

Quais são os fatores relevantes para adoção de medicamentos imunobiológicos e biossimilares pelos sistemas de saúde? Uma revisão integrativa

What are the relevant factors for the adoption of immunobiological and biosimilar medicines by health systems? **A integrative review**

Vivian Cardoso BATISTA: Universidade de São Paulo –USP, Faculdade de Saúde Pública–USP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5340-1954>

Lúcia Dias da Silva GUERRA: Universidade de São Paulo –USP, Faculdade de Saúde Pública–USP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0093-2687>

Resumo: Os medicamentos biológicos constituem um grande avanço na tecnologia farmacêutica e terapia farmacológica, doenças debilitantes, potencialmente letais como a artrite reumatoide e o diabetes, passaram a ser controladas e hoje os pacientes levam uma vida normal. Estes medicamentos constituem os que mais oneram os sistemas de saúde, sendo responsáveis por custos crescentes. Neste contexto os biossimilares, moléculas altamente semelhantes aos medicamentos biológicos originadores, parecem ser uma alternativa para redução dos custos, sem perda de eficácia e segurança. O objetivo deste trabalho é avaliar quais os fatores relevantes para adoção destes medicamentos pelos sistemas de saúde. Para esta revisão integrativa foram utilizadas as bases de dados PubMed, Web of Science e BVS. Foram identificados 1186 artigos, que resultaram na seleção de 20 artigos, estes foram divididos em quatro categorias de análise: 1) desafios para adoção de biossimilares, 2) intercambialidade e farmacovigilância, 3) impacto orçamentário e 4) economia política. Esta análise permitiu a identificação dos fatores importantes para adoção de biossimilares.

Palavras-chave: imunobiológicos, medicamentos biossimilares, custos de medicamentos e farmacovigilância.

Abstract: Biological medicines are a major advance in pharmaceutical technology and pharmacological therapy, debilitating, potentially lethal diseases such as rheumatoid arthritis and diabetes have come under control and today patients lead a normal life. These drugs are that most burdens health systems, being responsible for increasing costs. In this context, biosimilars, molecules highly like the originator biological medicines, seem to be an alternative to reduce costs, without loss of efficacy and safety. The objective of this work is to evaluate which are the relevant factors for the adoption of these drugs by the health systems. For this integrative review, PubMed, Web of Science and BVS databases were used. A total of 1186 articles were identified, which resulted in the selection of 20 articles, which were divided into four categories of analysis: 1) challenges for the adoption of biosimilars, 2) interchangeability and pharmacovigilance, 3) budgetary impact and 4) political economy. This analysis allowed the identification of important factors for the adoption of biosimilars.

Keywords: immunobiological, biosimilar medicines, costs of medicines and pharmacovigilance.

Introdução

A era dos medicamentos biológicos se inicia com a insulina, descoberta a pouco mais de 100 anos, foi o primeiro medicamento de origem biológica sintetizado e posteriormente comercializado, a elucidação de sua sequência de aminoácidos data de 1955 e a condução deste trabalho foi de Frederik Sanger. Em 1982, o FDA aprovou a comercialização da primeira insulina, o diabetes deixa de ser uma doença potencialmente fatal e passa a ser uma doença crônica onde os pacientes embora não alcancem a cura, podem ter uma vida normal e longa.^{1,2}

Atualmente já estão disponíveis uma série de medicamentos biológicos como proteínas de fusão, anticorpos monoclonais e vacinas, que proporcionaram grande avanço no tratamento e controle de doenças complexas.

Esta nova classe de medicamentos talvez corresponda ao maior salto tecnológico em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos; para chegar a estas moléculas são necessários altos investimentos em pesquisa e tecnologia farmacêutica. Especificamente na oncologia, a partir de 1995 já se nota um aumento acentuado nos custos dos medicamentos, intimamente relacionado à adição de biológicos ao arsenal terapêutico. Entre 2009 e 2014, os novos medicamentos superam em média o custo de US\$ 100.000 por ano e mais recentemente as terapias com células CAR-T ultrapassam US\$ 500.000 por ano.³

Os medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos, quando este medicamento contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrada no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação, ele é denominado biológico novo.⁴

Assim como ocorre com os medicamentos de origem sintética, após a expiração da patente do medicamento originador, é possível desenvolver versões deste medicamento biológico originador, a estas versões aplica-se a nomenclatura biossimilar. Para a Agência Nacional de Medicamentos (ANVISA), biossimilar é um medicamento biológico que contém substância ativa altamente similar à de um medicamento biológico

inovador, já registrado no país, cuja similaridade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia foi estabelecida com base em uma extensa avaliação de comparabilidade, o objetivo desta avaliação é demonstrar que não existem diferenças significativas em termos de qualidade, eficácia e segurança entre ambos os produtos.⁵

Diferentemente dos medicamentos sintéticos onde a intercambialidade é amplamente adotada e não gera grandes preocupações; para os medicamentos biológicos e seus respectivos biossimilares, através da nota de esclarecimento nº 003/2017 a ANVISA entende que, “para definição das diretrizes sobre intercambialidade e a possível substituição entre os medicamentos, deverão ser consideradas as especificidades e o estágio do tratamento, as características intrínsecas da resposta imunológica dos pacientes, o acesso e o uso racional dos medicamentos, dentre outros fatores”.⁶

Globalmente, os gastos com aquisição dos medicamentos biológicos crescem substancialmente ano a ano, representando uma parcela importante do orçamento destinado a saúde, grandes somas são direcionadas a esta população acometida por doenças complexas, que necessitam cuidados específicos e medicamentos de alto custo. Embora o impacto nos resultados de saúde seja indiscutível, há grande preocupação com a sustentabilidade e toxicidade financeira provocada pelos altos custos das drogas.^{3,7}

Os custos crescentes exigem a adoção de estratégias que proporcionem redução de preços dos medicamentos, para garantir o acesso dos pacientes a estes medicamentos de alto custo. Com isto incorporação e adoção de biossimilares, parece ser uma estratégia interessante para garantir a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde.

Os resultados de um artigo de revisão europeu demonstraram que após a entrada de biossimilares neste mercado, a competição por preços ficou mais acirrada e trouxe benefício econômico ao sistema de saúde, além disso um maior número de pacientes tiveram acesso aos medicamentos e houve antecipação da prescrição em linha anterior de tratamento, proporcionando melhores desfechos clínicos aos pacientes. Biossimilares também podem estimular inovação e desenvolvimento de novas gerações de produtos biológicos, assim contribuindo para a sustentabilidade dos sistemas de saúde de diversas formas.⁸

Muitos países têm adotado estratégias para adoção de biossimilares, embora o impacto econômico seja muito claro e mensurável, ainda carecemos de maior

conhecimento acerca de segurança de uso em longo prazo e benefícios clínicos sustentados. Em um estudo realizado no Japão, que avaliou a situação atual e desafios em relação biossimilares no país, tomando como exemplo o trastuzumabe para câncer de mama, traz a luz a necessidade de uma discussão que deve ir além do impacto orçamentário, englobando aspectos relacionados às políticas de acesso aos medicamentos, pesquisa e desenvolvimento de novas drogas, estudos pós-comercialização, educação dos profissionais da saúde e da população, em especial dos pacientes em uso destas medicações.⁹

No Brasil, a produção de medicamentos biológicos e biossimilares é um desafio complexo para a indústria nacional, pois o desenvolvimento destes medicamentos exige alta capacidade tecnológica e produtiva. O contexto histórico e político tem grande peso nesta equação, somos um país de industrialização tardia que sofre com atraso tecnológico, baixos níveis de investimento em pesquisa e frágeis relações entre universidades e empresas, fatores estes que culminam em um mercado dominado por indústrias multinacionais.¹⁰

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é avaliar o que a literatura científica apresenta como fatores relevantes considerados na adoção de medicamentos biossimilares.

Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, este método foi adotado por permitir a síntese do conhecimento obtido, a partir da pergunta norteadora “Com base no que a literatura científica apresenta, quais são os fatores relevantes na adoção de medicamentos imunobiológicos e biossimilares, pelos sistemas de saúde”. Em seguida, foram determinados os eixos (população, fenômeno e contexto) para a execução da busca, nos quais população corresponde a medicamentos biológicos e biossimilares, o fenômeno é a aquisição de medicamentos e contexto são os sistemas de saúde.

