

M

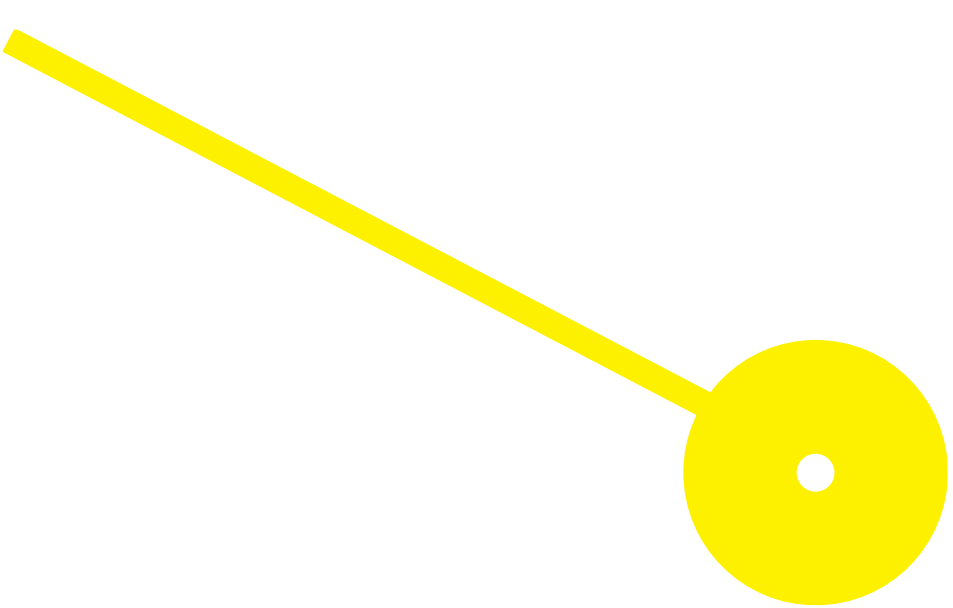
MESTRADO

GESTÃO DAS ORGANIZAÇÕES – RAMO DE GESTÃO DE UNIDADES DE SAÚDE

Impacte económico do processo de *switch* para biossimilares de anticorpos monoclonais num hospital especializado de Portugal

Sara Cristina Baptista Machado

11/2023





**Impacte económico do processo de *switch* para biossimilares
de anticorpos monoclonais num hospital especializado de Portugal**

Autor

Sara Cristina Baptista Machado

Orientadores

Professor Doutor Rui Pimenta – Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto e Centro de Estudos e Investigação em Saúde/Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia da Universidade de Coimbra (CEISUC/CIBB)

Professor Doutor Agostinho Cruz – Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA), Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Gestão das Organizações – Ramo em Gestão de Unidades de Saúde pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

A elaboração desta dissertação foi um desafio que não seria possível concluir com sucesso sem o apoio de várias pessoas, às quais gostaria de expressar os meus agradecimentos.

Em primeiro lugar, quero agradecer aos Professores Doutores Rui Pimenta e Agostinho Cruz, pelo seu valioso contributo, pelas críticas construtivas, pelas ideias inspiradoras e por sempre me incentivarem a ir mais longe. A disponibilidade que apresentaram em acolher as minhas dúvidas foi fundamental para o desenvolvimento da presente dissertação.

Um agradecimento especial à Dra. Florbela Braga e ao Sr. Paulo Cunha pelo apoio e cooperação indispensáveis. A contribuição que me concederam foi crucial para a elaboração deste trabalho.

Manifesto ainda o meu apreço aos Professores Doutores Pedro Lopes Ferreira e Carminda Morais pelo importante contributo, enriquecendo o conteúdo desta dissertação.

Por fim, quero expressar um agradecimento à minha família e amigos que me acompanharam ao longo deste percurso, com toda a paciência e incentivo.

A todos os mencionados e aos que, eventualmente, tenham contribuído de alguma forma para o êxito deste trabalho, o meu sincero agradecimento.

Resumo

Os medicamentos biossimilares (SBMs) são utilizados na Europa há mais de 15 anos e mostram resultados positivos, incluindo a redução de custos e aumento do acesso a medicamentos biológicos. Este estudo pretendeu identificar as medidas e instrumentos adotados em países da Europa relativas ao aumento da quota de SBMs e analisar o impacto económico da evolução do processo de *switch* para SBMs de anticorpos monoclonais (mAbs) num hospital especializado. Para tal, foi dividido em duas partes: uma revisão sistemática da literatura e uma análise económica. A revisão sistemática foi efetuada de acordo com as recomendações PRISMA. O estudo observacional, longitudinal e descritivo, foi desenvolvido a partir de dados secundários relativos aos mAbs utilizados em oncologia. As medidas e instrumentos adotados pelos países europeus para aumento da quota de SBMs variam amplamente. Para os três SBMs analisados, houve um aumento gradual da quota ao longo dos anos no hospital em análise. Em 2022, os SBMs de *rituximab* apresentaram uma quota próximo dos 100%. Contudo, as quotas para os SBMs de *trastuzumab* e *bevacizumab* foram inferiores às do biológico de referência, indicando uma potencial poupança anual de 4 milhões de euros. Embora os SBMs tenham um papel fundamental para garantir uma gestão mais eficiente do sistema de saúde, são necessárias mais medidas políticas para incrementar a sua utilização em oncologia.

Palavras-chave: medicamentos biológicos; medicamentos biossimilares; anticorpos monoclonais; políticas de saúde

Abstract

Biosimilar medicines (SBMs) have been used in Europe for over 15 years and have shown positive results, including cost reduction and increased access to biological medicines. This study aimed to identify the measures and instruments adopted in European countries to increase SBMs market share and analyse the economic impact of the switch process evolution to SBMs of monoclonal antibodies (mAbs) in a specialized hospital in Portugal. To achieve this objective, this study was divided into two parts: a systematic review and economic evaluation. The systematic review was conducted following the PRISMA recommendations. The observational, longitudinal and descriptive study was developed based on secondary data related to mAbs used in oncology. The measures and instruments adopted by European countries to increase SBMs market share vary wildly. For the three analysed SBMs, there was a gradual increase in the market share over the years. In 2022, rituximab SBMs had a market share close to 100%. However, the trastuzumab and bevacizumab SBMs market share were lower than the reference biological product, indicating a potential annual savings of 4 million euros. Although SBMs play a crucial role in ensuring a more efficient healthcare management system, further policy measures are needed to increase their utilization in oncology.

Keywords: biological products; biosimilar pharmaceuticals; monoclonal antibodies; drug substitution; health policy

Índice

Capítulo 1 – Introdução.....	1
Capítulo 2 – Enquadramento teórico.....	4
1. Farmacoeconomia.....	4
2. Despesa com medicamentos em Portugal.....	5
2.1. Despesa com medicamentos nos hospitais públicos	5
2.2. Despesa por grupo farmacoterapêutico.....	6
3. Mercado dos medicamentos biossimilares de anticorpos monoclonais.....	7
3.1. Medicamentos biossimilares na Europa.....	9
3.2. Medicamentos biossimilares em Portugal.....	13
Capítulo 3 – Revisão sistemática das medidas políticas e instrumentos utilizados em países da Europa para aumento da quota de biossimilares.....	18
1. Introdução.....	18
1.1. Conceitos essenciais.....	19
1.2. Medidas políticas e instrumentos utilizados para aumentar a quota de medicamentos biossimilares	20
2. Metodologia.....	21
3. Resultados.....	22
4. Discussão.....	25
5. Conclusão.....	29
Capítulo 4 – Análise económica do processo de <i>switch</i> para biossimilares de anticorpos monoclonais num hospital especializado de Portugal.....	31
1. Introdução.....	31
2. Metodologia.....	32
2.1. Caracterização do tipo de estudo e fonte dos dados.....	32
2.2. Variáveis no estudo.....	32
3. Resultados.....	34
3.1. <i>Rituximab</i>	34
3.2. <i>Trastuzumab</i>	36
3.3. <i>Bevacizumab</i>	39
4. Discussão.....	41
5. Conclusão.....	45

Capítulo 5 – Conclusões, limitações e futuras linhas de investigação.....	46
Referências Bibliográficas.....	49
Anexos.....	57
Anexo 1 Principais características, medidas políticas e instrumentos identificados	57
Anexo 2 Taxa de crescimento anual da quota de mercado, em valor, do biossimilar de <i>rituximab</i> num hospital especializado de Portugal.....	61
Anexo 3 Taxa de crescimento anual da quota de mercado, em valor, do biossimilar de <i>trastuzumab</i> 150mg num hospital especializado de Portugal.....	61
Anexo 4 Taxa de crescimento anual da quota de mercado, em valor, do biossimilar de <i>bevacizumab</i> 400mg num hospital especializado de Portugal.....	61

Lista de Siglas e Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ATS – Avaliação de Tecnologias de Saúde

BMs – *Biological Medicines*/Medicamentos biológicos

CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

DCI – Denominação Comum Internacional

DGS – Direção-Geral da Saúde

DII – Doença Inflamatória Intestinal

EMA – *European Medicines Agency*/Agência Europeia do Medicamento

EU – *European Union*/União Europeia

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

IV – “Apresentação para administração” intravenosa

mAbs – *Monoclonal Antibodies*/Anticorpos Monoclonais

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

RCTs – *Randomized Controlled Trials*/Ensaio Clínicos Randomizados Controlados

SBMs – *Similar Biological Medicines*/Medicamentos Biossimilares

SC – “Apresentação para administração” subcutânea

SGICM – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SiNats – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

SNS – Serviço Nacional de Saúde

Índice de Figuras

Figura 1 – Evolução dos encargos com medicamentos nos hospitais do SNS.....	6
Figura 2 – Despesa com imunomoduladores nos hospitais do SNS.....	7
Figura 3 – Competição biosimilar na Europa.....	10
Figura 4 – Taxa de utilização de medicamentos biossimilares na Europa.....	11
Figura 5 – Quota de mercado de <i>rituximab</i> e <i>trastuzumab</i> na Europa.....	12
Figura 6 – Quota de mercado do biosimilar de <i>trastuzumab</i> em países da Europa	13
Figura 7 – Despesa e utilização do <i>rituximab</i> em Portugal.....	15
Figura 8 – Despesa e utilização do <i>trastuzumab</i> em Portugal.....	16
Figura 9 – Despesa e utilização do <i>bevacizumab</i> em Portugal.....	17
Figura 10 – Fluxograma PRISMA.....	23
Figura 11 – Quota de mercado do biosimilar de <i>rituximab</i> 100mg num hospital especializado de Portugal.....	35
Figura 12 – Quota de mercado do biosimilar de <i>rituximab</i> 500mg num hospital especializado de Portugal.....	35
Figura 13 – Evolução da poupança com medicamentos biológicos de <i>rituximab</i> 100mg e 500mg num hospital especializado de Portugal.....	36
Figura 14 – Quota de mercado do biosimilar de <i>trastuzumab</i> 150mg num hospital especializado de Portugal.....	37
Figura 15 – Evolução da poupança com medicamentos biológicos de <i>trastuzumab</i> 150mg num hospital especializado de Portugal.....	37
Figura 16 – Evolução do processo de <i>switch</i> para biossimilares de <i>trastuzumab</i> 150mg num hospital especializado de Portugal.....	38
Figura 17 – Quota de mercado do biosimilar de <i>bevacizumab</i> 400mg num hospital especializado de Portugal.....	39
Figura 18 – Evolução da poupança com medicamentos biológicos de <i>bevacizumab</i> 400mg num hospital especializado de Portugal.....	40
Figura 19 – Evolução do processo de <i>switch</i> para biossimilares de <i>bevacizumab</i> 400 mg num hospital especializado de Portugal.....	41

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Indicações terapêuticas e ano de AIM dos biossimilares utilizados em oncologia	9
Tabela 2 – Medidas políticas e instrumentos identificados nos países da Europa	24
Tabela 3 – Identificação e definição das variáveis em estudo	32
Tabela 4 – Poupança com biossimilares de <i>rituximab</i> num hospital especializado de Portugal.....	36
Tabela 5 – Poupança com biossimilares de <i>trastuzumab</i> 150mg num hospital especializado de Portugal	37
Tabela 6 – Evolução do processo de <i>switch</i> para biossimilares de <i>trastuzumab</i> 150mg num hospital especializado de Portugal.....	38
Tabela 7 – Poupança com biossimilar de <i>bevacizumab</i> 400mg num hospital especializado de Portugal	39
Tabela 8 – Evolução do processo de <i>switch</i> para biossimilares de <i>bevacizumab</i> 400 mg num hospital especializado de Portugal.....	40

Capítulo 1 – Introdução

A alteração do perfil demográfico da população europeia, o aumento da esperança média de vida em combinação com baixas taxas de natalidade, representa um dos importantes desafios económicos e sociais da atualidade. À medida que as populações envelhecem, a prevalência de doenças crónicas aumenta exigindo aos sistemas de saúde a promoção de uma gestão de elevada qualidade (OECD, 2021). Na saúde, uma das medidas passa pelo uso de terapêuticas medicamentosas mais eficientes em termos de custos, uma vez que os medicamentos têm um papel fundamental na mitigação do peso de uma doença (APIFARMA, 2018; APOGEN, 2021).

Os avultados investimentos por parte da indústria farmacêutica em desenvolvimento e inovação, sem qualquer garantia de conseguir alcançar a patente torna a investigação muito arriscada (Barros, 2021).

A biotecnologia permitiu o desenvolvimento dos medicamentos biológicos, que consistem ou são produzidos através de organismos vivos, como os anticorpos monoclonais (mAbs). Estes medicamentos são indicados no tratamento de numerosas doenças graves, incluindo cancro, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal (DII) e esclerose múltipla (APOGEN, 2016).

Dado que os primeiros medicamentos biológicos foram aprovados na década de 80, muitos dos direitos de exclusividade, incluindo as patentes, encontram-se caducadas. Como resultado, os medicamentos biossimilares (SBMs) têm vindo a ser desenvolvidos e muitos já estão disponíveis no mercado europeu. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) define SBM como medicamento biológico “altamente semelhantes a outros medicamentos biológicos já aprovados, conhecidos como medicamento de referência, em termos de estrutura, atividade biológica, eficácia, segurança e perfil de imunogenicidade” (EMA, 2022a). O objetivo do desenvolvimento de SBMs é demonstrar alta similaridade em termos de estrutura, atividade biológica, perfil de eficácia, segurança e de imunogenicidade em estudos de comparabilidade com o medicamento de referência.

A decisão de trocar um medicamento por outro com a mesma indicação terapêutica, conhecida como *switch*, é tomada pelo prescriptor (EMA & Comissão Europeia, 2019). De acordo com Kurki et al. (2017), os SBMs demonstram alta similaridade com os biológicos de referência correspondentes e, em relação ao *switch*, o sistema imunitário não reagirá de

forma diferente a estes medicamentos. A experiência atual sugere a segurança e imunogenicidade dos SBMs, e que o *switch* entre biológicos de referência e SBMs ou vice-versa é um processo seguro (Kurki et al., 2017). Um estudo de Kurki et al. (2021) revelou que a segurança e imunogenicidade entre os biológicos de referência e respetivos SBMs de mAbs é altamente semelhante e que, estudos de *switch* são desnecessários (Kurki et al., 2021). No entanto, em Portugal, apesar dos profissionais de saúde acreditarem na segurança e eficácia dos SBMs, há uma certa resistência do sistema na sua adoção (ENSP-APOGEN, 2022). A literatura aponta para os benefícios económicos do recurso a SBMs. Assim, no estudo de Jensen et al. (2020) relativo ao *switch* não-médico ocorrido na Dinamarca, revelou que o custo do mAbs, *infliximab*, foi reduzido em aproximadamente dois terços aquando da mudança para o SBM, equivalente a uma poupança de 200 milhões de DKK (coroa dinamarquesa, aproximadamente 30 milhões de euros), em 2015, ano em que este foi introduzido (Jensen et al., 2020). Os resultados de Severs et al. (2017) revelaram uma possível redução de custos de 493 milhões de euros, em 5 anos, após a introdução de SBMs de *infliximab*. Este valor é equivalente a uma redução de 28% do total dos custos com cuidados de saúde e uma poupança de 2,93 milhões de euros por 100 000 habitantes nos Países Baixos, apenas para cuidados de saúde relativos à DII (Severs et al., 2017).

Além disso, é importante destacar que os medicamentos SBMs são usados na União Europeia (EU) há mais de 15 anos e demonstram resultados positivos, incluindo a redução de custos e aumento do acesso a medicamentos biológicos por parte dos utentes (Kurki et al., 2021). No entanto, apesar destes serem uma oportunidade para a afetação de recursos de forma mais eficiente, contribuindo para a sustentabilidade do sistema de saúde, existem obstáculos à implementação do *switch*, tornando-se necessário delinear estratégias para os ultrapassar.

O estudo de Azuz et al. (2021) descreve a entrada no mercado dinamarquês do SBM de mAbs, *trastuzumab*, em comparação com outros países da Europa, revelando que a implementação foi mais rápida e houve uma melhor aceitação. O estudo aponta falta de confiança por parte dos clínicos prescritores, como a principal razão para o atraso da implementação, que pode estar relacionado com a insegurança relativa à eficácia e segurança dos SBMs, dificultando assim o *switch* (Azuz et al., 2021). As experiências dos diferentes países da europeus com SBMs podem oferecer informações valiosas sobre o presente e o futuro da utilização de SBMs. Portanto, o estudo das medidas e instrumentos

utilizados em diferentes países da Europa no que concerne à adoção dos SBMs será a primeira parte deste estudo.

De acordo com a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) a despesa com medicamentos nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) continua a aumentar, sendo a oncologia a área terapêutica onde se verifica um maior aumento. Dentro dos medicamentos com indicação oncológica, os imunomoduladores continuam a ser a classe terapêutica que alberga maior despesa (INFARMED, 2023a). O hospital onde será conduzida a segunda parte do estudo, sendo especializado em oncologia, não se afasta deste contexto.

Por último, a introdução de SBMs no mercado tem sido um tema de discussão frequente, o que motiva a pesquisa por compreender melhor a sua implementação e utilização na prática clínica, bem como o seu impacto económico. Este estudo permitirá a obtenção de informações sobre a utilização de SBMs, que poderão ser úteis na tomada de decisões futuras, tanto a nível nacional como internacional. A possibilidade de contribuir para a sustentabilidade do sistema de saúde e promover a equidade em saúde, são outras motivações para a realização desta investigação.

Este estudo encontra-se dividido em duas partes distintas e envolve cinco capítulos: o primeiro, a introdução, identifica e caracteriza o problema, evidenciando a relevância do estudo e apresenta a estrutura do trabalho e objetivos. O segundo capítulo, enquadramento teórico, aborda conceitos essenciais para compreender o estudo. O terceiro capítulo, a revisão sistemática da literatura relativa às medidas políticas e instrumentos utilizados em países da Europa para o aumento da quota de SBMs, constitui a primeira parte do estudo. A segunda parte diz respeito ao quarto capítulo, análise económica num hospital especializado, envolvendo a descrição metodológica e a análise e discussão dos resultados. Finalmente, o capítulo cinco de conclusões, limitações e futuras linhas de investigação, apresenta os principais achados, as lacunas encontradas e recomendações para futuros estudos. Os principais objetivos do presente trabalho são identificar as medidas e instrumentos adotados em países da Europa relativas ao aumento da quota de SBMs e analisar o impacto económico da evolução do processo de *switch* para SBMs de mAbs num hospital especializado de Portugal.

Capítulo 2 – Enquadramento teórico

1. Farmacoeconomia

As pressões crescentes sobre os orçamentos dos cuidados de saúde conduziram a uma mudança de foco, passando da mera avaliação da eficácia clínica para uma avaliação da eficácia clínica e da relação custo-benefício. Atualmente, os resultados das avaliações económicas são parte integrante do processo de tomada de decisão. A avaliação económica da saúde é de grande importância, pois os recursos, incluindo pessoas, tempo, instalações, equipamentos e conhecimento, são escassos e podem ser aplicados de várias formas. Portanto, é importante identificar possíveis alternativas a uma intervenção (Drummond et al., 2015).

A avaliação económica dos medicamentos designa-se por Farmacoeconomia e consiste num conjunto de técnicas descritivas e analíticas que permitem avaliar as intervenções farmacêuticas (Arnold, 2021). Deste modo, o seu objetivo é avaliar a eficácia clínica de qualquer nova intervenção, determinando o seu papel na prática clínica. Além disso, tenta medir o benefício de uma intervenção, comparando os custos associados com os resultados da mesma. Este processo também permite avaliar e comparar os custos totais das várias opções de tratamento com os resultados associados (Rascati, 2009).

As técnicas utilizadas em Farmacoeconomia incluem a análise minimização de custos, análise custo-efetividade, análise custo-benefício e análise custo-utilidade (Arnold, 2021; Rascati, 2009). A escolha do método de análise depende da natureza e qualidade da evidência clínica subjacente. Por exemplo, no caso da análise minimização de custos, a primazia dos dados clínicos é evidente, já que se considera que os resultados são equivalentes e apenas os custos da intervenção são comparados, como na comparação de dois medicamentos equivalentes, sendo as diferenças de custo usadas para escolher aquele que oferece o melhor valor (Arnold, 2021; Rascati, 2009).

