

Revisão Rápida para informar a Política Nacional de Medicamentos Biológicos no SUS

Rapid review to inform the National Policy on Biological Medicines in SUS

Cecilia Menezes Farinasso^I, Roberta Borges Silva^{II}, Betânia Ferreira Leite^{III}, Dalila Gomes Fernandes^{IV},
Virginia Kagure Wachira^V, Aurelina Aguiar de Lima^{VI}, Daniela Fortunato Rêgo^{VII}, Luciana Simões Camara Leão^{VIII},
Camile Giarretta Sachetti^{IX}

Resumo

Contexto: O gasto elevado com medicamentos biológicos ameaça a sustentabilidade dos serviços de saúde. O objetivo da presente revisão rápida foi embasar a discussão da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da identificação de barreiras de acesso a esses medicamentos. **Metodologia:** Revisão rápida da literatura nas fontes de informação Medline via PubMed, EMBASE, Biblioteca Cochrane e *Center for Review and Dissemination (CRD)*. **Resultados:** Foram incluídos nove estudos com delineamento transversal. No contexto do usuário, as barreiras foram a falta de conhecimento sobre o medicamento, a distância entre a moradia e o serviço de saúde, os longos períodos de espera por atendimento e a passividade sobre decisão de tratamento. Para os profissionais de saúde, as barreiras referem-se a aceitabilidade em relação ao medicamento, intercambialidade e substituição, percepção de ausência de dados clínicos que favoreçam eficácia e segurança. No contexto do gestor, as barreiras foram alto custo do medicamento, problemas de reembolso e de assistência. Não foram encontradas barreiras no âmbito governamental do sistema de saúde nos estudos incluídos, apenas no âmbito privado, isto é, a propriedade industrial. **Conclusão:** Para que políticas de saúde sejam efetivas, é essencial o emprego de evidências científicas. São necessárias soluções para as barreiras de acesso de medicamentos biológicos.

Palavras-chave: Revisão rápida; Produtos Biológicos; Políticas Informadas por Evidências.

Abstract

Background: High costs with biological medicines threaten the sustainability of healthcare services. The objective of the present rapid review was to inform the discussion of the National Policy for Biological Medicines within the Brazilian Unified Health System (SUS), through the identification of barriers to the uptake of these medicines. **Methodology:** Rapid review of the data sources: Medline via PubMed, EMBASE, Cochrane Library and Centre for Reviews and Dissemination. **Results:** Nine cross-sectional studies were included. For the users, the barriers were lack of knowledge about the treatment, the distance between residence and healthcare services, the long waiting periods for care and the passivity about the treatment decisions. For the health professionals, the barriers were acceptability of treatment, interchangeability and substitution and the perception of lack on clinical data of efficacy and safety. For the payers, the barriers were high cost of medicines, reimbursement and assistance problems. No barriers were found for healthcare system in the included studies, only regarding the private sector, which was the patent protection. **Conclusion:** It is essential that decision makers use scientific evidence in healthcare policies. There is a pressing need to identify solutions to the barriers to access biologic medicines identified in this rapid review.

Keywords: Rapid review; Biological Products; Evidence-Informed Policy.

^I Cecilia Menezes Farinasso (cecilia.farinasso@saude.gov.br) é Farmacêutica, Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas e Mestre em Ciências da Saúde. Consultora Técnica. Departamento de Ciência e Tecnologia.

^{II} Roberta Borges Silva (roberta.silva@saude.gov.br) é Nutricionista, Mestre em Nutrição Humana. Consultora Técnica. Departamento de Ciência e Tecnologia. Departamento de Ciência e Tecnologia.

^{III} Betânia Ferreira Leite (betania.leite@saude.gov.br) é Farmacêutica, MBA em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Consultora Técnica. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias.

^{IV} Dalila Gomes Fernandes (dalila.gomes@saude.gov.br) é Sanitarista, Especialista em Saúde Coletiva e Mestre em Saúde Coletiva. Consultora Técnica. Departamento de Ciência e Tecnologia.

^V Virginia Kagure Wachira (virginia.wachira@saude.gov.br) é Enfermeira, Mestre em Medicina Tropical. Consultora Técnica. Departamento de Ciência e Tecnologia.