Para esta revisão, foram definidas as plataformas de dados BVS, PubMed e Web Of Science. A estratégia de busca foi delimitada com a seleção e definição de descritores DeCS e termos MeSH. Após diversas testagens, a estratégia final de busca foi estabelecida como: (“Imunnobiological and biosimilar medicines” OR “Imunnobiological Products” OR “Biosimilar Medicines” OR Biosimilar) AND

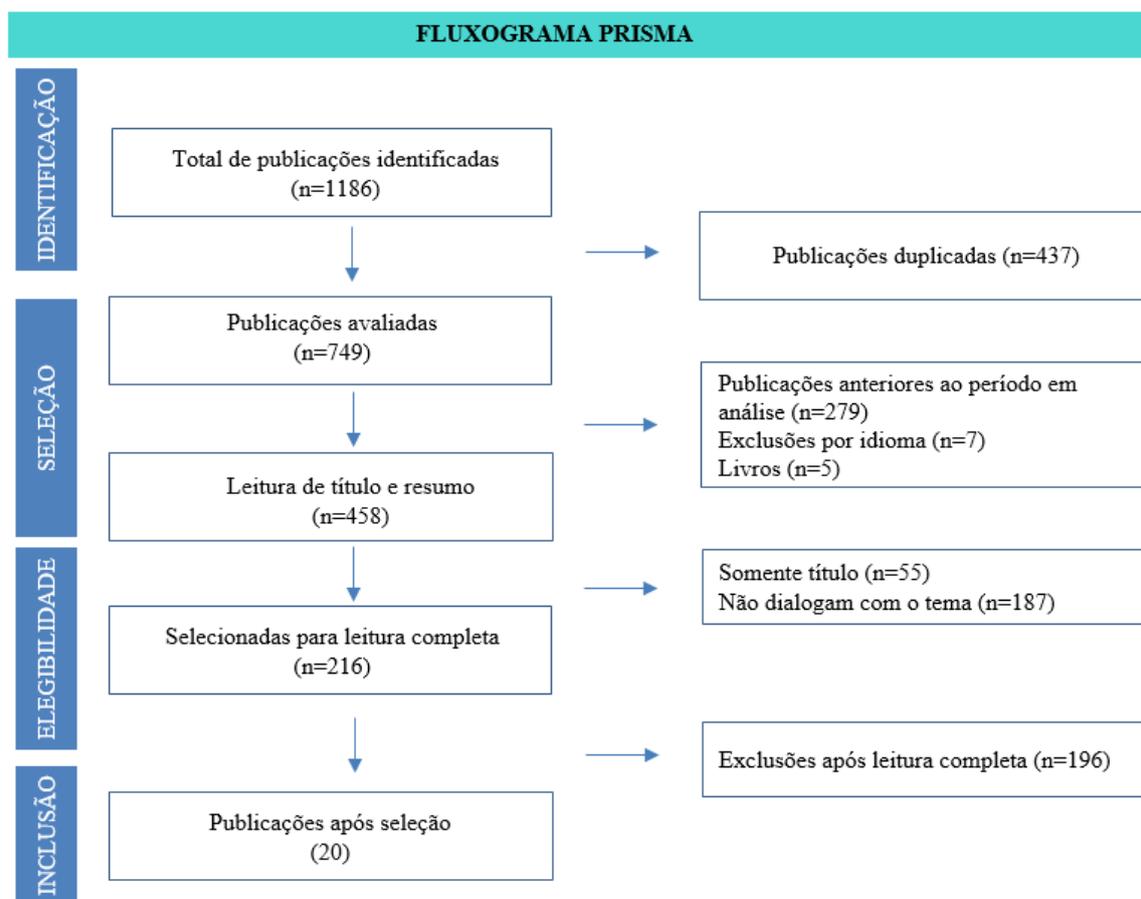
("Purchase of medicines" OR "Costs of Medicines" OR "Price of Medicines" OR Pharmacovigilance). O contexto foi excluído para maior abrangência dos resultados. A busca foi executada no dia 11 de março de 2022 e foram obtidas 1186 publicações, onde as plataformas representaram: BVS (n= 2), Web Of Science (n= 234) e PubMed (n= 950).

Para organização da bibliografia, foi utilizado o software Zotero, pois permite armazenar, classificar, citar, partilhar referências bibliográficas e a gestão dos resultados da estratégia de busca; foram detectadas 437 publicações duplicadas e, posteriormente, excluídas, restando 749 para avaliação.

Na avaliação e seleção deste material, foi utilizado o software Rayyan, onde foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para refinamento do resultado. Como horizonte temporal foi delimitado o período de 2017 a 2022, este recorte compreende as publicações a partir do ano de registro do primeiro biossimilar no Brasil até a data da execução da estratégia de busca.

Os critérios de inclusão foram idioma: inglês, português e espanhol; artigos científicos incluindo análises retrospectivas de impacto orçamentário, dados do mundo real, pesquisas, artigos de acesso gratuito e conteúdo integral. Os critérios de exclusão foram revisões da literatura; carta ao editor; *guidelines*, diretrizes ou posicionamentos; estudos experimentais, modelagens prospectivas de impacto orçamentário, livros e capítulos de livros. O processo de busca e seleção das publicações é demonstrado através do fluxograma prisma (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Com base na pergunta norteadora, realizou-se a revisão dos artigos, em que foram analisados os títulos e resumos de 458 artigos científicos. Desse total, 216 artigos científicos foram selecionados para leitura completa, 196 foram excluídos após leitura, pois não dialogavam diretamente com o tema proposto, ao final foram selecionados 20 artigos para compor esta revisão de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1. Estudos que permaneceram na revisão após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão

Autor	Ano	Título	Fonte	País
1 Kabir et al	2018	An Empirical Analysis of the Perceived Challenges and Benefits of Introducing Biosimilars in Bangladesh: A Paradigm Shift	Biomolecules	Bangladesh
2 Foreman et al	2020	A survey of global biosimilar implementation practice conducted by the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners	J Oncol Pharm Practice	Global
3 Barbier et al	2020	European Stakeholder Learnings Regarding Biosimilars: Part II - Improving Biosimilar Use in Clinical Practice	BioDrugs	Europa
4 Vandenplas et al	2021	Off-Patent Biological and Biosimilar Medicines in Belgium: A Market Landscape Analysis	Frontiers in Pharmacology	Bélgica
5 Simoens et al	2021	Tendering and biosimilars: what role for value-added services?	Pharmaceuticals	Europa
6 Moorkens et al	2021	Biosimilars in Belgium: a proposal for a more competitive market	Acta Clinica Belgica	Bélgica
7 Baker et al	2020	Brief Report: Biosimilar Uptake in the Academic and Veterans Health Administration Settings: Influence of Institutional Incentives	Arthritis Rheumatol	EUA
8 Brkic et al	2020	Exploring drug cost and disease outcome in rheumatoid arthritis patients treated with biologic and targeted synthetic DMARDs in Norway in 2010–2019 – a country with a national tender system for prescription of costly drugs	BMC Health Services Research	Noruega
9 Gleeson et al	2019	Financial costs associated with monopolies on biologic medicines in Australia	Australian Health Review	Austrália
10 Jarrion et al	2021	Penetration rate of anti-TNF biosimilars and savings at 5 years after their introduction in French hospitals	Therapies	França
11 Druedahl et al	2022	Interchangeability of biosimilars: A study of expert views and visions regarding the science and substitution	Plos One	Europa

12	Kaplan et al	2020	The Argument Against a Biosimilar Switch Policy for Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease Living in Alberta	Journal of the Canadian Association of Gastroenterology	Canadá
13	Kurki et al	2021	Safety, immunogenicity and Interchangeability of biosimilar monoclonal antibodies and fusion proteins: A Regulatory Perspective	Drugs	Europa
14	Pinheiro et al	2021	Identifiability of biologicals: An analysis using EudraVigilance, the European Union's database of reports of suspected adverse drug reactions	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Europa
15	Portela et al	2017	Biologicals and Biosimilars: Gaps in the pharmacovigilance system in Portugal	Acta Med Port	Portugal
16	Sagi et al	2017	Pharmacovigilance of Biologics in a Multisource Environment	Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy	Global
17	Lepelaars et al	2018	Comparing safety information of biosimilars with their originators: a cross-sectional analysis of European risk management plans	Br J Clin Pharmacol	Europa
18	Romera et al	2019	Implementing a treatment registry for a biosimilar:continuous safety surveillance of the biosimilar Bevax® (bevacizumab) in Argentina	GaBI Journal	Argentina
19	Lassanova et al	2021	Biopharmaceuticals safety perception in Slovakia: considerations and real-life pharmacovigilance data	Bratisl Med J	Eslováquia
20	Trifirò et al	2021	Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project	BioDrugs	Europa

Fonte: Elaborado pelo autor

Resultados e Discussão

Dos 20 artigos que compuseram esta revisão, nenhum era oriundo do Brasil ou abordava o cenário nacional em profundidade, o país é representado apenas por uma pesquisa com farmacêuticos oncológicos realizada pela sociedade internacional que congrega estes profissionais, a International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP). Dois artigos abordavam diversas regiões globais. A maior parte das publicações se concentrou na Europa (continente com maior e mais longa experiência com biossimilares), região responsável por 13 artigos. Os outros países com contribuições foram Argentina (n= 1), Austrália (n= 1), Bangladesh (n= 1), Canadá (n= 1) e Estados Unidos (n= 1).

Após uma segunda leitura integral das publicações foram identificadas quatro categorias de análise centrais: 1) Desafios para adoção de biossimilares, 2) Intercambialidade e farmacovigilância, 3) Impacto orçamentário e 4) Economia política. A partir destes artigos científicos alocados nas categorias de análise, foi possível aprofundar o entendimento sobre fatores que influenciam a adoção de medicamentos biossimilares.

Quadro 2. Descrição dos objetivos, métodos, principais resultados, conclusões e categorias de análise.