Torna-se importante salientar que, em qualquer tipo de análise efetuada, as comparações económicas são apenas uma parte do processo de tomada de decisão. Outra parte diz respeito a valores sociais, considerações éticas, legais e políticas (Rascati, 2009).

Em conclusão, a análise económica fornece uma estrutura para realizar um melhor uso das evidências clínicas através da ponderação organizada dos efeitos de todas as alternativas disponíveis relacionadas à saúde, aos custos dos cuidados e a outros efeitos relevantes (Drummond et al., 2015).

2. Despesa com medicamentos em Portugal

A despesa com medicamentos em Portugal é dividida em dois segmentos distintos: a despesa em meio ambulatorio, principalmente nas farmácias comunitárias, e a despesa em meio hospitalar. O presente trabalho aborda apenas o medicamento em ambiente hospitalar, uma vez que as moléculas de mAbs estudadas são medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e somente são dispensadas neste meio.

O mercado hospitalar apresenta algumas características específicas, destacando-se desde logo na forma como a procura é determinada. Neste ambiente, o utente não tem qualquer participação na decisão nem participação financeira no custo. Portanto, o médico e a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) têm um papel fundamental nas tomadas de decisão (Barros, 2021).

Os preços dos medicamentos em meio hospitalar são estabelecidos através de dois mecanismos. Em primeiro lugar, através de um concurso público, no qual o principal critério de escolha do fármaco é a vantagem económica. Em segundo lugar, existe a possibilidade de ajuste direto entre o laboratório farmacêutico e o hospital, neste caso, o principal critério de escolha do medicamento é a inovação (Barros, 2021).

2.1. Despesa com medicamentos nos hospitais públicos

Grande parte dos medicamentos biológicos é de uso exclusivo hospitalar, como o caso dos mAbs destinados ao tratamento oncológico, como referido. Dado que em Portugal, a maioria dos hospitais pertencem ao SNS, os quais são financiados pelo Estado português, a despesa com medicamentos é também, em grande parte, suportada pelo mesmo (Barros, 2021).

De acordo com o INFARMED, os encargos com medicamentos nos hospitais públicos portugueses aumentaram 74% desde 2011 até dezembro de 2022, correspondendo a um aumento de 750 milhões de euros (INFARMED, 2023a). Como se pode observar na Figura 1, segundo os dados da qualidade e eficiência do SNS, ocorreu uma desaceleração entre 2012 e 2014 (Portal da Transparência, 2023). Esta tendência decrescente pode ser atribuída ao estabelecimento do Memorando de Entendimento, associado ao apoio financeiro internacional a Portugal, em 2011, que trouxe compromissos de redução da despesa pública com medicamentos para os anos seguintes (Barros, 2021).

Apesar da desaceleração anterior, ocorreu um aumento gradual e constante dos encargos, desde 2014 até 2022, correspondendo neste caso a um aumento de 84% da despesa anual, passando de 959 para 1 762 milhões de euros, respetivamente (INFARMED, 2023a).

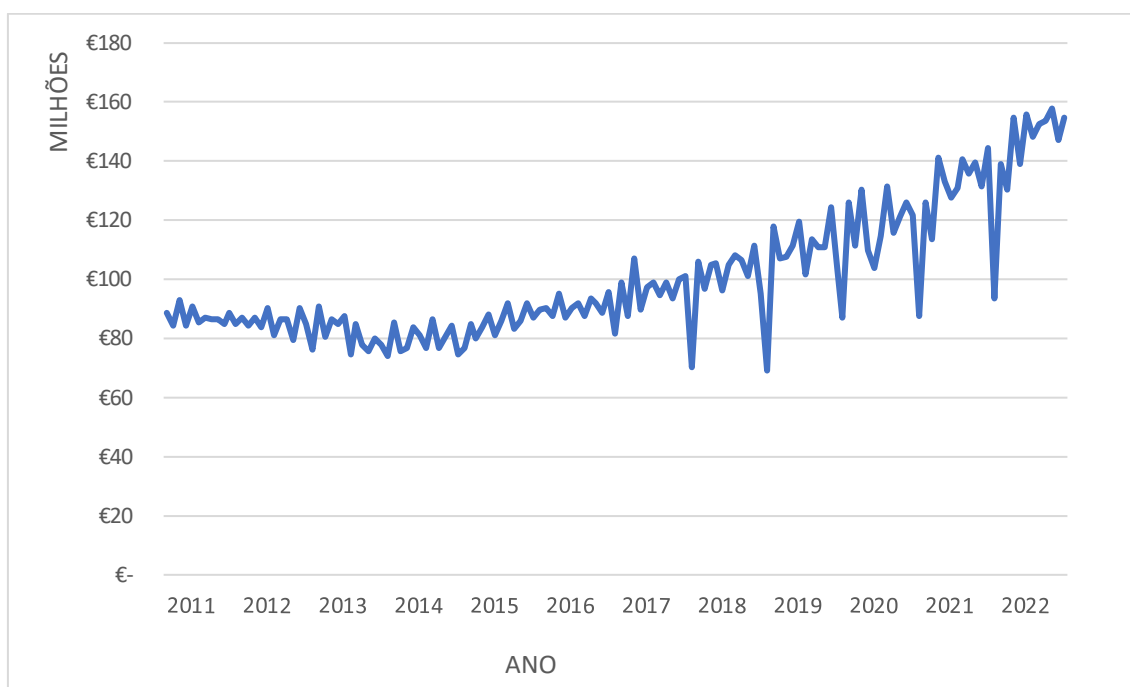


Figura 1 Evolução dos encargos com medicamentos nos hospitais do SNS

Nota. O valor corresponde à soma mensal dos encargos para um período de 12 meses relativo a cada ano

Fonte: Elaboração própria, adaptado de Despesa com Medicamentos nos Hospitais do SNS, Portal da Transparência – SNS, 2023, <https://transparencia.sns.gov.pt>

Assim, dado o crescente aumento da despesa com medicamentos em Portugal nos últimos anos, foram introduzidos mecanismos económicos de forma a mitigar os custos e promover a eficiência dos recursos disponíveis. Deste modo, estes passaram pela avaliação económica, pela criação de centrais de compras de medicamentos comuns a vários hospitais e pela intervenção governamental. Estes mecanismos limitam o crescimento da despesa com medicamentos inovadores a um valor máximo ou à não aprovação de utilização de medicamentos inovadores (Barros, 2021).

2.2. Despesa por grupo farmacoterapêutico

De acordo com os dados do INFARMED, os imunomoduladores, nos quais estão incluídos os mAbs, foram em 2022 a classe terapêutica com maiores encargos para o SNS (quota em valor de 31,4%) e a terceira classe terapêutica com maior utilização (7,7% de peso no mercado). Ao longo dos últimos anos, este grupo de fármacos manteve-se sempre no topo das classes terapêuticas que albergam maiores encargos. Através da Figura 2 pode-se

observar a evolução da despesa nos hospitais do SNS, podendo desde logo apurar que o valor anual da despesa duplicou de 2011 a 2022, passando de 243 para 553 milhões de euros, respetivamente (INFARMED, 2023a).

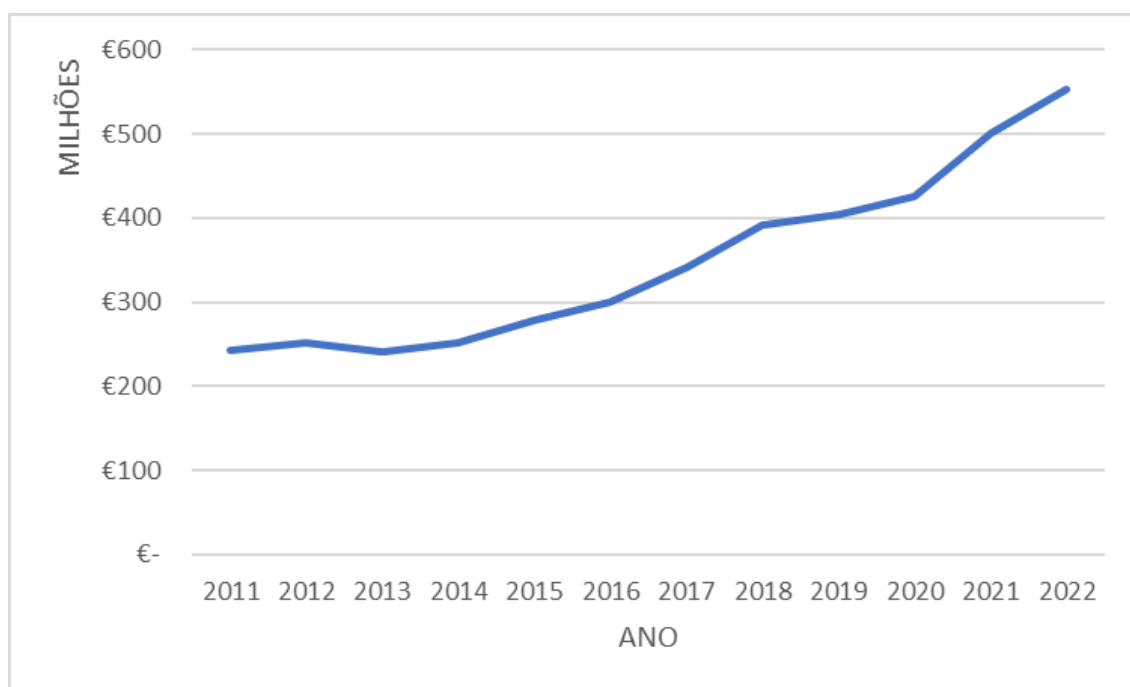


Figura 2 Despesa com imunomoduladores nos hospitais do SNS

Nota. O valor corresponde à soma anual dos encargos com imunomoduladores

Fonte: Elaboração própria, adaptado de Análise de consumo de medicamentos em meio hospitalar, INFARMED, 2023, <https://www.infarmed.pt/web/infarmed>

Para além disso, os medicamentos direcionados para o tratamento do cancro representaram, em 2022, 31,2% (550 milhões de euros) da despesa total com medicamentos nos hospitais do SNS (1 762 milhões de euros). Sendo a oncologia a área terapêutica com maior aumento da despesa em 2022 (10% face ao período homólogo). Nesta área, os imunomoduladores assumem a maior componente da despesa, seguindo-se as substâncias citotóxicas (INFARMED, 2023a).

3. Mercado dos medicamentos bioequivalentes de anticorpos monoclonais

De acordo com o referido anteriormente, os SBMs oferecem uma estratégia altamente atraente para reduzir os encargos com medicamentos e aumentar o acesso a terapêuticas biológicas.

No entanto, ao contrário do que acontece com medicamentos genéricos derivados de pequenas moléculas com baixo peso molecular, sintetizadas por processos químicos, os medicamentos biológicos constituem moléculas de grande dimensão e complexas,

produzidas através de organismos vivos. Estas diferenças na complexidade e no método de produção ditam considerações importantes no que respeita ao processo de autorização e regulamentação (Cheng & Morrow, 2017).

A EMA foi pioneira no estabelecimento de diretrizes de autorização de comercialização na UE (EMA, 2022a). A autorização de introdução no mercado (AIM) de um SBM carece de rigorosos estudos de comparabilidade, no sentido de demonstrar a sua similaridade com o biológico de referência correspondente. No processo, podem existir pequenas alterações (micro-heterogeneidades) que são avaliadas no que concerne à segurança, qualidade e eficácia clínica comparando com o seu medicamento biológico de referência (EMA & Comissão Europeia, 2019). Os estudos de comparabilidade com o medicamento biológico de referência, apresentam as seguintes etapas:

1. Comparabilidade da qualidade (físico-química e biológica);
2. Comparabilidade não-clínica (estudos não-clínicos comparativos);
3. Comparabilidade clínica (estudos clínicos comparativos) (Comissão Europeia, 2013).

Os mAbs constituem uma importante classe de biológicos, são estruturalmente complexos e de grandes dimensões, podem ainda ter vários domínios funcionais dentro de uma única molécula (Cheng & Morrow, 2017). Este facto pode incitar a noção de que as diferenças face ao medicamento biológico de referência correspondente são maiores. Contudo, para ir de encontro à complexidade destes medicamentos, a EMA definiu em 2012 uma diretriz com todos os passos necessários para avaliar a similaridade do SBM de mAbs com o biológico de referência (EMA, 2012).

O primeiro SBM de mAbs aprovado na Europa foi o *infliximab*, em 2013, direccionado para o tratamento de DII, psoríase e doenças reumáticas. Em 2017, foi introduzido no mercado europeu o primeiro SBM de mAbs indicado, entre outras patologias, para o tratamento de doentes oncológicos: o *rituximab*. No final desse mesmo ano, surgiu no mercado o SBM de *trastuzumab* e, em 2018, foi aprovado o SBM de *bevacizumab* (EMA, 2023). Através da Tabela 1 é possível observar o ano de AIM no mercado europeu e as indicações terapêuticas de cada SBM em estudo.

Tabela 1 Indicações terapêuticas e ano de AIM dos biossimilares utilizados em oncologia

Biossimilar	Ano de AIM na Europa	Indicações terapêuticas	Referência
<i>Rituximab</i>	2017	Linfoma não- <i>Hodgkin</i> , leucemia linfocítica crónica e doenças reumáticas	(INFOMED, 2023)
<i>Trastuzumab</i>	2017	Cancro da mama e gástrico	
<i>Bevacizumab</i>	2018	Cancro do cólon ou reto, mama, pulmão, ovário, colo do útero e de células renais	

Legenda: AIM=Autorização de introdução no mercado

Fonte: Elaboração própria, adaptado de Base de dados de medicamentos de uso humano, INFOMED, 2023, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>

Apesar desta classe de medicamentos biológicos ser recente, espera-se que os mAbs dominem o mercado dos SBMs (Cheng & Morrow, 2017).

Assim, seguidamente irá ser abordado o mercado europeu e português dos SBMs, com especial enfoque nos mAbs com indicação no tratamento oncológico.

3.1. Medicamentos biossimilares na Europa

O mercado dos SBMs teve início na Europa em 2006 e, neste momento, o continente europeu conta com uma vasta experiência no desenvolvimento e produção, priorizando altos padrões de qualidade, segurança e eficácia. Estes medicamentos estão sujeitos aos mesmos critérios rigorosos de farmacovigilância de todos os biológicos aprovados na EU (Medicines for Europe, 2023).

A vasta experiência no tratamento de milhões de doentes europeus com terapêuticas inovadoras permite responder a um dos principais desafios de saúde da Europa: o acesso equitativo. Possibilitando assim que um número maior de utentes possa beneficiar de tratamentos com medicamentos biológicos (Medicines for Europe, 2023). Em 2023, encontravam-se no mercado SBMs correspondentes a 19 moléculas diferentes, número que tem aumentado nos últimos 5 anos (EMA, 2023). Assim, cada molécula apresentou em média 3,8 concorrentes SBMs autorizados na Europa. Através da Figura 3 pode-se observar a evolução cronológica com referência à data de lançamento dos SBMs desde 2006 a 2022 (IQVIA, 2022).

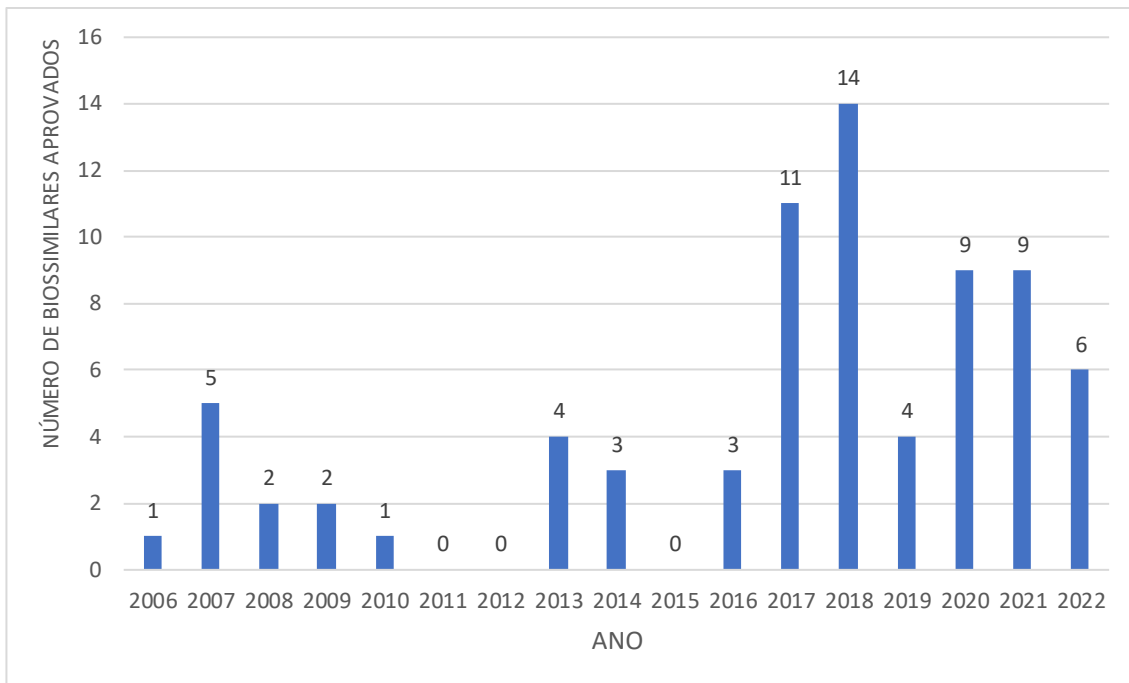


Figura 3 Competição biossimilar na Europa

Nota. O número de novos medicamentos biossimilares aprovados anualmente corresponde a várias moléculas
 Fonte: Elaboração própria, adaptado de *The Impact of biosimilar competition in Europe*, IQVIA, 2022, <https://www.iqvia.com>

De notar que, nos últimos anos houve um aumento no que diz respeito à aprovação de novos SBMs, aumentando assim a competição no mercado.

Em 2023, o número de SBMs comercializados na Europa para as moléculas de *rituximab*, *trastuzumab* e *bevacizumab* foram 5, 6 e 8, respetivamente (EMA, 2023).

Assim, a taxa média de utilização dos SBMs um ano após a sua introdução no mercado aumentou de 40% (6 meses após entrada no mercado) para 75% (12 meses após entrada no mercado), de acordo com a experiência do SBM de *bevacizumab* como se pode observar na Figura 4.

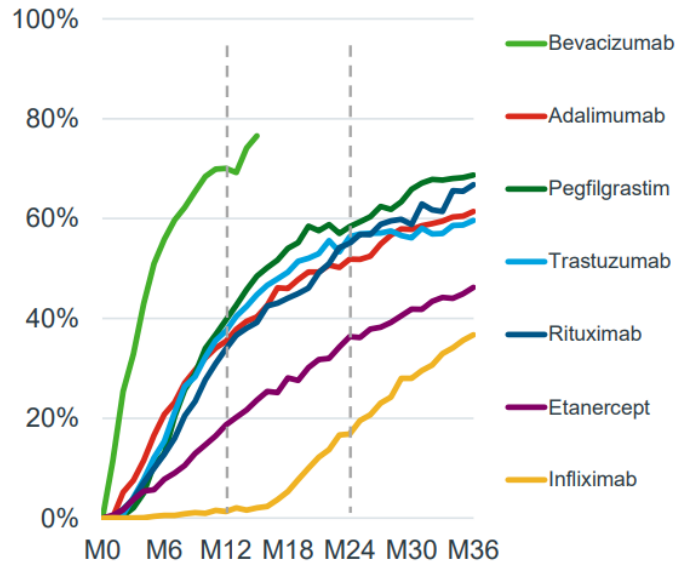


Figura 4 Taxa de utilização de medicamentos biossimilares na Europa

Nota. Taxa de utilização de medicamentos biossimilares na Europa nos meses após a introdução no mercado (onde M0 corresponde à data de introdução no mercado e M36 a 36 meses após a introdução no mercado)

Fonte: Extraído de *The Global Use of Medicines 2022*, IQVIA, 2022, <https://www.iqvia.com>

Relativamente aos SBMs de mAbs utilizados em oncologia, a quota de mercado, em volume, apresentou-se heterogénea entre os vários países da Europa. Sendo esta baixa em países como a Bélgica e a Bulgária, 18% e 21% respetivamente. Por sua vez na Dinamarca, Noruega e Países Baixos, os valores corresponderam a 83%, 79% e 76%, respetivamente, em relação ao mercado total. Portugal apresentou uma quota de mercado abaixo da maior parte dos países da Europa, encontrando-se esse valor nos 45% (IQVIA, 2022).

