melhor valor decorrente da utilização alternativa dos recursos. Suponham-se duas intervenções possíveis e recursos para financiar apenas uma delas: um programa de rastreio do cancro ou um programa de prevenção do tabagismo. O custo de oportunidade de financiar o programa de rastreio pode ser entendido como o número de anos de vida que poderiam ter sido ganhos através do programa de prevenção. O conceito de custo de oportunidade reflete o facto de as escolhas serem necessárias por causa da escassez de recursos^[26].

As principais técnicas analíticas utilizadas na avaliação económica de medicamentos são as análises de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (Tabela 8.2). Estas técnicas procuram comparar custos e consequências entre alternativas terapêuticas, divergindo na forma utilizada para mensurar as consequências. A análise de minimização de custos pode ser considerada como um caso particular das técnicas anteriores, no sentido em que assume diferença nula de efetividade ou utilidade na comparação entre alternativas. Logo, perante tal pressuposto, os analistas, ao efetuarem análise de minimização de custos apenas, estão preocupados com a comparação de custos. Alguns autores consideram muito difícil justificar, ou mesmo observar, o pressuposto de igualdade absoluta no perfil de efetividade entre duas alternativas, mas por vezes é assumido por questões de conveniência ou simplificação analítica^[27,28]. Uma vez que a ausência de evidência não significa evidência de ausência (Carl Sagan, 1996), pode ser inadequado conduzir uma análise de minimização de custos, exclusivamente com base na ausência de significado estatístico em estudos de natureza regulamentar (ensaios clínicos)^[27].

Tabela 8.2 • Definição das principais técnicas analíticas utilizadas na avaliação económica de medicamentos

Tipo de análise	Custos	Consequências	Resultados
Custo-efetividade	Valor monetário	Diferença de magnitude avaliada através de uma medida comum, por exemplo, tempo de vida	Custo por unidade de consequência, por exemplo, custos por ano de vida ganho
Custo-utilidade	Valor monetário	Diferença de magnitude avaliada através de uma medida simples ou composta valorizada como utilidade (bem-estar)	Custo por unidade de utilidade ganha, por exemplo, custos por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (AVAQ)
Custo-benefício	Valor monetário	Diferença de magnitude avaliada por conversão das consequências em valor monetário	Valor monetário líquido

Na literatura verifica-se que o termo custo-utilidade é frequentemente referido sem que exista necessariamente concordância de conceito ou conteúdo para esta técnica de avaliação económica^[29,30]. Uma das linhas de pensamento defende que se o vetor dos resultados de uma intervenção for expresso em unidades não monetárias, alicerçadas na avaliação de preferências, e o vetor dos custos expresso em unidades monetárias, a análise pode ser considerada de custo-utilidade^[31]. Em oposição, pode ser argumentado que a otimização do bem-estar social engloba outros para além da saúde e que as decisões de afetação de recursos devem ser mais do que a otimização das preferências individuais sobre estados de saúde, mesmo que essas preferências mantenham algumas propriedades desejáveis, e então o custo-utilidade mais não é do que um caso particular de custo-efetividade^[32,33]. A última é geralmente encarada como a abordagem correta, por estar alicerçada na teoria económica do bem-estar, e é considerada o ponto de partida da primeira, se a avaliação económica for desenvolvida do ponto de vista da sociedade. Pensamentos mais pragmáticos evitam a estilização do conceito de utilidade no contexto da avaliação económica, referindo-se à análise de custo por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), quando no vetor de avaliação de resultados em saúde são incorporadas preferências individuais sobre estados de saúde alternativos^[34].