Biologicals and Biosimilars: Gaps in the pharmacovigilance system in Portugal - Portela et al, 2017. Portugal. DOI 10.20344/amp.8079	
Objetivo	Pesquisar e identificar as lacunas entre a regulamentação europeia e a portuguesa, bem como a tradução operacional da monitorização da segurança associada aos medicamentos biológicos e biossimilares.
Resultados	Foram identificadas zonas de descontinuidade no sistema de farmacovigilância em Portugal, pela ausência de especificidade para identificação de medicamentos biológicos e biossimilares.
Conclusão	A segurança associada aos medicamentos biológicos e biossimilares apresenta determinantes específicos que não encontram replicação em nenhum outro segmento do mercado farmacêutico. O desafio que se coloca ao sistema é que funcione em sintonia e sincronia perfeitas, entre os vários níveis de informação e institucionais.
Categorias de análise	Intercambialidade e farmacovigilância
Pharmacovigilance of Biologics in a Multisource Environment - Sagi et al 2017. Global. DOI 10.18553/jmcp.2017.23.12.1249	
Objetivo	Avaliar o monitoramento de segurança pós-aprovação para 3 biossimilares (epoetina alfa, somatropina e filgrastim) que coletivamente representaram quase 350 milhões de paciente/dia de tratamento em todo o mundo.
Resultados	Os dados mostram que reações adversas a medicamentos são relatadas pelo nome da marca na maioria dos casos e são atribuíveis a um medicamento específico. Também são discutidos os elementos informativos críticos para monitorar produtos biológicos, ou mesmo qualquer medicamento, garantir a disponibilidade de informações completas para que medicamentos que um paciente recebeu pode ser rapidamente identificado caso ocorra um evento de segurança.
Conclusão	Sugere a adição de um único elemento de dados, o número do lote/lote, para aumentar o valor dos atuais sistemas de farmacovigilância. Adoção de códigos de barras 2D na União Europeia (UE) e identificadores numéricos padronizados nos Estados Unidos atendem a essa necessidade, uma vez que incluem lote/números do lote. Esses identificadores já estão sendo implementados nos Estados Unidos e UE para melhorar a segurança do paciente, reduzir os erros de medicação, facilitar o combate à falsificação, permitir recalls de produtos e notificação de eventos adversos.
Categorias de análise	Intercambialidade e farmacovigilância

<p>An Empirical Analysis of the Perceived Challenges and Benefits of Introducing Biosimilars in Bangladesh: A Paradigm Shift -Kabir et al, 2017. Bangladesh. DOI 10.3390/biom8030089</p>	
Objetivo	<p>Avaliar o peso das evidências disponíveis de que os biossimilares possuem imenso potencial para a indústria farmacêutica em termos de suas aplicações e benefícios.</p>
Resultados	<p>O estudo mostrou que a maioria dos especialistas da indústria (72%) e acadêmicos (63%) compartilhavam uma opinião diferente de conceito de biossimilares em oposição à maioria dos médicos (78%). Maioria dos acadêmicos (68%) e especialistas do setor (61%) também compartilhavam uma opinião diferente da maioria dos médicos (61%) sobre a necessidade de atualização das diretrizes regulatórias existentes. O estudo também mostrou que os médicos (67%), especialistas da indústria (83%) e acadêmicos (80%) destacaram o benefício de custos mais baixos de biossimilares.</p>
Conclusão	<p>Vários países permanecem céticos quanto à introdução de biossimilares e ao impacto positivo que eles prometem ter nos custos de saúde e nos resultados bioterapêuticos. É vital para os interessados autoridades de todo o mundo, incluindo Bangladesh, para preencher a lacuna entre a ciência biossimilar, comunidade médica e pacientes. É importante eliminar as preocupações presentes em relação à o uso de seguir em biológicos. O estudo atual identifica e recomenda a necessidade das partes interessadas, ou seja, empresas farmacêuticas, autoridades reguladoras, médicos, acadêmicos para tomar uma forte iniciativa para garantir os benefícios da moderna tecnologia médica. Além disso, essas informações também precisam chegar aos pacientes de maneira compreensível. Isso forneceria soluções para qualquer problema crítico e desafios que dificultam a adoção de biossimilares em mercados de todo o mundo.</p>
Categorias de análise	Desafios para adoção de biossimilares / Economia Política
<p>Comparing safety information of biosimilars with their originators: a cross-sectional analysis of European risk management plans - bakerlaars et al, 2018. Europa. DOI 10.1111/bcp.13454</p>	
Objetivo	<p>Comparar as informações de segurança de biossimilares e seus originadores com base em as informações contidas no plano europeu de gestão de risco (PEGR).</p>
Resultados	<p>Dezenove biossimilares e seis originadores foram incluídos. No geral, 55 preocupações gerais de segurança (12 baixas, 21 médias e 22 altamente clinicamente relevantes) foram identificados. Para todas as substâncias ativas, exceto para infliximabe, nenhuma ou apenas uma diferença foi encontrada nas preocupações gerais de segurança. A comparação de documentos regulatórios para o infliximabe identificou três médias gerais clinicamente relevantes preocupações de segurança mais para biossimilares de infliximabe e duas preocupações de segurança gerais mais para seu originador.</p>
Conclusão	<p>Com base em informações públicas disponíveis arquivadas para fins regulatórios, não foram observadas diferenças substanciais no relato de informações de segurança para biossimilares e originadores relacionados. Uma comparação direta entre biossimilares e originadores relacionados por meio de estudos formais de pós-comercialização é necessária para avaliar questões de segurança específicas que surgem durante o ciclo de vida dos produtos.</p>
Categorias de análise	Intercambialidade e farmacovigilância

Implementing a treatment registry for a biosimilar: continuous safety surveillance of the biosimilar Bevacix® (bevacizumab) in Argentina – Romera et al, 2019. Argentina. DOI 10.1007/s40278-019-57161-4	
Objetivo	Analisar e resumir os dados contidos no banco de dados de vigilância do registro de tratamento (RT) estabelecido para monitorar o uso pós-comercialização de Bevacix.
Resultados	Foram coletados 818 formulários de registro durante o estudo, a partir dos quais foi disponibilizado acompanhamento para 416. O produto foi usado para indicações aprovadas na maioria dos pacientes (N = 805, 98,4%). Um total de 44 relatórios de segurança de casos individuais (ICSRs) foram recebidos envolvendo 51 RAMs (26 graves). A reação adversa à medicamento (RAM) relatada com maior frequência foi relacionada à progressão da doença de base (15 eventos), seguida de uso off-label (11 eventos) e hipertensão (5 eventos). Outras RAMs com mais de um relato foram neutropenia, sepse e epistaxe (dois eventos cada), enquanto as demais RAMs foram relatadas como eventos únicos
Conclusão	Este pode ser o primeiro relatório publicado resumindo o padrão de uso pós-comercialização e RAM associadas a um biossimilar na América Latina. Enfatiza a necessidade de desenvolver e implementar atividades adicionais de farmacovigilância eficazes para aumentar o conhecimento da segurança de biossimilares e promover o uso racional desses produtos.
Categorias de análise	Intercambialidade e farmacovigilância
Financial costs associated with monopolies on biologic medicines in Australia - Gleeson et al, 2019. Austrália. DOI 10.1071/AH17031	
Objetivo	Estimar as economias potenciais para o programa de benefícios farmacêuticos (PBF) e o programa de benefícios farmacêuticos de repatriação (PBFR) em 2015–16, se versões biossimilares de medicamentos biológicos selecionados estavam disponíveis e listados no PBF.
Resultados	Os gastos do governo australiano em produtos biológicos no PBF e PBFR foram estimados em A\$ 2,29 bilhões de dólares em 2015-16. Se as versões biossimilares desses medicamentos tivessem sido listadas no PBF em 2015–16, pelo menos A\$ 367 milhões de dólares teria sido economizado em subsídios PBF e PBFR. Modelagem baseada em reduções de preços após listagem de biossimilares em o PBF sugere que os gastos anuais do PBF com produtos biológicos podem ser reduzidos em até 24% através da introdução oportuna de biossimilares.
Conclusão	Os medicamentos biológicos representam uma grande proporção dos gastos do governo com produtos farmacêuticos. Reduzir a duração das proteções de monopólio desses medicamentos pode gerar economias anuais de centenas de milhões de dólares.
Categorias de análise	Impacto orçamentário / Economia Política
A survey of global biosimilar implementation practice conducted by the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) - Foreman et al, 2020. Global. DOI 10.1177/1078155220913098	
Objetivo	Entender a implementação prática de biossimilares por membros da ISOPP em todo o mundo e os desafios que os farmacêuticos oncológicos enfrentam para adoção de biossimilares em sua prática clínica

