
ANÁLISE DO IMPACTO ECONÓMICO DOS MEDICAMENTOS
BIOSSIMILARES NA DESPESA DO SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE
ESTUDO DE CASO NO HOSPITAL SENHORA DA OLIVEIRA – GUIMARÃES, E.P.E.

Ana Sofia Freitas Ribeiro da Costa

Dissertação

Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde

Orientado por

Professora Doutora Susana Maria Sampaio Pacheco Pereira de Oliveira

2021

AGRADECIMENTOS

Direciono os meus agradecimentos a todos os que contribuíram para que concluísse esta etapa da minha vida, acompanhando as diferentes fases desta dissertação de mestrado.

Um agradecimento a todo o corpo docente da Faculdade de Economia da Universidade do Porto, que contribuíram para enriquecer a minha formação, em especial à Professora Doutora Susana Oliveira, pelos ensinamentos transmitidos, pelo voto de confiança e simpatia, pela paciência e acompanhamento durante todo este longo processo.

Ao Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. (HSOG), nas pessoas do Professor Doutor Pedro Guimarães Cunha, como Coordenador do Centro Académico e de Formação do HSOG, e da Dr^a. Arianara Araújo, como diretora dos Serviços Farmacêuticos do HSOG, pela disponibilidade em realizar o meu trabalho nesta instituição, bem como no fornecimento da informação necessária e resposta a todas as questões levantadas.

Aos meus pais, pelos valores transmitidos e por me motivarem a crescer a nível pessoal e profissional, por todo o carinho e compreensão demonstrado.

Ao Domingos, pelo apoio incondicional, pelas horas em frente ao computador e por me motivar e encorajar a ultrapassar todos os obstáculos.

A todos os meus amigos por todos os jantares adiados, por todas as mensagens de motivação e por me acompanharem nos momentos mais importantes.

RESUMO

A disponibilização de um leque alargado de medicamentos biológicos, devido ao avanço biotecnológico, permite o tratamento e prevenção de doenças graves e/ou raras. No entanto, a complexidade destes medicamentos leva a um investimento mais elevado durante o processo de desenvolvimento, aumentando os custos associados à sua entrada no mercado. Por isso, o custo de aquisição destes medicamentos é superior ao praticado pelos medicamentos químicos.

Nos últimos anos a despesa com medicamentos a nível hospitalar tem vindo a aumentar, refletindo-se no encargo total com medicamentos no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Os medicamentos biológicos apresentam um grande peso na despesa com medicamentos, o que torna essencial a existência de soluções como os medicamentos biossimilares. Prevê-se que a utilização destas opções represente poupanças significativas para as instituições de saúde, uma vez que o preço deve ser no mínimo 20% inferior ao do medicamento de referência.

A realização deste estudo teve como propósito avaliar o impacto da introdução dos medicamentos biossimilares no mercado português, no período de 2015 a 2020, e em particular no Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. (HSOG).

A análise foi realizada com base em cinco medicamentos biológicos – adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab e trastuzumab. Para estas substâncias, procedeu-se à recolha da informação dos contratos realizados pelas instituições do SNS, através do portal BASE, e dos consumos realizados no HSOG.

De acordo com os dados obtidos, confirmou-se que a introdução dos medicamentos biossimilares gera uma diminuição da despesa com estas opções terapêuticas, superior à redução mínima de 20% no preço. Esta diminuição deve-se, sobretudo, ao menor custo dos biossimilares que pressiona os laboratórios detentores dos medicamentos de referência a encontrar soluções mais competitivas, como a redução do seu preço.

A poupança estimada em 2020, tendo em conta o número de doentes com diagnóstico nas patologias onde estes medicamentos são utilizados como linha de tratamento, atingiu os 4 milhões de euros, quando comparado com o preço praticado em 2015.

ABSTRACT

The availability of several biological medicines, due to biotechnological advances, allows the treatment and prevention of serious and rare diseases. However, the complexity of these drugs requires a greater investment during the development process, increasing the costs associated with their market entry. Therefore, the acquisition cost of these drugs is higher than chemical drugs.

In recent years, expenditure on medicines at the hospital level has been increasing, reflecting on total cost of medicines in the Portuguese National Health Service (SNS). Biological medicines represent a big part of this costs, which makes essential to have solutions such as biosimilar medicines. It is expected that the use of these options will represent relevant savings for healthcare institutions, because the price must be at least 20% lower than reference drug.

The objective of the study is to evaluate the impact of introduction of biosimilar medicines in the Portuguese market, from 2015 to 2020, on Hospital Senhora da Oliveira - Guimarães, EPE (HSOG).

The analysis was performed based on five biological drugs - adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and trastuzumab. For these medicines, the information was obtained on the results carried out by SNS institutions, through the BASE portal, and on the consumption carried out by the HSOG.

According to data, it is confirmed that the introduction of biosimilar medicines generates a reduction on the expense of these therapeutic options, above the minimum 20% price-free reduction. This drop is mainly due to lower cost of biosimilars, which puts pressure on laboratories who hold reference drugs to find more competitive solutions, such as reducing their price.

The estimated savings in 2020, considering the number of patients with diseases which drugs are used as a line of treatment, reached 4 million euros, when compared to the price in 2015.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	I
RESUMO.....	II
ABSTRACT	III
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VI
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	VII
ÍNDICE DE TABELAS	X
LISTA DE SIGLAS, ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS	XII
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESPESA COM O SETOR DA SAÚDE EM PORTUGAL.....	3
2.1. ENCARGOS COM MEDICAMENTOS NO SNS – MEIO AMBULATORIO V/S HOSPITALAR	4
2.2. ENCARGOS COM MEDICAMENTOS NO SNS – MEIO HOSPITALAR	5
3. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E BIOSSIMILARES	8
3.1. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	8
3.2. MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES	9
4. OS BIOSSIMILARES NO MUNDO E NA EUROPA	11
4.1. O MERCADO DOS MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES NA EUROPA	12
4.1.1. <i>Posição da Associação Europeia de Farmacêuticos Hospitalares (EAHP - European Association of Hospital Pharmacists)</i>	16
4.2. O MERCADO DOS MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES EM PORTUGAL.....	16
4.2.1. <i>Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT)</i>	18
5. ESTUDO EMPÍRICO.....	19
5.1. O HOSPITAL SENHORA DA OLIVEIRA – GUIMARÃES, E.P.E.	19
5.2. OBJETIVOS DA INVESTIGAÇÃO	20
5.3. TIPO DE ESTUDO.....	20
5.4. POPULAÇÃO ALVO E VARIÁVEIS EM ESTUDO	21
5.5. INDICADORES E MÉTODOS APLICADOS.....	25
6. RESULTADOS OBTIDOS E DISCUSSÃO	27
6.1. ANÁLISE DO IMPACTO DA INTRODUÇÃO DOS BIOSSIMILARES EM HOSPITAIS DO SNS	27