A ACE é a técnica mais usual para orientar ganhos de eficiência no financiamento público e privado de medicamentos. No contexto da avaliação dos medicamentos, a ACE caracteriza-se genericamente por:

- **Definir qual a patologia e as opções terapêuticas disponíveis:** é importante identificar de forma tão restritiva quanto possível o tipo de patologia, o tipo

Os medicamentos biossimilares são alternativas de menor custo, mas igualmente eficazes e seguras, de medicamentos biológicos usados no tratamento de doenças crônicas, como diabetes, doenças autoimunes e cânceros. Estes medicamentos têm sido usados amplamente na Europa desde 2006 e até meados de 2018, tendo sido aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) 46 medicamentos biossimilares para uso na União Europeia (UE). A sua aprovação é feita de acordo com os mesmos padrões de qualidade, segurança e eficácia farmacêutica que se aplicam a todos os medicamentos biológicos, e a experiência clínica acumulada ao longo de 12 anos mostra que os biossimilares aprovados através da EMA podem ser utilizados de forma tão segura e eficaz como os medicamentos biológicos.

Sendo os medicamentos biológicos muitas vezes extremamente caros e esperando-se um crescimento continuado da sua utilização nos próximos anos, os medicamentos biossimilares podem constituir uma “tábua de salvação” para a pressão exercida sobre os orçamentos da saúde e o objetivo social de garantir o acesso a tratamentos mais eficazes. De acordo com uma estimativa da IMS Health, efetuada em 2016, os biossimilares poderiam levar a poupanças de, pelo menos, 50 mil milhões de euros nos próximos cinco anos nos EUA e nos cinco maiores mercados da UE. Com este potencial de poupança, não há dúvida de que os medicamentos biossimilares representam uma oportunidade importante de garantir a sustentabilidade dos sistemas universais e gerais de saúde, como o Serviço Nacional de Saúde (SNS) português.

Continua, no entanto, a existir alguma desconfiança sobre a utilização de medicamentos biossimilares entre médicos, farmacêuticos e associações de doentes, havendo uma enorme variação na sua penetração nos mercados da UE e de outros países. Essas dúvidas prendem-se com receios, muitas vezes infundados, e incertezas que caracterizam a utilização de medicamentos. Como em qualquer avanço na área da saúde, os medicamentos biossimilares trouxeram novos desafios e um potencial disruptivo. Desde logo, devido à sua natureza singular, foram necessários regulamentos específicos para avaliar e incentivar a sua disseminação. A compleição única da investigação e desenvolvimento dos biossimilares e sobretudo o constante apelo das autoridades à contenção de custos fizeram com que muitos profissionais de saúde questionassem se estes medicamentos efetivamente garantem os mesmos benefícios que os biológicos de referência. Acresce a postura protecionista das empresas

detentoras das patentes biológicas, que impedem o desenvolvimento e produção de biossimilares. Não é incomum que as empresas obtenham mais de cem patentes para proteger os seus produtos biológicos e respetivos processos de produção, dificultando a produção de biossimilares por outras empresas sem violarem as patentes.

Estes obstáculos continuarão a desafiar os decisores empenhados em garantir a sustentabilidade do sistema de saúde e o acesso alargado aos melhores tratamentos. No entanto, há sinais de mudança em muitos países, particularmente em alguns países europeus. Em Portugal, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) deu recentemente um passo importante para serenar os receios de muitos profissionais de saúde e doentes, ao emitir uma orientação que esclarece a evidência sobre qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos biossimilares. Nessa orientação propõe-se ainda que, em doentes clinicamente estáveis já em tratamento com um medicamento biológico, deverá ser implementado um processo de mudança do medicamento para a opção com menor custo, sendo que a mudança não poderá ocorrer em períodos de tratamento inferiores a seis meses. Os profissionais de saúde devem ser envolvidos e informados acerca do processo e das suas vantagens, cabendo ao prescritor explicar ao doente a decisão de mudança, fornecendo toda a informação necessária. Adicionalmente, a orientação prevê situações em que possa haver uma recusa de mudança e os mecanismos para resolver essa rejeição.

Este livro é também um contributo muito útil para esclarecer o debate sobre a futura utilização de medicamentos biossimilares. Os autores, especialistas reconhecidos nas suas diversas áreas de atuação, apresentaram, ao longo das páginas anteriores, argumentos e evidência que podem informar com rigor as decisões políticas e clínicas a tomar neste âmbito. A Escola Nacional de Saúde Pública orgulha-se de estar associada à publicação deste volume, fazendo votos para que decisores, prestadores, académicos e o público, em geral, possam retirar ensinamentos que sejam úteis para a melhoria do sistema de saúde português. Aos oito autores, em particular ao coordenador, João Gonçalves, e ao autor do Prefácio, o antigo professor da Escola, António Correia de Campos, é devido um especial agradecimento pela qualidade das suas contribuições. À Sandoz Farmacêutica, agradece-se o constante apoio que prestou à publicação do livro em todas as suas fases.