Relativamente ao *rituximab*, através da Figura 5 pode-se observar que antes de surgir no mercado o primeiro SBM, foi lançada a versão de administração subcutânea (SC) que pode tornar a administração mais cómoda para o doente (relativamente à administração intravenosa (IV)). Este facto pode ser uma estratégia adotada pelo laboratório farmacêutico detentor da AIM de medicamentos biológicos de referência, visando manter a sua participação no mercado imediatamente antes da aprovação dos SBMs. Esta pode constituir uma das razões pelas quais algumas instituições demoram a adotar SBMs (IQVIA, 2022).

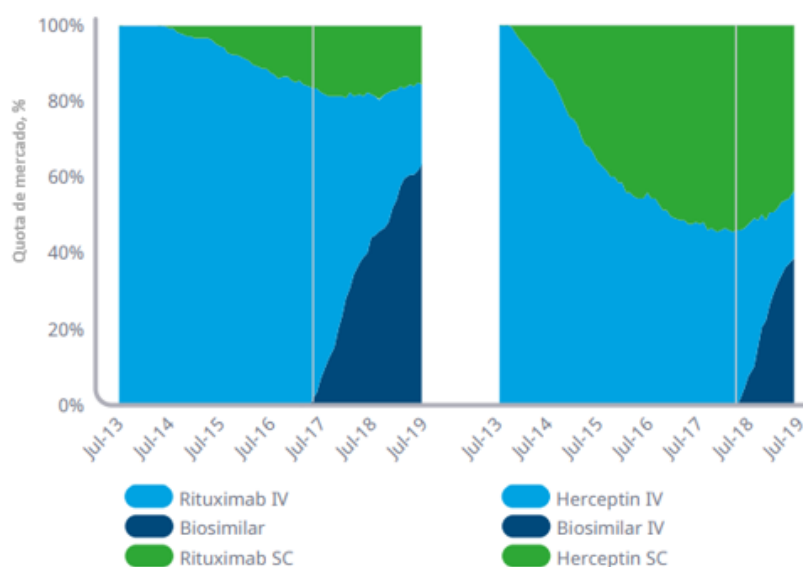


Figura 5 Quota de mercado de rituximab e trastuzumab na Europa

Nota. Quota de mercado de rituximab e trastuzumab na Europa entre 2013 e 2019

Fonte: Extraído de *The Impact of biosimilar competition in Europe*, IQVIA, 2019, <https://www.iqvia.com>

Apesar do aumento da quota por parte da apresentação SC, após a entrada do SBM, em 2017, houve um rápido crescimento da quota de mercado deste nos primeiros 2 anos.

O mesmo aconteceu com a molécula de *trastuzumab*, antes do lançamento do SBM, no final de 2017, surgiu no mercado a versão SC conforme se pode observar na Figura 5. Neste caso, houve um crescimento da quota do SBM menos acentuado, em virtude do maior aumento da quota da versão SC (IQVIA, 2019).

Ainda relativamente aos SBM de *trastuzumab* pode-se observar na Figura 6 a evolução da quota de mercado, 24 meses após a sua entrada em 18 países da Europa (IQVIA, 2020).

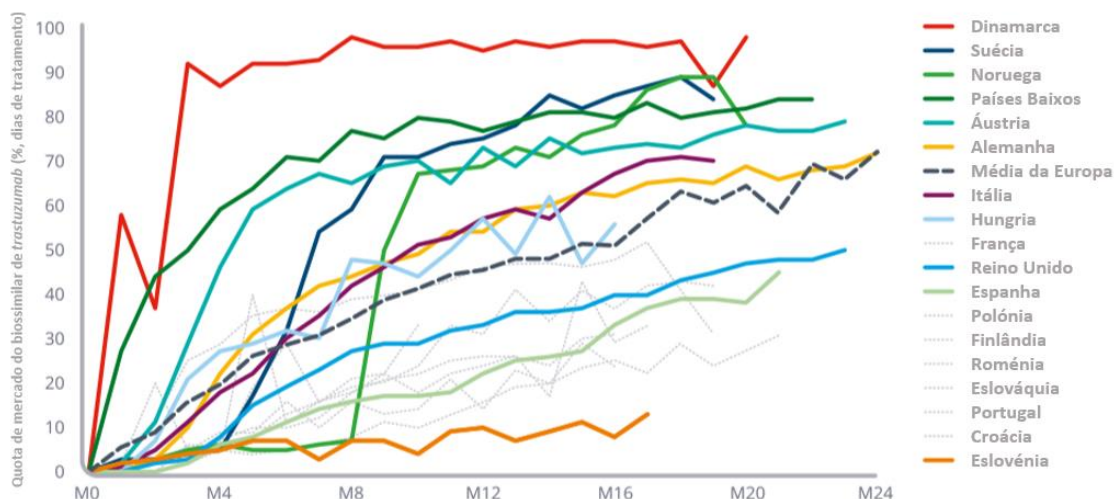


Figura 6 Quota de mercado do biossimilar de trastuzumab em países da Europa

Nota. Quota de mercado do biossimilar de trastuzumab em 18 países da Europa, 24 meses após a sua entrada no mercado (onde M0 corresponde à data de introdução no mercado e M24 aos 24 meses após a introdução no mercado)
 Fonte: Extraído de *The Impact of biosimilar competition in Europe*, IQVIA, 2020, <https://www.iqvia.com>

De acordo com a Figura 6 pode-se observar um aumento acentuado da quota do SBM na Dinamarca, nos Países Baixos e na Áustria, logo nos primeiros meses após o surgimento no mercado. A quota de mercado nestes países é particularmente elevada em comparação com a média da Europa. No entanto, a maior parte dos 18 países em estudo apresentou uma quota de mercado abaixo da média europeia nos 2 anos após a entrada no mercado (IQVIA, 2020).

3.2. Medicamentos biossimilares em Portugal

A utilização de SBMs constitui uma questão importante no mercado português. Desde a chegada do primeiro SBM em 2008, o número de SBMs aprovados e disponíveis para os utentes tem crescido. Em 2023 encontravam-se 20 aprovados e 15 comercializados, abrangendo várias áreas terapêuticas (INFOMED, 2023).

Para estimular a utilização de SBMs, houve esforços para dinamizar o mercado em Portugal. O INFARMED é a principal entidade regulatória responsável por autorizar a distribuição e comercialização de medicamentos de uso humano. A CNFT, enquanto órgão consultivo do INFARMED, tem o papel de aprovar critérios de utilização de medicamentos e promover a partilha de informação entre as diferentes entidades no país. Além disso, a CNFT emite orientações sobre a utilização de medicamentos no SNS, incluindo SBMs:

- Em abril de 2016, emitiu orientações que recomendaram a seleção de alternativas terapêuticas que contenham SBMs. Indicando para quando um doente inicia o

tratamento com um medicamento biológico, deve ser disponibilizado o mais acessível. Relativamente ao *switch*, deve respeitar um período mínimo que assegure a correta identificação da molécula responsável por uma eventual reação adversa, não devendo ser inferior a 6 meses;

- Em fevereiro de 2018, pronunciou-se relativamente à mudança do medicamento biológico de referência para o SBM de *infliximab*, *etanercept* e *rituximab*, uma vez que considera não envolver perda de eficácia ou aumento de reações adversas. Relatou que o processo em causa devia ser implementado sob supervisão dos serviços clínicos responsáveis. A mudança deveria ocorrer em períodos de tratamento superiores ou iguais a 6 meses, pelas questões de farmacovigilância anteriormente abordadas;
- Em maio de 2018, a orientação foi dada no sentido de esclarecer possíveis dúvidas relativas à orientação anterior. Portanto, a CNFT frisou que a decisão de tratar o doente com o biológico de referência ou o SBM é da competência do médico prescritor, em decisão conjunta com o doente. Neste caso, não existe obrigatoriedade de trocar para a alternativa terapêutica mais custo-efetiva, salvaguardando por fim que a substituição ao nível da farmácia, não é permitida;
- Em abril de 2021, emitiu orientações acerca da estratégia de mudança (*switch*) entre marcas de *infliximab*, *etanercept*, *adalimumab* e *rituximab* (excluindo na terapêutica do cancro). Referiu que existe evidência suficiente para aceitar o *switch* entre o medicamento biológico de referência e o SBM (ou vice-versa) sem que se verifique perda de eficácia. Os hospitais deviam, portanto, optar pelo início do tratamento com a marca de menos custo para a instituição. Este processo de mudança foi comunicado pelo médico ao doente, devendo envolver todos os doentes clinicamente estáveis e em tratamento com uma determinada marca há pelo menos 6 meses (INFARMED, 2023c).

Outro aspeto relevante foi o facto de em Portugal, ser efetuada uma Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) para medicamentos desde 1999, no que respeita aos processos de participação. Sendo que, desde 2007, constituiu um instrumento utilizado antes dos processos de financiamento. Deste modo, os processos de financiamento público, em Portugal, requerem uma rigorosa avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica por forma a garantir a sustentabilidade e a utilização eficiente dos

recursos públicos em saúde. Neste contexto, em 2015 foi criado o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), através do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Neste mesmo Decreto-Lei estão mencionados os “medicamentos biológicos similares” através do artigo 21.º que estabeleceu o regime especial de participação destes medicamentos, devendo estes possuir um preço mais baixo, pelo menos 20% relativamente ao biológico de referência, o que desde logo oferece uma vantagem económica (INFARMED, 2023b).

Por sua vez, de forma a aumentar o potencial da poupança para os hospitais do SNS, em 2017 o financiamento associado ao contrato-programa dos mesmos, incluiu uma quota mínima de SBMs de 20%. Também estes medicamentos foram incluídos nos indicadores de desempenho dos hospitais do SNS, através do *benchmarking* do medicamento hospitalar o qual se encontrou publicado e atualizado mensalmente por hospital (INFARMED & ACSS, 2016).

De acordo com os dados da direção de informação e planeamento estratégico, a evolução da utilização e despesa com os SBMs de mAbs, *rituximab*, na última década pode ser observada na Figura 7.

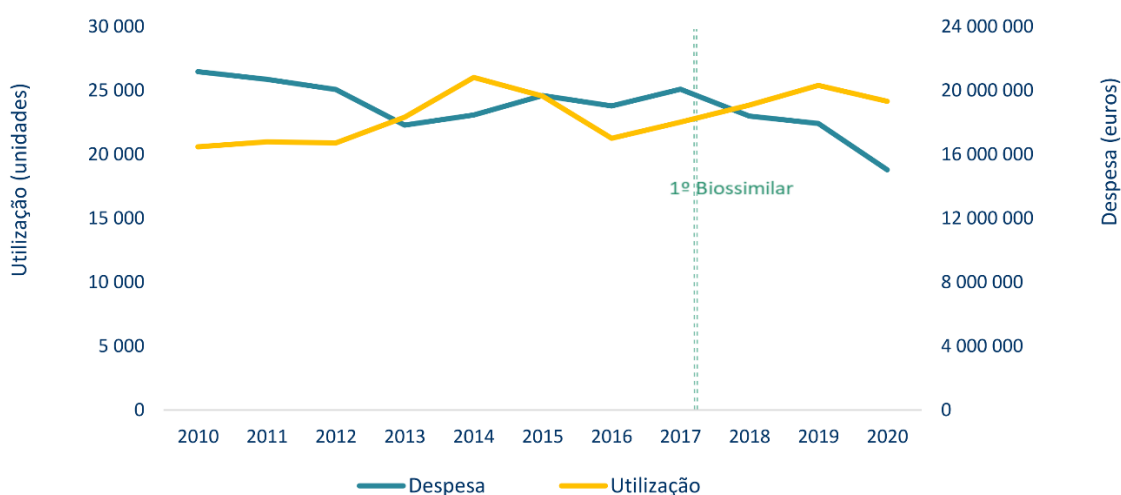


Figura 7 Despesa e utilização do rituximab em Portugal

Fonte: Extraído de *Medicamentos biossimilares: Caracterização do mercado 2010 a 2020*, INFARMED, 2021, <https://www.infarmed.pt>

Através da análise pode-se constatar que a evolução da despesa e utilização desta molécula foi instável ao longo dos anos. No entanto, após o surgimento da opção SBM em 2017, verificou-se um aumento da utilização e consequente diminuição da despesa associada. A evolução da quota de mercado de SBMs passou de 4,6% em 2017, ano em que

foi introduzido, para 74,9% em 2020 (INFARMED, 2021). Em 2022, a quota situou-se nos 79,4%, mantendo a tendência crescente dos últimos anos (INFARMED, 2023a).

No que refere à molécula de *trastuzumab* pode-se observar na Figura 8 a sua evolução quanto à utilização e despesa ao longo da última década.

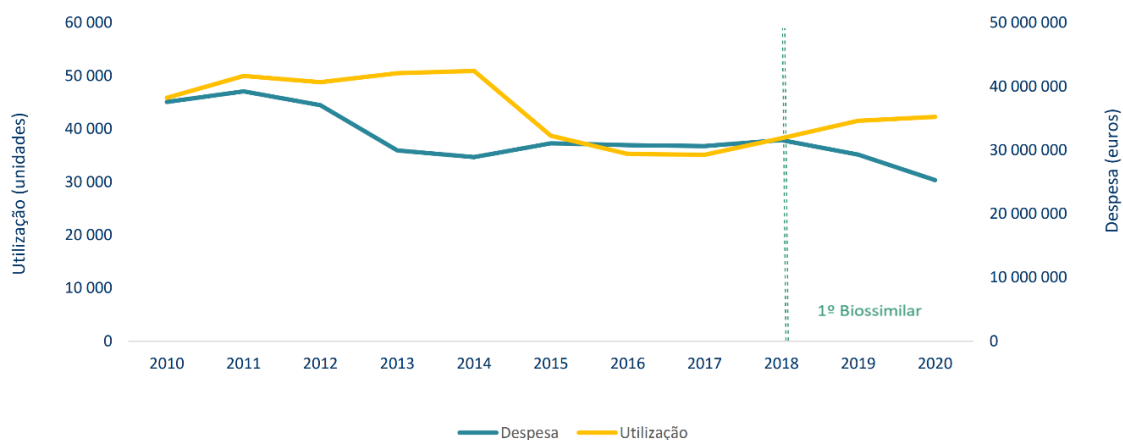


Figura 8 Despesa e utilização do trastuzumab em Portugal

Fonte: Extraído de *Medicamentos biossimilares: Caracterização do mercado 2010 a 2020*, INFARMED, 2021, <https://www.infarmed.pt>

Pela análise da Figura 8, pode-se observar que a despesa diminuiu ao longo dos anos. Contudo, a partir de 2018, com a introdução do SBM verificou-se um aumento da utilização desta molécula e, conseqüentemente, uma ligeira diminuição da despesa com a mesma. No que concerne à quota deste SBM, em 2018, ano da introdução no mercado português a quota, em volume, situava-se nos 6,5% passando a 42,9% em 2020 (INFARMED, 2021). Durante o ano de 2022, a quota aumentou para os 56,2%, tendo à semelhança do *rituximab*, sofrido um aumento ao longo dos últimos anos (INFARMED, 2023a).

Relativamente ao mais recente SBM de mAbs no mercado português utilizado no tratamento do cancro, o *bevacizumab*, através da análise da Figura 9 pode-se observar a sua evolução relativa à despesa e utilização na última década.

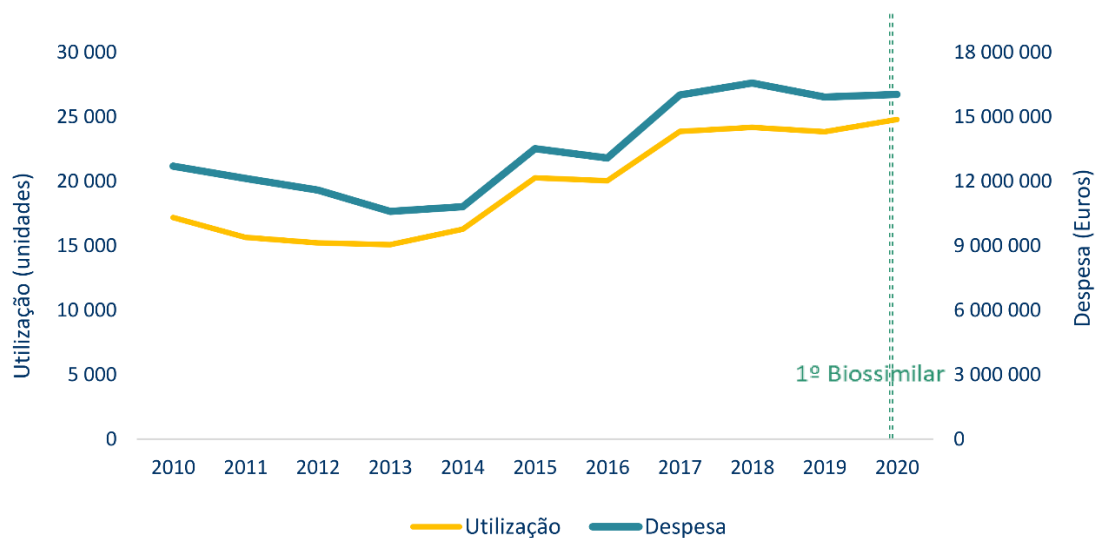


Figura 9 Despesa e utilização do bevacizumab em Portugal

Fonte: Extraído de *Medicamentos biossimilares: Caracterização do mercado 2010 a 2020*, INFARMED, 2021, <https://www.infarmed.pt>

Relativamente à quota de mercado no ano em que foi introduzido, em 2020, situava-se nos 4,7%, um ano mais tarde sofreu um aumento considerável, passando a 49,9% e, em 2022 passou a 81,0% (INFARMED, 2023a). Um dos motivos para o rápido aumento pode estar relacionado com as medidas conduzidas no sentido de aumentar a quota de SBMs no mercado português por parte das entidades competentes.

O próximo capítulo corresponde à primeira parte deste trabalho, apresenta a revisão sistemática das medidas políticas e instrumentos utilizados em países da Europa para o aumento da quota de SBMs.

Capítulo 3 – Revisão sistemática das medidas políticas e instrumentos utilizados em países da Europa para aumento da quota de biossimilares

1. Introdução

Os medicamentos biológicos constituem uma relevante componente dos gastos com medicamentos na Europa, representando 35% da despesa com fármacos e tendo sofrido um crescimento anual acima da média dos restantes grupos de medicamentos. Além disso, a sua utilização no tratamento oncológico destaca a importância destes produtos para as sociedades atuais, pela melhoria dos resultados dos doentes. Apresentando um crescimento de mercado cada vez mais acelerado na última década (IQVIA, 2022).

O desenvolvimento de medicamentos biológicos requer avultados investimentos por parte da indústria farmacêutica, encontrando-se por isso protegidos pelos direitos de exclusividade. Os SBMs são produzidos após a queda da patente dos medicamentos biológicos de referência e são autorizados no mercado europeu através de um procedimento centralizado, conduzido pela EMA, no qual a Comissão Europeia concede a decisão formal de comercialização (European Commission, 2013).

A Europa foi pioneira na adoção de SBMs, com um mercado bem estabelecido e uma forte regulamentação. O mercado dos SBMs teve início em 2006 e, desde então, o continente europeu tem mais de 15 anos de experiência no desenvolvimento e produção de SBMs de alta qualidade, segurança e eficácia. Essa experiência positiva no tratamento agudo e crônico de milhões de doentes europeus permite responder a um dos principais desafios de saúde da Europa, que é garantir o acesso equitativo (Medicines for Europe, 2023).

Atualmente, foram aprovados 76 SBMs relativos a 19 moléculas (EMA, 2023). Prevê-se que, nos próximos 5 anos, um número ainda maior de medicamentos biológicos perderá os seus direitos de exclusividade, com cerca de 14 moléculas biológicas com um concorrente em desenvolvimento, um número superior ao dos últimos 5 anos (IQVIA, 2022).

Os SBMs contribuem para a sustentabilidade dos sistemas de saúde, oferecendo uma atrativa estratégia na redução dos custos e aumento da acessibilidade por parte dos utentes, podendo melhorar os resultados em saúde. Além disso, a introdução de SBMs no mercado aumenta a concorrência e incentiva a inovação (Barbier et al., 2020; IQVIA, 2022). No entanto, é importante implementar medidas para melhorar a compreensão e aumentar a utilização de SBMs pelos sistemas de saúde, assim como foi feito com os genéricos (Barbier et al., 2020; Gomes & Ramos, 2013).

Atualmente, há variações nas taxas de utilização de SBMs entre países da Europa, que podem ser influenciadas por diferentes políticas, perspectivas médicas, competição entre fornecedores e preços (Azuz et al., 2021; IQVIA, 2022; Moorkens et al., 2021; Pires & Gonçalves, 2016).

A EMA ainda não regulamenta questões como interpermutabilidade, *switching* e substituição automática, tendo recentemente apoiado a interpermutabilidade (EMA, 2022b; European Commission, 2013). Desta forma, cada país europeu implementa as suas próprias medidas e políticas, que são avaliadas quanto à sua capacidade de controlar os custos e garantir o acesso a medicamentos (Vogler et al., 2017).

