



Revisão integrativa: intercambialidade e aspectos farmacoeconômicos dos medicamentos biossimilares

Emanuela Pires da Silva; Lúcia Dias da Silva Guerra

RESUMO

Introdução: Os biossimilares são semelhantes a uma referência biológica que já recebeu autorização de comercialização como medicamento biológico. O objetivo dos biossimilares é reduzir custos, aumentando assim o acesso a esse tratamento, no entanto, discute-se muitas incertezas em relação a intercambialidade, qualidade, efetividade e principalmente segurança.

Objetivo: Analisar a intercambialidade e suas possíveis vantagens econômicas dos medicamentos biossimilares em comparação aos medicamentos biológicos de referência.

Método: Neste estudo optou-se por uma metodologia de revisão sistemática integrativa da literatura, a pesquisa dos artigos foi feita no Pubmed e selecionado 12 artigos que contribuem com os objetivos deste estudo.

Resultados: Diversos estudos indicam que, em geral, o biossimilar e biológico de referência não apresentam diferenças significativas, demonstrando a similaridade em termos de eficácia clínica e segurança, assim como redução do impacto orçamentário gerado pelos medicamentos biológicos.

Conclusão: Os biossimilares estarão cada vez mais presentes no futuro como arsenal terapêutico promissor, entretanto, questões relacionadas à farmacovigilância, intercambialidade, substituição automática e extrapolação de indicações devem continuar a ser estudadas com estudos pós-comercialização e debatidos com as partes interessadas (sociedade médica, associações de pacientes, indústria farmacêutica, agências reguladoras e nas instâncias responsáveis pelas políticas de saúde).

Palavras-chave: Biossimilars, biologics, interchangeability, medicamentos biossimilares, medicamentos biológicos, intercambialidade de medicamentos, farmacoeconomia, economia da saúde;

1) INTRODUÇÃO

Os medicamentos biológicos provêm de organismos vivos, que foram modificados com recurso da biotecnologia. Essa modificação faz com que os organismos ou células vivas produzam a substância ativa do medicamento biológico. Estas substâncias ativas (por exemplo, proteínas) são normalmente maiores e mais complexas do que as dos medicamentos não biológicos. Entre os medicamentos biológicos disponíveis estão os



hormônios como a insulina e de crescimento, bem como anticorpos monoclonais utilizados no tratamento de doenças autoimunes e das neoplasias (Comissão Europeia, 2016).

O medicamento biossimilar é desenvolvido de modo a ser altamente similar a um medicamento biológico existente. Este medicamento biológico existente é um medicamento que já foi aprovado e registrado pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), e é designado por “medicamento de referência”. Quando este deixa de estar protegido pela respectiva patente e o seu período de exclusividade termina, o medicamento biossimilar pode ser introduzido no mercado. Por ser altamente similar, entende-se que o medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência são essencialmente iguais, embora possam existir ligeiras diferenças nas suas substâncias ativas. Tais diferenças decorrem do fato de estas substâncias ativas serem normalmente moléculas grandes, complexas e serem produzidas por células vivas. Quaisquer diferenças entre o medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência são mantidas dentro de limites estreitos para assegurar que ambos funcionam da mesma forma (Comissão Europeia, 2016).

Há questões importantes sobre o tema, como a extrapolação de indicações, isto é, a aprovação de um biossimilar para uso em todas as indicações do medicamento de referência. A intercambiabilidade e substituição de biossimilares é outra questão importante. A intercambiabilidade é uma propriedade intrínseca de um produto, baseada em equivalência terapêutica completa comprovada. A intercambiabilidade pode levar ao *switching*: troca do produto (por exemplo, do produto de referência para biossimilar ou vice-versa) em um paciente durante o curso do tratamento. A substituição é um ato, a substituição no nível individual do paciente de um medicamento para um produto equivalente / terapeuticamente equivalente durante o curso de um tratamento sem o consentimento do prescritor, ex. no nível de farmácia (Crommelin D, et al., 2014).

Os altos preços e o sucesso dos medicamentos de referência pressionam os custos em serviços de saúde, o que pode levar a uma barreira para acesso de usuários a produtos biológicos. Com o custo crescente de serviços de saúde e a pressão econômica para reduzir e/ ou sustentar o gasto com esses serviços, os biossimilares podem ser determinantes para reduzir o custo de medicamentos biológicos e garantindo a manutenção e ampliação de acesso de usuários ao tratamento (Rickwood, 2013 e Fernandes, 2018). Uma vez que os medicamentos biossimilares tendem a ser mais acessíveis aos usuários e aos sistemas de saúde devido ao menor investimento de recursos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e do possível impacto da concorrência de mercado (Ministério da Saúde, 2018a).

Pelo alto custo ser consistentemente apresentado como uma das principais barreiras de acesso a medicamentos biológicos no SUS, espera-se que a redução de preços por meio de competição seja observada com a entrada de biossimilares no mercado e que possibilite um maior acesso ao tratamento (Ministério da Saúde, 2018a).

Para tanto, este estudo tem o objetivo de analisar a intercambiabilidade de medicamentos biossimilares e suas possíveis vantagens econômicas em comparação aos medicamentos biológicos de referência.

2) MÉTODO

Neste estudo optou-se por uma metodologia de revisão sistemática integrativa da literatura, que tem por definição reunir e sintetizar sistematicamente o conhecimento

científico já produzido sobre uma determinada temática, possibilitando uma compreensão abrangente do problema em questão (Whittemore, 2005).