^{VI} Aurelina Aguiar de Lima (aurelina@saude.gov.br) é Nutricionista, Especialista em Gestão Pública e Especialista em Gestão de Políticas de Saúde Informadas por Evidências. Consultora Técnica. Departamento de Ciência e Tecnologia.

^{VII} Daniela Fortunato Rêgo (daniela.rego@saude.gov.br) é Cirurgiã dentista, Especialista em Avaliação em Saúde e Mestre em Ciências da Saúde. Analista Técnica de Políticas Sociais. Departamento de Ciência e Tecnologia.

^{VIII} Luciana Simões Camara Leão (luciana.leao@saude.gov.br) é Farmacêutica, MBA em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Consultora.

^{IX} Camile Giarretta Sachetti (camile.sachetti@saude.gov.br) é Farmacêutica, Especialista em Farmacologia, Bioética e Pesquisa Clínica, Mestre em Ciências da Saúde. Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia.

Contexto

Os gastos com medicamentos pressionam os sistemas de saúde, uma vez que os recursos são finitos e a prevalência de condições crônicas aumentou devido à transição epidemiológica.¹ Vários países enfrentam esse problema, com medicamentos cada vez mais especializados e caros.

O governo federal brasileiro tem destinado cerca de R\$ 15 bilhões por ano para programas ambulatoriais de assistência farmacêutica, com destaque para medicamentos especializados, os quais abrangem cerca de metade do orçamento.² No Brasil, a saúde pública é um direito constitucional, o que torna o Ministério da Saúde o responsável por 60% de todas as aquisições no mercado de produtos biológicos, aumentando o interesse de indústrias farmacêuticas em tê-lo como comprador. Apesar de representarem apenas cerca de 2% de todos os medicamentos adquiridos, os medicamentos biológicos englobam 40% do orçamento da assistência farmacêutica do Ministério da Saúde brasileiro.³

As indústrias fabricantes de produtos biológicos de referência têm direito à venda protegida por patente. Uma vez que esse período expira, esses medicamentos podem ser comercializados, sendo mais economicamente acessíveis devido ao menor investimento em pesquisa e desenvolvimento e do possível impacto da concorrência de mercado. Espera-se que os biossimilares sejam determinantes para reduzir o custo de tratamento com biológicos, garantir a manutenção e ampliar o acesso de usuários ao tratamento.^{2,4,5}

Devido ao arcabouço legal para compras públicas, regido pela Lei nº 8.666/ 1993, no que tange à licitação, é sempre selecionada a proposta mais vantajosa para a administração e promoção do desenvolvimento nacional e

sustentável, ou seja, proposta de menor preço e cujo produto seja desenvolvido no Brasil, e por brasileiros.⁶ Uma vez que medicamentos biológicos de referência e biossimilares compartilham o mesmo princípio ativo, se o biossimilar oferecer a proposta de menor preço ele seria contemplado na licitação, o que acarretaria na substituição automática para pacientes que já estejam em uso do biológico de referência.

Todavia, sociedades médicas e de pacientes brasileiras se posicionaram contra o conceito de intercambialidade e da prática de substituição automática, pois defendem que a troca de um medicamento biológico de referência por um biossimilar seria prerrogativa exclusiva do médico prescritor, em decisão conjunta com o paciente.^{2,7,8} As compras públicas por licitação no contexto do SUS consideram apenas o menor preço, portanto, não são realizadas mediante prescrição.

Grupo de Trabalho

Com vistas à discussão dessas questões, foi instituído o Grupo de Trabalho (GT) para a formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS, em maio de 2018. Esse grupo teve a responsabilidade de entregar um relatório consolidado com as discussões dos temas pertinentes à pesquisa, desenvolvimento, produção, regulação, acesso e monitoramento do uso de medicamentos biológicos fornecidos pelo SUS.⁹