As medidas políticas e instrumentos tanto do lado da oferta como lado da procura, têm impacte na quota de mercado de SBMs (Blankart & Arndt, 2020; OECD, 2018; Vogler, 2022). Medidas políticas relativas a preços e participações, incentivos de partes interessadas para uso de SBMs, bem como o nível de educação, conduzem a variações na utilização destes medicamentos (OECD, 2018). Por isso é importante a sistematização de informação relativa a este tópico, para garantir a eficiência e o futuro dos sistemas de saúde.

O principal objetivo da revisão sistemática foi identificar e sistematizar quais as medidas adotadas em países da Europa relativas ao aumento da quota de SBMs e quais os instrumentos utilizados nesse processo.

Na declaração emitida pela EMA sobre interpermutabilidade, os especialistas da EU consideram que não é necessário realizar estudos sistemáticos de *switch* para apoiar a interpermutabilidade a nível do prescriptor (EMA, 2022b). Não obstante, cada estado-membro tem a liberdade de permitir ou não a substituição a nível da farmácia/serviços farmacêuticos. Portanto, torna-se crucial definir estas práticas de maneira clara, devido à sua influência na utilização destes medicamentos. Seguidamente irão ser apresentados os conceitos essenciais, juntamente com uma explicação das medidas políticas e instrumentos tanto do lado da oferta como da procura.

1.1. Conceitos essenciais

- Interpermutabilidade – possibilidade de trocar um medicamento por outro, esperando alcançar o mesmo efeito clínico. Isto pode significar substituir um produto de referência por um SBM (ou vice-versa) ou substituir um SBM por outro. A substituição pode efetuada através da substituição automática ou *switching*;

- Substituição automática – prática de dispensar um medicamento em vez de outro medicamento equivalente e interpermutável, a nível da farmácia, sem consulta do médico prescritor;
- *Switching* – ocorre quando o prescritor decide trocar um medicamento por outro com a mesma finalidade terapêutica em doentes submetidos ao mesmo tratamento (EMA & Comissão Europeia, 2019).

1.2. Medidas políticas e instrumentos utilizados para aumentar a quota de medicamentos biossimilares

Medidas políticas e instrumentos do lado da oferta

- Preço de referência interno – consiste em comparar o preço do medicamento com o mesmo princípio ativo ou com um medicamento terapêuticamente semelhante no mesmo país;
- Preço de referência externo – define os preços através de uma referência de preços para o mesmo medicamento num ou em vários países;
- *Price-linkage* – estabelece o preço em relação ao preço do medicamento de referência;
- Preço baseado em valor – define os preços com base no valor do medicamento comparado com as terapêuticas existentes para a mesma indicação clínica. Este pode ser realizado através de Avaliação de tecnologias de saúde (ATS);
- Concursos (*tendering*) e negociação – definem os preços através de uma competição entre fornecedores;
- Estruturas de comparticipação – podem afetar o preço do medicamento ao estabelecer o montante que será comparticipado pelo sistema de saúde (Consilium, 2019; WHO, 2023).

Medidas políticas e instrumentos do lado da procura

- Incentivos direcionados aos prescritores – podem ser alcançados através de quotas de prescrição, que estabelecem um nível a ser cumprido em relação à quantidade de prescrições. Essas quotas geralmente são acompanhadas de recompensas financeiras ou penalidades, caso não sejam atingidas;

- Prescrição através da Denominação Comum Internacional (DCI) – constitui um requisito para os médicos prescreverem os fármacos por denominação comum internacional, ou seja, substância ativa em vez de nome comercial;
- Diretrizes de prescrição e recomendações – existência de diretrizes que os prescritores são obrigados a seguir, que podem ser recomendações das autoridades nacionais;
- Acordos de partilha de ganhos – constituem modelos em que o aumento do uso de SBMs resulta em ganhos que são reinvestidos em cuidados de saúde para o benefício de todas as partes envolvidas;
- Programas educacionais – programas informativos destinados aos utentes ou profissionais de saúde (Consilium, 2019; Medicines for Europe & KPMG Advisory N.V., 2019).

2. Metodologia

A presente revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA)*. Esta metodologia é constituída por um conjunto de diretrizes, com base na evidência, para relatar estudos em revisões sistemáticas e meta-análises, compreendendo 27 itens de uma *checklist* que devem ser incluídos no relato de uma revisão sistemática ou meta-análise (Page et al., 2021). Deste modo, a questão de investigação foi definida através da estratégia PICO (*Patients-P, Intervention-I, Comparison-C, Outcomes-O*). A população investigada foi a europeia que realiza tratamento com SBMs (P), e a intervenção foi a adoção de SBMs (I). A comparação foi efetuada através das medidas políticas e instrumentos utilizados em diferentes países da Europa (C), com o objetivo de aumentar a quota de SBMs (O). Formulando-se a questão de investigação: “Que medidas políticas e instrumentos são utilizados em países da Europa para aumentar a quota de SBMs?”.

Para realização da revisão, a pesquisa foi efetuada na *PubMed, Web of Science (all databases and all collections)* e bases de dados da B-on. Neste sentido foram considerados os seguintes termos *Medical Subject Headings (MeSH)*: “*biosimilar pharmaceuticals*” e “*drug substitution*” combinados com o operador booleano “AND”.

Para proceder à seleção dos estudos, foram definidos critérios de inclusão e exclusão. Assim, como critérios de inclusão definiram-se os artigos completos, em língua inglesa,

datados entre 2006 e 2022, com referência a pelo menos um país da Europa. Consideraram-se apenas estudos em que fossem descritas medidas e/ou instrumentos que visam o aumento da quota de SBMs e que fossem utilizados no país. Os critérios de exclusão foram *reports*, cartas de investigação, artigos de opinião ou comentários, editoriais, revisões, artigos incompletos, assim como estudos referentes a países que não pertençam à Europa.

Este estudo foi conduzido nas bases de dados previamente definidas, sendo a pesquisa efetuada em fevereiro de 2023. Dois investigadores analisaram os artigos e não foram encontradas discrepâncias significativas que exigissem a arbitragem de um terceiro investigador.

3. Resultados

No total foram encontrados 696 artigos, que foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Após remover os duplicados, 432 artigos foram analisados pela sua relevância baseada nos títulos e resumos, resultando na exclusão de 286 artigos por razões relacionadas com os títulos e 99 por razões relativas aos resumos. Dos restantes 47 artigos completos analisados, 34 foram excluídos devido a não apresentarem medidas ou instrumentos utilizados no país, pelo facto do artigo estar incompleto, ser um *report* ou uma opinião de especialista. Por último, 13 estudos foram incluídos na análise final. Todo o processo encontra-se ilustrado na Figura 10.

Através dos artigos incluídos, foi elaborada uma tabela contendo as principais características, medidas políticas e instrumentos encontrados, conforme apresentado no Anexo 1. O resumo dos resultados encontra-se na Tabela 2, na qual são apresentadas as medidas políticas e instrumentos identificados nos países europeus, assim como os países nos quais foram aplicadas.

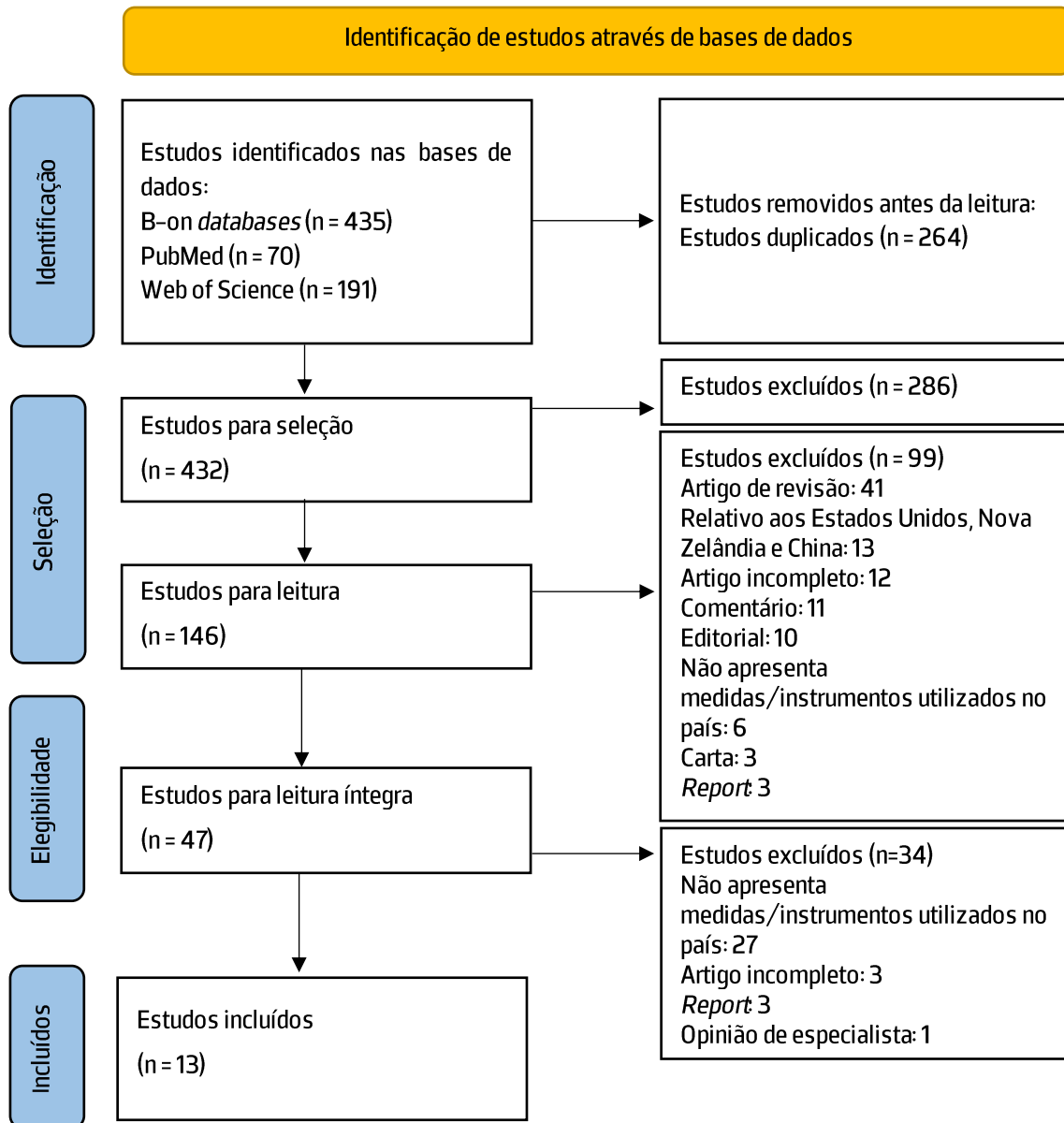


Figura 10 Fluxograma PRISMA

Fonte: Elaboração própria

Tabela 2 Medidas políticas e instrumentos identificados nos países da Europa

Medidas políticas e instrumentos	Referências	Número de países/ Países
Políticas de regulação de preços	(Kawalec et al., 2017; Moorkens et al., 2017)	27 AT, BE, BG, CZ, DE, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LAT, LT, MLT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, UK
Concurso no setor do internamento (<i>tendering</i>)	(Moorkens et al., 2017; Swartenbroekx et al., 2014; Vogler et al., 2021)	27 AT, BE, BG, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LAT, LT, MLT, NL, NO, PL, PT, RS, SE, SI, SK, UK
<i>Price-linkage</i>	(Kawalec et al., 2017; Vogler et al., 2021)	19 AT, BE, BG, CZ, EE, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IT, LAT, LT, NO, PL, PT, RO, SK
Incentivos para médicos	(Moorkens et al., 2017; Swartenbroekx et al., 2014; Vogler et al., 2021)	18 AT, BE, CZ, DE, EE, ES, FI, FR, IE, IS, IT, NL, NO, UK, PT, SE, SK, UK
Diretrizes de prescrição e recomendações	(Harsányi et al., 2020; Vogler et al., 2021)	17 AT, BE, CZ, DE, DK, ES, FI, FR, HU, IE, IT, NL, NO, PT, SE, SK, UK
Preço de referência interno	(Kawalec et al., 2017; Moorkens et al., 2017)	17 AT, BG, CZ, DE, EE, ES, FR, HR, HU, LAT, LT, NL, PL, RO, RS, SI, SK
Prescrição por DCI	(Swartenbroekx et al., 2014; Vogler et al., 2021)	13 BE, CZ, DE, ES, FI, FR, IE, IT, NL, NO, PT, SK, UK
Preço de referência externo	(Moorkens et al., 2017)	10 BG, CZ, IS, IT, HR, LAT, MLT, PT, RS, SI
Concurso no setor do ambulatório (<i>tendering</i>)	(Moorkens et al., 2017; Vogler et al., 2021)	10 BG, CZ, DE, DK, HU, MLT, NL, PL, RS, SK
Avaliação ATS	(Kawalec et al., 2017)	9 BG, CZ, EE, HR, HU, LAT, PL, RO, SK
Interpermutabilidade	(Kawalec et al., 2017)	9 BG, CZ, EE, HR, HU, LAT, PL, RO, SK
Sistema de preço referência	(Vogler et al., 2021)	7 CZ, DE, DK, ES, NL, NO, SK
Políticas de participação	(Barszczewska et al., 2020; Dylst et al., 2014; Swartenbroekx et al., 2014)	7 BE, DE, ES, FR, NL, PL, SE
Substituição terapêutica	(Kawalec et al., 2017)	7 BG, CZ, EE, HR, HU, RO, SK
Substituição automática	(Moorkens et al., 2017; Vogler et al., 2021)	5 CZ, EE, FR ^a , LAT, PL
Diretrizes e recomendações nacionais	(Glintborg, Ibsen, et al., 2019; Glintborg, Loft, et al., 2019; Jahnsen & Jørgensen, 2017; Melville et al., 2021)	3 DK, NO, UK
Quotas ou <i>target</i> de prescrição	(Dylst et al., 2014; Swartenbroekx et al., 2014)	3 BE, DE, SE
Incentivos ou penalidades financeiras	(Swartenbroekx et al., 2014)	3 BE, DE, SE
Programas educacionais	(Moorkens et al., 2017)	3 NL, NO, PT
Preço livre pela indústria farmacêutica	(Moorkens et al., 2017)	2 DE, UK

Tabela 2 Cont.

Medidas políticas e instrumentos	Referências	Número de países/ Países
Incentivos financeiros à dispensa	(Vogler et al., 2021)	1 FR
Preço livre sem exceder o preço do biológico de referência	(Moorkens et al., 2017)	1 NO
Acordos de partilha de ganhos	(Plevris et al., 2019; Razanskaite et al., 2017)	1 UK
Preço igual ao preço do biológico de referência	(Moorkens et al., 2017)	1 NL
Preço estabelecido por ATS	(Moorkens et al., 2017)	1 SE

Legenda: AT=Áustria; BE=Bélgica; BG=Bulgária; CZ=Chéquia; DE=Alemanha; DK=Dinamarca; EE=Estónia; ES=Espanha; FI=Finlândia; FR=França; HR=Croácia; HU=Hungria; IE=Irlanda; IS=Islândia; IT=Itália; LAT=Letónia; LT=Lituânia; MLT=Malta; NL=Países Baixos; NO=Noruega; PL=Polónia; PT=Portugal; RO=Roménia; RS=Servia; SE=Suécia; SI=Eslovénia; SK=Eslováquia; UK=Reino Unido. ATS=Avaliação de Tecnologias de Saúde; DCI=Denominação Comum Internacional;^a medida abolida em 2020.

Fonte: Elaboração própria

4. Discussão

Os estudos encontrados abrangeram 28 países europeus e centravam-se em medidas políticas do lado da oferta e do lado da procura. Quatro destes realizaram uma abordagem geral e contemplaram vários países da Europa, oferecendo uma visão global (Kawalec et al., 2017; Moorkens et al., 2017; Swartenbroekx et al., 2014; Vogler et al., 2021). Apenas um dos estudos abordou simultaneamente dois países, Barszczewska et al. (2020), enquanto os restantes oito estudos referiram-se a um país específico, apontando uma ou várias medidas políticas e instrumentos utilizados no país para aumentar a quota de SBMs (Dylst et al., 2014; Glintborg, Ibsen, et al., 2019; Glintborg, Loft, et al., 2019; Harsányi et al., 2020; Jahnsen & Jørgensen, 2017; Melville et al., 2021; Plevris et al., 2019; Razanskaite et al., 2017). Cinco dos oito estudos apresentaram uma medida ou instrumento específico utilizado em intervenções nos respetivos países (Dylst et al., 2014; Glintborg, Ibsen, et al., 2019; Glintborg, Loft, et al., 2019; Harsányi et al., 2020; Plevris et al., 2019).

Diversas medidas políticas do lado da oferta foram adotadas pelos países da Europa, e 27 países apresentaram políticas nacionais de regulação de preço para SBMs. Assim, a maioria dos países europeus regula os preços através de um conjunto de medidas políticas aplicadas a diferentes setores do mercado, como ao setor de ambulatório ou internamento. Estas medidas incluem concursos (*tendering*) para aquisição, em que os preços são definidos através da competição entre fornecedores. Para produtos médicos utilizados no setor do internamento (hospitais), o concurso ocorreu na maioria dos países, podendo ser realizado a nível nacional ou por hospital. Na Suécia o concurso apresentou-se ao nível dos

counties (regiões), e nos Países Baixos, a nível regional (Swartenbroekx et al., 2014). Na Noruega, desde 2007, foi estabelecido um sistema central anual de concursos para medicamentos biológicos, incluindo SBMs, e a companhia farmacêutica oferece o preço do produto por um período de 12 meses. Esta medida pode constituir um importante fator na aquisição a preços mais baixos. Este contexto adquire um interesse particular em conjunto com a obrigatoriedade, pelas autoridades norueguesas de saúde, de prescrever a opção SBM de *infliximab* para doentes no início de tratamento. Além disso, o governo norueguês destinou 20 milhões de NOK (coroa norueguesa, aproximadamente 2 milhões de euros) para estudar se o processo de *switch* entre o biológico de referência e o SBM de *infliximab* era seguro. Este estudo, denominado *NOR-SWITCH*, foi um ensaio clínico randomizado controlado (RCT) que demonstrou que o SBM de *infliximab* não é inferior ao biológico de referência no que respeita à eficácia, tolerabilidade, segurança e imunogenicidade em doentes estáveis há pelo menos 6 meses (Jahnsen & Jørgensen, 2017; Jørgensen et al., 2017). Este estudo, iniciado um ano após a aprovação do SBM pela Comissão Europeia, permitiu a nível nacional melhorar as opções de tratamento para doentes DII, aumentando o uso do SBMs. Além disso, foi um importante contributo a nível internacional para que outros países pudessem adotar o *switch*, aumentando a sua quota de SBMs.

Outra medida utilizada pelos países da Europa para regular os preços foi o preço de referência interno, esta foi apontada como medida utilizada pela maior parte dos países da Europa. Por sua vez, a medida *price-linkage*, que constitui a redução do preço do SBM em relação ao medicamento de referência, também foi amplamente adotada por muitos dos países para estabelecer o preço dos SBMs. Para além da regulação de preços, também se verificou a existência de políticas de comparticipação de SBMs nos países em estudo, muitas vezes acompanhadas por ATS.

No que concerne às medidas políticas e instrumentos do lado da procura, as diretrizes de prescrição e recomendações constituíram instrumentos importantes para o aumento da quota de SBMs. Estes foram utilizados pela maior parte dos países europeus em estudo. Na Hungria, as diretrizes de prescrição foram um instrumento apontado para o caso do SBM de *infliximab*, nomeadamente a recomendação do recurso ao SBM de preço mais baixo em doentes que iniciam o tratamento. No Reino Unido mais precisamente em Inglaterra, o *UK National Health Service* (NHS) e outros prestadores de cuidados de saúde recomendaram o *switch* não médico para o SBM de *rituximab* em doentes estabelecidos com o medicamento

biológico de referência. Na Noruega, as *Norwegian Health Authorities* recomendaram que todos os doentes com DII iniciassem o tratamento com o SBM de *infliximab* (Jahnsen & Jørgensen, 2017). Da mesma forma, na Dinamarca, o *Danish Health Council* recomendou a prescrição de SBMs para doentes que iniciam o tratamento e o *switch* para e entre SBMs. Uma diretriz nacional foi utilizada para se realizar o *switch* obrigatório em todos os doentes com DII para a opção SBM (Glintborg, Ibsen, et al., 2019; Glintborg, Loft, et al., 2019). Na Dinamarca, em abril de 2016 todos os doentes com artrite inflamatória tratados com o biológico de referência *etanercept* foram obrigatoriamente trocados para a opção SBM, por razões económicas. Os doentes elegíveis ao *switch*, possuíam os seus dados no registo nacional DANBIO. Esta base de dados nacional pode ser um instrumento útil para facilitar a implementação de programas de *switch* para SBMs. As medidas políticas encontradas estão de acordo com o estudo de Jensen et al. (2020), que propôs um modelo para a rápida implementação de dois SBMs na Dinamarca, tendo como principal medida o *switch* não-médico. No estudo de Azuz et al. (2021), foi feita uma comparação da quota de mercado do SBM de *trastuzumab* entre a Dinamarca e dezassete diferentes países da Europa. Três meses após a entrada no mercado, a quota aumentou para 90% na Dinamarca, enquanto os Países Baixos foram o segundo país a alcançar maior quota, com apenas 50%. Torna-se importante salientar que, assim como no estudo de Jensen et al. (2020), a preparação da implementação foi apontada como a principal medida, envolvendo todos os *stakeholder* e enfatizando a importância da comunicação entre todas as partes envolvidas no processo de *switch* (Azuz et al., 2021; Jensen et al., 2020).