6.1.1.	<i>Variação do custo por DDD (preços contratados)</i>	27
6.2.	ANÁLISE DO IMPACTO DA INTRODUÇÃO DOS BIOSSIMILARES NO HSOG	34
6.2.1.	<i>Variação do custo por DDD</i>	34
6.2.2.	<i>Variação do custo total e das unidades por DDD</i>	38
6.2.3.	<i>Variação do custo médio por DDD</i>	40
6.2.4.	<i>Comportamento de utilização do biossimilar</i>	42
6.2.5.	<i>Variação do custo anual de tratamento por patologia</i>	45
7.	CONCLUSÕES	50
8.	BIBLIOGRAFIA	52
	ANEXO 1 – LINHAS DE TRATAMENTO PARA OS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SELECIONADOS	56
	ANEXO 2 – DESCRIÇÃO DAS MÉTRICAS ENVOLVIDAS NAS ANÁLISES REALIZADAS	57
	ANEXO 3 – VARIAÇÃO DO CUSTO POR DDD PARA O INFLIXIMAB NAS DIFERENTES INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DO SNS	59
	ANEXO 4 – VARIAÇÃO DO CUSTO POR DDD PARA O ETANERCEPT NAS DIFERENTES INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DO SNS	60
	ANEXO 5 – VARIAÇÃO DO CUSTO POR DDD PARA O RITUXIMAB NAS DIFERENTES INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DO SNS	61
	ANEXO 6 – VARIAÇÃO DO CUSTO POR DDD PARA O TRASTUZUMAB NAS DIFERENTES INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DO SNS	63
	ANEXO 7 – VARIAÇÃO DO CUSTO POR DDD PARA O ADALIMUMAB NAS DIFERENTES INSTITUIÇÕES DE SAÚDE DO SNS	65
	ANEXO 8 – CUSTO MÉDIO ANUAL DE TRATAMENTO POR DOENTE PARA AS PATOLOGIAS REUMÁTICAS	66
	ANEXO 9 – CUSTO MÉDIO ANUAL DE TRATAMENTO POR DOENTE PARA AS PATOLOGIAS DERMATOLÓGICAS	69
	ANEXO 10 – CUSTO MÉDIO ANUAL DE TRATAMENTO POR DOENTE PARA AS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS (DII)	72
	ANEXO 11 – CUSTO MÉDIO ANUAL DE TRATAMENTO POR DOENTE COM CANCRO DE MAMA	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – População na União Europeia (UE28), em 2014 e 2080. Retirado de (Eurostat, 2014)...	1
Figura 2 – Despesa global com medicamentos e respetivo crescimento anual, desde 2009 até 2023 (previsão). Imagem retirada de (Aitken et al., 2019).....	11
Figura 3 – Despesa com os 10 principais medicamentos biotecnológicos, nos mercados desenvolvidos, e indicação da disponibilidade do primeiro biossimilar, nesses mercados. Mercados desenvolvidos: Estados Unidos, Japão, Alemanha, França, Itália, Reino Unido, Espanha, Canada, Coreia do Sul e Austrália. Imagem retirada de (Aitken et al., 2019).	12
Figura 4 – Linha cronológica com referência à data de lançamento do primeiro biossimilar por substância ativa, com indicação da respetiva marca comercial, bem como indicação do ano de expiração da patente de outros medicamentos biológicos (GaBI - Generics and Biosimilars Initiative, 2015, 2021).	13
Figura 5 – Comparação da cotação de mercado dos biossimilares na Europa, em 2015 e 2020. Adaptado de (Medicines for Europe, 2020).....	13
Figura 6 – Porção do custo com medicamentos biológicos na despesa total com medicamentos prescritos, na Europa, entre 2010 e 2020. Retirado de (Trocin et al., 2020).	14
Figura 8 – Exemplos de lançamentos de produtos de segunda geração/reformulados antes da entrada do medicamento biossimilar (Trocin et al., 2019).....	15

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Evolução dos encargos com medicamentos para o SNS, nos mercados Ambulatório e Hospitalar, para o intervalo temporal de 2010 a 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020b).....	5
Gráfico 2 – Representação gráfica da Despesa Total e respetiva parcela da Despesa com Medicamentos, nos Hospitais do SNS, para o ano de 2020 (Direção-Geral do Orçamento, 2020b; Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).....	6
Gráfico 3 – Despesa hospitalar com medicamentos, por área de prestação (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).	6
Gráfico 4 – Peso das classes terapêuticas com maiores encargos para o SNS, no ano de 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).	16
Gráfico 5 – Quota nacional de biossimilares, em unidades, para o ano de 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).	17
Gráfico 6 – Evolução da despesa com medicamentos e despesa total no HSOG, com indicação da respetiva percentagem da despesa com medicamentos face à despesa total, desde 2015 até 2020 (Direção-Geral do Orçamento, 2020a; Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020b).....	19
Gráfico 7 – Quota de biossimilares no HSOG, em unidades, para o ano de 2020 (SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, 2021b).	20
Gráfico 8 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa infliximab, por medicamento de referência e biossimilar.....	28
Gráfico 9 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa etanercept, por medicamento de referência e biossimilar.....	29
Gráfico 10 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa rituximab, por medicamento de referência e biossimilar.....	30
Gráfico 11 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa trastuzumab, por medicamento de referência e biossimilar.....	32

Gráfico 12 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa adalimumab, por medicamento de referência e biossimilar.	33
Gráfico 13 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o infliximab, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG. Legenda: MC – Marca Comercial.....	35
Gráfico 14 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o etanercept, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG.....	35
Gráfico 15 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o rituximab, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG.....	36
Gráfico 16 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o trastuzumab, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG.....	37
Gráfico 17 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o adalimumab, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG.....	38
Gráfico 18 – Representação gráfica da evolução do custo total com as substâncias ativas em análise (representação linear / milhões de euros), bem como do respetivo consumo em unidades por DDD (representação em barras).	39
Gráfico 19 – Variação do custo médio por DDD ao longo do tempo, no HSOG.....	41
Gráfico 20 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa infliximab, para o medicamento de referência.....	59
Gráfico 21 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa infliximab, para o medicamento biossimilar.	59
Gráfico 22 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa etanercept, para o medicamento de referência.	60
Gráfico 23 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa etanercept, para o medicamento biossimilar.....	60
Gráfico 24 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa rituximab IV, para o medicamento de referência.....	61
Gráfico 25 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa rituximab SC, para o medicamento de referência.	61
Gráfico 26 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa rituximab, para o medicamento biossimilar.	62