O GT foi coordenado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) e composto por representantes das instituições: Associação Médica Brasileira (AMB), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Conselho Federal de Farmácia (CFF), Conselho Federal de Medicina (CFM), Câmara de Regulação do Mercado

de Medicamentos (CMED), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde (CONJUR/ MS), Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), Departamento de Logística em Saúde (DLOG), Instituto Práticas Seguras no Uso de Medicamentos – Brasil (ISMP-Brasil), Rede Brasileira de Centros de Informação de Medicamentos (REBRACIM), Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).¹⁰

O DECIT, em uso de suas atribuições de promover o acesso e o uso sistemático e transparente de evidências científicas e de promover a tradução do conhecimento, prestou auxílio metodológico na condução das discussões do GT.¹¹

Políticas Informadas por Evidências (PIE)

A abordagem de PIE visa fazer com que as melhores evidências científicas disponíveis sejam usadas para informar a tomada de decisão. A operacionalização desse processo varia a depender do contexto e do tipo de decisão a ser tomada.¹² Dessa forma, o DECIT buscou aplicar a abordagem de PIE na condução das discussões do GT de Medicamentos Biológicos, conforme as peculiaridades do contexto. Devido ao curto prazo para as atividades do grupo, foram conduzidos produtos rápidos no formato de síntese de evidências para políticas públicas em saúde.

Logo, a presente revisão rápida, juntamente com enquetes pública e interna ao Ministério

da Saúde, foi usada para fazer o levantamento de problemas relacionados ao uso de medicamentos biológicos. Após o levantamento, os problemas foram priorizados pelo GT, de forma que a intercambialidade de medicamentos biológicos foi priorizada como tema de uma Síntese Rápida para Políticas (ainda não publicada). Por fim, essa Síntese Rápida foi usada para informar um Diálogo para Políticas. Todas essas etapas guiaram a redação do relatório final do GT, que foi entregue aos gestores do Ministério da Saúde, para informar a tomada de decisão.

De forma a apresentar resultados da primeira etapa da formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS, o objetivo desta revisão rápida foi mapear as principais barreiras relacionadas ao uso/ acesso aos medicamentos biológicos.

Revisão Rápida

Em agosto de 2018, foi realizada busca nas bases de dados Medline (via PubMed), EMBASE, Biblioteca Cochrane e *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, utilizando combinação para os seguintes termos indexados e sinônimos: “medicamentos biossimilares”, “equivalência terapêutica”, “processo regulatório”, *switching*, barreiras, paciente, profissional, gestor e “sistema de saúde”.

Foram considerados para inclusão estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde, revisões sistemáticas, revisões narrativas, estudos transversais e posicionamentos de organizações que abordassem barreiras relacionadas ao uso de medicamentos biológicos (inovador ou biossimilar). Estudos avaliando eficácia, efetividade e segurança de medicamentos biológicos foram excluídos.

A busca na literatura identificou 640 artigos. Após a retirada de duplicatas, a triagem de

títulos e resumos foi conduzida de forma independente por quatro autoras (CF, RS, BL, DG), sendo selecionados 98 artigos para leitura do texto completo. Para otimizar o tempo de trabalho, de forma acordada com os demandantes, foram incluídos apenas estudos com delineamento transversal. As revisões narrativas foram utilizadas para a discussão. Após avaliação de elegibilidade, nove estudos transversais foram selecionados.

A extração dos dados foi feita por uma autora (RS) utilizando planilha eletrônica e contemplando as informações: autor, ano e país de publicação, título, população-alvo, tamanho da amostra, presença de conflito de interesse e principais barreiras. Não foi realizada a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Os estudos, em sua maioria, conduziram inquéritos em grupos de interesse, como pacientes, profissionais de saúde e gestores. De forma geral, não houve detalhamento do processo de amostragem. As análises foram descritivas, e não foram avaliados desfechos. A presença de conflitos de interesse foi considerada relevante no contexto dos medicamentos biológicos. Essa revisão rápida foi conduzida no intervalo de um mês. Os métodos descritos estão de acordo com as boas práticas para condução de revisão rápida da Organização Mundial da Saúde.¹³

A síntese dos resultados é apresentada de forma narrativa,¹³ apontando as principais

barreiras relacionadas ao acesso ou uso de medicamentos biológicos no contexto de usuários, profissionais, gestão e sistema de saúde. Ademais, foi elaborado glossário, visando fomentar a tradução do conhecimento.