As medidas políticas e instrumentos do lado da procura, incluíram, em grande parte, incentivos para que os médicos prescrevam SBMs. Na Bélgica, os médicos deveriam considerar a quota de prescrição dos “medicamentos de baixo custo”. Neste sentido, os prescritores foram incentivados a prescrever pelo menos 20% de SBMs em doentes que iniciam o tratamento. Na Alemanha, foram utilizadas quotas de prescrição e *target* de prescrição (orçamento farmacêutico máximo definido por período, região, especialidade ou médico) para incentivar a prescrição de SBM no setor do ambulatório, acompanhadas de penalidades financeiras. As quotas foram frequentemente usadas pelas associações médicas alemãs para controlar os custos e reduzir a incerteza nos prescritores regulares (Blankart & Arndt, 2020). Na Suécia foram adotados *targets* de prescrição acompanhados de incentivos no setor do ambulatório e internamento.

A medida prescrição através da DCI foi utilizada em vários países da Europa. É importante observar que, no estudo de 2014, esta medida não foi utilizada pela França, Alemanha, Países Baixos e Espanha. No entanto, o estudo de 2021 já a mencionou como uma medida adotada nestes países de acordo com, Swartenbroekx et al. (2014) e Vogler et al. (2021), o que pode indicar uma evolução constante das medidas políticas adotadas para aumentar a quota de SBMs.

Outra medida política do lado da procura foram os acordos de partilha de ganhos. No Reino Unido, mais precisamente em Inglaterra, foi adotada esta medida para financiar um programa de *switch*. O acordo foi efetuado entre as partes envolvidas, neste caso, o *University Hospital Southampton [UHS] NHS Foundation Trust* e os *Clinical Commissioning Groups locais (CCGs)*, e consistiu em criar as condições necessárias à implementação do programa de *switch*. Na Escócia, o acordo foi estabelecido entre o *Tertiary IBD center in Edinburgh* e as *local Trust*, esta medida também foi utilizada para financiar um programa de *switch*. Uma vez que o programa de *switch* entre o biológico de referência e o SBM acarreta eficiência de recursos financeiros, esta medida constituiu uma forma de estimular a adoção de SBMs. Embora seja utilizada em vários países da Europa, Barcina Lacosta et al. (2022) afirmou que, para alcançar todo o potencial desta medida, deve haver maior transparência no que concerne ao reinvestimento das poupanças advindas (Barcina Lacosta et al., 2022). Embora os programas educacionais destinados aos médicos ou doentes possam ser relevantes para o aumentar a quota de SBMs, esses programas foram apenas mencionados num estudo que aponta a sua utilização em três países da Europa.

No que diz respeito à interpermutabilidade, foi permitida como critério médico apenas, na maioria dos países em estudo, conforme orientação da EMA (EMA, 2022b). A interpermutabilidade foi considerada uma fator determinante da adoção de SBMs no mercado dos medicamentos biológicos (Pires & Gonçalves, 2016). Para além disso, a substituição automática foi uma questão importante neste contexto, uma vez que na maioria dos países da Europa, incluindo Portugal, os farmacêuticos não podiam realizar substituições sem indicação médica.

Quanto ao *switch*, constatou-se que na maioria dos países foi permitido sob supervisão médica, embora em algumas situações tivesse sido obrigatório e recomendado pelas autoridades nacionais, conforme verificado anteriormente na Dinamarca e Reino Unido (Inglaterra).

O estudo identificou com sucesso uma variedade de medidas políticas e instrumentos utilizados nos países europeus em análise. No entanto, são necessárias investigações adicionais para identificar outras medidas políticas e instrumentos que não foram incluídos neste estudo. Isto pode dever-se ao facto da não utilização de fontes especializadas no tema, bem como à ausência de consulta das entidades responsáveis em cada país. Por outro lado, esta revisão contempla o período desde a introdução de SBMs na Europa, em 2006, o que significa que podem ter ocorrido alterações posteriores que não constem neste trabalho.

Por fim, a avaliação do impacto económico das medidas políticas e instrumentos nas despesas seria fundamental para reconhecer a sua relevância. Embora cinco estudos incluídos tenham realizado este processo, mais avaliações seriam necessárias (Glintborg, Ibsen, et al., 2019; Jahnsen & Jørgensen, 2017; Plevris et al., 2019; Razanskaite et al., 2017; Vogler et al., 2021).

5. Conclusão

Os resultados desta revisão revelaram que as medidas políticas e instrumentos adotados pelos países da Europa para aumento da quota de SBMs variam amplamente. No entanto, há evidências que as políticas eficazes deviam ser adaptadas às especificidades de cada país e, portanto, uma combinação de políticas pode ser necessária para obter sucesso (Vogler, 2022). Relativamente às medidas políticas do lado da oferta, como os concursos, *price-linkage* e preço de referência interno constituíram medidas de regulação de preço comumente utilizadas.

As diretrizes e recomendações constituíram o instrumento mais utilizado, principalmente para indicar outra medida, como o *switching*. A Dinamarca foi um exemplo bem-sucedido da implementação de SBMs, com uma abordagem que incluiu a comunicação entre todos os *stakeholders*. Para aumentar a quota de mercado de SBMs, muitos países adotaram medidas políticas do lado da procura que influenciam a prescrição médica, incluindo incentivos para os médicos, assim como a prescrição por DCI e quotas. Por outro lado, a substituição automática foi considerada uma medida política pouco recomendada e aplicada.

Portanto, recomenda-se que a EMA emita orientações sobre as medidas políticas e instrumentos mais eficazes para aumentar a quota de mercado dos SBMs, com foco na

garantia de consistência e efetividade entre todos os países europeus. Para tal, é necessária uma avaliação minuciosa do impacto de cada medida e instrumento.

Por fim, espera-se que continuem a surgir medidas políticas e instrumentos por parte dos países da Europa, uma vez que o aumento da quota de SBMs contribui para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. A interpermutabilidade e o *switching* serão questões cada vez mais relevantes e é importante que os resultados positivos de alguns países sirvam de exemplo para o futuro destes medicamentos no mercado europeu.

No próximo capítulo, é apresentada a análise económica do processo de *switch* para SBMs de mAbs num hospital especializado de Portugal, que constitui a segunda parte deste trabalho.

Capítulo 4 – Análise económica do processo de *switch* para biossimilares de anticorpos monoclonais num hospital especializado de Portugal

1. Introdução

Em oncologia, as mudanças do medicamento biológico de referência para o SBM de mAbs em ensaios clínicos ou estudos de *switch* não demonstraram perda de eficácia, nem aumento de reações adversas ou imunogenicidade (Kurki et al., 2021; Kwak et al., 2022; Lee et al., 2020; Urru et al., 2021; von Minckwitz et al., 2018). O estudo recente de Nikitina et al. (2023) baseado em dados clínicos de 2021 a 2022, enfatiza a semelhança no perfil de segurança e eficácia entre os SBMs de mAbs utilizados no tratamento oncológico e os respetivos medicamentos de referência (Nikitina et al., 2023).

Em Portugal, o estudo realizado por Perelman et al. (2022) analisou as diferenças na adoção de medicamentos SBMs nos hospitais do SNS entre os anos 2015 e 2021. Os resultados indicaram que um maior consumo de medicamentos biológicos está relacionado com menor adoção de SBMs. Por outro lado, a maior participação em RCTs associou-se a uma adoção mais rápida para a maioria dos SBMs em estudo. Além disso, o estudo também estimou a poupança anual de custos que poderia ser obtida se todos os hospitais do SNS apresentassem quotas de SBMs equivalentes às mais altas. Esta estimativa correspondeu a uma poupança de 13,9 milhões de euros (Perelman et al., 2022).

O presente estudo teve como objetivo geral analisar o impacto económico do processo de *switch* para SBMs de mAbs num hospital especializado de Portugal.

Para atingir este objetivo geral, os objetivos específicos passaram por apresentar os valores de redução dos custos com medicamentos biológicos de mAbs, através do aumento da quota de SBMs, bem como analisar a relação entre o aumento do consumo de SBMs e a diminuição da despesa com medicamentos biológicos de mAbs.

Para além destes, o estudo apresentou como finalidade demonstrar os níveis de desempenho da organização hospitalar através da quota de SBMs (objetivos de *benchmarking* hospitalar). Desta forma contribui-se para a divulgação de uma política de sustentabilidade económica a nível hospitalar e, por fim, promove-se a melhoria dos níveis de saúde das populações através da disseminação do conhecimento sobre os SBMs utilizados em oncologia.

2. Metodologia

2.1. Caracterização do tipo de estudo e fonte dos dados

Este estudo observacional, longitudinal e descritivo, foi elaborado a partir de dados secundários. Recolheram-se dados relativos aos mAbs, com opção SBM, utilizados em oncologia (*rituximab*, *trastuzumab* e *bevacizumab*), os seus custos e a quantidade consumida. A recolha de dados relativos ao hospital especializado, necessários ao estudo, foi possível através do acesso ao Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM) criado pela *Glintt – Global Intelligence Technologies*, software utilizado nos serviços farmacêuticos onde constam todos os dados informatizados, permitindo o acesso a dados fiáveis. Estes, não suportaram alterações durante o período de recolha. O período selecionado para elaboração desta análise foi entre janeiro 2018 e dezembro de 2022, uma vez que os SBMs correspondentes às substâncias ativas em estudo surgiram no mercado português em 2018.

2.2. Variáveis no estudo

Relativamente à análise económica, todas as variáveis dependentes foram obtidas através de fontes secundárias. Neste sentido, para analisar o impacte económico do aumento da quota de SBMs, foi efetuado um modelo semelhante ao apresentado por Barros e Gomes (2002). Foram definidas as variáveis em estudo, expressas na Tabela 3 seguinte.

Tabela 3 Identificação e definição das variáveis em estudo

Variável	Nome	Referência
α	Quota de mercado, em valor, dos SBMs	(Barros & Gomes, 2002)
X	Quantidade consumida do SBM	
i	SBMs por molécula	
Y	Quantidade consumida do BM de referência	
p	Preço do SBM	
q	Preço do BM de referência	
M	Custo total com BMs	
K	Quantidade total consumida de BMs	

Legenda: BM=medicamento biológico; SBM=medicamento biossimilar
Fonte: Elaboração própria, adaptado de Barros e Gomes, 2002

A equação (1) descreve a quota de mercado de SBMs, em valor:

$$\alpha = pX / (pX + qY) \quad (1)$$

Onde:

pX Representa o valor dos SBMs consumidos no mercado, dado pela expressão:

$$pX = \sum_i p_i X_i$$

qY Representa o valor do medicamento biológico de referência consumido no mercado

A equação (2) traduz a poupança com SBMs:

$$\text{Poupança} = \sum_i (q - p_i) \times X_i \quad (2)$$

Onde:

p_i Representa o preço dos SBMs existentes no mercado

X_i Representa a quantidade de SBMs consumida no mercado

O custo total com medicamentos biológicos, apresenta-se na equação (3):

$$M = pX + qY \quad (3)$$

Onde:

pX Representa o valor dos SBMs consumidos no mercado, dado pela expressão:

$$pX = \sum_i p_i X_i$$

qY Representa o valor do medicamento biológico de referência consumido no mercado

Apesar de ser um pressuposto do presente modelo que X e Y são substitutos perfeitos, não impede que possam existir preferências por parte do médico ou do doente, pelo que no mercado podem ambos, X e Y , ser utilizados e não necessariamente o medicamento de preço inferior.

A equação (4) traduz a utilização total de medicamentos biológicos (K):

$$K = X_i + Y \quad (4)$$

Onde:

X_i Representa a quantidade consumida de SBMs no mercado

Assim, o aumento da utilização de SBMs diminuirá a utilização do medicamento biológico de referência e vice-versa. O aumento da quota de SBMs origina um maior valor de α com poupança de custos, dada pela equação (5):

$$\Phi = (1 - (1 - \beta) a_0) / (1 - (1 - \beta) a_1) \quad (5)$$

Onde:

β Representa o rácio do preço do SBM face ao medicamento biológico de referência (tipicamente inferior à unidade), traduzido pela expressão:

$$\beta = p/q$$

a_0 Representa a quota, em valor, dos SBMs, na situação inicial

a_1 Representa a quota, em valor, dos SBMs na situação simulada

Por último, foram calculadas taxas de crescimento no sentido de analisar a evolução anual da quota, em valor, de SBMs, seguindo a metodologia de Pimenta (2003).

3. Resultados

3.1. Rituximab

Das três moléculas de mAbs em estudo, o SBM de *rituximab* foi o primeiro a surgir no mercado, como referido anteriormente. Apesar da sua AIM ter ocorrido em 2017, a primeira utilização no hospital especializado em estudo foi em fevereiro de 2020. Em julho de 2021, verificou-se a disponibilização de mais uma marca comercial, passando então a ser utilizados dois SBMs (nomes comerciais *Rixathon®* e *Ruxience®*) e um medicamento biológico de referência correspondente (*MabThera®*). Nesta instituição foram utilizadas duas doses diferentes para administração IV, 100mg e 500mg, tanto no medicamento biológico de referência como nos SBMs.

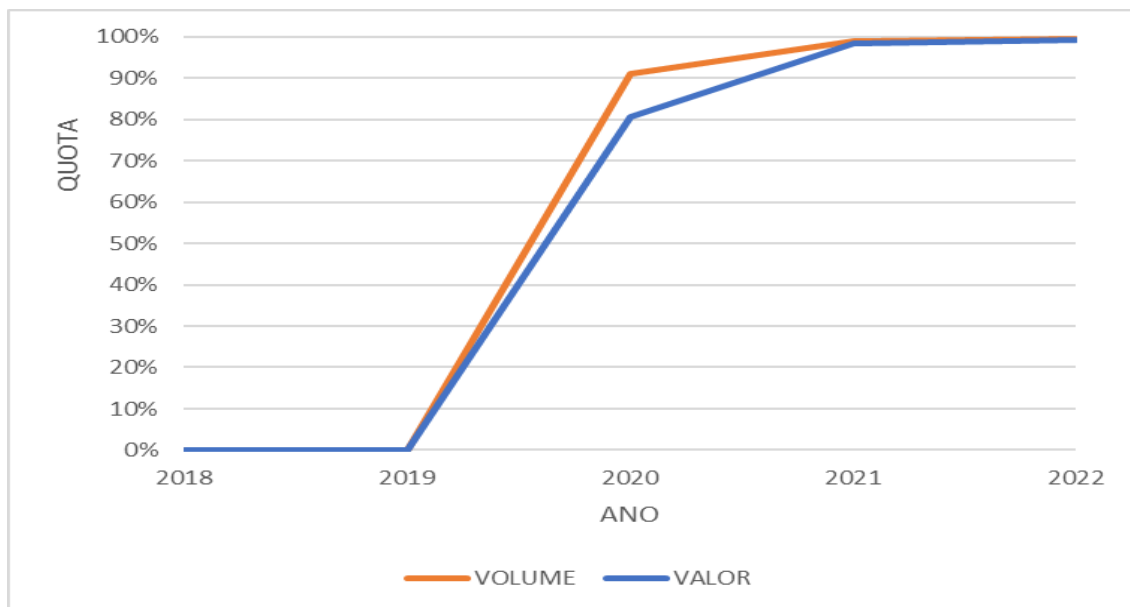


Figura 11 Quota de mercado do biossimilar de rituximab 100mg num hospital especializado de Portugal
Fonte: Elaboração própria

Através da Figura 11 e Figura 12 pode ser observada a quota, em valor e em volume, de SBMs para a molécula *rituximab* de 100mg e 500mg ao longo do período de análise. Em relação à taxa de crescimento da quota, em valor, para os SBMs de *rituximab* 100mg foi de 22,1% em 2021 e 1,1% em 2022. Por sua vez, para os SBMs de *rituximab* 500mg verificou-se um crescimento de 15,7% em 2021 e 0,5% em 2022 (Anexo 2).

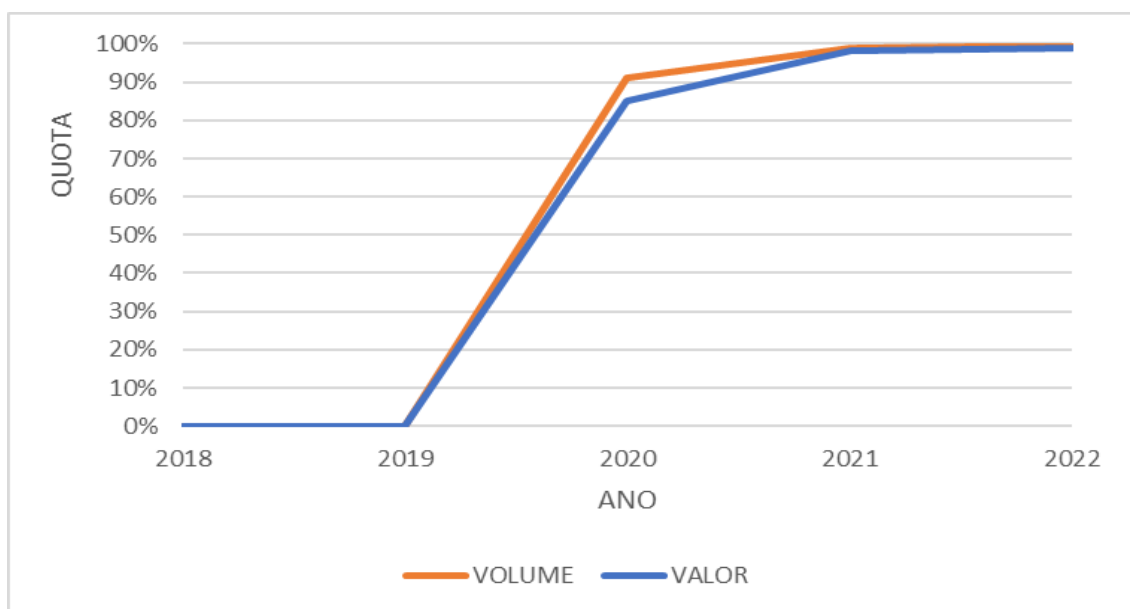


Figura 12 Quota de mercado do biossimilar de rituximab 500mg num hospital especializado de Portugal
Fonte: Elaboração própria

A poupança advinda do aumento da quota de SBMs ao longo do período de estudo, encontra-se ilustrada na Tabela 4 podendo ser observada na Figura 13. A quota de mercado, atingiu um valor próximo dos 100% em 2022, o que correspondeu a uma

poupança de cerca de 300 mil euros anuais, para esta molécula (100mg e 500mg), conforme se pode observar.

Tabela 4 Poupança com biossimilares de rituximab num hospital especializado de Portugal

Ano	2020	2021	2022
Poupança <i>rituximab</i> 100mg	72 107,40€	78 461,40€	75 614,04€
Poupança <i>rituximab</i> 500mg	159 444,39€	206 298,16€	225 843,15€
Poupança total	231 551,79€	284 759,56€	301 457,19€

Fonte: Elaboração própria

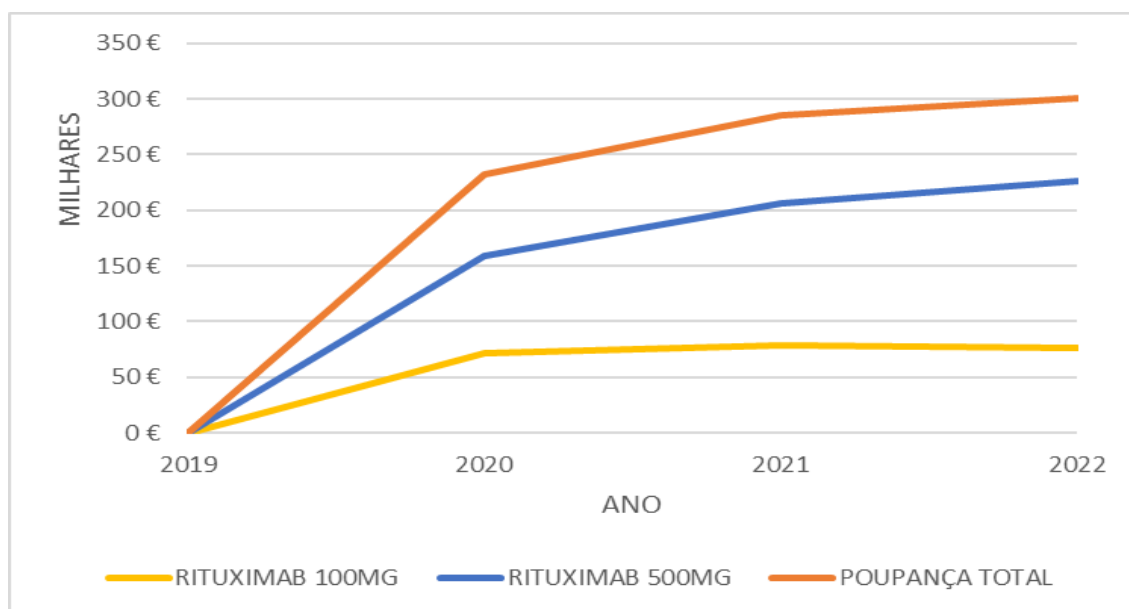


Figura 13 Evolução da poupança com medicamentos biológicos de rituximab 100mg e 500mg num hospital especializado de Portugal

Fonte: Elaboração própria

3.2. Trastuzumab

Em relação ao *trastuzumab* 150mg IV, a opção SBM com AIM no final de 2017 foi adquirido no hospital especializado em maio de 2019. Em agosto de 2021 foi comprado mais um SBM de *trastuzumab*, passando assim a estar disponíveis duas opções SBMs (nomes comerciais *Herzuma*® e *Trazimera*®) e um medicamento biológico de referência (*Herceptin*®).