Gráfico 27 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa trastuzumab IV, para o medicamento de referência.	63
Gráfico 28 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa trastuzumab SC, para o medicamento de referência.	63
Gráfico 29 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa trastuzumab, para o medicamento biossimilar.	64
Gráfico 30 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa adalimumab, para o medicamento de referência.	65
Gráfico 31 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa adalimumab, para o medicamento biossimilar.	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Despesa corrente consolidada, no setor da saúde, por agrupamento, para os anos de 2019 e 2020 (Direção-Geral do Orçamento, 2020b).....	3
Tabela 2 – Despesa corrente consolidada, no setor da saúde, para o agrupamento Aquisição e Bens de Serviço, para os anos de 2019 e 2020 (Direção-Geral do Orçamento, 2020b).	4
Tabela 3 – Substâncias ativas com maiores encargos para o SNS e respetivo peso na despesa total com medicamentos, no ano de 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).	7
Tabela 4 – Substâncias ativas com maior utilização nas instituições do SNS e respetivo peso no mercado, no ano de 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).	7
Tabela 4 – Número de contratos públicos consultados e respetiva instituições de saúde adjudicante.	21
Tabela 5 – Características demográficas e clínicas dos doentes a realizar terapêutica biológica, no HSOG.	23
Tabela 6 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do infliximab, ao longo do tempo, no HSOG.....	43
Tabela 7 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do etanercept, ao longo do tempo, no HSOG.....	43
Tabela 8 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do rituximab, ao longo do tempo, no HSOG.....	43
Tabela 9 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do trastuzumab, ao longo do tempo, no HSOG.....	44
Tabela 10 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do adalimumab, ao longo do tempo, no HSOG.....	44
Tabela 11 – Avaliação da poupança estimada nas patologias reumáticas, face ao número de doentes em tratamento no HSOG, em 2020. Legenda: Ref: Medicamento de Referência; Bios: Medicamento Biossimilar.	46
Tabela 12 – Avaliação da poupança estimada nas patologias dermatológicas, face ao número de doentes em tratamento no HSOG, em 2020. Legenda: Ref: Medicamento de Referência; Bios: Medicamento Biossimilar.....	47

Tabela 13 – Avaliação da poupança estimada nas doenças inflamatórias intestinais, face ao número de doentes em tratamento no HSOG, em 2020. Legenda: Ref: Medicamento de Referência; Bios: Medicamento Biossimilar.....	49
Tabela 14 – Avaliação da poupança estimada nas patologias oncológicas, face ao número de doentes em tratamento no HSOG, em 2020. Legenda: Ref: Medicamento de Referência; Bios: Medicamento Biossimilar.	49
Tabela 15 – Indicação das linhas de tratamento para os medicamentos biológicos em estudo, por grupo de patologia (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2021b; Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2021b).....	56
Tabela 16 – Descrição das métricas envolvidas nas análises realizadas.	57
Tabela 17 – Custo médio anual de tratamento por doente com adalimumab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	66
Tabela 18 – Custo médio anual de tratamento por doente com etanercept, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	67
Tabela 19 – Custo médio anual de tratamento por doente com infliximab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	67
Tabela 20 – Custo médio anual de tratamento por doente com rituximab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	68
Tabela 21 – Custo médio anual de tratamento por doente com adalimumab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	69
Tabela 22 – Custo médio anual de tratamento por doente com etanercept, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	70
Tabela 23 – Custo médio anual de tratamento por doente com infliximab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	71
Tabela 24 – Custo médio anual de tratamento por doente com adalimumab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	72
Tabela 25 – Custo médio anual de tratamento por doente com infliximab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	73
Tabela 26 – Custo médio anual de tratamento por doente com trastuzumab IV, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.	75

LISTA DE SIGLAS, ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADSE	Instituto de Proteção e Assistência na Doença, I.P.
AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AP	Artrite Psoriática
AR	Artrite Reumatoide
ARS	Administração Regional de Saúde
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CCP	Código dos Contratos Públicos
CE	Comissão Europeia
CHBM	Centro Hospitalar Barreiro Montijo, EPE
CHBV	Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE
CHDV	Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE
CHL	Centro Hospitalar Leiria EPE
CHLO	Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE
CHMA	Centro Hospitalar do Médio Ave, EPE
CHMT	Centro Hospitalar do Médio Tejo, EPE
CHO	Centro Hospitalar do Oeste EPE
CHPL	Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa
CHPVVC	Centro Hospitalar Póvoa de Varzim – Vila do Conde EPE
CHS	Centro Hospitalar de Setúbal, EPE
CHT-V	Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE
CHTMAD	Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE
CHTS	Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, EPE
CHUA	Centro Hospitalar Universitário do Algarve, EPE
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, EPE
CHULC	Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE

CHULN	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE
CHUP	Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE
CHUSJ	Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE
CHVNGE	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE
CMRRCRP	Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro - Rovisco Pais
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
CU	Colite Ulcerosa
DC	Doença de Crohn
DDD	Dose Diária Definida
EA	Espondilite Anquilosante
EAHP	<i>European Association of Hospital Pharmacists</i> / Associação Europeia de Farmacêuticos Hospitalares
EMA	<i>European Medicines Agency</i> / Agência Europeia do Medicamento
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBMA	<i>Generic and Biosimilar Medicines Association</i>
GHAf	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
Hajc-C	Hospital Cantanhede Arcebispo João Crisóstomo
HDFf	Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE
HDS	Hospital Distrital de Santarém, EPE
HESE	Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE
HFF	Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE
HFZ-O	Hospital Dr. Francisco Zagalo – Ovar
HGO	Hospital Garcia de Orta, EPE
HML	Hospital de Magalhães Lemos, EPE
HS	Hidradenite Supurativa
HSEIT	Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira, EPER
HSMM-B	Hospital Santa Maria Maior – Barcelos, EPE
HSOG	Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, EPE
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IOGP	Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto
IPOC	Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE

IPOL	Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE
IPOP	Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE
IV	Intravenoso
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
MC	Marca Comercial
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo das Caraterísticas dos Medicamentos
SC	Subcutâneo
SCLínico	Sistema de Cuidados de Saúde Hospitalares
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SS	Segurança Social
SSRAM	Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, EPERAM
ULSAM	Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE
ULSBA	Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, EPE
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, EPE
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda, EPE
ULSLA	Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano, EPE
ULSM	Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE
ULSN	Unidade Local de Saúde do Nordeste, EPE
ULSNA	Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano, EPE

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos verificou-se uma alteração do perfil demográfico da população europeia, resultado do aumento da esperança média de vida. As preocupações com o estado de saúde são cada vez maiores, e com a constante inovação tecnológica, as expectativas e exigências da sociedade aumentam. Em 2080, na Europa, prevê-se um aumento da percentagem da população com mais de 65 anos, com particular destaque para a população com mais de 85 anos (Figura 1). Uma população cada vez mais envelhecida e com um baixo índice de fecundidade, em constante procura por cuidados de saúde diferenciados e inovadores, leva a que os sistemas de saúde necessitem de encontrar estratégias que maximizem os ganhos em saúde da população, garantindo a eficiência das instituições de saúde.