Para a identificação dos descritores de busca sobre o tema proposto foi utilizada o DeCS - Descritores em Ciências da Saúde. A seleção dos descritores a serem empregados na busca foi feita considerando a variedade de termos empregados como sinônimos no contexto brasileiro e os principais descritores de busca foram: medicamentos biossimilares, biotecnologia, medicamentos biológicos, farmacoeconomia, economia da saúde, gastos em saúde e intercambialidade de medicamentos.

Então, foi realizada uma busca ativa de informações nas bases de dados LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e devido ao baixo número de artigos relacionados ao tema, optou-se pela busca da literatura na base de dados Pubmed (Base de dados científica desenvolvida pela National Center for Biotechnology Information (NCBI) da National Library of Medicine (NLM)) utilizando a ferramenta MeSH (Medical Subject Headings) para verificação dos descritores.

Os descritores encontrados no DeCs e Pubmed foram “medicamentos biossimilares”, “biotecnologia”, “medicamentos biológicos”, “intercambialidade de medicamentos”, “farmacoeconomia”, “economia da saúde”, “gastos em saúde”, e em inglês “biosimilar pharmaceuticals”, “biotechnology”, “follow on biologics”, “drug switching”, “therapeutic substitution”, “drug substitution”, “pharmacoeconomics”, “drug costs” e “technology assessment, health”.

Para a elaboração da sintaxe, os descritores foram distribuídos em três partes - População, Fenômeno e Contexto conforme demonstrado no quadro abaixo:

População	Fenômeno	Contexto
<ul style="list-style-type: none"> •Biosimilar Pharmaceuticals •Biotechnology •Follows on Biologics 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug Switching •Therapeutic Substitution •Drug Substitution 	<ul style="list-style-type: none"> •Pharmacoeconomics •Drug Costs •Technology Assessment, Health

Quadro1. Construção da sintaxe a partir de três eixos.

3) RESULTADOS

A partir da estrutura representada no Quadro 1 a busca no Pubmed resultou em 55 estudos, com a seguinte sintaxe: (((Biosimilar Pharmaceuticals OR Biotechnology OR Follow on Biologics)) AND (Drug Switching OR Therapeutic Substitution OR Drug Substitution)) AND (Pharmacoeconomics OR Drug Costs OR Technology Assessment, Health).

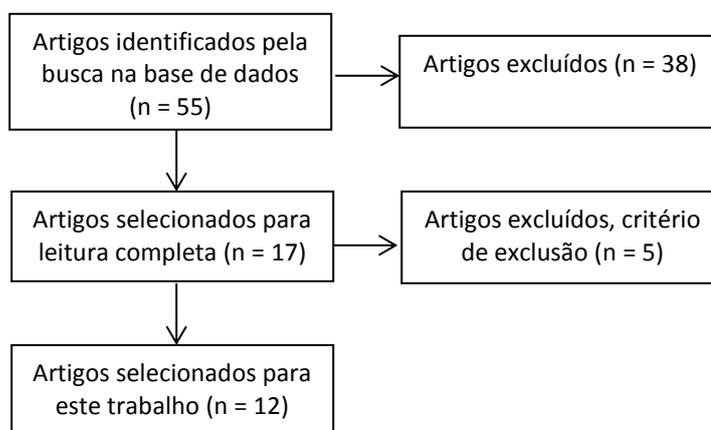
Foram excluídos os estudos sem a versão completa disponível e que necessitavam de pagamento, e os que não estavam disponíveis no idioma inglês.

A seleção de artigos não teve limite de data, a maioria dos artigos selecionados eram de 2016 e 2017.

A partir dos 55 artigos encontrados na busca do Pubmed, após ler primeiramente o título e o resumo foram eliminados 38 artigos e selecionados 17 para a leitura completa. Foram excluídos artigos relacionados a medicamentos ou patologias específicas, as patologias mais prevalentes foram artrite reumatóide, psoríase e doenças inflamatórias do intestino.

Com a aplicação dos critérios de exclusão e conseqüentemente a leitura completa resultaram em 12 artigos de interesse para alcançar o objetivo central deste trabalho (Fluxograma 1).

A apresentação e descrição dos dados utilizados para o artigo tiveram como recurso a elaboração de resumos após a leitura integral e elaboração da tabela de extração, o que facilitou o acesso e a compilação das informações.



Fluxograma 1. Método de seleção dos artigos

4) DISCUSSÃO

De acordo com os achados dessa revisão foi possível perceber que há muitas diferenças entre os diversos países, que variam desde as normas de nomenclatura dos biossimilares até as medidas de incentivo a sua prescrição.

Quadro 2. Artigos incluídos e respectivo tipo de estudo, país(es), objetivo e os pontos principais quanto a intercambialidade e economicidade.