Os estudos incluídos foram publicados entre 2013 e 2018, e foram conduzidos em diferentes países da Europa, Estados Unidos da América (EUA), Argentina, Brasil, México e Nova Zelândia. Os contextos mais recorrentes nos estudos incluídos foram “profissional” e “paciente”. A presente revisão rápida incluiu nove estudos de delineamento transversal, os quais utilizaram, em sua maioria, metodologias qualitativas para a coleta de dados acerca das barreiras relacionadas ao acesso ou uso de medicamentos biológicos. Entrevistas estruturadas, semiestruturadas e questionários foram os instrumentos mais utilizados nestes estudos. Na análise de dados foram utilizados métodos qualitativos, tais como estruturas teóricas, softwares específicos, análise de conteúdo, além de métodos quantitativos.

O Quadro 1 apresenta as principais características dos estudos incluídos na revisão rápida, bem como as barreiras de acesso ou uso de medicamentos biológicos identificadas, estratificadas por perspectiva (usuário, profissional, gestor e indústria).^{4,5,22-28}

Quadro 1. Características dos estudos e principais barreiras ao acesso ou uso dos medicamentos biológicos.

Autor, ano, país	Delineamento do estudo	Nº de participantes	Perspectiva	Barreiras de acesso ou uso
Dylst et al. (2014) ⁴ Bélgica	Estudo transversal qualitativo	19	Profissional	- Falta de confiança em relação aos medicamentos biossimilares – lacuna de informação entre clínicos - Intercambialidade e substituição – variações entre lotes
			Usuário	Incentivos financeiros – indústria do medicamento referência oferece desconto e benefícios adicionais aos hospitais (para usuários, clínicos, bolsas, financiamentos), e essas concessões influenciam no comportamento do profissional no momento da prescrição
			Indústria	Incentivos financeiros – indústria do medicamento referência oferece desconto e benefícios adicionais aos hospitais (para usuários, clínicos, bolsas, financiamentos), e essas concessões influenciam no comportamento do profissional no momento da prescrição
Hemmington et al. (2017) ⁵ Nova Zelândia	Estudo transversal	110	Profissional	- Ausência de dados clínicos que apoiam a eficácia do medicamento - Evidência sobre eventos adversos ou falta de eficácia do medicamento (biossimilar) - Usuário com boa evolução no tratamento atual - Usuário com histórico médico complexo
Inotai et al. (2018) ²² Países da Europa Central e Oriental (CEE), e da Comunidade de Estados Independentes (CIS)	Estudo transversal	200	Profissional	- Similaridade/equivalência - Possibilidade de reações imunogênicas.
			Usuário	- Número limitado de usuários que podem ser tratados com reembolso público - Listas de espera de longa duração - Duração limitada do tratamento com medicamentos biológicos (com reembolso)
			Gestor	Número limitado de usuários que podem ser tratados com reembolso público

Autor, ano, país	Delineamento do estudo	Nº de participantes	Perspectiva	Barreiras de acesso ou uso
Laires <i>et al.</i> (2013) ²³ Portugal	Estudo transversal qualitativo	34	Profissional	- Dificuldade de acesso a serviços de atenção primária: principalmente em regiões rurais; limitação no número de profissionais disponíveis; falta de conhecimento sobre artrite reumatoide por parte do usuário - Dificuldade de diagnóstico da artrite reumatoide
			Usuário	- Dificuldade de acesso a serviços de cuidado em saúde secundários: longos períodos de espera para consultas; acesso dificultado em áreas rurais, hospitais distantes e mobilidade urbana ruim - Dificuldade de acesso a serviços de atenção primária: principalmente em regiões rurais; limitação no número de profissionais disponíveis; falta de conhecimento sobre artrite reumatoide por parte do usuário
			Gestor	Dificuldade de acesso a medicamentos biológicos: a prescrição hospitalar é um processo afetado pela burocracia; passividade do usuário em relação à decisão de tratamento.
Lammers <i>et al.</i> (2014) ²⁴ EUA, Brasil, México, Turquia, Rússia	Estudo transversal	217	Profissional	- Medicamento não previsto na cobertura do seguro/plano de saúde - Indisponibilidade do medicamento no local da prática clínica - Medicamento não incluído no guia ou protocolo de recomendação para tratamento comumente utilizado - Usuário acometido por comorbidades que impossibilitam o uso do biossimilar - Tratamento de alto custo para o usuário - Ausência de evidências clínicas de eficácia e segurança - Problemas de reembolso
O'callaghan <i>et al.</i> (2017) ²⁵ Irlanda	Estudo transversal	498	Profissional	Preocupações relacionadas a rastreabilidade, qualidade, perfil de segurança e eficácia, imunogenicidade e eficácia na extrapolação de indicações
Sandorff <i>et al.</i> (2015) ²⁶ Argentina, Brasil e México	Revisão da literatura e estudo transversal	10	Profissional	Características que mais impactam na decisão de adotar o medicamento biossimilar: orçamento, aceitabilidade do especialista, complexidade da doença, via de tratamento esclarecida, duração de tratamento agudo versus crônico, administração intravenosa ou subcutânea