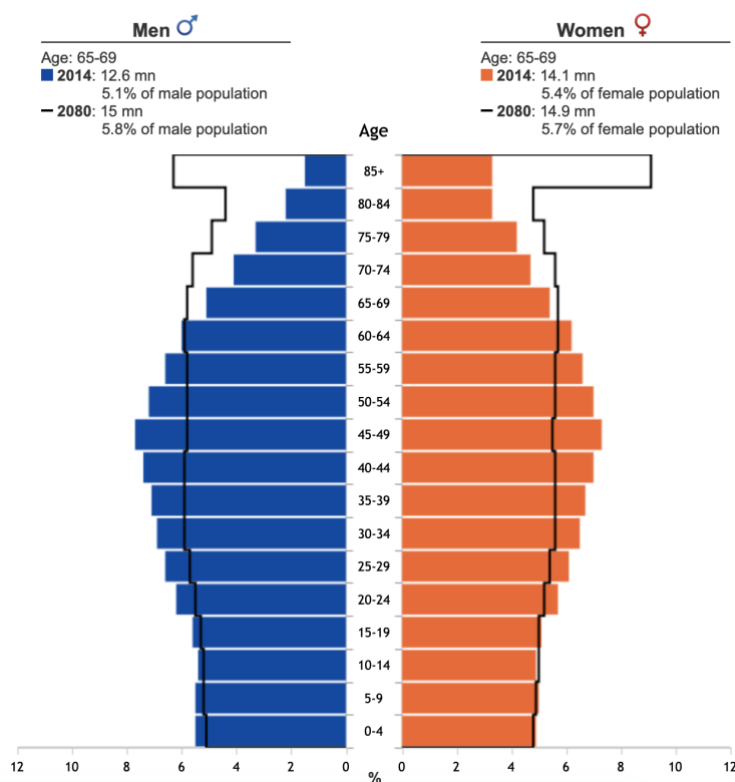


Figura 1 – População na União Europeia (UE28), em 2014 e 2080. Retirado de (Eurostat, 2014).

A Biotecnologia tornou possível o tratamento e prevenção de um grande leque de doenças raras e graves, tais como doenças oncológicas, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla, diabetes, artrite reumatoide e doenças autoimunes (Comissão Europeia, 2013; Gonçalves, 2018).

A disponibilização dos medicamentos biológicos no mercado tem permitido que milhões de doentes, em todo o mundo, beneficiem com estas terapêuticas. Os primeiros medicamentos biológicos foram aprovados na década de 80, significando que os seus direitos de exclusividade já caducaram ou encontram-se próximos disso. Isto permite que comecem a surgir no mercado novas opções de tratamento, nomeadamente os medicamentos biossimilares, gerando poupanças significativas para os sistemas de saúde e estimulando a inovação (Comissão Europeia, 2013).

Com este trabalho, pretendo avaliar o impacto económico da introdução dos medicamentos biossimilares no mercado português, bem como a receptividade à sua utilização nas instituições de saúde hospitalares. Através da análise do comportamento de um hospital do Serviço Nacional de Saúde (SNS), o Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. (HSOG), procuro contribuir para a compreensão do impacto real da entrada dos medicamentos biossimilares no mercado, bem como avaliar o comportamento adotado esta instituição de saúde do SNS.

No capítulo 2, encontra-se descrito o comportamento da despesa com o setor da saúde em Portugal, com especial destaque para a despesa com medicamentos. O capítulo 3 procura clarificar os conceitos de medicamento biológico e biossimilar, e o capítulo 4 apresenta a posição nos mercados mundial, europeu e nacional dos medicamentos biossimilares. No capítulo 5, descreve-se a metodologia aplicada, com indicação da população alvo e variáveis em estudo, bem como os indicadores e métodos utilizados. O capítulo 6 apresenta os resultados obtidos, com a respetiva análise do impacto da introdução dos medicamentos biossimilares a nível nacional e, em particular, no HSOG. Por último, o capítulo 7 destina-se à apresentação das conclusões da análise realizada.

2. DESPESA COM O SETOR DA SAÚDE EM PORTUGAL

Nos últimos anos, verifica-se um crescimento nas despesas efetivas do Estado, com especial atenção para as despesas correntes. As despesas correntes incluem as despesas com o pessoal, aquisição de bens e serviços, juros e outros encargos, transferências correntes, subsídios, entre outras despesas (República, 2002).

Segundo a Conta Geral do Estado, para o ano de 2020, a execução da despesa da Administração Central, em termos consolidados, rondou os 73 mil milhões de euros, sendo que deste valor, 11,7 mil milhões de euros foram aplicados no setor da saúde, o que representa cerca de 16% da despesa da Administração Central (Direção-Geral do Orçamento, 2020b).

Dentro do setor da saúde, avaliando a despesa total em 2020, verifica-se que 97,4% corresponde a despesa corrente consolidada (11 431,5 milhões de euros) e apenas 2,6% é relativo a despesa de capital (300,4 milhões de euros). Dentro da despesa corrente, salienta-se a aquisição de bens e serviços e a despesa com pessoal, que representam quase a totalidade da despesa, conforme se pode visualizar na Tabela 1 (Direção-Geral do Orçamento, 2020b).

Tabela 1 – Despesa corrente consolidada, no setor da saúde, por agrupamento, para os anos de 2019 e 2020 (Direção-Geral do Orçamento, 2020b).

<i>Execução de 2020</i>	<i>(milhões de euros)</i>	<i>%</i>
<i>Despesa corrente</i>	11 431,5	100
<i>Despesas com Pessoal</i>	4 810,8	42,1
<i>Aquisição de Bens e Serviços</i>	6 522,5	57,0
<i>Transferências Correntes</i>	66,8	0,6
<i>Outras Despesas Correntes</i>	31,4	0,3

O agrupamento Aquisição de Bens e Serviços é o que apresenta uma maior percentagem face à despesa total, sendo que deste mais de 45% é despesa com os Produtos Vendidos nas Farmácias e com Produtos Químicos e Farmacêuticos, onde se inserem os encargos com medicamentos (Tabela 2).

Tabela 2 – Despesa corrente consolidada, no setor da saúde, para o agrupamento *Aquisição e Bens de Serviço*, para os anos de 2019 e 2020 (Direção-Geral do Orçamento, 2020b).