A Escola Nacional de Saúde Pública é uma instituição pioneira no ensino da Saúde Pública e da Política e Gestão em Saúde em Portugal e na Europa. Criada em 1967, foi integrada na Universidade Nova de Lisboa em 1994, oferecendo, hoje, programas de ensino exigentes e adaptados aos novos desafios e oportunidades da Saúde Pública. A Escola investe na promoção da saúde e na gestão e inovação das organizações de saúde, prestando serviços relevantes à comunidade através da resolução de problemas concretos da saúde dos portugueses, e dispõe de uma ampla rede de parcerias nacionais e internacionais. A Escola está ainda na génese da criação do Centro de Investigação em Saúde Pública (CISP), o primeiro centro de investigação reconhecido pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) dedicado exclusivamente à Saúde Pública, e é responsável pela edição da *Portuguese Journal of Public Health*, uma nova

revista científica que prossegue o legado da *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, editada desde 1983.


Através dos seus docentes e investigadores, a Escola tem apoiado os diversos atores no mercado do medicamento a tomar decisões informadas pela melhor evidência. Alguns exemplos, envolvendo o Estado, a indústria, os prestadores e os doentes, são a participação em painéis de avaliação do Infarmed sobre comparticipação pública de novos medicamentos, a realização de estudos de farmacoepidemiologia e de farmacoeconomia, a formação de médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde nos métodos e processos de tomada de decisão no mercado farmacêutico e, mais recentemente, a formação de associações e outros representantes dos doentes em matérias ligadas à utilização, advocacia e regulamentação de fármacos inovadores. Espera-se que este livro, dedicado à problemática dos medicamentos biossimilares, seja também um contributo útil para o futuro desenvolvimento do setor do medicamento em Portugal.

Os medicamentos biossimilares já começaram a facilitar mudanças reais na vida das pessoas em todo o mundo. À medida que expirarem um maior número de patentes associadas a medicamentos biológicos, o seu potencial de tornar o acesso a tratamentos de ponta mais equitativo e sustentável ficará cada vez mais evidente.



MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES

O estado da arte



Os medicamentos biológicos são moléculas de elevado peso molecular, com elevada complexidade e produzidas em células ou organismos transgênicos, contrastando com os medicamentos químicos, que são produtos farmacêuticos derivados de pequenas moléculas, geralmente estruturas simples e de baixo peso molecular, sintetizados por métodos químicos. Os métodos de produção criam uma diferença importante entre os biossimilares e medicamentos genéricos convencionais: enquanto os genéricos podem ser totalmente caracterizados como idênticos ao produto original, os biossimilares não podem. Além disso, os medicamentos genéricos convencionais requerem apenas uma comparação biológica limitada e demonstração da identidade do produto de referência, enquanto os biossimilares exigem testes muito mais rigorosos: em geral, deve haver uma comparação exaustiva das características estruturais e funcionais da terapia biológica similar e original.

Esta obra vem responder a diversas questões e perspectivas a propósito dos biossimilares:

- O que são medicamentos biossimilares;
- O que ainda não sabemos;
- Aspectos económicos e de gestão hospitalar;
- A perspectiva dos profissionais de saúde;
- A perspectiva dos doentes;
- A perspectiva da indústria farmacêutica;
- Visão europeia;
- Avaliação económica de medicamentos biossimilares.

Esperamos com esta obra despertar o interesse da classe médica, farmacêutica e também dos decisores em saúde pelo conhecimento destes medicamentos e intensificação da sua utilização.

João Gonçalves

Professor Associado com Agregação da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e Investigador Principal da Unidade de Microbiologia e Biotecnologia Molecular do *Research Institute of Medicines (iMed)*

Prefácio – António Correia de Campos

Posfácio – João A. Pereira