Resultados	Um total de 265 membros da ISOPP foram pesquisados, com 50 membros fornecendo resposta (taxa de resposta de 19%). Além disso, 40 não membros participaram da pesquisa, elevando o total para 90 respondentes. Os fatores mais comuns que influenciam a decisão de implementar o uso de um biossimilar foram: custos/preços dos medicamentos (92%), dados clínicos disponíveis (73%) e disponibilidade do produto (63%). Os entrevistados também comentaram sobre as barreiras para implementação de biossimilares em suas instituições, o que incluiu a relutância dos prescritores em usar biossimilares (devido à falta de familiaridade ou inferioridade percebida), uma relutância em mudar os pacientes estabelecidos de um originador para um biossimilar e as preferências das seguradoras ou entidades financiadoras.
Conclusão	Os resultados reforçam a necessidade de maior educação e capacitação dos profissionais de saúde no uso de biossimilares, a importância de compartilhar boas práticas e a necessidade de padronização.
Categorias de análise	Desafios para adoção de biossimilares
Brief Report: Biosimilar Uptake in the Academic and Veterans Health Administration Settings: Influence of Institutional Incentives - Baker et al, 2020. EUA. DOI 10.1002/art.41277	
Objetivo	Comparar a aceitação na adoção de biossimilares em um centro médico de assuntos de veteranos (CMAV) com a de um centro médico acadêmico da universidade da Pensilvânia, onde os incentivos institucionais para medicamentos infundidos diferem.
Resultados	Houve 15.761 infusões de infliximabe, sendo 99% do produto de referência. Houve queda mais acentuada no uso de produtos de referência no CMAV; 62% das 446 infusões de infliximabe solicitadas no CMAV foram para o produto de referência. Preços médios de venda foram consistentemente mais baixos para produtos biossimilares de infliximabe, mas os incentivos financeiros institucionais estimados permaneceram semelhantes ao longo do tempo para biossimilares e infliximabe de referência no centro médico da universidade. No CMAV, os custos para frascos de 100 mg de infliximabe de referência e infliximabe-biossimilares foram de \$ 623,48 e \$ 115,58, respectivamente; uma economia de \$ 507,90 (81%) por frasco.
Conclusão	A aceitação de biossimilares de infliximabe tem sido lenta em um centro médico acadêmico, em comparação com um CMAV próximo, onde a instituição obtém economia financeira com seu uso. A adoção lenta de medicamentos biossimilares pode impactar as taxas de declínio nos custos.
Categorias de análise	Impacto orçamentário
European Stakeholder Learnings Regarding Biosimilars: Part II—Improving Biosimilar Use in Clinical Practice - Barbier et al, 2020. Europa. DOI 10.1007/s40259-020-00440-z	
Objetivo	Oferecer recomendações sobre como melhorar o uso de biossimilares tanto no plano clínico quanto no prático, baseado em insights de profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos hospitalares, enfermeiros), pacientes (ou seus representantes) e reguladores em toda a Europa.

Principais resultados	Com base nos insights e considerações dos especialistas entrevistados, foram identificadas uma série de recomendações para melhorar o uso de biossimilares na prática clínica. Em relação à implementação do switch, os especialistas manifestaram apoio às seguintes ações: (1) divulgar evidências e experiências com (múltiplas) trocas; (2) fornecer orientação regulatória clara e unívoca sobre a intercambialidade de biossimilares e seu produto de referência; (3) aplicar um protocolo de implementação e comunicação multissetorial para guiar a mudança na prática clínica; (4) aplicar uma abordagem pragmática ao tomar decisões de mudança; e (5) evitar comutação obrigatória, permitindo a comunicação e o alinhamento das partes interessadas. Ao discutir abordagens para aumentar a disposição das partes interessadas em usar biossimilares, se conclui que as ações devem ser centradas em (1) comunicar os benefícios proporcionados pelos biossimilares e a introdução da concorrência de mercado, (2) aumentar a conscientização entre as partes interessadas sobre os preços dos medicamentos e sua responsabilidade social de usar medicamentos de maneira econômica, (3) relatórios transparentes sobre a alocação de economias, (4) compartilhamento de dados de uso de biossimilares entre hospitais e prescritores para permitir benchmarking indivíduo a indivíduo e (5) aplicar uma combinação equilibrada de incentivos que podem ser adaptados para compensar o tempo e o esforço spendidos pelas partes interessadas ao mudar para um biossimilar.
Conclusão	Este estudo propõe uma série de recomendações estratégicas, práticas e abrangentes para apoiar os cuidados de saúde profissionais e informar os tomadores de decisão para melhorar o uso clínico de biossimilares e a disposição das partes interessadas em usa-os. As soluções propostas para realizar plenamente o potencial dos biossimilares para sistemas de saúde e pacientes incluem desenvolver orientações práticas de troca, sendo transparente sobre os ganhos do uso de biossimilares (e como as economias são alocadas), e desenvolver uma combinação de incentivos não tangíveis e tangíveis para as partes interessadas envolvidas.
Categorias de análise	Desafios para adoção de biossimilares

Exploring drug cost and disease outcome in rheumatoid arthritis patients treated with biologic and targeted synthetic DMARDs in Norway in 2010–2019 – a country with a national tender system for prescription of costly drugs - Brkic et al, 2020. Noruega. DOI 10.1186/s12913-021-07425-w	
Objetivo	Explorar os custos anuais dos b/tsDMARDs e resultados da doença em pacientes noruegueses com artrite reumatoide (AR) entre 2010 e 2019 sob a influência do sistema de licitação.
Principais resultados	O número de pacientes com AR registrados aumentou de 4.909 em 2010 para 9.335 em 2019. A porcentagem de pacientes que receberam b/tsDMARD foi de 39% em 2010 e 45% em 2019. A proporção de pacientes tratados com b/tsDMARDs alcançar a remissão do DAS28 aumentou de 42 para 67%. O custo médio anual estimado para tratar um paciente em b/tsDMARDs caiu 47%, de 13,1 milhares de euros (EUR) em 2010 para 6,9 milhares de euros em 2019. O custo médio anual para tratar pacientes virgens de tratamento com b/tsDMARDs foi reduzido em 75% (13,0 mil euros em 2010 e 3,2 mil euros em 2019).
Conclusão	No período 2010–2019, os custos do tratamento b/tsDMARD para pacientes noruegueses com AR foram significativamente reduzidos, enquanto as taxas de remissão do DAS28 aumentaram. Nossos dados podem indicar que a intenção das autoridades de saúde de reduzir os custos de tratamento através da implementação de um sistema de licitação foi bem-sucedido.
Categorias de análise	Impacto orçamentário

The Argument Against a Biosimilar Switch Policy for Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease Living in Alberta - Kaplan et al, 2020. Canadá. DOI 10.1093/jcag/gwz044	
Objetivo	Fornecer a justificativa para a decisão não suportar um switching não médico; estimar o potencial prejuízo; lidar com vulnerabilidades e alto risco em populações pouco estudada e explorar abordagens econômicas alternativas.
Resultados	A evidência para apoiar a segurança da troca não médica em pacientes com doença intestinal é de baixa a muito baixa qualidade; na verdade, os dados existentes sugerem um potencial risco de dano. Em uma análise conjunta de ensaios clínicos randomizados, um paciente perderia a resposta para infliximabe para cada 11 pacientes submetidos a troca não médica. A mudança para um biossimilar tem implicações logísticas e éticas importantes, incluindo possíveis mudanças forçadas de tratamento sem consentimento apropriado do paciente e penalizar injustamente os pacientes que vivem em áreas rurais e aqueles sem seguro privado de medicamentos. Mesmo no melhor cenário, assumindo uma comutação perfeitamente executada sem atrasos logísticos, se prevê que a troca de 2.000 pacientes com Remicade (infliximabe originador) levará a mais de 60 cirurgias evitáveis em Alberta. Além disso, a mudança não médica não foi adequadamente estudada em populações como crianças, mulheres grávidas e pacientes idosos. Enquanto o cerne do argumento para a mudança não médica é economia de custos, a mudança biossimilar pode não ser econômica: Particularmente quando as terapias originais estão sendo oferecidas pelo mesmo preço dos biossimilares. Pacientes canadenses com doença inflamatória intestinal foram pesquisados e sua resposta é clara: eles não apoiam a mudança não médica.
Conclusão	As políticas que influenciam diretamente a saúde do paciente precisam considerar as perspectivas do paciente. Soluções para melhorar eficiência de custos nos cuidados de saúde existem, mas a colaboração aberta e transparente entre todos os envolvidos interessados é necessário.
Categorias de análise	Intercambialidade e farmacovigilância
Biopharmaceutical's safety perception in Slovakia: considerations and real-life pharmacovigilance data - Lissanova et al, 2021. Eslováquia. DOI 10.4149/BLL_2021_073	
Objetivo	Analisar o total de reações adversas a medicamentos (RAM) e RAMs de produtos biológicos de referência e seus biossimilares notificados na Eslováquia.
Resultados	A suspeita de RAM grave representou 42,95% de todos os casos notificados (n=13.462) ao longo do período 2006–2017 e 54,98% em relação a 2015–2017, respectivamente. Os relatórios de 2015–2017 ainda não foram analisados até a publicação do estudo. Dos 4.364 casos, 27 foram associados ao infliximabe e um à eritropoietina. 75% destes RAM foram graves, incluindo uma morte. A diferença entre a suspeita de RAM para referência de infliximabe biológico comparado ao biossimilar não foi estatisticamente significativa (p=0,171) após ajuste para o número de unidades de medicamentos prescritos.
Conclusão	Não foi encontrada nenhuma evidência de aumento dos riscos associados aos biossimilares em comparação com biológicos de referência. O sistema de notificação espontânea representa uma ferramenta barata de notificação de RAM e deve ser utilizado com mais frequência pelos profissionais de saúde, mas ainda mais importante, pelos pacientes.
Categorias de análise	Intercambialidade e farmacovigilância