<i>Execução de 2020</i>	<i>(milhões de euros)</i>	<i>%</i>
<i>Aquisição de Bens e Serviços</i>	6 522,5	100
<i>Produtos Vendidos nas Farmácias</i>	1 470,6	22,5
<i>Produtos Químicos e Farmacêuticos</i>	1 562,7	24,0
<i>Material de Consumo Clínico</i>	776,3	11,9
<i>Parcerias Público Privadas</i>	318,5	4,9
<i>Outras despesas</i>	2 394,4	36,7

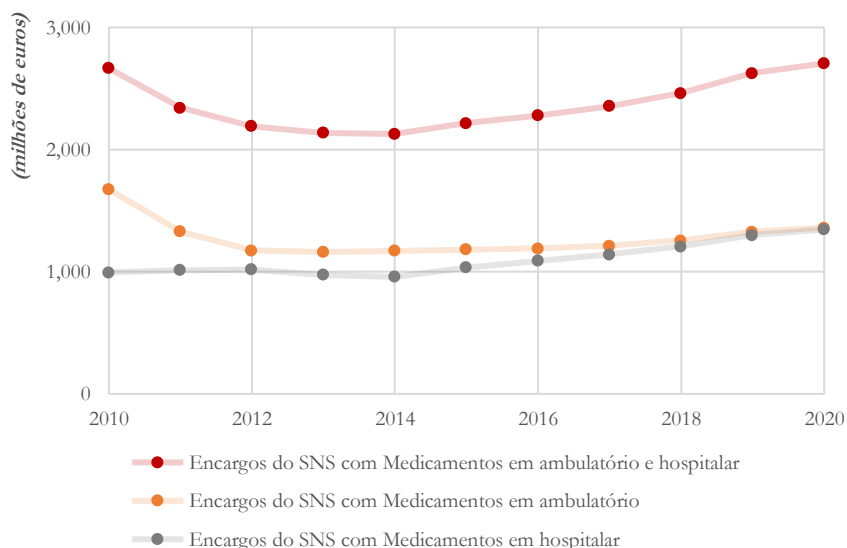
2.1. Encargos com medicamentos no SNS – meio ambulatório vs hospitalar

Os encargos com medicamentos no SNS encontram-se divididos em duas parcelas, a despesa com o mercado ambulatório e a despesa com o mercado hospitalar. Estes dois mercados apresentam desigualdades significativas, desde logo na procura, uma vez que em meio hospitalar, o doente não participa na tomada de decisão, nem existe um sistema de comparticipação financeira no custo. Em contexto hospitalar, o médico é o decisor central, com o auxílio da Comissão de Farmácia e Terapêutica. Outro fator distinto destas duas realidades, é o facto de os hospitais serem a porta de entrada para medicamentos inovadores, geralmente representando um acréscimo significativo da despesa com medicamentos (Barros, 2013).

Analisando os encargos com medicamentos no SNS, pode-se verificar uma descida significativa, após o ano de 2010, principalmente devido ao decréscimo dos encargos no meio ambulatório. Esta tendência inverteu-se em 2014, devido a um aumento dos encargos em meio hospitalar, resultante da introdução e utilização de novos medicamentos. No ano de 2020, os encargos com medicamentos no SNS atingiram os 2,7 mil milhões de euros, estando esses encargos equitativamente distribuídos pelo mercado ambulatório e pelo mercado hospitalar.

Olhando para a despesa total com o setor da saúde, verifica-se que a aplicação de medidas de contenção de custos na parcela de aquisição de bens e serviços, nomeadamente na despesa com medicamentos, significaria uma poupança significativa para o Estado Português. O peso da despesa com medicamentos representou, em 2020, aproximadamente 23% da despesa total em saúde, sendo que metade desta é devida à despesa com medicamentos no meio hospitalar, isto é, 11,5% da despesa total em saúde.

Gráfico 1 – Evolução dos encargos com medicamentos para o SNS, nos mercados Ambulatório e Hospitalar, para o intervalo temporal de 2010 a 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020b).



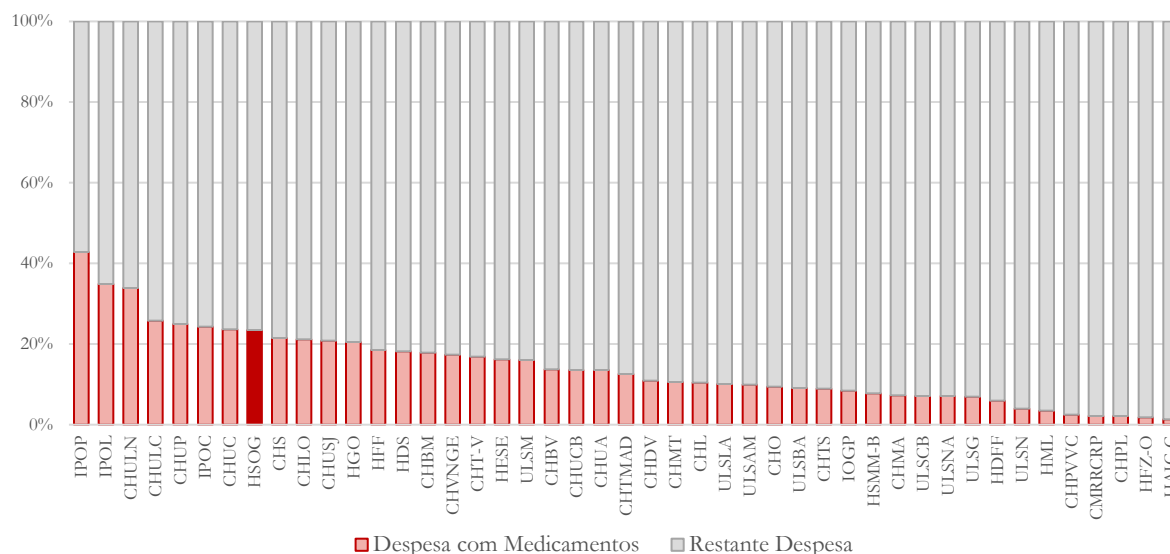
2.2. Encargos com medicamentos no SNS – meio hospitalar

O mercado hospitalar dos medicamentos é fortemente influenciado pelo modo como o hospital é financiado. No caso de o financiamento ser através de um sistema de reembolso, todos os custos são reembolsados pela entidade financiadora, o que não gera um incentivo à contenção da despesa com medicamentos. Já numa situação em que o financiamento é prospetivo, o hospital recebe um valor fixo, incentivando a uma contenção dos custos com os medicamentos, uma vez que a poupança gerada fica disponível para outros fins (Barros, 2013).

O crescente aumento da despesa com medicamentos em meio hospitalar, levou a que, em 2020, a despesa com medicamentos, nos Hospitais do SNS, representasse, em média, 20% da despesa total destas instituições. Olhando para as unidades hospitalares, não se verifica uma relação linear nos seus custos com medicamentos, variando o seu peso consoante a instituição, conforme se observa no Gráfico 2.