Autores - Ano	Tipo de estudo	País (es)	Objetivo	Conclusão: Intercambialidade	Conclusão: Economicidade
Inotai, Andras <i>et al.</i> (2018)	Revisão Sistemática - Survey	Leste Europeu	<p>1- Mapear as barreiras de acesso dos pacientes aos biológicos anticorpos monoclonais no Leste Europeu; 2- Explorar como aumentar a absorção de biossimilares pode diminuir esses obstáculos; 3- Identificar fatores que limitam o aumento da utilização do biossimilar;</p>	<p>A maior preocupação é com relação a imunogenicidade após switching para biossimilar, em "outros" foi citada o medo de um escândalo político caso houvesse qualquer desfecho adverso relacionado ao switching. Prática Clínica relacionada ao switching: na maioria dos países, o switching de medicamento biológico original para um biossimilar é permitido. Entretanto, pacientes em manutenção é esperado manter com o biológico original. Apenas na Lituania, Polónia e Eslováquia espera usar o biossimilar para pacientes virgens de tratamento e para os pacientes que já estão em manutenção. Na Hungria o produto vencedor da licitação deve ser prescrito apenas para os pacientes virgens de tratamento, enquanto os pacientes em manutenção podem continuar tratando com o medicamento biológico em uso.</p>	<p>A pesquisa indicou uma necessidade significativa de terapias biológicas mais acessíveis nos países do Leste Europeu. O papel dos biossimilares no aumento do acesso dos pacientes a produtos biológicos reembolsados foi reconhecido por quase todos os especialistas. Os formuladores de políticas precisam adotar uma abordagem estratégica para aumentar o benefício social dos medicamentos biossimilares. Apoiar-se em incentivos de livre mercado pode não ser forte o suficiente; Portanto, são necessárias intervenções governamentais ativas, em vez de políticas de "desinvestimento passivo", para corrigir as atuais limitações de acesso.</p>



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Moorkens, Evelien <i>et al.</i> (2017)	Revisão Sistemática - Survey	Europa	O objetivo deste artigo é fornecer uma visão geral das diferentes iniciativas e políticas que podem influenciar a aceitação de biossimilares, realizadas por autoridades de saúde em diferentes países europeus. Essas políticas podem dizer respeito a preços, reembolso, iniciativas educacionais e incentivos para médicos, farmacêuticos e pacientes.	Na maioria dos países, a substituição de medicamentos biológicos não é permitida, exceto na Estônia, França, Letônia, Polônia e Rússia. Na França, a legislação que permite a substituição de biossimilares foi introduzida como parte de uma nova lei relativa ao orçamento da segurança social e está limitada a condições específicas. A substituição é permitida apenas para pacientes virgens de tratamento (especificado pelo médico na prescrição) ou para assegurar a continuidade com o mesmo biossimilar, se o biossimilar pertencer ao mesmo grupo que o prescrito, e se o médico prescritor não tiver explicitamente proibido a substituição. Se o farmacêutico substituir o biológico prescrito pelo biossimilar, ele deve anotar o nome do medicamento dispensado na receita médica e informar o médico prescritor.	Precificação - Os mecanismos de precificação biossimilares mais frequentes no atendimento ambulatorial são a precificação de uma porcentagem abaixo do preço do medicamento originador e o uso de um preço máximo. Outros mecanismos também podem ser usados para determinar o preço do biossimilar para atendimento ambulatorial, incluindo livre precificação (por exemplo, Alemanha, Reino Unido), livre precificação sem exceder o preço do produto de referência (por exemplo, Noruega), forças de mercado (por exemplo, Rússia), licitação nacional (por exemplo, Malta, Sérvia), ATS (por exemplo, Suécia), e oficialmente mesmo preço como produto de referência (por exemplo, os Países Baixos). Na maioria dos países, nenhum mecanismo único de preços é usado para determinar o preço do biossimilar em atendimento ambulatorial, mas vários mecanismos de precificação são combinados.
--	------------------------------	--------	---	---	---



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Trifirò, Gianluca <i>et al.</i> (2018)	Revisão Sistemática	Itália	Tem como objetivo fornecer uma visão geral dos aspectos farmacológicos, bem como dos dados de estudos clínicos randomizados e evidência baseada no mundo real sobre o switching entre produto de referência e biossimilares.	Debates animados ainda estão em curso sobre a intercambialidade entre biossimilares e produtos de referência e sobre o impacto clínico do switching na rotina de atendimento. No entanto, os dados de ensaios clínicos e pós-comercialização mostram que a mudança do produto de referência para o biossimilar é esperado que não desencadeie ou intensifique a imunogenicidade. Na falta de dados de evidências sobre intercambiabilidade, a substituição automática não é recomendada. Além disso ensaios clínicos e observacionais não demonstraram um potencial impacto negativo da mudança entre produto de referência e biossimilares e, portanto, preocupações dos profissionais de saúde sobre tais questões de segurança relacionadas a biossimilares não são suportadas.	Em doenças crônicas, a mudança de produtos biológicos de referência altamente caros para biossimilares de custo mais baixo correspondente pode ser uma estratégia válida para contenção de custos, desde que não apenas a biossimilaridade, mas também a intercambiabilidade tenham sido previamente demonstradas. Na falta de dados de evidências sobre intercambiabilidade, a substituição automática não é recomendada.
--	---------------------	--------	--	--	--



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Inotai, András <i>et al.</i> (2017)	Revisão Sistemática	Hungria	O objetivo deste estudo foi sintetizar evidências sobre desfechos clínicos negativos da mudança de um biológico original para um biossimilar através de uma revisão sistemática da literatura e avaliar se as preocupações levantadas por alguns especialistas justificam a limitação da mudança de um biológico originador para um medicamento biossimilar.	No total, nem as revisões sistemáticas, nem os artigos empíricos identificados por nossa revisão relataram que a mudança de um biológico originador para um tratamento biossimilar está associada a um risco aumentado. No que tange as revisões sistemáticas, nenhuma das revisões sistemáticas obtiveram objeção à mudança dos biológicos originais para biossimilares, embora dois deles tenham ressaltado a importância da vigilância concomitante da farmacovigilância. Três revisões explicitamente afirmaram que a mudança de um biológico original para uma droga biossimilar não foi associada com aumento do risco, enquanto a eficácia foi mantida.	O impedimento do switching dos pacientes de medicamentos biológicos por biossimilares devido a um risco hipotético parece ser desproporcional em comparação com os potenciais benefícios sociais, especialmente em países com recursos de saúde mais limitados. Pode até ter um maior efeito negativo a longo prazo sobre a sustentabilidade dos cuidados de saúde no futuro, assumindo que uma parcela ainda maior dos recursos de assistência serão alocados para tratamentos biológicos.
--	---------------------	---------	--	--	---