A evolução da quota de mercado, em valor e em volume, dos SBMs de *trastuzumab* encontra-se representada na Figura 14. As taxas de crescimento anuais correspondentes à quota de mercado, em valor, foram 63,8% em 2020, 42,0% em 2021 e 35,4% em 2022 (Anexo 3).

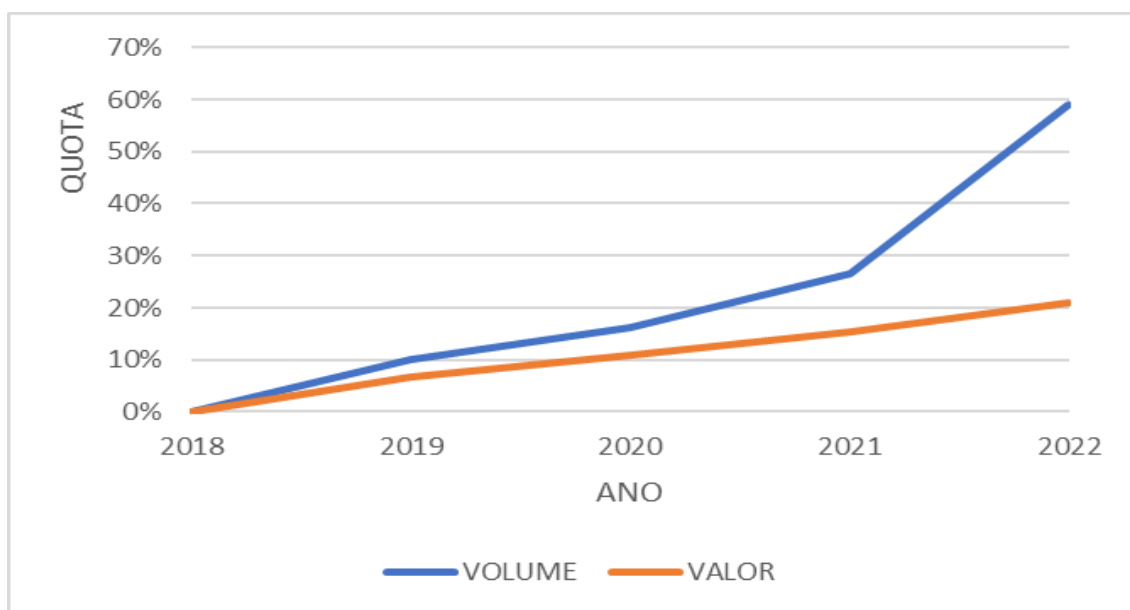


Figura 14 Quota de mercado do biossimilares de trastuzumab 150mg num hospital especializado de Portugal
 Fonte: Elaboração própria

A evolução da poupança com biológicos de mAbs *trastuzumab*, advinda do aumento da utilização de SBMs, encontra-se ilustrada na Figura 15 e apresentada na Tabela 5. No ano 2022 a poupança atingiu o seu valor máximo com cerca de 1,5 milhões de euros.

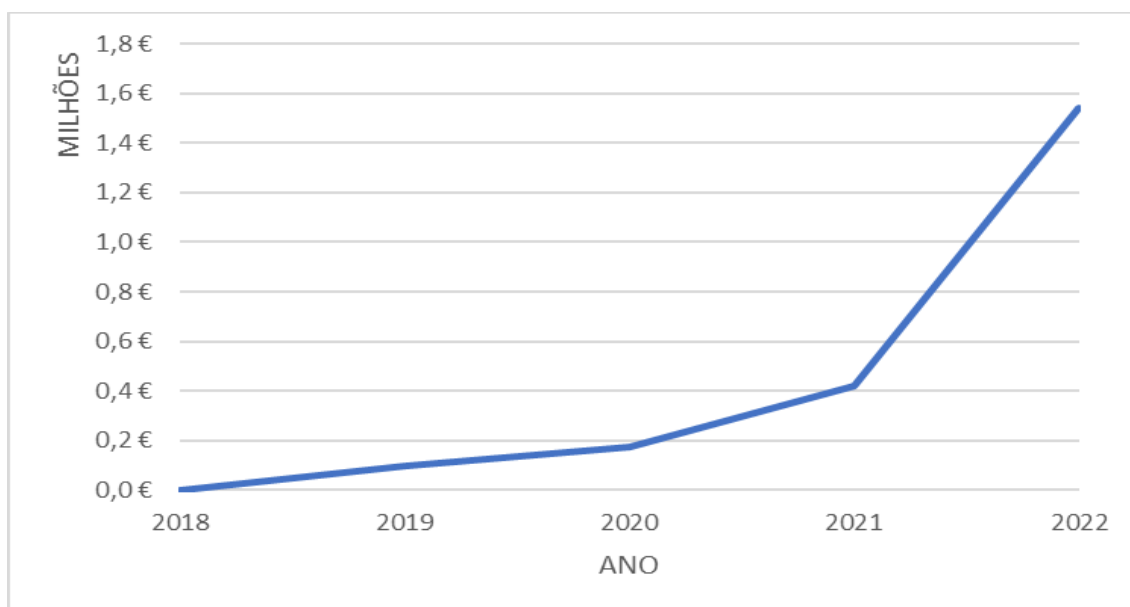


Figura 15 Evolução da poupança com medicamentos biológicos de trastuzumab 150mg num hospital especializado de Portugal
 Fonte: Elaboração própria

Tabela 5 Poupança com biossimilares de trastuzumab 150mg num hospital especializado de Portugal

Ano	2019	2020	2021	2022
Poupança <i>trastuzumab</i> 150mg	98 700,30€	171 983,66€	422 316,65€	1 543 043,20€

Fonte: Elaboração própria

Através da Tabela 6 seguinte, pode-se observar a evolução anual das potenciais poupanças e do custo total com biológicos para a molécula de *trastuzumab* 150mg, de acordo com o aumento da quota de mercado através de um processo de *switch*. Esta estimativa foi realizada com base na premissa de que o valor de K foi mantido constante (ano 2022), assim como os preços do SBM e do medicamento biológico de referência (ano 2022). Torna-se importante salientar que, para fins de cálculo, foi considerado o preço do SBM mais acessível, que neste caso foi o *Trazimera*®. Todo o processo encontra-se ilustrado na Figura 16.

Tabela 6 Evolução do processo de switch para biossimilares de *trastuzumab* 150mg num hospital especializado de Portugal

K	% Biossimilar	Custo total com biológicos- <i>trastuzumab</i> 150mg	Potencial Poupança
9111	0%	3 197 049,90 €	0,00 €
9111	20%	2 641 096,68 €	555 953,22 €
9111	40%	2 085 143,46 €	1 111 906,44 €
9111	60%	1 529 190,24 €	1 667 859,66 €
9111	80%	973 237,02 €	2 223 812,88 €
9111	100%	417 283,80 €	2 779 766,10 €

Legenda: K=quantidade total consumida de medicamentos biológicos de *trastuzumab* 150mg

Fonte: Elaboração própria

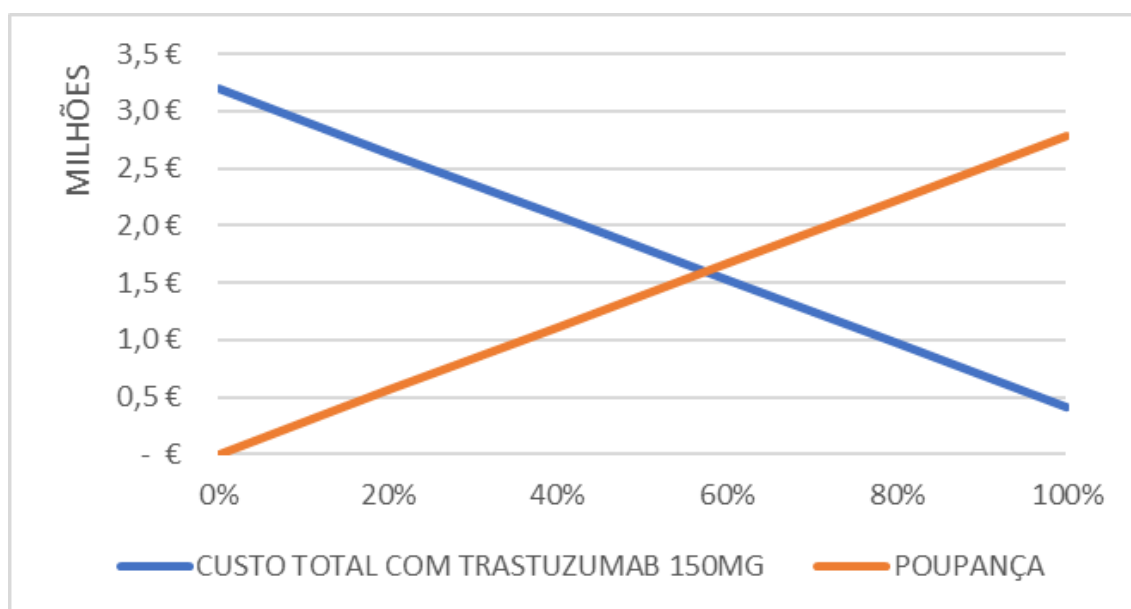


Figura 16 Evolução do processo de switch para biossimilares de *trastuzumab* 150mg num hospital especializado de Portugal

Fonte: Elaboração própria

3.3. Bevacizumab

A primeira opção SBM de *bevacizumab* 400mg IV obteve AIM na Europa em 2018, no entanto, o SBM utilizado pelo hospital especializado apenas surgiu no mercado em 2021, tendo sido adquirido em agosto desse mesmo ano (nome comercial *Alymsys*®). Na Figura 17 pode-se observar a evolução da quota de mercado, em valor e em volume, entre 2021 e 2022.

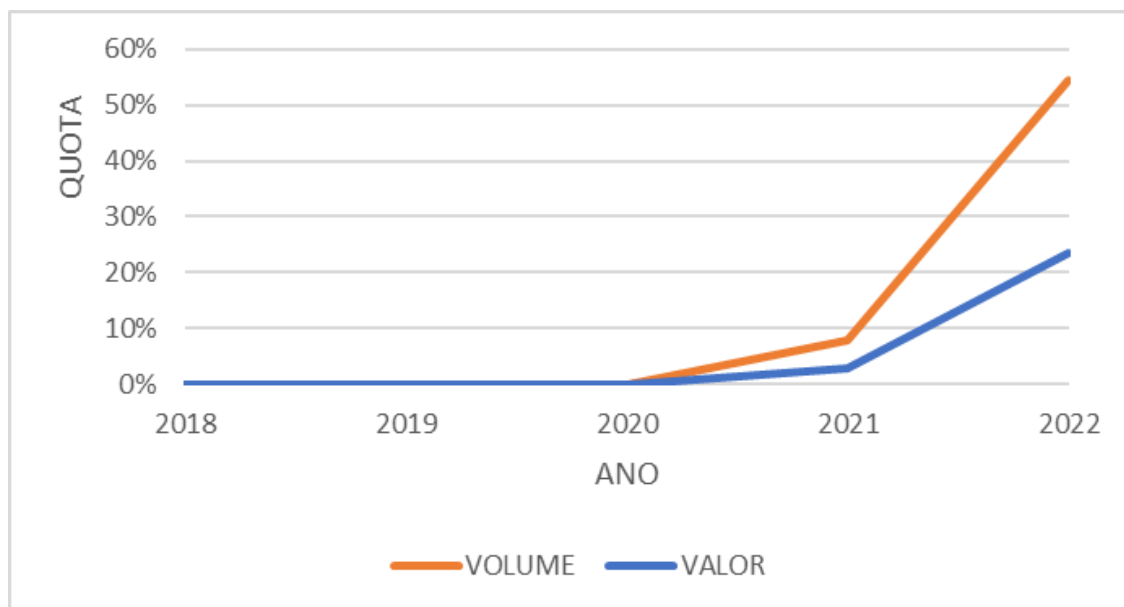


Figura 17 Quota de mercado do biossimilar de bevacizumab 400mg num hospital especializado de Portugal
Fonte: Elaboração própria

A taxa de crescimento anual relativamente à quota de mercado, em valor, representou 720,6% em 2022 (Anexo 4).

A evolução da poupança com biológicos de *bevacizumab* 400mg, resultante da utilização da opção SBM desde a sua introdução pode ser observada na Tabela 7, encontrando-se representada na Figura 18. Esta atingiu o seu valor máximo em 2022 com 839 mil euros anuais.

Tabela 7 Poupança com biossimilar de bevacizumab 400mg num hospital especializado de Portugal

Ano	2021	2022
Poupança <i>bevacizumab</i> 400 mg	91703,04€	838 990,24€

Fonte: Elaboração própria

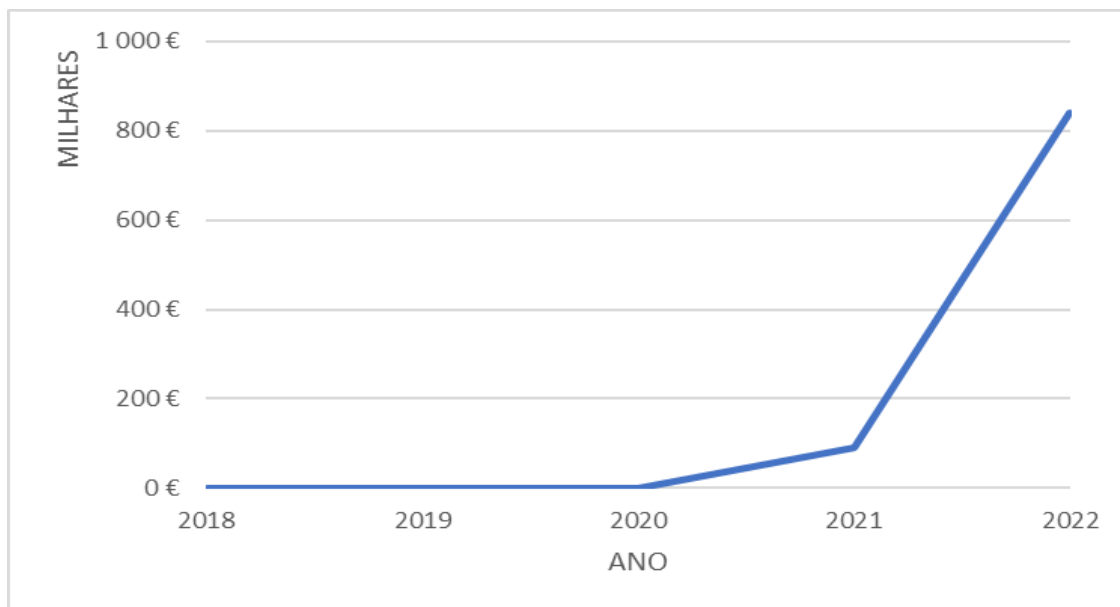


Figura 18 Evolução da poupança com medicamentos biológicos de bevacizumab 400mg num hospital especializado de Portugal

Fonte: Elaboração própria

A Tabela 8 seguinte expressa a evolução anual das potenciais poupanças, assim como o custo total com medicamentos biológicos correspondentes à molécula de *bevacizumab* 400mg, considerando o aumento da sua quota por um processo de *switch*. Para efeitos de cálculo, foi considerado que o valor de K se manteve constante (ano 2022), bem como os preços do SBM e do medicamento biológico de referência naquele ano. A Figura 19 ilustra todo o processo.

Tabela 8 Evolução do processo de switch para biossimilares de bevacizumab 400 mg num hospital especializado de Portugal

K	% Biossimilar	Custo total com biológicos- <i>bevacizumab</i> 400mg	Potencial Poupança
2295	0%	2 065 522,95 €	0,00 €
2295	20%	1 757 937,87 €	307 585,08 €
2295	40%	1 450 352,79 €	615 170,16 €
2295	60%	1 142 767,71 €	922 755,24 €
2295	80%	835 182,63 €	1 230 340,32 €
2295	100%	527 597,55 €	1 537 925,40 €

Legenda: K=quantidade total consumida de medicamentos biológicos de bevacizumab 400mg

Fonte: Elaboração própria

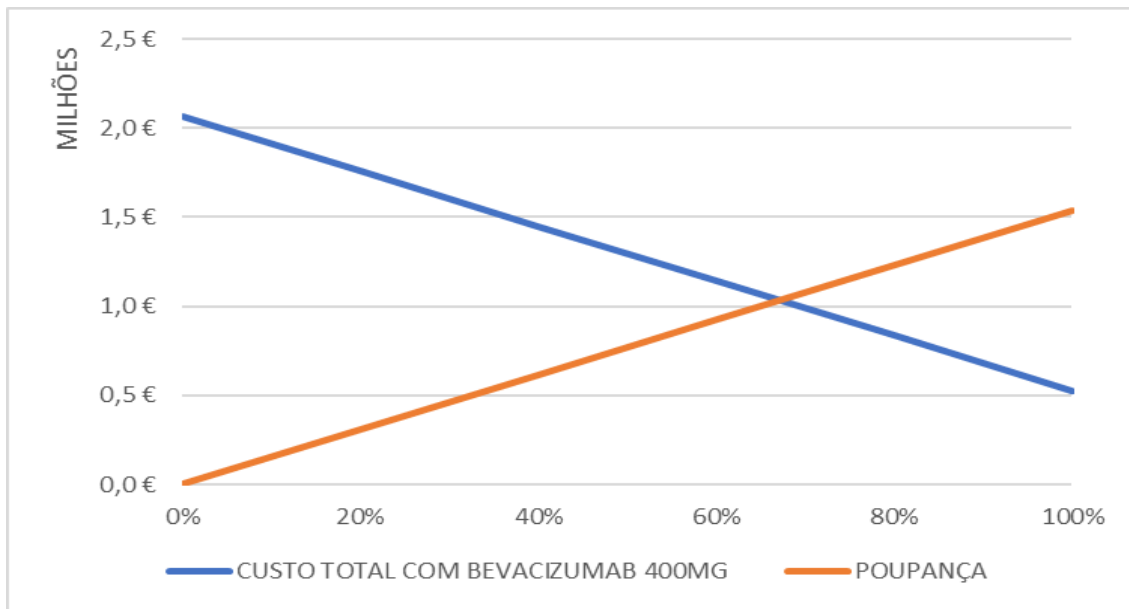


Figura 19 Evolução do processo de switch para biossimilares de bevacizumab 400 mg num hospital especializado de Portugal

Fonte: Elaboração própria

Por último, foi calculada a quota em valor dos SBMs de mAbs indicados na terapêutica do cancro no hospital em análise, que correspondeu a 28% (ano 2022).

4. Discussão

As vantagens económicas da utilização da SBMs encontram-se demonstradas em estudos nacionais e internacionais (ENSP-APOGEN, 2022; Jensen et al., 2020; Perelman et al., 2022; Severs et al., 2017). Em Portugal, os SBMs apenas são comparticipados pelo SNS na condição de possuírem um preço 20% inferior ao do biológico de referência (INFARMED, 2023b). Desde logo, estes medicamentos tornam-se candidatos a gerar poupanças que possam ter um impacte na redução do elevado valor que os medicamentos biológicos acarretam para as instituições de saúde.

Na Europa, os primeiros SBMs de mAbs utilizados na terapêutica do cancro foram aprovados em 2017 (EMA, 2023). No hospital em estudo, a introdução do SBM de *rituximab* demorou 3 anos, enquanto o de *trastuzumab* demorou cerca de 1 ano e meio. Estes resultados são positivos em comparação com metade dos hospitais do SNS, que demoraram 3 anos e meio a adotar o SBM de *rituximab* e mais de 2 anos a adotar o SBM de *trastuzumab* (Perelman et al., 2022). Em relação ao SBM de *bevacizumab*, a introdução demorou mais de 3 anos após a data de AIM da primeira opção SBM. No entanto, o SBM em

causa (*Almysys®*) apenas surgiu no mercado em 2021, ano da sua introdução no hospital especializado.