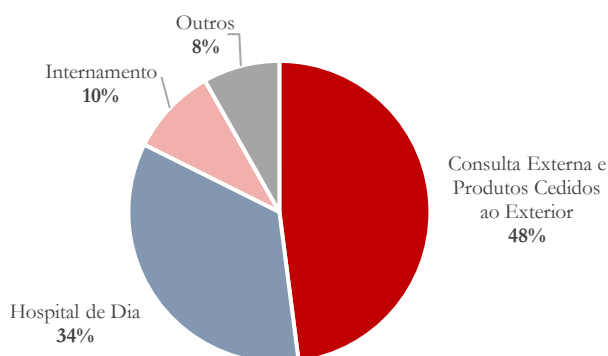
As instituições com maior percentagem de despesa com medicamentos face à despesa total são: os IPO do Porto, Lisboa e Coimbra e os centros hospitalares de Lisboa (CHULN e CHULC), do Porto e Coimbra. O HSOG foi a oitava instituição com maior percentagem de despesa com medicamentos, em 2020, anterior ao CHUSJ.

Gráfico 2 – Representação gráfica da Despesa Total e respetiva parcela da Despesa com Medicamentos, nos Hospitais do SNS, para o ano de 2020 (Direção-Geral do Orçamento, 2020b; Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).



Analisando as áreas de prestação de cuidados de saúde que representam um maior peso na despesa com medicamentos, verificamos que a área de Consulta Externa e Produtos Cedidos ao Exterior representa praticamente 50% da despesa com medicamentos, muito devido ao número de unidades dispensadas, bem como a tipologia e custo dos medicamentos fornecidos neste setor. A área de Hospital de Dia representa 1/3 da despesa com medicamentos, devido ao aumento do número de doentes tratados e custo dos tratamentos aplicados.

Gráfico 3 – Despesa hospitalar com medicamentos, por área de prestação (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).



A crescente despesa com medicamentos em Portugal, a nível hospitalar, deve-se em grande parte ao elevado custo dos medicamentos biológicos. Na Tabela 3 estão listadas as

substâncias ativas com maiores encargos para o SNS, no ano de 2020, que representam, no conjunto, um peso de 20,9% do total da despesa com medicamentos. Destes medicamentos, metade (5) são medicamentos biológicos, que custaram, ao SNS, aproximadamente 138 milhões de euros, representando um peso de 10,3% dos encargos totais com medicamentos, em 2020.

Tabela 3 – Substâncias ativas com maiores encargos para o SNS e respetivo peso na despesa total com medicamentos, no ano de 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).

	Encargos SNS (€)	Peso na despesa
<i>Dolutegravir + Abacavir + Lamivudina</i>	44 503 653	3,3%
<i>Imunoglobulina Humana Normal</i> MB	39 399 272	2,9%
<i>Pembrolizumab</i> MB	28 965 586	2,2%
<i>Lenalidomida</i>	25 718 180	1,9%
<i>Dolutegravir</i>	25 441 142	1,9%
<i>Trastuzumab</i> MB	25 249 767	1,9%
<i>Ustekinumab</i> MB	24 652 102	1,8%
<i>Tafamidis</i>	24 250 738	1,8%
<i>Raltegravir</i>	23 002 684	1,7%
<i>Nivolumab</i> MB	19 809 369	1,5%
<i>Restantes substâncias ativas</i>	1 064 703 446	79,1%

Legenda: **MB:** Medicamento Biológico

No entanto, dos medicamentos acima listados, nenhum se encontra incluído nas substâncias ativas com maior utilização, conforme se pode verificar na Tabela 5, que representam 30% do mercado hospitalar. Ou seja, as substâncias que representam um elevado encargo para o SNS, não são as mais utilizadas nas instituições de saúde.

Tabela 4 – Substâncias ativas com maior utilização nas instituições do SNS e respetivo peso no mercado, no ano de 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).

	Unidades CHNM	Peso no mercado
<i>Cloreto de Sódio</i>	19 344 307	8,1%
<i>Oxigénio</i>	10 588 103	4,4%
<i>Paracetamol</i>	10 099 044	4,2%
<i>Tacrolimus</i>	7 763 818	3,2%
<i>Micofenolato de Mofetil</i>	6 675 123	2,8%
<i>Furosemida</i>	4 050 583	1,7%
<i>Tamoxifeno</i>	3 800 409	1,6%
<i>Água para Preparações Injetáveis</i>	3 556 431	1,5%
<i>Letrozol</i>	3 356 750	1,4%
<i>Anastrozol</i>	3 331 125	1,4%
<i>Restantes substâncias ativas</i>	166 489 064	69,6%

3. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E BIOSSIMILARES

3.1. Medicamentos biológicos

Os medicamentos biológicos são constituídos por uma ou mais substâncias ativas de origem biotecnológica, produzidos a partir de proteínas derivadas do ADN e processos de hibridização. Com elevada complexidade estrutural e elevado peso molecular, estes medicamentos abrangem uma variedade de produtos, como vacinas, componentes sanguíneos, terapias genéticas e proteínas terapêuticas recombinantes (EMA - European Medicines Agency & European Commission, 2019; GBMA Education, 2020). Comparando-os com os medicamentos de pequenas moléculas (químicos), as diferenças são significativas, tanto no seu tamanho e complexidade molecular, como na estabilidade (Comissão Europeia, 2013).

O processo de produção destes medicamentos requer a presença de organismos vivos, tornando-o mais complexo do que moléculas obtidas por um processo químico. Os medicamentos biológicos apresentam um grau de variabilidade intrínseca, devido aos organismos vivos serem naturalmente variáveis, que se pode verificar entre lotes iguais ou distintos. No entanto, como forma de garantir a segurança e eficácia destes medicamentos, são realizados controlos rigorosos que asseguram a homogeneidade dos lotes (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2006; EMA - European Medicines Agency & European Commission, 2019).

Esta elevada complexidade no processo de produção, torna o desenvolvimento dos medicamentos biológicos mais longo, aumentando o risco associado. Os custos elevados associados à entrada destes medicamentos no mercado, obrigam a que seja necessário um elevado volume de vendas para obter um retorno suficiente. Existem economias de escala elevadas dando origem a um reduzido número de empresas no mercado (Mische, 2019). Estas diferenças refletem-se no custo médio diário destes medicamentos, que ronda os 38 euros para os medicamentos biológicos, comparativamente com os 1,7 euros para as pequenas moléculas de origem química (Emerton, 2013; Gonçalves, 2018).

A aplicação dos medicamentos biológicos na prática clínica está bastante generalizada, fornecendo terapias específicas, aplicadas no tratamento de muitas doenças raras e graves. Estes medicamentos são essenciais no tratamento de doenças oncológicas, doenças autoimunes, psoríase, doenças inflamatórias, distúrbios do crescimento e doenças crónicas, como a diabetes

(EMA - European Medicines Agency & European Commission, 2019; GBMA Education, 2020).

3.2. Medicamentos biossimilares

Os medicamentos biossimilares são, tal como o próprio nome indica, similares aos medicamentos biológicos de referência, isto é, medicamentos já aprovados e comercializados no mercado (também conhecidos por originadores).