Autor, ano, país	Delineamento do estudo	Nº de participantes	Perspectiva	Barreiras de acesso ou uso
			Gestor	Características que mais impactam na decisão de adotar o medicamento biossimilar: orçamento, aceitabilidade do especialista, complexidade da doença, via de tratamento esclarecida, duração de tratamento agudo versus crônico, administração intravenosa ou subcutânea
Sullivan et al. (2017) ²⁷ Alemanha	Estudo transversal	161	Profissional	- Potenciais eventos adversos e problemas em longo prazo; - Falta de conhecimento sobre o medicamento; - Alto preço do medicamento.
			Usuário	- Potenciais eventos adversos e problemas em longo prazo; - Falta de conhecimento sobre o medicamento; - Alto preço do medicamento.
Waller et al. (2017) ²⁸ Alemanha	Estudo transversal	311	Profissional	- Potenciais eventos adversos e problemas a longo prazo; - Falta de conhecimento sobre o medicamento; - Alto preço do medicamento.
			Usuário	- Potenciais eventos adversos e problemas em longo prazo; - Falta de conhecimento sobre o medicamento; - Alto preço do medicamento.

Perspectiva dos usuários

Foi observado que para os usuários, as principais barreiras estão relacionadas ao preço do produto e ao nível de conhecimento sobre essa tecnologia.^{4,5,22-28} Este resultado vai ao encontro de revisões narrativas que indicam que o conhecimento prático dos produtores de medicamentos e a inabilidade de interpretar conceitos como a intercambialidade caracterizam barreiras de acesso por parte dos usuários, que tendem a seguir o conselho de seus médicos, e também podem ser “leais à marca”.^{14,15} Além disso, indústrias de medicamentos biológicos de referência têm fortes laços com associações de usuários, o que pode comprometer o aumento do uso de

biossimilares, pois pacientes também tendem a seguir o conselho das associações.¹⁵

Os desfechos clínicos ligados à progressão da doença e à morbidade influenciam a decisão do usuário acerca do uso de um biossimilar ao invés de um biológico de referência, pois temem ser prejudicados pela troca. Ademais, existe a incerteza sobre dados de eficácia e segurança em longo prazo.²⁵⁻²⁸ O nível de interesse de médicos em participar de ensaios clínicos de biossimilares é menor em países nos quais os biológicos de referência estão disponíveis e acessíveis, uma vez que eles pensam que, nesse caso, há falta de benefício para o paciente. Além disso, o interesse do próprio paciente em participar de tal

ensaio clínico também é prejudicado por potencial falta de equivalência clínica entre os tratamentos, caso o medicamento de referência esteja comercialmente disponível para este paciente. Dessa forma, isso constitui uma barreira ao aumento do uso do biossimilar.¹⁴