Biosimilars in Belgium: a proposal for a more competitive market - Moorikens et al, 2021. Bélgica. DOI 10.1080/17843286.2020.1761690	
Objetivo	Identificar os fatores que limitam a adoção de biossimilares na Bélgica
Resultados	As discussões ofereceram oportunidade às partes interessadas belgas para adicionar novas sugestões para melhorar o atual quadro de políticas de biossimilares. O cenário para biossimilares na Bélgica é caracterizado pela baixa absorção de biossimilares e pela implementação de várias medidas políticas ad hoc. O governo deve fomentar a competitividade e estabelecer condições equitativas para os biossimilares e produtos de referência. Embora as altas participações de mercado de biossimilares não sejam um objetivo em si, mas sim a economia de custos ao alavancar a concorrência de biossimilares.
Conclusão	Para realizar plenamente o potencial de concorrência gerado pelo biossimilar, defende-se que todas as partes interessadas devem desenvolver um quadro político coerente e integrado a longo prazo que se baseia em quatro pilares: I) criação de um clima proativo e transparente que apoie condições equitativas para os biossimilares e o produto de referência, incluindo a divulgação pública de como as economias ao nível do sistema de saúde belga são usadas, II) investimento em atividades educacionais, incluindo consciência das responsabilidades sociais, III) aplicação prática do direito dos contratos públicos, e IV) desenvolvimento de incentivos médicos. É necessário traduzir cada um desses quatro pilares em medidas políticas específicas a serem implementadas, em particular no que diz respeito aos incentivos médicos e comportamento prescritivo.
Categorias de análise	Desafios para adoção de biossimilares / Economia Política
Off-Patent Biological and Biosimilar Medicines in Belgium: A Market Landscape Analysis - Vandenplas et al, 2021. Bélgica. DOI 10.3389/fphar.2021.644187	
Objetivo	Aprofundar o conhecimento sobre o mercado belga de produtos biológicos sem proteção de patente, observando a evolução em volumes e custos dos produtos relevantes no mercado.
Resultados	Os dados do mercado belga e as percepções das partes interessadas sugerem um mercado abaixo do ambiente ideal para medicamentos biológicos e biossimilares não patenteados. As mudanças são observadas após perda de exclusividades de produtos biológicos originadores para produtos de segunda geração ou novos produtos de classe terapêutica, de custo mais elevado e, muitas vezes, de valor agregado limitado. Além disso, reduções de custo para produtos biológicos fora de patente após a entrada no mercado de biossimilares são determinadas principalmente por reduções de preço obrigatórias aplicáveis tanto a produtos originários como a produtos biossimilares e não por preços mais baixos induzidos pela concorrência. Para produtos usados no varejo, reduções obrigatórias de preços para produtos originários e de referência com baixo teor de biossimilares os volumes foram apontados como os principais motivos da falta de concorrência de preços. Para produtos dispensados em hospitais, o sistema de financiamento hospitalar é importante. Em primeiro lugar, nem sempre incentivam o uso de alternativas de menor custo, e em segundo lugar, a concorrência principalmente ao nível dos descontos confidenciais nas concorrências. A maioria dos entrevistados reconheceu a falta de um ambiente competitivo.

<p>Conclusão</p> <p>Categorias de análise</p>	<p>Nas atuais circunstâncias, a sustentabilidade do mercado belga é desafiada por uma combinação de fatores que foram destacados no estudo. O sistema de financiamento hospitalar tem um grande impacto neste mercado e não estimula o uso racional de medicamentos. O modelo de negócios de biossimilares e genéricos é baseado em maiores volumes a preços mais baixos. Esses preços mais baixos são impostos por reduções obrigatórias de preços após a sua entrada no mercado, mas atualmente não há volumes biossimilares suficientes para perpetuar esse modelo. É tarefa de todas as partes interessadas para criar um clima onde os benefícios do melhor valor de biológicos é capturado, garantindo ao mesmo tempo um mercado sustentável que garanta o acesso dos pacientes a produtos biológicos terapias agora e no futuro.</p> <p>Desafios para adoção de biossimilares</p>
<p>Tendering and biosimilars: what role for value-added services? - Simoens et al, 2021. Europa. DOI 10.3390/ph14060499</p>	
<p>Objetivo</p> <p>Resultados</p> <p>Conclusão</p> <p>Categorias de análise</p>	<p>Este estudo visa (I) explorar o design e implementação de procedimentos de licitação para produtos biológicos e biossimilares fora de patente na Europa, (II) identificar aprendizados para abordagens de licitação sustentável de compradores e fornecedores e (III) formular recomendações em apoio a práticas de licitação competitivas e sustentáveis no mercado de biológicos.</p> <p>Os resultados da pesquisa na web mostraram que a organização e o desenho de licitações para biológicos e biossimilares, e a experiência de farmacêuticos hospitalares e compradores com isso, varia consideravelmente em vários elementos entre os países europeus. Das entrevistas qualitativas, surgiram sinais generalizados de que algumas das atuais abordagens de licitação podem afetar negativamente dinâmica de mercado para produtos biológicos e biossimilares não patenteados. O foco na geração de economia em curto prazo e existência de cedente favorecendo práticas de licitação foram identificados como elementos que podem limitar a concorrência e as oportunidades de mercado para fornecedores de biossimilares. A necessidade de otimizar processos licitatórios, considerando uma visão estratégica e sustentável de longo prazo. Além disso, parecem existir desafios com a diferenciação entre produtos além do preço, mostrando a necessidade e oportunidade de orientar as partes interessadas com a inclusão (adequada) de critérios de adjudicação além do preço. Devido à variedade na organização das licitações na Europa, uma licitação de "tamanho único" não é possível. No entanto, a um nível geral, argumentou-se que os procedimentos de concorrência devem ter como objetivo (I) garantir a pluralidade do mercado e (II) incluir critérios de adjudicação além do preço (garantido que critérios são definidos de forma objetiva e transparente, pontuados e recompensados competitivamente).</p> <p>Os achados sugerem a necessidade de ajustar os procedimentos licitatórios para biológicos e biossimilares fora de patente, considerando uma visão estratégica de longo prazo e sustentável de mercado. Cinco caminhos principais para a otimização foram identificados: (I) salvaguardar um cenário de oportunidades transparentes e iguais para todos os fornecedores com um uso apropriado dos critérios de adjudicação; (II) fomentar a abertura atempada dos processos de concurso, garantindo a concorrência no set; (III) assegurar e estimular o cumprimento das leis de contratação pública; (IV) garantir um serviço eficiente processo, melhorando a capacidade de planejamento e garantindo a pontualidade do produto</p> <p>Desafios para adoção de biossimilares</p>
<p>Safety, immunogenicity and Interchangeability of biosimilar monoclonal antibodies and fusion proteins: A Regulatory Perspective - Kurkiet al, 2021. Europa. DOI 10.1007/s40265-021-01601-2</p>	

Objetivo	<p>Analisar os dados de segurança e intercambialidade de curto e longo prazo de biossimilares de anticorpos monoclonais (mAbs) e proteínas de fusão para fornecer informações imparciais aos prescritores e formuladores de políticas.</p>
Resultados	<p>Dados de pré-licenciamento de relatórios de avaliação pública europeia (seis diferentes adalimumabes, três infliximabes, três etanerceptes, três rituximabes, dois bevacizumabes e seis trastuzumabes) revelaram que a frequência de eventos adversos fatais decorrentes do tratamento, eventos adversos levando à descontinuação do tratamento, eventos adversos graves e principais efeitos adversos imunomediados foram comparáveis entre os biossimilares e seus produtos de referência. A disponibilidade de novas apresentações biossimilares e dispositivos de administração podem contribuir para a escolha do paciente e ser um fator emergente na decisão de troca. A análise dos dados de vigilância pós-comercialização cobrindo até 7 anos de acompanhamento não revelou nenhum efeito adverso específico do biossimilar. Nenhum produto foi retirado por motivos de segurança. Isso ocorre apesar da exposição considerável a biossimilares em pacientes doentes sem tratamento prévio e em doentes que mudaram do medicamento de referência para o biossimilar. Análise de dados de comutação estudos fornecidos em submissões regulatórias mostraram que trocas simples ou múltiplas entre o originador e biossimilar não tiveram impacto negativo na eficácia, segurança ou imunogenicidade.</p>
Conclusão	<p>Em consonância com relatórios anteriores de estudos de pré-licenciamento de biossimilares mAbs e etanerceptes, este estudo demonstrou eficácia, segurança e imunogenicidade comparáveis em comparação com os produtos de referência. Este é o primeiro estudo abrangente que analisou os dados de vigilância pós-comercialização dos biossimilares mAbs e etanerceptes. Uma análise de mais de 1 milhão anos de dados de tratamento dos pacientes não levantou preocupações de segurança. Com base nesses dados, argumentou-se que os biossimilares aprovados na União Europeia são altamente semelhantes e intercambiáveis com seus produtos de referência. Assim, estudos adicionais de troca sistemática não são necessários para apoiar a mudança de pacientes.</p>
Categorias de análise	Intercambialidade e farmacovigilância

Identifiability of biologicals: An analysis using EudraVigilance, the European Union’s database of reports of suspected adverse drug reactions - Pinheiro et al, 2021. Europa. DOI 10.1002/cpt.2411