A elevada complexidade tanto a nível molecular, como no processo de fabrico, torna estes medicamentos inevitavelmente diferentes, contrariamente ao que acontece no caso dos medicamentos genéricos. Estes últimos são idênticos aos medicamentos originais, uma vez que são sintetizados por processos químicos, a partir de moléculas pequenas, com estruturas mais simples e baixo peso molecular (Gonçalves, 2018). Os medicamentos biossimilares apresentam uma semelhança farmacocinética e farmacodinâmica ao medicamento de referência, sendo aplicados no tratamento das mesmas patologias, apresentando igual dose e via de administração (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2006; EMA - European Medicines Agency & European Commission, 2019).

O prazo previsto de proteção do mercado para o medicamento de referência é de 10 anos, sendo que após decorrido esse prazo, é possível comercializar os medicamentos biossimilares aprovados. O fim da patente não revela as condições exatas de fabrico, podendo dificultar a garantia de similaridade molecular entre o medicamento biossimilar e o medicamento de referência (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2006; EMA - European Medicines Agency & European Commission, 2019).

O processo de desenvolvimento de um medicamento biossimilar é mais simples, quando comparado com o medicamento biológico de referência, permitindo uma redução significativa do seu preço. A fase pré-clínica do desenvolvimento de um biossimilar é mais abrangente, por forma a assegurar a similaridade com o medicamento de referência. Com a garantia de similaridade, a fase de avaliação clínica necessita de um número menor de dados de eficácia e segurança, tornando este processo mais simples e célere (Bui et al., 2015).

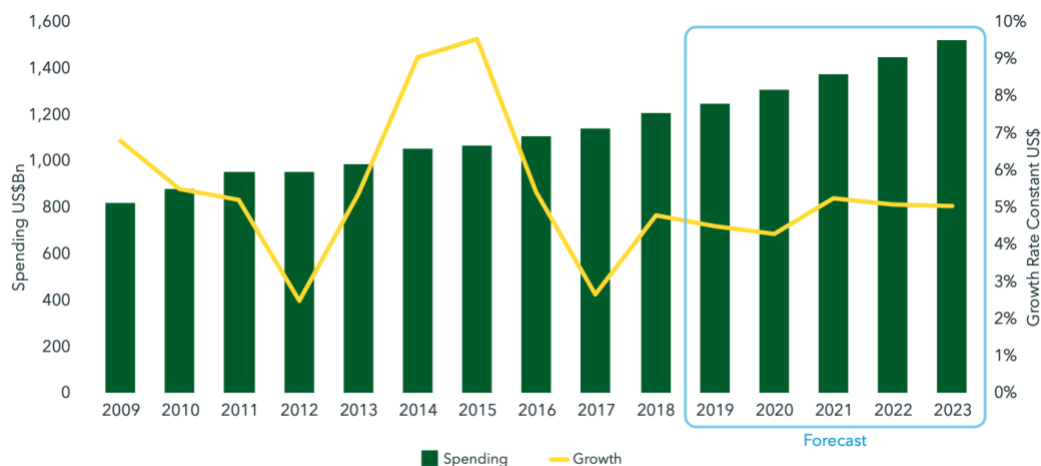
O aumento da utilização de medicamentos biossimilares poderá aumentar a concorrência de mercado, tornando os medicamentos biológicos mais acessíveis, aumentando

a capacidade de financiamento e diminuindo o risco de escassez dos medicamentos (Australian Government Department of Health, 2017).

A introdução de um medicamento biossimilar no mercado, tal como nos restantes medicamentos, carece de uma aprovação pelas entidades responsáveis pelo medicamento. Em Portugal, o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) é a entidade responsável por conceder a AIM (Autorização de Introdução no Mercado), garantindo a segurança da sua utilização. A nível europeu, existe o Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos, um sistema de autorização e manutenção de um medicamento no mercado que funciona de forma concertada entre Estados-membros da União Europeia (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2021a).

4. OS BIOSSIMILARES NO MUNDO E NA EUROPA

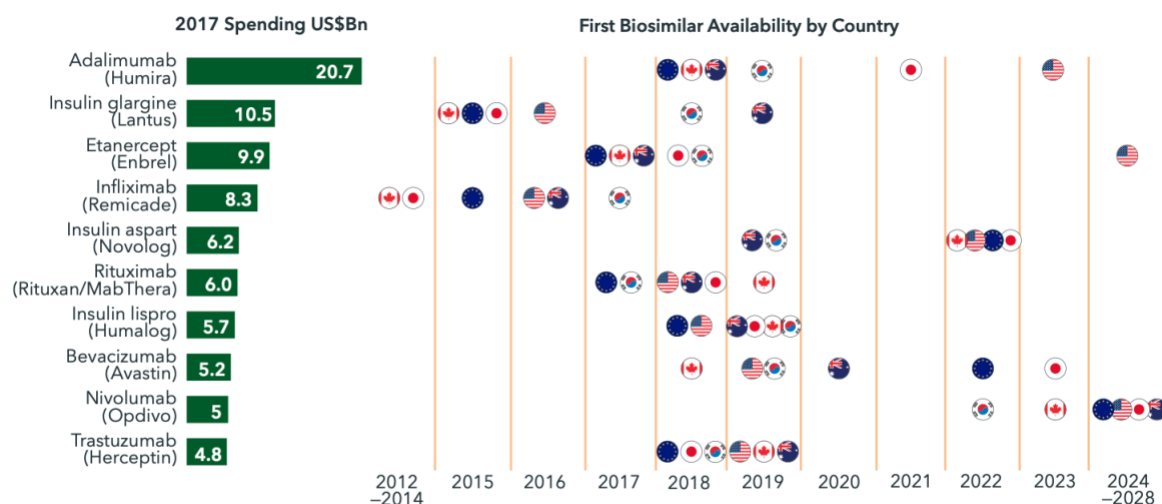
O relatório *The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023* da IQVIA Institute for Human Data Science, elaborado em janeiro de 2019, analisou a tendência da utilização dos medicamentos entre 2009 e 2019, não incluindo dados relacionados com a atual pandemia COVID-19. Neste relatório é possível verificar que a despesa global com medicamentos tem aumentado, desde 2009, e continuará a crescer até 2023, de acordo com a previsão realizada (Figura 2). Em 2018, estes gastos alcançaram os 1,2 bilhões de dólares americanos, com previsão de se atingir, em 2023, os 1,5 bilhões de dólares americanos, representando um crescimento anual entre 4 e 5% (Aitken, Kleinrock, Simorellis, & Nass, 2019).



Source: IQVIA Market Prognosis, Sep 2018; IQVIA Institute, Dec 2018

Figura 2 – Despesa global com medicamentos e respetivo crescimento anual, desde 2009 até 2023 (previsão). Imagem retirada de (Aitken et al., 2019).