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Sarpatwari, Ameet <i>et al.</i> (2017)	Revisão Sistemática - Opinião	USA	Tem como objetivo discutir a absorção dos medicamentos biossimilares nos EUA, uma vez que os biossimilares provavelmente não serão elegíveis para a substituição orientada pelos farmacêuticos, portanto, exigirá prescrição direta por parte dos médicos. As evidências disponíveis, embora limitadas, sugerem que os médicos dos EUA nutrem uma preocupação generalizada quanto à segurança e eficácia biológica.	Apesar de seu potencial clínico e econômico - e seu histórico seguro em toda a Europa por mais de uma década - os biossimilares parecem provocar considerável ceticismo entre os médicos americanos e canadenses. Em uma pesquisa comercial de 2015, apenas 57% dos 120 especialistas americanos relataram ser muito provável que prescrevam um biossimilar no lugar de um biológico original. s uma fração dos eventos adversos que ocorrem, são suscetíveis a vieses de relato e são freqüentemente incompletos. Uma maneira de aumentar a confiança nos produtos biossimilares é através da vigilância sistemática e ativa. Um esquema de financiamento governamental deve ser instituído para tratar questões pendentes dos biossimilares, incluindo em quais circunstâncias a extrapolação para indicações mais amplas é apropriada e quando é seguro alternar entre produtos originais e biossimilares (ou entre diferentes biossimilares).	Existe um potencial de economia de até US \$ 90 bilhões na próxima década a partir do amplo uso de biossimilares nos EUA e nos cinco principais -mercados europeus, e estudos mostram que a redução do gasto dos pacientes com medicamentos prescritos pode promover a adesão, que pode levar a melhores resultados para os pacientes.
--	-------------------------------	-----	---	---	--



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Dos Reis, Camila <i>et al.</i> (2016)	Revisão Sistemática	Portugal	O objetivo deste estudo é, avaliar o grau de similaridade entre o biossimilar e seus biofármacos de referência, tentando compreender o processo de produção, os requisitos necessários para a aprovação e seu impacto na qualidade, segurança, eficácia e custos.	Vários estudos indicam que, em geral, o biossimilar e o biológico de referência não apresentam diferenças significativas exceto aqueles inerentes ao processo de produção, sendo os primeiros suscetíveis a testes de comparabilidade demonstrando a similaridade em termos de eficácia clínica e segurança. Os biossimilares estarão cada vez mais presentes no futuro como arsenal terapêutico promissor e terapia direcionada, entretanto, questões relacionadas à imunogenicidade, intercambialidade, substituição automática e extrapolação de indicações devem continuar a serem estudadas e debatidas.	Os biossimilares ainda mostram uma redução de custo de cerca de 15% a 30%, por isso trouxe benefícios financeiros e de acessibilidade para os usuários. Essa redução de custos exige reflexão sobre o fato de compensar ou não os riscos associados.
---------------------------------------	---------------------	----------	---	---	--



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Mestre-Ferrandiz, Jorge <i>et al.</i> (2016)	Revisão Sistemática - Opinião	UK	Tem como objetivo discutir como os pagadores podem obter economias de longo prazo com os biossimilares.	1 - Pagadores e tomadores de decisão precisam pensar a médio / longo prazo se quiserem obter economias significativas e sustentadas com o uso de biossimilares. 2 - Dados abrangentes dos resultados de alta qualidade sobre a eficácia e a segurança dos produtos biossimilares e originadores são necessários para garantir que eles possam ser usados de forma intercambiável. 3- Incentivos também são necessários para que os pagadores possam se beneficiar do uso de biossimilares. 4 - Com o passar do tempo, em algumas áreas de tratamento, os dados de resultados podem levar a descontos que se aproximam dos genéricos de produtos químicos e apoiam a introdução de substituição. 5- Iniciativas focadas em economia de curto prazo - tais como cortes de preços para os originais, preços de referência ou regras de intercambiabilidade (sem os dados de resultados mencionados acima) - provavelmente colocariam em risco a criação de um mercado mais competitivo que, em tempo, produz economias muito maiores.	Evidências sobre a natureza da concorrência entre biossimilares e seus produtos de referência na Europa confirmam a hipótese anterior de que tal concorrência não se assemelharia à concorrência agressiva de preços associada aos genéricos químicos. Existem, no entanto, diferenças importantes entre os países. Acreditamos que as alavancas 4 (Incentivos para os pagadores usarem produtos de custo mais baixo, quando estes são seguros, eficazes, e então prover um melhor valor para o dinheiro) e 5 (Apoio ao mercado (por exemplo, investimento em infraestrutura para monitoramento de resultados, promoção do trabalho de farmacovigilância e coleta de evidências do mundo real), criando maior disponibilidade por parte dos pagadores e clínicos de buscar um melhor valor para o dinheiro usando biossimilares e produtos originadores de forma intercambiável.) são a direção certa para os governos e os contribuintes maximizarem as economias de longo prazo com os biossimilares.
--	-------------------------------	----	---	--	---