Objetivo	<p>Investigar o atual nível de identificabilidade de produtos biológicos em relatórios de reação adversa a medicamento (RAM) e eventos adversos (EA) recebidos no banco de dados europeu de farmacovigilância (EudraVigilance)</p>
Resultados	<p>Analisou-se a identificabilidade de produtos biológicos até o nível do nome comercial do produto nos relatórios de RAM recebidos da prática clínica europeia entre 2011 e dezembro de 2019. Um bom nível de identificação (91,5%) foi observado globalmente, mas ao mesmo tempo foi observada uma tendência de queda nos últimos 5 anos. Essa redução no nível de identificabilidade dos produtos biológicos (originadores e biossimilares) ao nível do nome comercial em geral foi impulsionado por cinco substâncias amplamente utilizadas, enquanto a identificação de todos os outros biológicos permaneceu consistente ao longo do tempo (no mais de 90%). Observamos que essas cinco substâncias foram utilizadas majoritariamente na oncologia. A introdução do primeiro biossimilar no mercado não pareceu afetar sua identificabilidade.</p>
Conclusão	<p>Os resultados mostram que, embora o nível geral de identificação ao nível do nome comercial do produto na Europa é robusto e geralmente estável ao longo do tempo, tendências decrescentes podem ser reduzidas a algumas substâncias comumente usadas, que precisam ser monitoradas para reverter a tendência.</p>
Categorias de análise	Intercambialidade e farmacovigilância

<p>Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project - Trifirò et al, 2021. Europa. DOI 10.1007/s40259-021-00498-3</p>	
Objetivo	<p>Explorar o potencial de uma grande rede italiana de multi-banco de dados para uso em vigilância pós-comercialização de medicamentos biológicos, incluindo biossimilares, em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM).</p>
Resultados	<p>De 2011 a 2019, 130.248 relatórios com 134.005 produtos ou nomes de substâncias dos biológicos selecionados foram recebidos em RA. A porcentagem desses biológicos com reações adversas relatadas foi cerca de 9-10% até 2017, mas aumentou para mais de 16% em 2018 e 2019. As autoridades reguladoras e os profissionais de saúde são a principal fonte de relatos de casos, com 65% e 76%, respectivamente. Durante o período do estudo, a identificabilidade geral por nome do produto foi de 91,5%. Os cinco produtos mais frequentemente identificáveis foram relatados para as seguintes substâncias: folitropina alfa (99,1%), etanercepte (97,0%), somatropina (96,6%), epoetina alfa (95,9%), e adalimumabe (95,0%). Maior identificabilidade foi encontrada para relatórios recebidos de não profissionais da saúde em comparação com profissionais de saúde (96,9 vs. 89,8%). Introdução do biossimilar não parece resultar em menor identificabilidade (92,9 vs. 90,2%).</p>
Conclusão	<p>A rede multibanco de dados do projeto VALORE teve acesso a dados de mais de 140.000 usuários de drogas biológicas de 13 regiões italianas durante os anos 2010–2019, que serão expandidos ainda mais com a inclusão de dados de outras regiões e anos mais recentes. No geral, a quantidade acumulada de pessoa-tempo de exposição a medicamentos biológicos aprovados para DIIMs fornece poder estatístico suficiente para investigar associações fracas/moderadas de quase todos os compostos individuais e os resultados de segurança mais relevantes. Além disso, esta rede pode oferecer a oportunidade investigar a intercambialidade de originador e biossimilares de vários inibidores de TNFα em diferentes áreas terapêuticas em configurações do mundo real.</p>
Categorias de análise	Intercambialidade e farmacovigilância
<p>Penetration rate of anti-TNF biosimilars and savings at 5 years after their introduction in French hospitals - Jarrion et al, 2021. França. DOI 10.1016/j.therap.2021.10.012</p>	
Objetivo	<p>Descrever a taxa atual de penetração de biossimilares de agentes anti-TNF em hospitais franceses 5 anos após sua introdução no mercado.</p>
Resultados	<p>A taxa de penetração de biossimilares anti-TNF na França foi de 76% para infliximabe, 74% etanerceptes e 77% para adalimumabe. Em termos de economia de custos desde o lançamento de biossimilares, no geral, para todos os biossimilares juntos, no período de 5 anos, foi economizado um total de 824 milhões de euros, em relação às tarifas históricas dos originadores.</p>

<p>Conclusão</p> <p>Categorias de análise</p>	<p>Desde o lançamento dos primeiros biossimilares anti-TNF na França, a taxa de penetração aumentou de forma constante, de menos de 5% em 2015 (para todos os biossimilares anti-TNF) para mais de 75% em 2020 nos hospitais. Este estudo mostra que a participação de mercado hospitalar dos originadores se estabilizou em torno de 25%. Os biossimilares de infliximabe, que foram os primeiros a serem introduzidos, levaram três anos para alcançar a mesma participação de mercado hospitalar que o originador, enquanto os biossimilares de etanercepte e adalimumabe, lançados posteriormente, alcançaram participação de mercado semelhante mais rapidamente. Isso sugere que o mercado começou a se adaptar à presença de biossimilares, com disponibilidade mais rápida para prescrição, maior confiança do consumidor e/ou aceitação por parte de fornecedores e pacientes. O estudo também mostra que as vendas dos dois medicamentos originais que não possuem biossimilares disponíveis estão em declínio. Portanto, parece haver alguma competição entre os próprios agentes anti-TNF, com redução das vendas daqueles para os quais não há biossimilares, em favor daqueles com biossimilares disponíveis nos últimos 5 anos em ambiente hospitalar. O mercado de biossimilares depende muito do envolvimento de prescritores, consumidores, fornecedores e compradores. Os poderes públicos também exercem um papel mediador fundamental na competição de mercado, por meio da regulamentação legal das regulamentações sobre intercambialidade de medicamentos, substituição de originadores por biossimilares, incentivos financeiros e indicações de prescrição. Agentes anti-TNF também são prescritos cada vez mais fora do ambiente hospitalar e, portanto, uma estreita colaboração entre hospitais e distribuidores baseados na comunidade é essencial para garantir condições ideais de comercialização. A penetração melhorada dessas drogas caras será benéfica para os pacientes.</p> <p>Impacto orçamentário / Economia Política</p>
<p>Interchangeability of biosimilars: A study of expert views and visions regarding the science and substitution -Druedahl et al, 2022. União Europeia. DOI 10.1371/journal.pone.0262537</p>	
<p>Objetivo</p> <p>Resultados</p> <p>Conclusão</p> <p>Categorias de análise</p>	<p>Investigar a opinião de especialistas de agências de medicamentos e a indústria farmacêutica sobre a ciência que sustenta a intercambialidade de biossimilares.</p> <p>Os participantes relataram que a intercambialidade era mais do que uma questão científica de semelhança entre biossimilares e produtos de referência: tratava-se também de práticas regulatórias e de confiança. Os participantes foram em geral confiantes na ciência por trás da troca de produtos biossimilares para referência produtos via switching, ou seja, com envolvimento do médico. No entanto, suas opiniões divergem quanto ao risco científico associado à substituição de biossimilares, ou seja, sem envolvimento médico. Quase todos os participantes não viram necessidade de dados científicos adicionais para apoiar a substituição. Além disso, os participantes não acreditavam que a troca de estudos, conforme exigido nos Estados Unidos, foram apropriados para obter certeza científica devido ao seu pequeno tamanho.</p> <p>Não está claro por que a troca biossimilar é vista como cientificamente mais segura do que a substituição; portanto, espera-se um maior debate político sobre a substituição de biossimilares em breve. Exortamos os europeus e formuladores de políticas e reguladores do Reino Unido para esclarecer suas visões para a substituição de biossimilares; a posições desses dois pioneiros provavelmente influenciarão outras jurisdições sobre o futuro do uso de biossimilares.</p> <p>Intercambialidade e farmacovigilância</p>

Fonte: Elaborado pelo autor

Desafios para adoção de biossimilares

Nesta revisão, seis artigos abordam os desafios para adoção destes medicamentos, destacam-se as diversas pesquisas que foram realizadas com múltiplos *stakeholders* e em diversas regiões, e em regiões e realidades distintas como como a Ásia e a Europa.

Kabir¹¹ avaliou o potencial e os desafios envolvidos na adoção de biossimilares em Bangladesh, através de pesquisa empírica realizada com especialistas da indústria, acadêmicos e médicos que lidam com a assistência aos pacientes, o resultado revelou elevado grau de discordância entre estes profissionais em temas como o conceito de biossimilares, diretrizes regulatórias, pontos vitais para adoção destas tecnologias. Vale ressaltar que o país enfrenta dificuldades em relação ao orçamento destinado à saúde e que as questões legais, regulatórias e industriais são desafiadoras.

Foreman¹², em pesquisa de âmbito global realizada com farmacêuticos oncológicos sobre a implementação de biossimilares observou que o custo do medicamento foi o fator de maior influência na decisão de implementar um biossimilar (92%) e a relutância dos prescritores foi a maior barreira para adoção. O estudo revela também que em 64% das instituições, a decisão de compra é compartilhada entre o farmacêutico e o comitê terapêutico, mas a decisão pela substituição não cabe ao farmacêutico em 51% dos casos, outro dado importante foi a baixa adoção de protocolos clínicos, dificultando ainda mais a adoção destas tecnologias. Nesta pesquisa realizada com 90 profissionais de todo o mundo, o Brasil foi o país com o maior número de contribuições (n= 11), a disparidade na representatividade das regiões globais na amostra, foi uma limitação do estudo.

Mesmo com limitações relacionadas à amostragem, esta pesquisa demonstra uma desconexão entre a aquisição baseada em preço e a real adoção destas tecnologias, trazendo luz a necessidade de um envolvimento maior entre os múltiplos *stakeholders* e maior educação acerca de biossimilares e seus impactos não somente econômicos, mas também clínicos.¹²

A Europa é uma região com grande utilização de biossimilares, experiências locais como no caso da Noruega, foram bem-sucedidas e amplamente documentadas, servindo como base e inspiração para diversos países ao redor do mundo implementarem políticas que favoreçam a adoção de biossimilares e, conseqüentemente, a maior concorrência¹³.