O deslocamento de usuários residentes em áreas rurais pode representar uma barreira de acesso significativa, devido à distância dos grandes centros, ao tempo de viagem necessário e aos custos associados.²³ Como consequência dessas restrições, mesmo se biológicos forem totalmente reembolsados em vários países de menor renda, a utilização na vida real desses medicamentos ainda pode ser baixa, pois uma porção significativa desses usuários não tem acesso a terapias de alto custo. O mesmo se aplica aos processos burocráticos de dispensação e às listas de espera para recebimento do medicamento.¹⁶

Perspectiva dos profissionais

A aceitabilidade do profissional de saúde em relação aos biossimilares foi uma barreira citada nos estudos.⁴ O interesse profissional em biossimilares pode ser influenciado negativamente pela baixa quantidade de estudos com esses medicamentos em países nos quais o biológico de referência é disponível e acessível.¹⁴ Ao analisar ensaios clínicos comparando medicamentos inovadores e biossimilares, existem preocupações com relação à extrapolação de dados devido a variação entre lotes, das diferentes características dos usuários, ou do padrão de prática clínica dos estudos que comparam biológicos, além de reações de longo termo, como a imunogenicidade.¹⁴

Além disso, foram relatadas preocupações acerca do uso de biossimilares, como segurança, eficácia, imunogenicidade, e a habilidade das agências de controle na regulação de

boas práticas clínicas no desenvolvimento desses produtos.^{17,25,26}

Médicos hesitam em reconhecer os benefícios de biossimilares como iguais aos medicamentos de referência, e defendem não haver ganho relacionado ao seu menor custo.^{15,18,19} Argumenta-se que incentivos aos pagadores de serviços de saúde, profissionais e usuários facilitariam a aceitação aos biossimilares, bem como o aumento do conhecimento dos prescritores acerca do assunto.¹⁵

A impossibilidade de substituição também é citada como barreira. Para permitir o rastreamento, trocas repetidas e substituição sem o consentimento do prescritor não são recomendadas.¹⁵ Embora haja um consenso de que essa indicação é possível para usuários virgens de tratamento, ainda existem incertezas sobre substituir o medicamento de usuários que já estão em tratamento. Sem a possibilidade de substituição, biossimilares são uma opção somente para novos usuários ou para uma troca única para usuários estáveis.¹⁸ Argumenta-se que o risco hipotético relacionado à troca é divulgado de forma equivocada, e pode influenciar a decisão do profissional clínico quanto à substituição. Entretanto, é importante salientar que as informações sobre tal risco, em sua maioria, foram obtidas em estudos com baixo grau de certeza, e que o mesmo não foi observado em estudos posteriores mais robustos.²¹ O fato de considerar um estudo com baixo grau de certeza significa que a confiança que se pode ter em seu resultado é limitada, e que a publicação de outros trabalhos pode vir a mudar os resultados.²⁰ Enquanto que em muitos países até uma única substituição gera preocupação, uma das questões mais debatidas é a alternância (várias substituições entre referência e biossimilar), até em nível de farmácia.²¹ Recomenda-se a condução de estudos robustos no contexto da múltipla substituição, visando demonstrar a

intercambialidade por meio de ensaios clínicos com abordagem mais próxima à de estudos de mundo real, considerando a existência de vários biossimilares no mercado.²¹

Perspectiva da gestão

A gestão varia em diferentes países, por meio de sistemas públicos e privados de saúde, ou pelo próprio paciente. No âmbito desta revisão, os gestores foram considerados os pagadores. No Ministério da Saúde, no âmbito da saúde pública, o departamento responsável pela gestão de tecnologias em saúde é o DGITS, já o orçamento dos medicamentos biológicos é gerido pelo DAF, e a execução das contratações licitatórias é feita pelo DLOG. No âmbito dos seguros de saúde privados, a gestão é realizada pela ANS.