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Paradise, Jordan (2015)	Revisão Sistemática	USA	Tem como objetivo discutir o aspecto legal e regulatório no que tange as leis de nomeação de produto e substituição dos biossimilares e como podem impactar no sistema de saúde dos EUA.	Se o produto é classificado como intercambiável significa que o produto “pode ser substituído pelo sem a intervenção do prestador de saúde que prescreveu o produto de referência.” No entanto, o FDA deixa para os estados determinarem individualmente, como uma questão de lei estadual, se um produto intercambiável pode ser substituído por um biológico de referência e quais requisitos estão associados a essa substituição. Os Estados estão debatendo ativamente a questão em suas legislaturas como resultado de intensas campanhas de lobby da indústria e de grupos de defesa.	Como o FDA contempla medidas científicas e requisitos técnicos para biossimilares, o debate sobre a nomenclatura de produtos e as leis estaduais de substituição se intensificam. As decisões nos níveis federal e estadual nesses domínios terão um impacto significativo sobre as implicações de longo prazo dos biossimilares no sistema de saúde dos Estados Unidos. Esses impactos serão sentidos em termos de economia de custos, rastreamento efetivo, relato de eventos adversos e potenciais barreiras à entrada no mercado.
----------------------------	---------------------	-----	--	--	---



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Shepherd, Joanna M. (2015)	Revisão Sistemática	USA	Explorar o conflito entre biológicos e biossimilares, e as consequências que barreiras a entrada dos biossimilares no mercado irá criar.	Biológicos estão na vanguarda da medicina americana, prometendo tratamentos e até cura para doenças anteriormente intratáveis. Essas drogas representam uma parte vital e crescente do setor farmacêutico americano. Mas o custo desses medicamentos os coloca além do alcance da maioria dos pacientes. Os biossimilares parecem ser uma solução parcial para este problema complicado, oferecendo baixo custo, benefícios terapêuticos para pacientes que respondam a biológicos conhecidos e testados.	A teoria econômica básica, confirmada em múltiplos setores econômicos, revela que as propostas para bloquear os biossimilares da aprovação acelerada do FDA atuam como barreiras à entrada nos mercados biológicos, estendendo um período de monopólio maior para os fabricantes de produtos biológicos originais. Esta extensão bloqueia desnecessariamente o potencial de empresas rivais, elevando os custos para trazer os biossimilares ao mercado. Estes custos aumentados desencorajam potenciais participantes, reduzindo a concorrência; esta redução da concorrência diminui a inovação, incentiva o monopólio de preços, e, finalmente, aumenta os preços para os consumidores. Pacientes pagam duas vezes por essas barreiras à entrada: medicamentos mais caros e através da redução do acesso a medicamentos eficazes, potencialmente vitais.
Blackstone, Erwin A. <i>et al.</i> (2013)	Revisão Sistemática	USA	Examinar informações relacionadas a biossimilares para determinar seu impacto potencial sobre a concorrência no mercado biológico.	A substituição automática provavelmente será lenta, devido as preocupações com segurança e qualidade. É provável que o impacto benéfico dos biossimilares demore muito tempo a ser percebido e seja mais complicado do que no caso dos genéricos de produtos químicos .	Vários fatores, como segurança, preços, fabricação, barreiras à entrada, aceitação do médico e marketing, farão com que o mercado de biossimilares se diferencie do mercado de genéricos. O alto custo para entrar no mercado e o tamanho do mercado de medicamentos biológicos tornam a entrada atraente, mas arriscada.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Grabowski, Henry G. <i>et al.</i> (2014)	Revisão Sistemática	USA	Tem como objetivo discutir as barreiras regulatórias e de custo que possam limitar o desenvolvimento dos biossimilares e a economia esperada	Avanços científicos podem reduzir o custo de desenvolvimento de biossimilares e permitir demonstração da intercambiabilidade através de análises estruturais, ou o que a FDA chama de “impressão digital”, em vez de estudos clínicos como fonte de dados. (<i>Fingerprinting</i> : são análises físico-químicas que procuram estabelecer impressões digitais moleculares do produto obtido que possam ser posteriormente utilizadas em confirmações de identidade sempre que o processo for repetido.)	Como trazer biossimilares para o mercado atualmente requer grandes investimentos de dinheiro, menos biossimilares devem entrar no mercado de produtos biológicos do que tem sido o caso dos medicamentos genéricos. Além disso, dado os obstáculos à obtenção da intercambiabilidade, a maioria dos biossimilares provavelmente competirá como alternativa terapêutica em vez de equivalente terapêutico. Em outras palavras, os biossimilares precisarão competir com seu produto de referência pela qualidade; preço; e reputação do fabricante com os médicos, seguradoras e grupos de pacientes. Os biossimilares também enfrentarão dinâmicas de competição de novos produtos biológicos na mesma classe terapêutica - incluindo “Biobetters”, que oferecem melhorias incrementais nos produtos de referência, como duração estendida da ação. As perspectivas para redução significativa de custos com o uso de biossimilares parece ser limitada nos próximos anos, mas seu uso deve aumentar com o tempo, por causa de ambos os fatores - demanda e oferta.
--	---------------------	-----	--	--	---