Barbier¹⁴, em publicação de 2020, apresenta um compilado de recomendações elaborado por múltiplos *stakeholders*, onde destacam a necessidade de dados que tragam maior segurança em relação à intercambialidade e ao *switch* entre múltiplas drogas e transparência em relação à economia e alocação dos recursos financeiros. Políticas que considerem os impactos econômicos, mas que não abandonem os aspectos do indivíduo e suas necessidades únicas.

Simoens¹⁵ em uma abordagem mais complexa, ao avaliar os processos europeus de licitação, conclui que os processos atuais visam economias em curto prazo na sua maioria e que estes processos podem ser otimizados se adotada uma visão de sustentabilidade em longo prazo, garantido a concorrência e critérios de compra além do preço.

No continente europeu e até mesmo nos países que integram a União Europeia, os graus de adoção e penetração de biossimilares ainda difere. Vandenplas¹⁶ reflete sobre o mercado belga de medicamentos biológicos e sua adoção abaixo do esperado dos biossimilares, neste trabalho conclui-se que fatores como o financiamento hospitalar que não estimula o uso racional de medicamentos e tamanho diminuto deste mercado, influenciem negativamente a competitividade. Moorkens¹⁷ propõe a implementação de uma série de medidas para fomentar a competitividade neste mercado; atividades que visam ampliar o conhecimento sobre o tema, impacto econômico e transparência nas decisões e emprego dos recursos financeiros.

Intercambialidade e Farmacovigilância

O caráter único e não reprodutível em sua totalidade das moléculas de origem biológica, traz consigo preocupações em relação a intercambialidade entre moléculas, embora sejam altamente semelhantes e com evidências clínicas de segurança e imunogenicidade necessárias para o registro e aprovação dos produtos pelos órgãos regulatórios dos países. No que tange a ampliação de uso e os pacientes já em tratamento, o tema é parte fundamental nas discussões acerca da adoção de biossimilares. Nesta revisão 50% dos artigos se enquadram nesta categoria de análise, refletindo o interesse e preocupação que a temática suscita.

Sagi¹⁸ avaliou o monitoramento de segurança de três biossimilares (epoetina alfa, somatropina e filgrastim) a nível global, a análise detectou alto grau de identificação dos

medicamentos relacionados a eventos adversos, identificação esta, chegando ao nível de marca comercial.

A União Europeia que já acumula mais de 1 milhão anos de dados de tratamento dos pacientes, análise realizada por Kurki¹⁹ corrobora com o observado nos estudos pivotais, onde não foram observadas preocupações de segurança; inclusive afirma que estudos adicionais de troca sistemática não são necessários para apoiar a mudança de pacientes.

Pinheiro²⁰ analisa a identificabilidade de produtos biológicos em relatórios de RAM recebidos no banco de dados EudraVigilance, em mais de 90% dos relatos foi possível rastreamento ao nível do nome comercial dos medicamentos, o que demonstra alto grau de rastreabilidade das moléculas e eventos adversos.

Na opinião de especialistas, em pesquisa realizada por Druedahl²¹ as questões relacionadas à intercambialidade vão além do aspecto científico, englobam também aspectos regulatórios e de confiança. A concentração de publicações com dados europeus, se deve a maturidade do mercado dada pela ampla adoção em diversos países.

Lassanova²² avaliou dados do mundo real na população da Eslováquia, e de forma similar aos estudos que englobavam a união europeia; não houve diferença relevante em relação notificação e caracterização dos eventos adversos relatados, entre biossimilares e medicamentos originadores.

Portela²³ ao averiguar as lacunas no sistema de farmacovigilância português, destaca a necessidade de um sistema de registro que considere as especificidades e complexidade relacionada aos medicamentos biológicos.

Lepelaars²⁴ ao avaliar as informações contidas no plano europeu de gestão de risco, conclui que não houve preocupações de segurança adicionais entre os biossimilares avaliados e seus respectivos originadores, dado que eleva o grau de confiabilidade destes produtos.

Trifirò²⁵ no projeto VALORE, observando pacientes com doença intestinal, faz contatação semelhante em sua avaliação de reações adversas do banco de dados italiano, destaca a importância destas informações para investigar a intercambialidade entre estes medicamentos.

Na América Latina, especificamente na Argentina, Romera²⁶ após analisar e sintetizar os dados contidos no banco de dados de vigilância do RT, estabelecido para monitorar o uso pós-comercialização de Bevax, foi detectado alto grau de uso em conformidade com as indicações aprovadas em bula e eventos adversos dentro do esperado e descrito pela literatura. O autor ressalta a necessidade de outras iniciativas que avaliem a segurança destes e conseqüentemente elevem os níveis de confiança para o uso.

A perspectiva dos pacientes, frequentemente é negligenciada no que tange a adoção de biossimilares, Kaplan²⁷ apresenta em seu trabalho, o argumento dos pacientes de Alberta (Canadá) contra o *switch* não médico de infliximabe em pacientes com doença intestinal. Em análise da literatura existente, 1 a cada 11 pacientes deixaria de responder ao tratamento, a previsão é de que a troca de 2.000 pacientes, acarretaria 60 cirurgias evitáveis. A publicação rechaça uma política compulsória de substituição não medica e reforça a necessidade da participação de todas as partes envolvidas nas decisões relacionadas ao tratamento.

Impacto orçamentário

Nesta revisão foram excluídos estudos de impacto orçamentário realizados para fins de avaliação de tecnologia, foram incluídas apenas avaliações retrospectivas, onde foi possível avaliar o impacto real da adoção ou não.

Gleeson²⁸ mostra que a não incorporação de versões biossimilares de medicamentos biológicos na Austrália, no horizonte temporal de dois anos deixou de gerar uma economia de 367 milhões de dólares australianos.

Jarrion²⁹ aborda a experiência francesa com a adoção dos anti-TNF em que no período de 5 anos, foi economizado um total de 824 milhões de euros, em relação às tarifas históricas dos originadores. Ressalta também um novo tipo de concorrência entre diferentes moléculas da mesma classe terapêutica, onde medicamentos cujas patentes estão em vigor, passaram a ser menos prescritos.

Brkic³⁰ traz dados noruegueses e especificamente em artrite reumatoide no sistema público durante o período de 2010 a 2019, também parece ser o primeiro estudo que avalia impactos econômicos bem como impactos no cuidado dos pacientes. A concorrência gerou uma economia substancial, maior número de pacientes tratados e pacientes com a doença sob controle. Importante salientar que nem todas as concorrências

anuais foram vencidas por versões biossimilares e que o ambiente de maior competitividade, não trouxe somente benefícios financeiros, mas também o acesso a estas drogas foi ampliado a um maior número de pacientes, impactando nos níveis de saúde e qualidade de vida desta população.

A discussão sobre a influência dos incentivos é abordada por Baker^{31k} ao comparar os níveis de adoção de biossimilares em centros norte-americanos com políticas de incentivo diferentes, notadamente a adoção onde há incentivos financeiros institucionais foi maior.

Economia Política e a adoção dos biossimilares

Ao analisar os desafios que Bangladesh enfrenta para alavancar a adoção de biossimilares, Kabir¹¹ discorre sobre as dificuldades que o país precisa superar para se adequar aos padrões globais de produção, nível de confiabilidade dos dados clínicos, transparência regulatória e segurança de produtos biológicos. Tais problemas interferem no nível de confiança e utilização por parte dos profissionais de saúde e pacientes em relação aos biossimilares.

Moorkens¹⁷ discorre sobre as dificuldades que o governo belga enfrenta para ampliar a adoção de biossimilares no país, a aprovação do primeiro biossimilar data de 2006 e até 2016 o Ministério da Saúde não havia tomado nenhuma medida política. Posteriormente, uma série de medidas de reduções de preço obrigatórias foram adotadas, medidas estas que resultaram em economias, mas estudos apontam que a adoção de biossimilares logo após a expiração das patentes, resultaria em economias mais acentuadas. Uma das hipóteses levantadas pelo autor para explicar este cenário é o fato de que historicamente a Bélgica concentra grande pesquisa e desenvolvimento farmacêutico, além do ambiente de inovação, a indústria farmacêutica é uma importante fonte de empregos para a população local; este cenário fomenta o *lobby* das indústrias e inibe políticas governamentais mais audaciosas.

Gleeson²⁸ discute a duração estendida da proteção de patentes na Austrália e como o impacto do monopólio da indústria farmacêutica reflete na lentidão de adoção de biossimilares e, conseqüentemente, da concorrência de mercado. Do ponto de vista regulatório, a legislação ainda protege os dados de desenvolvimento por um período que varia de 5 a 8 anos; mesmo quando a patente é expirada, a proteção dos dados de

desenvolvimento retarda a concorrência e contribui ainda mais para a demora na introdução de genéricos e biossimilares. Embora a indústria alegue que esta legislação estimule a inovação e desenvolvimento de novas moléculas, dados de estudos empíricos demonstram que parece não haver relação entre proteção estendida de patentes e incremento de inovação.