Nesse sentido, barreiras para pagadores compreendem a aceitabilidade dos dados clínicos usados na aprovação regulatória; a habilidade do pagador de induzir a competição dos preços, a extrapolação de indicações, a variabilidade de eficácia entre lotes e a imunogenicidade.^{22,23,26} Pagadores dos mercados do EUA e da União Europeia sugerem que, se não houver redução significativa dos preços dos biossimilares, o medicamento de referência será escolhido, o que demonstra a sensibilidade desse segmento aos altos preços dos produtos (seja referência, seja biossimilar).¹⁴

Tomadores de decisão em saúde visam maximizar os ganhos em saúde para a população melhorando a eficiência alocativa de recursos limitados. Políticas sobre medicamentos após a queda de patentes são geralmente definidas para reduzir os gastos sem comprometer os desfechos em saúde.¹⁶ Dessa forma, políticas para biossimilares englobam formas diferentes em países com restrições importantes de recursos financeiros, onde a acessibilidade de usuários a

biológicos de alto custo é limitada.¹⁶ Os biossimilares também podem competir com terapias não-biológicas para usuários que não tem acesso às biológicas.¹⁶

Perspectiva dos serviços e sistema de saúde

Âmbito governamental

Barreiras no âmbito do sistema de saúde não foram encontradas nos estudos de delineamento transversal selecionados para a síntese de resultados. No entanto, algumas revisões narrativas levantaram barreiras, e estas foram incluídas na seguinte discussão.

Em documento oficial, o governo australiano elencou estágios que influenciam o uso de biossimilares, a saber: o contexto político e regulatório que determina sua disponibilidade e questões associadas à troca e substituição; a aceitabilidade de biossimilares por prescritores, farmacêuticos e usuários; os desfechos do uso fora de ensaios clínicos; e as perspectivas de cada parte interessada, incluindo fatores que influenciam essas percepções.¹⁷

Uma revisão narrativa descreve o processo regulatório como barreira de acesso ao mercado de biossimilares, a exemplo da consulta pública de diretriz do *European Medicines Agency* que não considerou contribuições de médicos.¹⁵ Essa situação pode ter contribuído para as preocupações e menor aceitação dos biossimilares por médicos, usuários e organizações de usuários.¹⁵

Os riscos hipotéticos da substituição entre biológicos de referência e biossimilares são apontados em vários estudos; entretanto, não são superiores aos potenciais benefícios que a sociedade teria com a substituição.²¹ Em países de média renda, no contexto de que o produto biológico inovador é reembolsado sem restrições de volume (quantidade usada por usuário) e acesso,

o objetivo principal do uso de biossimilares é gerar economia nos gastos em saúde, atender mais usuários e gerar ganhos em saúde.¹⁶

Âmbito privado

Com relação ao âmbito privado, especificamente as indústrias produtoras de medicamentos biológicos, a proteção patentária é uma barreira de restrição legal para a entrada de biossimilares no mercado, e também é ferramenta para seus produtores recuperarem os gastos despendidos com pesquisa e desenvolvimento. Patentes podem ser usadas para impedir que produtores de biossimilares usem os mesmos processos de produção dos inovadores. Dessa forma, a adaptação dos processos de produção causa diferenças no produto final, o que pode afetar a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos.¹⁵

Conclusão

Uma vez que o alto custo é consistentemente apresentado como uma das principais barreiras de uso de medicamentos biológicos, espera-se que a redução de preços por meio de competição seja observada com a entrada de biossimilares no mercado. Para tanto, faz-se necessário o estudo de potenciais soluções para as barreiras de uso descritas neste documento. Dessa maneira, o GT contribuirá não só para a redução da vulnerabilidade do SUS, como também para melhorar a sustentabilidade do sistema e para aumentar o acesso da população ao uso de medicamentos biológicos buscando a garantia de sua efetividade e segurança.

Declaração de conflitos de interesse

A autora CMF foi membro do grupo de trabalho, as demais autoras não têm conflitos de interesse a declarar.