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ECONOMIA E GESTÃO EM SAÚDE



Dylst, Pieter <i>et al.</i> (2014)	Revisão Sistemática	Bélgica	Entrevistas semi-estruturadas foram realizadas para investigar com profundidade as barreiras para a absorção de biossimilares na Bélgica. Os entrevistados foram selecionados por meio de amostragem seletiva, de modo que todos os diferentes interessados foram representados (autoridades, médicos, farmacêuticos, pacientes, acadêmicos e indústria). Os entrevistados foram contatado por e-mail e carta com pedido de participação.	A maioria dos entrevistados concordou que o início das terapias com biossimilares não deve ser um problema. Switching entre o produto de referência e o biossimilar para pacientes em tratamento pode causar alguns problemas. Três principais barreiras para a absorção de biossimilares no mercado belga foram identificadas: falta de confiança em relação aos biossimilares por parte de alguns interessados; incerteza quanto à intercambialidade e substituição de biossimilares; e um sistema de financiamento hospitalar que desencoraja o uso deles.	Para obter plenamente a potencial economia dos biossimilares, os governos devem tomar medidas para aumentar sua aceitação. O governo belga, e também os fabricantes de biossimilares, devem tomar medidas para reduzir as incertezas relacionadas aos biossimilares e aumentar a confiança entre os prescritores. Além disso, o financiamento de hospitais deve ser reformado e incentivos devem ser desenvolvidos para estimular os médicos a prescreverem biossimilares.
------------------------------------	---------------------	---------	---	---	--



Aproximadamente metade dos países na Europa tem incentivos voltados para prescrever os biossimilares. No contexto de uma convenção que prevê remuneração suplementar específica baseada no alcance de objetivos de saúde pública (ROSP), uma nova medida foi introduzida na França em 2016, que incentiva os médicos a prescrever pelo menos 20% de insulina glargina biossimilar em atendimento ambulatorial. O 'pacto do futuro' da Bélgica para o paciente com a indústria farmacêutica, visa garantir o acesso do paciente a tratamentos inovadores, promove a inovação e cria um novo quadro deontológico para a indústria farmacêutica, servindo de base para um pacto entre o governo, indústria farmacêutica e setor médico para estimular o uso de biossimilares. Nesse contexto, os médicos são encorajados a prescrever pelo menos 20% de biossimilares para pacientes virgens de tratamento. A maioria dos países mencionaram restrições orçamentárias desempenhando um papel na prescrição de um biossimilar. Por exemplo, na Noruega, os produtos pagos pelos hospitais (também alguns para uso ambulatorial) estão sujeitos à licitação. Uma classificação é então feita pelo Norwegian Hospital Procurement Trust, Divisão Farmacêutica (LIS) com base no preço, e uma recomendação é escrita. Os médicos têm que seguir o ranking e usar o produto mais barato, que muitas vezes é biossimilar, exceto quando há uma razão clínica para não usar o produto mais barato. Com este sistema, o infliximab biossimilar alcançou uma participação de mercado acima de 95%, e também a participação de mercado do etanercept biossimilar foi aumentando para acima de 82%. (Moorkens, Evelien et al. - 2017)

Necessidade do FDA rever o tipo de nomenclatura a ser utilizada para os biossimilares e as restrições impostas à substituição podem servir como barreiras à entrada no mercado por potenciais candidatos. (Paradise, Jordan - 2015)

Análises mostram disparidades de penetração biossimilar em toda a Europa. A) Alemanha, com fortes incentivos para incentivar a captação biossimilar. Argumentou-se que a base alemã de muitas empresas biossimilares também ajudou na absorção na Alemanha. A penetração de biossimilares na Alemanha ocorreu apesar do preço de referência (RP), que esperávamos desestimular a entrada e uso de biossimilares, puxando para baixo o preço do originador. B) Na Suécia, as taxas de penetração biossimilar para eritropoetina (EPOs) e filgrastim (GCSFs) excederam 60%. C) No Reino Unido, as taxas são 10 e 80%, respectivamente. A baixa absorção de EPO biossimilar no Reino Unido reflete o alto desconto por marcas concorrentes antes da entrada biossimilar. D) As taxas de penetração dos biossimilares do filgrastim (GCSF) na Itália e na França aproximaram-se de 45 e 60%, respectivamente, sendo o uso de biossimilares de EPO cerca de 15% em ambos os países. A maior aceitação dos biossimilares do GCSF nesses dois países pode ser consequência de considerações médicas e / ou políticas de reembolso. E) A aplicação pela Áustria da sua política de preços aos biossimilares representa uma forma incomum, um tanto simplista, entre as políticas de preços biossimilar na Europa. O primeiro biossimilar lançado deve ser precificado a 52% do medicamento de referência, o segundo a 44% e o terceiro a 40%. O medicamento de referência e os outros dois biossimilares devem ter um preço de 40% do preço original do originador quando o terceiro biossimilar entrar. Esta política desencorajou concorrência dos biossimilares, e nenhum terceiro biossimilar foi lançado na Áustria. F) A Noruega oferece um interessante estudo de caso, por dois motivos: (1) uso de licitação; e (2) promoção de estudos de resultados explorando o impacto da



mudança. A penetração biossimilar na Noruega para filgrastim (GCSFs) e eritropoetina (EPOs) está entre as mais altas da Europa. Em janeiro de 2014, a Orion Pharma garantiu a primeira posição para seu produto biossimilar Remsima na licitação para o fornecimento nacional de infliximab, oferecendo um desconto de 39% contra o infliximabe de referência Remicade.