Durante o período de estudo de 2018 a 2022, no qual ocorreu a implementação dos primeiros SBMs de mAbs, utilizados na terapêutica do cancro, no hospital em análise, foi observado um aumento gradual da quota de mercado, em valor e em volume, para as três moléculas analisadas.

Relativamente aos SBMs de *rituximab* 100mg e 500mg, observou-se que a quota em valor foi inferior à quota em volume entre 2020 e 2021. Este resultado é atribuído ao facto do preço do medicamento biológico de referência ser mais elevado, o que resulta num maior peso em termos de valor. As análises das taxas de crescimento anuais revelam um aumento contínuo da quota em valor, embora o crescimento tenha sido menos acentuado de 2021 para 2022. Essa tendência pode ser explicada pelo facto de, em 2022, os SBMs de *rituximab* terem atingido uma quota de mercado próximo de 100%, em valor e volume, que resultou numa transição quase completa dos doentes oncológicos para a opção SBM. Torna-se evidente que, devido à diferença de preço entre o biológico de referência e o SBM (60% mais baixo para a opção mais económica no ano 2022), este processo resultou numa poupança de custos de cerca de 300 mil euros em 2022, para a soma das dosagens (100mg e 500mg). Neste caso, o preço do biológico de referência diminuiu ao longo dos anos de estudo em 32%, o que demonstra o valor gerado pelos SBMs ao estimular a concorrência.

Relativamente aos SBMs de *trastuzumab* 150mg, a sua procura foi superior à das outras moléculas de mAbs no hospital especializado. O que pode ser explicado pelo *trastuzumab* ser indicado como tratamento padrão em doentes com cancro da mama HER-2 positivo, um tipo específico de cancro. Além disso, o cancro da mama é dos mais prevalentes e com maior incidência em Portugal (IARC, 2021; Silva-Oliveira et al., 2020). Entre 2019 e 2022 a quota de mercado dos SBMs de *trastuzumab* aumentou gradualmente tanto em valor como em volume, sendo que o aumento mais efetivo ocorreu entre 2021 e 2022. Tal como ocorreu para os SBMs de *rituximab*, foi possível notar que a quota em valor foi inferior à quota em volume, dado o preço mais alto do medicamento biológico de referência, o qual exerce um maior impacto em termos económicos. Em 2022, os SBMs de *trastuzumab* alcançaram uma quota de mercado em valor de 20%, enquanto em volume atingiu 59%. As taxas de crescimento permitem concluir o aumento contínuo da quota em valor destes SBMs, desde que foram introduzidos no hospital especializado. Contudo, verifica-se ainda

um potencial de poupança que o uso do SBM pode gerar, uma vez que a sua opção mais económica apresenta um preço 87% mais baixo comparativamente ao preço do biológico de referência (no ano 2022).

Neste contexto, foi efetuada uma estimativa do impacte do processo de *switch* para a opção SBM de *trastuzumab* mais económica. Se a quota de mercado em volume do SBM atingisse 100%, a poupança anual poderia chegar aos 2,8 milhões de euros. No entanto, é importante notar que o *switch* para a opção SBM só pode ocorrer se o médico prescrever essa alternativa e, se o doente for considerado elegível após uma avaliação prévia. Especialmente na área da oncologia, dada a complexidade e a abordagem multidisciplinar, o processo de *switch* tende a ser mais prudente, quando comparada com a DII, psoríase ou artrite reumatoíde. Isto pode ser atribuído ao facto da evidência apresentar maior robustez, tal como foi observado na revisão da literatura apresentada na primeira parte deste trabalho, na qual os estudos sobre o *switch* eram relativos a SBMs utilizados no tratamento das patologias crónicas supramencionadas. Para além disso, é importante destacar que em Portugal, a substituição automática a nível da farmácia não é permitida.

Outro aspeto relevante é que a CNFT ainda não emitiu qualquer orientação que envolvesse o SBM de *trastuzumab*. Esta ausência pode ter um impacte elevado nas tomadas de decisão dos médicos, uma vez que as recomendações da CNFT são amplamente respeitadas no âmbito nacional (ENSP-APOGEN, 2022).

No que concerne ao SBM de *bevacizumab* 400mg, a sua introdução no hospital especializado foi a mais recente, em 2021. No entanto, entre 2021 e 2022, houve um aumento elevado na sua quota de mercado, tanto em valor como em volume. Esta tendência encontrou-se demonstrada na taxa de crescimento, que apresentou um valor de 720,6%. Em 2022, o SBM alcançou uma quota de mercado em valor de 23%, enquanto em volume atingiu 54%. Tal como se verificou para o SBM *trastuzumab*, esta molécula pode gerar poupanças para a instituição, uma vez que o preço foi 74% mais económico em comparação com o biológico de referência, no ano 2022.

A estimativa efetuada em relação ao processo de *switch* para a opção SBM de *bevacizumab* permitiu concluir que, se a quota de mercado em volume atingir 100%, a poupança anual pode chegar a 1,5 milhões de euros. Contudo, como referido anteriormente, o *switch* para a opção SBM só pode ocorrer se o médico prescrever essa alternativa. Além disso, é essencial

que haja cooperação e comunicação clara entre todos os envolvidos (*stakeholders*) para garantir que a mudança ocorre de forma eficaz e segura.

É importante salientar que a quota de mercado em valor destes SBMs (todos os analisados) no hospital em análise é baixa, 28% em 2022, considerando as vantagens económicas inerentes.

Em Portugal, o *benchmarking* do medicamento hospitalar foi utilizado como forma de avaliação de desempenho das instituições do SNS. Relativamente à utilização de SBMs, verificou-se que existem grandes discrepâncias entre essas instituições, com variações que vão de 0% a 100% (Perelman et al., 2022).

Uma das medidas adotadas para estimular a utilização de SBMs nos hospitais do SNS foi estabelecer uma quota mínima de 20% incluída nos contratos-programa (INFARMED & ACSS, 2016). No entanto, as disparidades existentes tornam claro que são necessárias mais medidas políticas e instrumentos que incentivem a utilização destes medicamentos. Na perspetiva clínica, uma possível abordagem seria a criação de normas de orientação pela Direção-Geral da Saúde (DGS) que complementem as orientações da CNFT sobre interpermutabilidade e *switch* de mAbs utilizados na terapêutica do cancro. Apesar de existirem evidências em estudos e ensaios clínicos que suportam estes processos (Kwak et al., 2022; Lee et al., 2020; Urru et al., 2021; von Minckwitz et al., 2018). O estudo de Kurki et al. (2021) também destacou que os perfis de segurança e imunogenicidade entre biológicos de referência e SBMs são semelhantes e permaneceram inalterados após o *switch* nos tratamentos oncológicos. A evidência sugere a importância da realização de mais estudos para complementar a experiência do processo de *switch* para SBMs, que se encontra a decorrer nos hospitais. Esta informação da prática clínica deverá ser disponibilizada, permitindo que surjam medidas políticas para incrementar a utilização de SBMs em oncologia.

Por último, a literatura destacou a grande heterogenicidade entre países da Europa em relação às medidas políticas e instrumentos adotados para aumentar a quota de SBMs. Dado que a regulamentação existente ainda é limitada, seria importante que a EMA assumisse uma posição clara relativa ao *switch* e à substituição automática destes medicamentos, visando garantir uma abordagem mais uniforme e efetiva em toda a Europa.

5. Conclusão

A presente análise económica compreendeu o período de 2018 e 2022, durante o qual ocorreu a implementação dos primeiros SBMs de mAbs utilizados no tratamento oncológico. Neste período, observou-se um aumento gradual da quota de mercado, em valor e em volume, para as três moléculas de mAbs analisadas. Este aumento resultou numa redução de custos para a instituição de cerca de 2,7 milhões de euros no ano de 2022. Os SBMs de *rituximab* 100 mg e 500mg foram os que apresentaram um maior aumento da utilização ao longo dos anos, alcançando uma quota de mercado próximo dos 100%, em valor e em volume (em 2022).

Por outro lado, os SBMs de *trastuzumab* 150 mg e *bevacizumab* 400mg atingiram uma quota em valor, de 20% e 23%, respetivamente. Como resultado, a quota total em valor dos SBMs de mAbs no hospital analisado atingiu apenas 28%, em 2022. Nesse contexto, evidenciou-se a potencial poupança que o aumento da quota de SBMs pode desencadear. Portanto, a estimativa do impacto económico do processo de *switch* para a opção SBM demonstrou que, se a quota de mercado dos SBMs *trastuzumab* 150mg e *bevacizumab* 400mg atingisse 100%, a poupança anual poderia chegar aos 4 milhões de euros.

Apesar de se verificar que o aumento do consumo de SBMs conduz à diminuição da despesa com medicamentos biológicos de mAbs em Portugal, o *switch* só pode ocorrer mediante prescrição médica e após avaliação prévia da elegibilidade do doente. Ainda que os estudos existentes suportem este processo no âmbito da oncologia, torna-se necessário realizar mais estudos nesta área. Adicionalmente, são necessárias medidas políticas que incrementem a utilização destes medicamentos que representam uma opção segura, eficaz e mais económica.

O capítulo seguinte aborda as conclusões e perspetivas futuras desta investigação, com o intuito de sintetizar os principais resultados das duas partes do estudo. Assim como, refletir acerca das principais limitações identificadas em ambas as componentes do estudo e propor direções para investigações futuras neste domínio.

Capítulo 5 – Conclusões, limitações e futuras linhas de investigação

A vasta experiência com SBMs e toda a evidência comprovada em estudos de longa duração permitiu concluir a segurança, eficácia e qualidade destes medicamentos (Kurki et al., 2021).

As evidências atuais permitem que os SBMs de mAbs utilizados na terapêutica do cancro constituam uma ferramenta de gestão para as instituições do SNS. Contudo, em oncologia, as questões de *switching* são processos que ainda exigem uma evidência robusta quando comparados com outras patologias.

A primeira parte deste estudo pretendeu identificar as medidas políticas e instrumentos adotados em países da Europa que permitam o aumento da quota de SBMs. Assim, as medidas políticas do lado da oferta, como os concursos (*tendering*), *price-linkage* e preço de referência interno constituíram medidas de regulação de preço amplamente utilizadas pelos países europeus. As diretrizes e recomendações integraram o instrumento mais utilizado. No que concerne às medidas políticas do lado da procura, os incentivos para os médicos, a prescrição por DCI e quotas, foram medidas comumente utilizadas pelos países em estudo para aumentar a quota de SBMs. Quando comparadas as medidas políticas e instrumentos do lado da oferta com as do lado da procura, observou-se que as do lado da oferta foram mais utilizadas pelos países em estudo.

Por outro lado, a substituição automática a nível da farmácia foi considerada uma medida política pouco recomendada e aplicada. Em relação à interpermutabilidade, considerada fator determinante da adoção de SBMs, foi permitida na maioria dos países em estudo, como critério médico. Quanto ao *switch*, observou-se que na maioria dos países, foi permitido sob supervisão médica. No entanto, em algumas situações houve imposição e recomendação deste processo por parte das autoridades nacionais, nomeadamente na Dinamarca e Reino Unido (Inglaterra).

A segunda parte do trabalho teve como objetivo analisar o impacto económico da evolução do processo de *switch* para SBMs de mAbs num hospital especializado de Portugal. Os resultados evidenciaram que o aumento do consumo de SBMs levou à diminuição da despesa com os medicamentos biológicos de mAbs. Apresentando uma redução de custos anual de cerca de 2,7 milhões de euros no ano de 2022 para a instituição, para as três moléculas de mAbs analisadas (*rituximab* 100mg e 500mg, *trastuzumab* 150mg e *bevacizumab* 400mg).

Ainda relativamente à segunda parte, análise económica, foi realizado o cálculo das potenciais poupanças resultantes do aumento do consumo de SBMs através de um processo de *switch*. Neste contexto, como o aumento do consumo de SBMs levou a uma diminuição na despesa com medicamentos biológicos, considerando que a quota de mercado em valor para as moléculas de *trastuzumab* 150mg e *bevacizumab* 400mg foi inferior às do medicamento biológico de referência correspondente, ao longo dos anos de estudo. Para estes dois fármacos, a potencial poupança anual poderia atingir os 4 milhões de euros para a instituição.

Portanto, os SBMs têm um papel fundamental para garantir uma gestão mais eficiente e sustentável do sistema de saúde, libertando recursos financeiros para investir em áreas prioritárias, como a melhoria da comunicação com os doentes e a inovação, crucial para enfrentar os desafios decorrentes da transição demográfica a que se assiste. Desta forma, é possível gerar valor em saúde sem comprometer a qualidade da assistência de saúde prestada aos utentes.

No que concerne às limitações e futuras linhas de investigação, na primeira parte do estudo, apesar de terem sido identificadas as medidas políticas e instrumentos utilizados nos países europeus em análise, torna-se importante salientar a necessidade de investigações adicionais para identificar outras medidas políticas e instrumentos que não foram incluídos. Isto pode ser atribuído ao facto da não utilização de fontes especializadas no tema, assim como à ausência de consulta das entidades responsáveis em cada país. Por outro lado, esta revisão compreendeu o período desde a introdução de SBMs na Europa no ano 2006, o que implica que eventuais alterações posteriores podem ter ocorrido e que podem não ter sido contempladas neste estudo. Para terminar, a análise do impacto económico das medidas políticas e instrumentos nas despesas seria fundamental para reconhecer a sua relevância. Embora cinco estudos incluídos tenham concretizado esta análise, é crucial conduzir mais avaliações nesse sentido.

Em relação à segunda parte deste trabalho, torna-se importante salientar que o período de análise selecionado para avaliar o impacto económico foi relativamente curto, compreendido entre 2018 e 2022. Por exemplo, no caso do SBM de *bevacizumab*, apesar de autorizado antes, apenas foi utilizado pelo hospital em 2021, resultando unicamente num ano de análise. Embora fosse possível tirar conclusões, torna-se importante continuar a avaliar o impacto económico destes medicamentos ao longo do tempo.

A evidência aponta a necessidade da realização de estudos que complementem a experiência do processo de *switch* para SBMs que está a ocorrer nos hospitais. Neste contexto, torna-se fundamental a recolha de informação da prática clínica. Ou seja, a partilha da experiência que está a decorrer nos hospitais deve ser disponibilizada, de forma a possibilitar o surgimento de medidas políticas que incrementem a utilização de SBMs em oncologia.

Embora este estudo tenha demonstrado a melhor relação custo-efetividade nos tratamentos com medicamentos biológicos através do processo de *switch* para SBMs, ainda existem questões importantes a serem consideradas. A oncologia apresenta-se como uma área particular, na qual os estudos acerca do processo de *switch* são limitados quando comparado com outras patologias. Verifica-se a existência de dúvidas em relação à segurança por parte dos profissionais de saúde e ausência de normas por parte da autoridade de saúde e orientações da CNFT relativas à interpermutabilidade e *switch*. Portanto, há um caminho a percorrer, com estudos e medidas políticas adicionais para incrementar a utilização de SBMs.

Por último, é fundamental destacar que no futuro próximo, surgirão no mercado mais SBMs de mAbs utilizados em oncologia, o que tornará ainda mais evidente o seu potencial de responder ao desafio do acesso equitativo e de uma gestão eficiente dos recursos escassos, que contribua para a sustentabilidade do SNS.

Referências Bibliográficas

- APIFARMA. (2018, outubro 30). *Perspetiva holística sobre o valor dos medicamentos em Portugal* [Comunicação oral]. Congresso Compromisso Com as Pessoas. Mais e Melhor Vida, Lisboa, Portugal.
- APOGEN. (2016). *Medicamentos Biossimilares – manual dos medicamentos biossimilares* (3ª ed.). <https://apogen.pt/>
- APOGEN. (2021, outubro 13). *Perceção dos Medicamentos Genéricos em Portugal* [Comunicação oral]. Conferência Desafios Genéricos Da Saúde, Lisboa, Portugal.
- Arnold, R. (2021). *Pharmacoeconomics: From theory to practice* (R. Arnold, Ed.; 2ª ed.). CRC Press.
- Azuz, S., Newton, M., Bartels, D., & Poulsen, B. K. (2021). Uptake of biosimilar trastuzumab in Denmark compared with other European countries: a comparative study and discussion of factors influencing implementation and uptake of biosimilars. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(10), 1495–1501. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03155-4>
- Barbier, L., Simoens, S., Vulto, A. G., & Huys, I. (2020). European Stakeholder Learnings Regarding Biosimilars: Part I—Improving Biosimilar Understanding and Adoption. *BioDrugs*, 34(6), 783–796. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00452-9>
- Barcina Lacosta, T., Vulto, A. G., Turcu-Stiolică, A., Huys, I., & Simoens, S. (2022). Qualitative Analysis of the Design and Implementation of Benefit-Sharing Programs for Biologics Across Europe. *BioDrugs*, 36(2), 217–229. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00523-z>
- Barros, P. P. (2021). *Economia da saúde: Conceitos e comportamentos* (4ª ed.). Almedina.
- Barros, P. P., & Gomes, J. P. (2002). *Elementos Macroeconómicos Condicionantes do Mercado de Genéricos* [Comunicação oral]. II Seminário de Política Do Medicamento—Os Genéricos, Lisboa, Portugal.
- Barszczewska, O., Chami, R., & Piechota, A. (2020). Biosimilars in the French and Polish system: Chosen aspects of reimbursement and access. *Comparative Economic Research*, 23(2), 103–115. <https://doi.org/10.18778/1508-2008.23.15>
- Blankart, K. E., & Arndt, F. (2020). Physician-level cost control measures and regional variation of biosimilar utilization in Germany. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114113>

- Cheng, L., & Morrow, J. (2017). *Biosimilars of Monoclonal Antibodies: a practical guide to manufacturing, preclinical and clinical development*. John Wiley & Sons.
- Comissão Europeia. (2013). *O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares: processo sobre responsabilidade das empresas no campo dos produtos farmacêuticos: acesso aos medicamentos na Europa: um documento informativo de consenso*. <https://www.infarmed.pt/>
- Consilium, P. (2019). *Towards a sustainable European market for off-patent biologics*. Retrieved February 10, 2023. <https://www.efpia.eu/media/412909/towards-a-sustainable-european-market-for-off-patent-biologics-pugatch-consilium.pdf>
- Drummond, M., Sculpher, M., Claxton, K., Stoddart, G., & Torrance, G. (2015). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (4^a ed.). Oxford University Press.
- Dylst, P., Vulto, A., & Simoens, S. (2014). Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: A Belgian case study. *PharmacoEconomics*, 32(7), 681–691. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0163-9>
- EMA. (2012, May 30). *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues*. Retrieved January 22, 2023. <https://www.ema.europa.eu/>
- EMA. (2022a, October 15). *Biosimilar Medicines: Overview*. Retrieved October 15, 2022. <https://www.ema.europa.eu/>
- EMA. (2022b, September 19). *Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU*. Retrieved January 18, 2023. www.ema.europa.eu/
- EMA. (2023, August 20). *Biosimilar Medicines*. Retrieved August 20, 2023. <https://www.ema.europa.eu/>
- EMA & Comissão Europeia. (2019). *Medicamentos biossimilares na UE – Guia informativo para os profissionais de saúde*. www.ema.europa.eu/
- ENSP-APOGEN. (2022). *Determinantes, barreiras e facilitadores da utilização de medicamentos biossimilares nos hospitais públicos*. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2022/diario/destaque/apogen_briefing_mbiossimilares.pdf

- European Commission. (2013). *What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products: Process on Corporate Responsibility Access to Medicines in Europe*. <https://ec.europa.eu/>
- Glintborg, B., Ibsen, R., Bilbo, R. E. Q., Lund Hetland, M., & Kjellberg, J. (2019). Does a mandatory non-medical switch from originator to biosimilar etanercept lead to increase in healthcare use and costs? A Danish register-based study of patients with inflammatory arthritis. *RMD Open*, *5*(2). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001016>
- Glintborg, B., Loft, A. G., Omerovic, E., Hendricks, O., Linauskas, A., Espesen, J., Danebod, K., Jensen, D. V., Nordin, H., Dalgaard, E. B., Chrysidis, S., Kristensen, S., Raun, J. L., Lindegaard, H., Manilo, N., Jakobsen, S. H., Hansen, I. M. J., Dalsgaard Pedersen, D., Sørensen, I. J., ... Hetland, M. L. (2019). To switch or not to switch: Results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *78*(2), 192–200. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213474>
- Gomes, M. J., & Ramos, F. (2013). O preço dos Medicamentos Genéricos em Portugal (2011–2012): Estado, Cidadão e Farmácia. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, *2*(2), 135–148
- Harsányi, A., Csanádi, M., Márky, K., Vincziczki, Á. Z., Kaló, Z., & Inotai, A. (2020). Influence of biosimilar infliximab launch on the utilization pattern of biological medicines: the case of Hungary. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, *20*(6), 653–659. <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1667232>
- IARC. (2021, March). *Portugal Source: Globocan 2020 Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site*. Retrieved May 8, 2023. <https://gco.iarc.fr/>
- INFARMED. (2021). *Medicamentos Biossimilares: Caracterização do Mercado - 2010 a 2020*. <https://www.infarmed.pt/>
- INFARMED. (2023a, julho 8). *Análise de consumo de medicamentos em meio hospitalar*. Autoridade Nacional Do Medicamento e Produtos de Saúde. Consultado a 8 de julho de 2023. <https://www.infarmed.pt/>
- INFARMED. (2023b, janeiro 23). *Avaliação de tecnologias de saúde*. Autoridade Nacional Do Medicamento e Produtos de Saúde. Consultado a 23 de janeiro de 2023. <https://www.infarmed.pt/>