Referências

1. GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study; 2016.
2. Fernandes GS SC, Lopes G, Chammas R, Gifoni MAC, Gil RA, Araujo DV. The use of biosimilar medicines in oncology - position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). *Braz J Med Biol Res.* 2018; 51(3).
3. Vieira, FS. Evolução do gasto com medicamentos do Sistema Único de Saúde no período de 2010 A 2016. Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Rio de Janeiro; 2018.
4. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: A Belgian case study. *PharmacoEconomics.* 2014; 32(7):681-91.
5. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2017; 26(5):570-7.
6. Presidência da República (BR). Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993, com alterações resultantes da Lei nº 8.883, de 08 de junho de 1994 e da Lei nº 9.648, DE 27 DE MAIO DE 1998. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências.
7. Azevedo VF, Meirelles Ede S, Kochen Jde A, Medeiros AC, Miszputen SJ, Teixeira FV, Damião AO, Kotze PG, Romiti R, Arnone M, Magalhães RF, Maia CP, de Carvalho AV. Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease--Focus on clinical evaluation of monoclonal antibodies and fusion proteins used in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(9):769-73.
8. Torres P. Consenso brasileiro multi-institucional de pacientes sobre medicamentos biossimilares. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* 2017; 9(1):39-43.
9. Ministério da Saúde (BR). Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.160, de 3 de maio de 2018. Brasília (DF); 2018.
10. Ministério da Saúde (BR). Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Regimento Interno.[internet] 2018. [acesso em 9 ago 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/imagens/pdf/2018/outubro/19/3-Regimento-GT-Biologicos.pdf>.

11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria-Executiva. Subsecretaria de Assuntos Administrativos. Regimento Interno do Ministério da Saúde : Decreto nº 8.901, de 10 de novembro de 2016. Brasília (DF); 2017.
12. Oxman AD, Lavis JN, Lewin S, Fretheim A. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 1: What is evidence-informed policymaking? *Health Res Policy Syst.* 2009; 16(7).
13. Tricco AC, Langlois EV, Straus SE, editors. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. Geneva: World Health Organization; 2017.
14. Rompas SG, T; Amanuel, S; Coutinho, V; Lai, Z; Antonini, P; Murphy, MF. Demonstrating Value for Biosimilars: A Conceptual Framework. *Am Health Drug Benefits.* 2015; 8(3):129-39.
15. Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, Declerck P, Simons S, Vulto AG. Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European union: The case of biosimilar monoclonal antibodies. *Frontiers in Pharmacology.* 2016; 7.
16. Inotai AC, M; D, Vitezic; Francetic, I; Tesar, T; Bochenek, T; Lorenzovici, L; Dylst, P; Kalo, Z Policy Practices to Maximise Social Benefit from Biosimilars. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability.* 2017; 09(04).
17. Australian Government. Department of Health. Literature Review of International Biosimilar Medicines: Update; 2017.
18. Rickwood SD, S. Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-original Biologics Market. *IMS Health;* 2013.
19. Prescribing and Research in Medicines Management (UK and Ireland) Annual Conference 2017. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2017; 26.
20. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília (DF); 2014.
21. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, Vitezic D, Codreanu C, Kaló Z. Is there a reason for concern or is it just hype?—a systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2017; 17(8):915-26.
22. Inotai A, Csanadi M, Petrova G, Dimitrova M, Bochenek T, Tesar T, York K, Fuksa L, Kostyuk A, Lorenzovici L, Omelyanovskiy V, Egyed K, Kalo Z. Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts. *Biomed Res Int;* 2018.
23. Lares PA, Mesquita R, Veloso L, Martins AP, Cernadas R, Fonseca JE. Patient's access to healthcare and treatment in rheumatoid arthritis: the views of stakeholders in Portugal. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013; 14:279.
24. Lammers P, Criscitiello C, Curigliano G, Jacobs I. Barriers to the Use of Trastuzumab for HER2+ Breast Cancer and the Potential Impact of Biosimilars: a Physician Survey in the United States and Emerging Markets. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014;7(9):943-53.
25. O'Callaghan J, Bermingham M, Leonard M, Hallinan F, Morris JM, Moore U, Griffin BT. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017; 88:252-261.
26. Sandorff E, Pinheiro AV, Bruni DS, Halbert R, Azevedo VF. Payer and physician evidence and discount requirements for biosimilars in three Latin American countries. *GABI Journal.* 2015; 4(1):11-6.
27. Sullivan E, Piercy J, Waller J, Black CM, Kachroo S. Assessing gastroenterologist and patient acceptance of biosimilars in ulcerative colitis and Crohn's disease across Germany. *PLoS One.* 2017; 12(4).
28. Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black CM, Kachroo S. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Preference Adherence.* 2017; 11:519-530.