Limitações do estudo

As bases de dados utilizadas na revisão, foram um fator limitante para obtenção de artigos que tratem a perspectiva da economia política exclusivamente, pois são bases com maior foco em dados relacionadas à saúde. Por este motivo, todos os artigos, tratam de aspectos mistos relacionados a outras categorias de análise também.

Considerações finais

Nesta revisão não foi encontrado nenhum estudo realizado no Brasil e temos apenas grupos de farmacêuticos que fizeram parte de estudos global, embora seja uma clara limitação e comprometa a extrapolação dos dados obtidos para a realidade local, fica evidente a necessidade de dados locais que possam apoiar a tomada de decisões de incorporação de medicamentos e adoção de políticas efetivas.

Esta revisão mostra que nem sempre os biossimilares são responsáveis por quebra de monopólios e fomentam a concorrência nos mercados, a concorrência em si e não somente a adoção destes medicamentos, parece ampliar o acesso a estas drogas de alto custo, e até agora sem grandes preocupações com redução da eficácia e segurança.

Com base nos achados, também é possível afirmar que a incorporação de biossimilares pelos sistemas de saúde, não se reflete necessariamente em sua adoção automática e que há um distanciamento entre o que é preconizado nas políticas e protocolos terapêuticos em relação a prática clínica cotidiana. Também foi possível notar que o paciente, maior interessado em melhores alternativas terapêuticas, tem pouco ou nenhum poder de decisão em relação ao seu próprio tratamento.

Uma combinação de fatores parece contribuir positivamente para a competitividade e redução dos custos destes medicamentos: (I) países onde o financiamento público é majoritário, (II) transparência na alocação dos recursos e nas

políticas, (III) protocolos de utilização delimitados que respeitem o indivíduo, (IV) ações educacionais que visem eliminar as inseguranças e dúvidas relacionadas, (V) sistemas de rastreio de segurança e eventos adversos efetivos, e finalmente (VI) envolvimento dos múltiplos *stakeholders* nas decisões.

Por fim, na perspectiva da economia política não se pode negar influência dos monopólios das indústrias farmacêuticas europeias e norte americanas, detentoras das tecnologias originadoras patenteadas, fato este que contribui para o atraso científico, tecnológico, produtivo e na regulação dos registros dos medicamentos biossimilares; interferindo e retardando utilização destes medicamentos em países emergentes como o Brasil.

Colaboradores

Batista VC (0000-0002-5340-1954)* contribuiu para concepção, redação, revisão crítica do manuscrito e revisão final enviada para publicação. Guerra LDS (0000-0003-0093-2687)* contribuiu para redação, revisão crítica do manuscrito e revisão final enviada para publicação

Referências

1. Lee S-H, Yoon K-H. A Century of Progress in Diabetes Care with Insulin: A History of Innovations and Foundation for the Future. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2021 Sep 30;45(5):629–40.
2. Lewis GF, Brubaker PL. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *The Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2021 Jan 12;131(1). Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/142239>.
3. Leigh NB, Nirmalakumar S, Ezeife DA, Gyawali B. An Arm and a Leg: The Rising Cost of Cancer Drugs and Impact on Access. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2021 Jun;(41):e1–12.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC no 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Brasília: Anvisa; 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html. Acesso em 17 de julho de 2022.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC no 413, de 20 de agosto de 2020. Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos. Brasília: Anvisa; 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-413-de-20-de-agosto-de-2020-274459846>. Acesso em 17 de julho de 2022.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota de esclarecimento N° 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – revisada. Dispõe sobre intercambialidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador. Brasília: Anvisa; 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/2769jjson-file-1>. Acesso em 17 de julho de 2022.
7. Mega TP. Cenário pós-incorporação de medicamentos biológicos para artrite reumatoide disponibilizados pelo componente especializado da assistência farmacêutica no SUS. 2019. 85 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

8. Dutta B, Huys I, Vulto AG, Simoens S. Identifying Key Benefits in European Off-Patent Biologics and Biosimilar Markets: It is Not Only About Price! *BioDrugs*. 2019 Dec 2;34(2):159–70.
9. Hara F, Tajima K, Tanabe K. Current situation and challenges regarding biosimilars in Japan: an example of trastuzumab biosimilars for breast cancer. *Future Oncology*. 2019 Apr;15(12):1353–61.
10. Sulpino F, Maria V, Borges A, Santos D. O SETOR FARMACÊUTICO NO BRASIL SOB AS LENTES DA CONTA-SATÉLITE DE SAÚDE 2615 [Internet]. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/10328/1/td_2615.pdf. Acesso em 17 de julho de 2022.
11. Kabir E, Moreino S, Sharif Siam M. An Empirical Analysis of the Perceived Challenges and Benefits of Introducing Biosimilars in Bangladesh: A Paradigm Shift. *Biomolecules*. 2018 Sep 5;8(3):89.
12. Foreman E, Patel H, Siderov J, Harchowal J, Bubalo J, Chan A. A survey of global biosimilar implementation practice conducted by the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020 Apr;26(3_suppl):22–32.
13. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017 Jun;389(10086):2304–16.
14. Barbier L, Simoens S, Vulto AG, Huys I. European Stakeholder Learnings Regarding Biosimilars: Part II—Improving Biosimilar Use in Clinical Practice. *BioDrugs*. 2020 Oct 15;34(6):797–808.
15. Simoens S, Cheung R. Tendering and biosimilars: what role for value-added services? *Journal of Market Access & Health Policy*. 2019 Dec 22;8(1):1705120.
16. Vandenplas Y, Simoens S, Van Wilder P, Vulto AG, Huys I. Off-Patent Biological and Biosimilar Medicines in Belgium: A Market Landscape Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Apr 19;12.
17. Moorkens E, Vulto AG, Huys I. Biosimilars in Belgium: a proposal for a more competitive market. *Acta Clinica Belgica*. 2020 May 13;76(6):441–52.
18. Sagi S, Cohen HP, Woollett GR. Pharmacovigilance of Biologics in a Multisource Environment. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017 Dec;23(12):1249–54.

19. Kurki P, Barry S, Bourges I, Tsantili P, Wolff-Holz E. Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective. *Drugs*. 2021 Oct 1.
20. Correia Pinheiro L, Giezen TJ, Wolff-Holz E, Weise M, Laslop A, Hidalgo-Simon A. Identifiability of Biologicals: An Analysis Using EudraVigilance, the European Union's Database of Reports of Suspected Adverse Drug Reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021 Sep 26;110(5):1311–7.
21. Druedahl LC, Kälvemark Sporrang S, Minssen T, Hoogland H, De Bruin ML, van de Weert M, et al. Interchangeability of biosimilars: A study of expert views and visions regarding the science and substitution. Cui W, editor. *PLOS ONE*. 2022 Jan 11;17(1):e0262537.
22. Lassanova M, Liskova S, Tisonova J, Fundarkova S, Lassan S. Biopharmaceuticals safety perception in Slovakia: considerations and real-life pharmacovigilance data. *Bratislava Medical Journal*. 2021;122(07):443–8.
23. Portela M da CC, Sinogas C, Almeida FA de, Baptista-Leite R, Castro-Caldas A. Medicamentos Biológicos e Biossimilares: Descontinuidades no Sistema de Farmacovigilância em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*. 2017 Mar 31;30(3):205.
24. Lepelaars LRA, Renda F, Pani L, Pimpinella G, Leufkens HGM, Trifirò G, et al. Comparing safety information of biosimilars with their originators: a cross-sectional analysis of European risk management plans. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018 Jan 18;84(4):738–63.
25. Trifirò G, Isgrò V, Ingrassiotta Y, Ientile V, L'Abbate L, Foti SS, et al. Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project. *BioDrugs*. 2021 Oct 12;35(6):749–64.
26. Fernández F, Deprati M, Rodríguez Acedo P, Spitzer E, Romera A, Español N. Implementing a treatment registry for a biosimilar: continuous safety surveillance of the biosimilar Bevax® (bevacizumab) in Argentina. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2018 Sep 15;7(3):111–20.
27. Kaplan GG, Ma C, Seow CH, Kroeker KI, Panaccione R. The Argument Against a Biosimilar Switch Policy for Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease Living in Alberta. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology [Internet]*. 2020 Sep 2 [cited 2022 Mar 4];3(5):234–42. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcag/article/3/5/234/5715023>

28. Gleeson D, Townsend B, Lopert R, Lexchin J, Moir H. Financial costs associated with monopolies on biologic medicines in Australia. *Australian Health Review*. 2019;43(1):36.
29. Jarrion Q, Azzouz B, Robinson J, Jolly D, Vallet C, Trenque T. Penetration rate of anti-TNF biosimilars and savings at 5 years after their introduction in French hospitals. *Therapies*. 2021 Dec.
30. Brkic A, Diamantopoulos AP, Haavardsholm EA, Fevang BTS, Brekke LK, Loli L, et al. Exploring drug cost and disease outcome in rheumatoid arthritis patients treated with biologic and targeted synthetic DMARDs in Norway in 2010–2019 – a country with a national tender system for prescription of costly drugs. *BMC Health Services Research*. 2022 Jan 10;22(1).
31. Baker JF, Leonard CE, Lo Re V, Weisman MH, George MD, Kay J. Biosimilar Uptake in Academic and Veterans Health Administration Settings: Influence of Institutional Incentives. *Arthritis & Rheumatology*. 2020 May 5;72(7):1067–71.