No entanto, em março de 2015, a Orion propôs uma redução de preço de 72% para Remsima. Este nível de desconto surpreendeu os observadores da indústria, uma vez que esperavam descontos muito menores. Para promover uma cultura de substituição, a Agência Norueguesa de Medicamentos está financiando um estudo clínico (o estudo NOR-SWITCH) para explorar a permutabilidade de Remicade e Remsima / Inflectra. Em julho de 2015, as autoridades holandesas começaram a financiar um ensaio similar (BIO-SWITCH) para estudar os efeitos sobre a eficácia, segurança e imunogenicidade da troca de Remicade para um biossimilar infliximab em pacientes com artrite reumatóide, espondiloartrite ou artrite psoriática. Economia dos biossimilares: Diferenças dos Genéricos- A teoria econômica sugere cinco razões para não esperar níveis similares de desconto de preço para biossimilares em comparação com os genéricos químicos. Em primeiro lugar, os custos de desenvolvimento de biossimilares são consideravelmente maiores, uma vez que os biossimilares requerem estudos pré-clínicos e clínicos. Em segundo lugar, os custos de fabricação biológica são maiores. Terceiro, os fabricantes precisam se comunicar com prescritores e farmacêuticos, já que a prescrição é feita pelo nome da marca. Originadores estabeleceram relações com prescritores, opinião chave, líderes e pacientes, com base em serviços, desenvolvimento clínico e dados. Os fabricantes de biossimilares não conseguem reproduzi-los sem investimento substancial. Quarto, as preocupações com o médico (e farmacêutico) sobre a comparabilidade podem precisar ser abordadas em estudos pós-lançamento, aumentando os custos e reduzindo as taxas de adoção em relação àqueles de genéricos químicos. Podemos esperar vendas menores inicialmente devido a preocupações de alguns médicos em relação ao grau de substituíbilidade entre as referências. (Mestre-Ferrandiz, Jorge et al. - 2016)

Segundo Inotai, Andrés et al. – 2017, é sugerida uma utilização mais ampla de biossimilares de alta qualidade na prática clínica, com a adequada farmacovigilância e vigilância clínica para melhorar o acesso dos pacientes a medicamentos modernos, especialmente em países de baixa renda. Além disso, espera-se que a incerteza relacionada ao switching de terapias biológicas originais para biossimilares seja cada vez mais gerenciada por acordos de compartilhamento de risco entre pagadores e fabricantes, como garantias de devolução de dinheiro ou cobertura com desenvolvimento de evidências.

A introdução, em tempo oportuno, dos biossimilares pode reduzir os preços dos medicamentos prescritos e promover a adesão dos pacientes, mas apenas se as preocupações dos médicos e dos pacientes sobre a segurança e a eficácia de tais produtos forem prontamente abordadas. Vigilância ativa pós-aprovação usando os dados e a subsequente divulgação das informações obtidas oferecem um meio viável para atingir esse objetivo. (Sarpatwari, Ameet et al. - 2017)



O BPCIA oferece aos fabricantes de produtos biológicos originais um longo período de exclusividade, enquanto ainda incentiva os potenciais fabricantes de biossimilares a criarem drogas inovadoras e similares por meio de um processo de aprovação mais rápido e a promessa de substituíbilidade de biossimilares intercambiáveis. Esse compromisso espelha a integração bem-sucedida de produtos farmacêuticos tradicionais genéricos e de marca, reduzindo drasticamente os custos e aumentando a disponibilidade de medicamentos. Mas os reguladores federais e estaduais tentaram recentemente, com algum sucesso limitado, impedir o caminho de implementação dos biossimilares do BPCIA; esses obstáculos apenas prejudicam os consumidores - pacientes - em benefício de alguns detentores de patentes. Políticas como um sistema diferente de nomenclatura para biossimilares ou regulamentos estaduais que oneram a substituição de biológicos não oferecem ganhos na segurança ou eficácia do paciente e atrapalham um programa nacional uniforme. Esses obstáculos, ao contrário, impõem barreiras dispendiosas à entrada de possíveis fabricantes de biossimilares, alongando o período de monopólio dos fabricantes de produtos biológicos, inibindo a inovação em possíveis biossimilares, aumentando os custos dos medicamentos e reduzindo o acesso a medicamentos eficazes disponíveis. Os consumidores se beneficiarão enormemente com o aumento da inovação, preços mais baixos e acesso mais amplo a essas drogas - se os reguladores federais e os legisladores estaduais permitirem isso. (Shepherd, Joanna M. - 2015)

As características dos biossimilares, juntamente com os aspectos competitivos da indústria farmacêutica, sugerem que empresas grandes e bem estabelecidas dominarão o mercado. É provável que as alianças continuem a prevalecer para compartilhar o risco e a incerteza do desenvolvimento biológico e biossimilar. No entanto, algumas empresas foram bem sucedidas por si mesmas. A melhor estratégia para um concorrente biossimilar pode ser entrando em mercados emergentes, que têm barreiras de entrada mais baixas, para desenvolver dados pós-comercialização fortes para demonstrar que o produto é realmente um biossimilar e, em seguida, entrar em áreas mais rigorosamente regulamentadas com um registro estabelecido.