- INFARMED. (2023c, janeiro 22). *Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica*. Autoridade Nacional Do Medicamento e Produtos de Saúde. Consultado a 22 de janeiro de 2023. <https://www.infarmed.pt/>
- INFARMED, & ACSS. (2016). *Circular Normativa Conjunta n.º 10/INFARMED/ACSS*. <https://www.acss.min-saude.pt/>
- INFOMED. (2023, julho 18). *Base de dados de medicamentos de uso humano*. Consultado a 18 de julho de 2023. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
- IQVIA. (2019). *The Impact of Biosimilar Competition in Europe*. <https://www.iqvia.com/>
- IQVIA. (2020). *The Impact of Biosimilar Competition in Europe*. <https://www.iqvia.com/>
- IQVIA. (2022). *The Impact of Biosimilar Competition in Europe*. <https://www.iqvia.com/>
- Jahnsen, J., & Jørgensen, K. K. (2017). Experience with Biosimilar Infliximab (Remsima®) in Norway. *Digestive Diseases*, 35(1–2), 83–90. <https://doi.org/10.1159/000449088>
- Jensen, T. B., Bartels, D., Sædder, E. A., Poulsen, B. K., Andersen, S. E., Christensen, M. M. H., Nielsen, L., & Christensen, H. R. (2020). The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(1), 35–40. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02765-3>
- Jørgensen, K. K., Olsen, I. C., Goll, G. L., Lorentzen, M., Bolstad, N., Haavardsholm, E. A., Lundin, K. E. A., Mørk, C., Jahnsen, J., Kvien, T. K., Berset, I. P., Fevang, B. T., Florholmen, J., Kalstad, S., Mørk, N. J., Ryggen, K., Tveit, K. S., Sæther, S. K., Gulbrandsen, B., ... Zettel, C. C. (2017). 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*, 389(10086), 2304–2316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5)
- Kawalec, P., Stawowczyk, E., Tesar, T., Skoupa, J., Turcu-Stolica, A., Dimitrova, M., Petrova, G. I., Rugaja, Z., Männik, A., Harsanyi, A., & Draganic, P. (2017). Pricing and reimbursement of biosimilars in central and Eastern European countries. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUN). <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00288>
- Kurki, P., Barry, S., Bourges, I., Tsantili, P., & Wolff-Holz, E. (2021). Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective. *Drugs*, 81(16), 1881–1896. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01601-2>

- Kurki, P., van Aerts, L., Wolff-Holz, E., Giezen, T., Skibeli, V., & Weise, M. (2017). Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*, *31*(2), 83–91. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0210-0>
- Kwak, L. W., Sancho, J. M., Cho, S. G., Nakazawa, H., Suzumiya, J., Tumyan, G., Kim, J. S., Menne, T., Mariz, J., Ilyin, N., Jurczak, W., Lopez Martinez, A., Samoiloova, O., Zhavrid, E., Yañez Ruiz, E., Trneny, M., Popplewell, L., Ogura, M., Kim, W. S., ... Buske, C. (2022). Efficacy and Safety of CT-P10 Versus Rituximab in Untreated Low-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: Final Results of a Randomized Phase III Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, *22*(2), 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.08.005>
- Lee, K., Ha, J. Y., Jung, A. R., Lee, Y. S., Lee, S. wook, Ryu, J. S., Chae, E. J., Kim, K. W., Huh, J., Park, C. S., Yoon, D. H., & Suh, C. (2020). The clinical outcomes of rituximab biosimilar CT-P10 (Truxima®) with CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma: real-world experience. *Leukemia and Lymphoma*, *61*(7), 1575–1583. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1742906>
- Medicines for Europe. (2023, May 13). *Biosimilar Medicines*. Retrieved May 13, 2023. <https://www.medicinesforeurope.com/>
- Medicines for Europe & KPMG Advisory N.V. (2019, October 7). *Overarching recommendations for improved access to generic and biosimilar medicines in the hospital setting*. Retrieved February 11, 2023. <https://www.medicinesforeurope.com/>
- Melville, A. R., Md Yusof, M. Y., Fitton, J., Garcia-Montoya, L., Bailey, L., Dass, S., Emery, P., Buch, M. H., & Saleem, B. (2021). Real-world experience of effectiveness of non-medical switch from originator to biosimilar rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, *60*(8), 3679–3688. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa834>
- Moorkens, E., Godman, B., Huys, I., Hoxha, I., Malaj, A., Keuerleber, S., Stockinger, S., Mörtenhuber, S., Dimitrova, M., Tachkov, K., Vončina, L., Palčevski, V. V., Achnotou, G., Slabý, J., Popelková, L., Kohoutová, K., Bartels, D., Laius, O., Martikainen, J. E., ... Vulto, A. G. (2021). The Expiry of Humira® Market Exclusivity and the Entry of Adalimumab Biosimilars in Europe: An Overview of Pricing and National Policy Measures. *Frontiers in Pharmacology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.591134>

- Moorkens, E., Vulto, A. G., 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, J. E., Selke, G. W., Spillane, S., McCullagh, L., ... Simoens, S. (2017). Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS one*, *12*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190147>
- Nikitina, V., Santi Laurini, G., Montanaro, N., & Motola, D. (2023). Comparative Safety Profiles of Oncology Biosimilars vs. Originators in Europe: An Analysis of the EudraVigilance Database. *Cancers*, *15*(14). <https://doi.org/10.3390/cancers15143680>
- OECD. (2018). *Health at a Glance: Europe 2018*. OECD. https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en
- OECD. (2021). *Health at a Glance 2021: OECD indicators*. OECD. <https://doi.org/10.1787/ae3016b9-en>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, *372*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Perelman, J., Duarte-Ramos, F., Gouveia, A. M., Pinheiro, L., Ramos, F., Vogler, S., & Mateus, C. (2022). How do hospital characteristics and ties relate to the uptake of second-generation biosimilars? A longitudinal analysis of Portuguese NHS hospitals, 2015–2021. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, *0*(0), 1–11. <https://doi.org/10.1080/14737167.2023.2146579>
- Pimenta, R. (2003). *A introdução do medicamento genérico em Portugal*. Lição submetida para apresentação no concurso de provas públicas para professor coordenador na Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, Porto, Portugal.
- Pires, D., & Gonçalves, J. (2016). Influência das Dinâmicas dos Mercados Europeus na Quota de Mercado dos Medicamentos Biossimilares Influence of European Market Dynamics on Biosimilars Market Share. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, *8*(4), 8–20. <https://doi.org/10.25756/rpf.v8i4.126>
- Plevris, N., Jones, G. R., Jenkinson, P. W., Lyons, M., Chuah, C. S., Merchant, L. M., Pattenden, R. J., Watson, E. F., Ho, G. T., Noble, C. L., Din, S., Shand, A. G., Arnott, I. D., & Lees, C. W.

- (2019). Implementation of CT-P13 via a Managed Switch Programme in Crohn's Disease: 12-Month Real-World Outcomes. *Digestive Diseases and Sciences*, 64(6), 1660–1667. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5406-8>
- Portal da Transparência. (2023, maio 15). *Despesa com medicamentos nos hospitais do SNS*. Consultado a 15 de maio de 2023. <https://transparencia.sns.gov.pt/>
- Rascati, K. L. (2009). *Essentials of Pharmacoeconomics*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Razanskaite, V., Bettey, M., Downey, L., Wright, J., Callaghan, J., Rush, M., Whiteoak, S., Ker, S., Perry, K., Underhill, C., Efrem, E., Ahmed, I., & Cummings, F. (2017). Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(6), 690–696. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw216>
- Severs, M., Oldenburg, B., van Bodegraven, A. A., Siersema, P. D., & Mangen, M. J. J. (2017). The Economic Impact of the Introduction of Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(3), 289–296. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw153>
- Silva-Oliveira, R., Pereira, F. F., Petronilho, S., Martins, A. T., Lameirinhas, A., Constâncio, V., Caldas-Ribeiro, I., Salta, S., Lopes, P., Antunes, L., Castro, F., de Sousa, S. P., Henrique, R., & Jerónimo, C. (2020). Clinical significance of arid1a and anxa1 in her-2 positive breast cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 1–13. <https://doi.org/10.3390/jcm9123911>
- Swartenbroekx, N., Espin, J., Farfan-Portet, M., & Gerkens, S. (2014). Incentives for market penetration of biosimilars in Belgium and in five European countries. *Journal de Pharmacie de Belgique*, (4), 36–46.
- Urru, S. A. M., Spila Alegiani, S., Guella, A., Traversa, G., & Campomori, A. (2021). Safety of switching between rituximab biosimilars in onco-hematology. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85563-1>
- Vogler, S. (2022). Prices of new medicines: International analysis and policy options. *Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen*, 175, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2022.09.009>
- Vogler, S., Paris, V., Ferrario, A., Wirtz, V. J., de Joncheere, K., Schneider, P., Pedersen, H. B., Dedet, G., & Babar, Z. U. D. (2017). How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries.

Applied health economics and health policy, 15(3), 307–321.
<https://doi.org/10.1007/s40258-016-0300-z>

Vogler, S., Schneider, P., Zuba, M., Busse, R., & Panteli, D. (2021). Policies to Encourage the Use of Biosimilars in European Countries and Their Potential Impact on Pharmaceutical Expenditure. *Frontiers in Pharmacology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.625296>

von Minckwitz, G., Colleoni, M., Kolberg, H. C., Morales, S., Santi, P., Tomasevic, Z., Zhang, N., & Hanes, V. (2018). Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19(7), 987–998.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30241-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30241-9)

WHO. (2023, January 15). *WHO publishes pricing policy guideline to improve affordable access to medicines*. Retrieved January 15, 2023. <https://www.who.int/>

Anexos

Anexo 1 Principais características, medidas políticas e instrumentos identificados

Autor, Ano	Países	Objetivo	Amostra	Medidas políticas e instrumentos
Barszczewska et al. 2020	FR e PL	Comparar aspetos selecionados relativos à comparticipação e acesso a SBMs autorizados pela EMA em dois países – França e Polónia	Países Europeus, n=2	Políticas de regulamentação de preço e comparticipação – FR and PL.
Dylst et al. 2014	BE	Identificar as barreiras que impedem a adoção de SBMs na Bélgica	País da Europa, n=1	Política de regulação de comparticipação; Quotas de prescrição – SBMs incluídos nas quotas de prescrição de “medicamentos de baixo custo”; O estudo também sugere medidas que devem ser implementadas: Fornecer informações objetivas sobre os SBMs a todas as partes envolvidas (<i>stakeholders</i>); Reformular o financiamento hospitalar; Estabelecer registos dos doentes que fazem terapêuticas com SBMs e acelerar o processo de regulação de preços e comparticipações para SBMs.
Glintborg et al. 2019	DK	Investigar se o processo de <i>switching</i> resulta no aumento da utilização de cuidados de saúde e nos custos	País da Europa, n=1 Utentes com IA com registo no DANBIO, n=1620	Diretrizes e recomendações nacionais – <i>Switch</i> obrigatório não-médico a todos os doentes com IA. Através do registo nacional DANBIO.
Glintborg et al. 2019	DK	Investigar nos doentes tratados com <i>etanercept</i> a proporção que trocou para a opção SBM (<i>switchers</i>) ou manteve o tratamento com <i>etanercept</i> biológico de referência (non- <i>switchers</i>)	País da Europa, n=1 Utentes com IA com registo no DANBIO, n=2061	Diretrizes e recomendações nacionais – <i>Switch</i> obrigatório não-médico a todos os doentes com IA. Através do registo nacional DANBIO.

Autor, Ano	Países	Objetivo	Amostra	Medidas políticas e instrumentos
Harsányi et al. 2020	HU	Avaliar a eficiência da política húngara no caso do SBM de <i>infliximab</i>	País da Europa, n=1	Diretrizes de prescrição; O estudo também sugere algumas medidas a implementar: Quando existem vários medicamentos biológicos disponíveis para a mesma indicação terapêutica, é recomendado utilizar um protocolo financeiro para definir a ordem de prioridade; Deve ser implementado o <i>switch</i> obrigatório com supervisão médica.
Jahnsen & Jørgensen 2017	NO	Comparar parâmetros clínicos e bioquímicos antes e depois do processo de <i>switch</i> do biológico de referência para o SBM de <i>infliximab</i> em termos de eficácia, tolerabilidade e segurança	País da Europa, n=1	Concurso (<i>tendering</i>) – Sistema anual de concurso; Diretrizes e recomendações nacionais – Recomendadas pelas autoridades norueguesas de saúde para doentes com DII iniciarem o tratamento com a opção SBM de <i>infliximab</i> .
Kawalec et al. 2017	BG, CZ, EE, HR, HU, LAT, LT, PL, RO e SK	Visualizar os requisitos para comparticipação de SBMs e comparar a regulamentação de reembolso, quota de mercado, e custos de comparticipação com SBMs em determinados países da Europa Central e Oriental	Países da Europa, n=10	Medidas políticas de regulação de preços – todos os países; Preço de referência interno – BG, CZ, EE, HR, HU, LT, PL, RO e SK. Concurso (<i>tendering</i>) – BG, CZ, EE, HU, LT, PL e SK (EE e LT hospitais); Avaliação ATS – todos os países para SBMs comparticipados, exceto na LT; <i>Price-linkage</i> para SBMs – todos os países; Substituição terapêutica (troca de uma substância ativa por outra) – permitido em todos os países com indicação médica, exceto na LAT, LT e PL; Interpermutabilidade – permitida em todos os países com indicação médica, exceto na LT.
Melville et al. 2021	UK (Inglaterra)	Avaliar o impacto do <i>switch</i> não-médico do biológico de referência <i>rituximab</i> (RTX-O) para o SBM (RTX-B) em doentes com RA	País da Europa, n=1 Utentes com RA, n=337	Diretrizes e recomendações nacionais – <i>Switch</i> obrigatório não-médico a todos os doentes com RA;

Autor, Ano	Países	Objetivo	Amostra	Medidas políticas e instrumentos
Moorkens et al. 2017	AT, BE, BG, CZ, DE, EE, ES, FI, FR, HR, IE, IS, IT, LAT, MLT, NL, NO, PL, PT, RS, SE, SI e UK	Fornecer uma visão geral das diferentes medidas políticas que podem influenciar a adoção de SBMs em diferentes países da Europa	Países da Europa, n=23	Políticas nacionais de regulação de preços – todos os países; Preço de referência interno – AT, BG, CZ, DE, EE, ES, FR, HR, LAT, NL, PL, RS e SI; Preço de referência externo – BG, CZ, IS, IT, HR, LAT, MLT, PT, RS e SI; Preços livres estabelecidos pela indústria – DE e UK (mercado regulado); Preço livre sem exceder o preço do produto de referência – NO; Preço igual ao do produto de referência – NL; Preço definido através de ATS – SE; Concursos nacionais em ambulatório – MLT e RS; Concursos nacionais no internamento – todos os países; Incentivos para médicos – AT, BE, DE, EE, FI, FR, IS, NO, UK, PT (hospitais) e ES, IT e SE (regional); Programas educacionais para clínicos e doentes – NL, NO e PT; Substituição automática a nível da farmácia – EE, FR (condições específicas), LAT e PL.
Plevris et al. 2018	UK (Escócia)	Avaliar prospectivamente uma coorte de utentes com doença de <i>Crohn</i> que efetuaram o <i>switch</i> de remicade para o SBM CT-P13	País da Europa, n=1 Utentes com CD, n=110	Programa de <i>Switch</i> financiado através de um acordo de partilha de ganhos entre as partes envolvidas.
Razanskaite et al. 2017	UK (Inglaterra)	Apresentar os resultados de uma avaliação do processo de <i>switch</i> para o SBM de <i>infliximab</i> , em utentes com DII submetidos a um programa de <i>switch</i> financiado através de um acordo de partilha de ganhos, num hospital do UK	País da Europa, n=1 Utentes com DII, n=263	Programa de <i>Switch</i> financiado através de um acordo de partilha de ganhos entre as partes envolvidas.

Autor, Ano	Países	Objetivo	Amostra	Medidas políticas e instrumentos
Swartenbroekx et al. 2014	BE, DE, ES, FR, NL e SE	Analisar a situação atual da Bélgica e identificar potenciais medidas que estimulem a adoção de SBMs na Bélgica através da análise da experiência de cinco países da Europa: FR, DE, NL, ES e SE	Países da Europa, n=6	Política de participação – BE, DE, ES, FR, NL e SE; Concurso público no internamento – DE, ES, FR, NL (regional) e SE (regional); Incentivos para médicos no ambulatório: Incentivos ou penalidades financeiras – DE, BE e SE; Quotas ou <i>target</i> de prescrição – DE e SE (apenas <i>target</i>); Prescrição por DCI e <i>switching</i> durante o tratamento – em nenhum país; Incentivos para médicos no internamento: Quotas ou <i>target</i> de prescrição e incentivos ou penalidades financeiras no internamento – SE.
Vogler et al. 2021	AT, BE, CZ, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, NL, NO, PT, SE, SK e UK	Informar sobre diferentes medidas políticas adotadas em países da Europa para estruturar o mercado dos medicamentos biológicos e explorar as potenciais poupanças advindas do aumento do uso de SBMs na Alemanha	Países da Europa, n=16	<i>Price-linkage</i> – AT, BE, CZ, ES, FI, FR, IE, IT, NO (preço pode ser igual ao do produto de referência), PT e SK; Concurso no internamento – todos os países; Concurso no ambulatório – CZ, DE, DK, NL e SK; Sistema de preço de referência – CZ, DE, DK, ES, NL, NO e SK; Prescrição por DCI – BE, CZ, DE, ES, FI, FR, IE, IT, NL, NO, PT, SK e UK; Diretrizes e recomendações de prescrição (<i>switch</i>) – é permitido em todos os países, no entanto, com supervisão médica na maioria deles, na DK, NL, NO e FR é recomendado. Na FI, há obrigação de prescrever a alternativa terapêutica mais econômica para todos os utentes (não apenas novos), quando estão disponíveis SBMs. A prescrição de uma alternativa mais cara carece de justificação por escrito no registo do doente; Substituição automática a nível da farmácia – CZ (mas não recomendada por médicos e farmacêuticos) e DE (a partir de 2022 a substituição pode ocorrer automaticamente); Incentivos financeiros à dispensa de SBMs (a nível da farmácia) – FR;

Legenda: AT=Áustria; BE=Bélgica; BG=Bulgária; CZ=Chéquia; DE=Alemanha; DK=Dinamarca; EE=Estónia; ES=Espanha; FI=Finlândia; FR=França; HR=Croácia; HU=Hungria; IE=Irlanda; IS=Islândia; IT=Itália; LAT=Letónia; LT=Lituânia; MLT=Malta; NL=Países Baixos; NO=Noruega; PL=Polónia; PT=Portugal; RO=Roménia; RS=Sérvia; SE=Suécia; SI=Eslovénia; SK=Eslováquia; UK=Reino Unido.

CD= Doença de Crohn; DANBIO=registo nacional que inclui todos os doentes reumáticos tratados com medicamentos biológicos, incluindo biossimilares; IA=Artrite Inflamatória; DCI=Denominação comum internacional; DII=Doença Inflamatória Intestinal; IRD=Doenças Reumáticas Inflamatórias; ATS=Avaliação de tecnologias de saúde; RA=Artrite Reumatoide; SBMs=medicamentos biossimilares.

Fonte: Elaboração própria

Anexo 2 Taxa de crescimento anual da quota de mercado, em valor, do bioequivalente de rituximab num hospital especializado de Portugal

Ano	2020	2021	2022
Taxa de crescimento <i>rituximab</i> 100mg	0	22,1%	1,1%
Taxa de crescimento <i>rituximab</i> 500mg	0	15,7%	0,5%

Fonte: Elaboração própria

Anexo 3 Taxa de crescimento anual da quota de mercado, em valor, do bioequivalente de trastuzumab 150mg num hospital especializado de Portugal

Ano	2019	2020	2021	2022
Taxa de crescimento <i>trastuzumab</i> 150mg	0	63,8%	42,0%	35,4%

Fonte: Elaboração própria

Anexo 4 Taxa de crescimento anual da quota de mercado, em valor, do bioequivalente de bevacizumab 400mg num hospital especializado de Portugal

Ano	2021	2022
Taxa de crescimento <i>bevacizumab</i> 400 mg	0	720,6%

Fonte: Elaboração própria