“A entrada antecipada no mercado, o financiamento estatal e os baixos custos tornam os biossimilares uma oportunidade atraente nos mercados emergentes e um aumento desses produtos tem sido visto nesses mercados.” A vantagem adicional é a menor proteção à propriedade intelectual, menores períodos de exclusividade e menores custos de desenvolvimento e fabricação nesses mercados, o que poderia levar a reduções de preço de 50%. Por exemplo, a estratégia do Dr. Reddy envolve "Lançar produtos em mercados emergentes de 4 a 5 anos à frente dos Estados Unidos", o que permitirá coletar dados na Índia antes de entrar no mercado dos EUA. Essas economias associadas ao aprendizado pela prática permitirão que ela seja um concorrente mais eficaz nos mercados desenvolvidos. (Blackstone, Erwin A. et al. - 2013)

No Brasil, o Ministério da Saúde a fim de orientar e coordenar ações específicas sobre a utilização de medicamentos biológicos no âmbito do SUS instituiu o Grupo de Trabalho (GT) da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Portaria GM/MS nº 1.160 de 05/2018, que tem como finalidade discutir os temas pertinentes à pesquisa, desenvolvimento, produção, regulação, acesso e monitoramento do uso de medicamentos biológicos fornecidos pelo SUS (Ministério da Saúde, 2018b).



5) CONCLUSÃO

De forma geral, a posição sobre intercambiabilidade e substituição automática de produtos de referência e biossimilares entre as diferentes agências reguladoras na Ásia, nos EUA e na Europa são bastante heterogêneas, diferindo também no nível nacional e regional. Esse contexto fragmentado leva a diferentes abordagens nacionais e loco-regionais, que exigem uma harmonização entre as diferentes agências reguladoras para aumentar a confiança dos profissionais de saúde e dos pacientes sobre os efeitos clínicos da troca de produtos de referência e biossimilares.

O impedimento da intercambiabilidade dos pacientes de medicamentos biológicos por biossimilares devido a um risco hipotético parece ser desproporcional em comparação com os potenciais benefícios sociais, especialmente em países com recursos de saúde mais limitados como o Brasil. Pode ter até um maior efeito negativo a longo prazo sobre a sustentabilidade dos cuidados de saúde no futuro, assumindo que uma parcela ainda maior dos recursos de assistência serão alocados para tratamentos com medicamentos biológicos.

Além disso, a monitorização pós-comercialização é fundamental para resolver a incerteza residual relativa à intercambiabilidade e à segurança da troca, uma vez que os prescritores precisam de confiança nos resultados, para isso é necessário investimento em infraestrutura para monitoramento de resultados, promoção da farmacovigilância e coleta de evidências do mundo real.

6) REFERÊNCIAS

1. Comissão Europeia. O que preciso saber sobre Informação para doentes medicamentos biossimilares. Europa; 2016.
2. Fernandes GS SC, Lopes G, Chammas R, Gifoni MAC, Gil RA, Araujo DV. The use of biosimilar medicines in oncology - position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(3).
3. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Revisão Rápida sobre barreiras relacionadas ao acesso a medicamentos biológicos. Setembro de 2018a.
4. Crommelin D, Vlioger J, Weinstein V, Mu'hibach S, Shah VP, Schellekens H. Different pharmaceutical products need similar terminology. *AAPS J.* 2014;16(1):11–4.)
5. Rickwood SD, S. Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-original Biologics Market. IMS Health. 2013.
6. Whittlemore R, Knafl K. The integrative review: Updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52:546-53.
7. Inotai A, Csanadi M, Petrova G, Dimitrova M, Bochenek T, Tesar T, York K, Fuksa L, Kostyuk A, Lorenzovici L, Omelyanovskiy V, Egyed K, Kalo Z. Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 10;
8. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, Claus B, Dimitrova M, Petrova G, Sović-Brkičić L, Slabý J, Šebesta R, Laius O, Karr A,



- Beck M, Martikainen JE, Selke GW, Spillane S, McCullagh L, Trifirò G, Vella Bonanno P, Mack A, Fogele A, Viksna A, Władysiuk M, Mota-Filipe H, Meshkov D, Kalaba M, Mencej Bedrač S, Fürst J, Zara C, Skiöld P, Magnússon E, Simoens S. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One*. 2017 Dec 28;
9. Trifirò G, Marciandò I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Mar;
 10. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, Vitezic D, Codreanu C, Kaló Z. Is there a reason for concern or is it just hype? - A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Aug;
 11. Sarpatwari A, Gagne JJ, Levidow NL, Kesselheim AS. Active Surveillance of Follow-on Biologics: A Prescription for Uptake. *Drug Saf*. 2017 Feb;
 12. Dos Reis C, Teixo R, Mendes F, Cruz RS. Biosimilar medicines - Review. *Int J Risk Saf Med*. 2016 Mar 16;
 13. Diakonhjemmet Hospital. The NOR-SWITCH study [ClinicalTrials.gov study ID: NCT02148640]. Rockville Pike: National Library of Medicine; 2015.
 14. Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Berdud M. Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings? *Pharmacoeconomics*. 2016 Jun;
 15. Paradise J. The Legal and Regulatory Status of Biosimilars: How Product Naming and State Substitution Laws May Impact the United States Healthcare System. *Am J Law Med*. 2015;
 16. Shepherd JM. Biologic Drugs, Biosimilars, and Barriers to Entry. *Health Matrix Clevel*. 2015;
 17. Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. 2013 Sep;
 18. Grabowski HG, Guha R, Salgado M. Regulatory and cost barriers are likely to limit biosimilar development and expected savings in the near future. *Health Aff (Millwood)*. 2014 Jun;
 19. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jul;
 20. Ministério da Saúde. Portaria nº. 1160, de 03 de maio de 2018. Institui Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União* 16 maio 2018b;Seção 1