O crescimento da despesa global com medicamentos, até 2023, será fortemente impulsionado pelo lançamento e utilização de novos medicamentos inovadores, principalmente nos mercados desenvolvidos. Este crescimento será atenuado pelo aparecimento e crescimento de medicamentos biossimilares, pela perda de exclusividade do medicamento de referência, prevista para este período (Aitken et al., 2019).



Source: IQVIA MIDAS, MAT Jun 2018; ARK Patent Intelligence, IQVIA Institute, Dec 2018

Figura 3 – Despesa com os 10 principais medicamentos biotecnológicos, nos mercados desenvolvidos, e indicação da disponibilidade do primeiro biossimilar, nesses mercados. Mercados desenvolvidos: Estados Unidos, Japão, Alemanha, França, Itália, Reino Unido, Espanha, Canada, Coreia do Sul e Austrália. Imagem retirada de (Aitken et al., 2019).

Na Europa, a adoção e introdução dos medicamentos biossimilares tem ocorrido a um ritmo mais acelerado que nos Estados Unidos, e prevê-se a sua continuidade até ao final da década (Aitken et al., 2019). Isto deve-se ao facto de a Agência Europeia do Medicamento (EMA - *European Medicines Agency*) ter sido pioneira na criação de diretivas regulamentares para a aprovação de medicamentos biossimilares (Parlamento Europeu & Conselho da União Europeia, 2012). Contrariamente, a *Food and Drug Administration* (FDA) demorou algum tempo até permitir a entrada dos medicamentos biossimilares no mercado americano. Apenas em 2009, foi adotada a Lei sobre a Concorrência de Preços e Inovação em matéria de Medicamentos Biológicos (BPCIA – *Biologics Price Competition and Innovation Act*). A IQVIA prevê a criação de um sistema para aprovação para estes medicamentos nos EUA, o que irá contribuir para facilitar o processo de expiração de patentes de medicamentos biológicos. Esta medida terá grande impacto na redução de custos globais, uma vez que o mercado americano apresenta uma despesa maior com produtos biológicos face aos restantes mercados (Aitken & Kleinrock, 2015).

4.1. O mercado dos medicamentos biossimilares na Europa

O aparecimento do primeiro medicamento biossimilar no mercado europeu surgiu em 2006, com o Omnitrope®, da Sandoz, biossimilar da substância ativa somatotropina. Desde então,

o número de medicamentos biossimilares aprovados pela EMA tem aumentado, existindo atualmente 17 moléculas expostas à concorrência de biossimilares, com possibilidade de crescimento do número de moléculas, devido à perda esperada de exclusividade de mercado nos próximos anos (Figura 4).

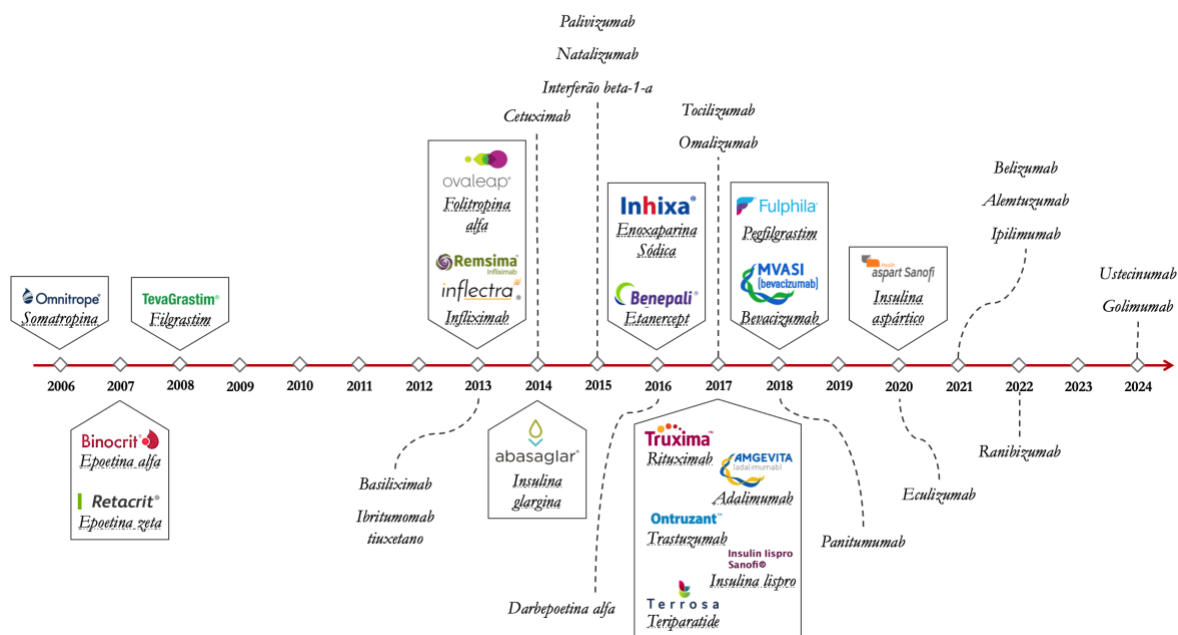


Figura 4 – Linha cronológica com referência à data de lançamento do primeiro biossimilar por substância ativa, com indicação da respectiva marca comercial, bem como indicação do ano de expiração da patente de outros medicamentos biológicos (GaBI - Generics and Biosimilars Initiative, 2015, 2021).

Nesta primeira fase da introdução dos biossimilares, a Europa tem demonstrando uma forte adoção destes medicamentos. Nos últimos 5 anos, os medicamentos biossimilares capturaram mais 7% do mercado dos biológicos (Figura 5), estando este crescimento relacionado com o aumento do mercado de biossimilares nas áreas imunologia e oncologia (Medicines for Europe, 2020).

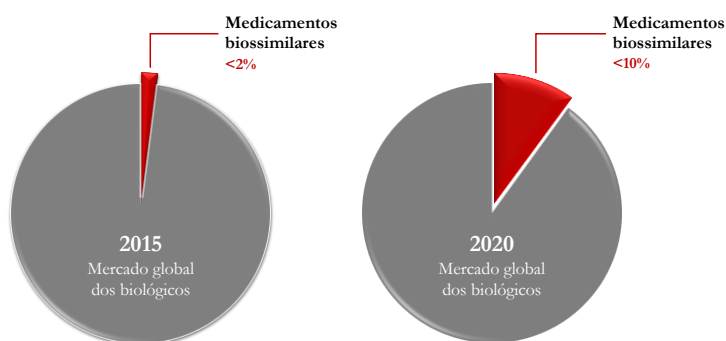


Figura 5 – Comparação da cotação de mercado dos biossimilares na Europa, em 2015 e 2020. Adaptado de (Medicines for Europe, 2020).

A poupança gerada com a introdução dos medicamentos biossimilares verifica-se ao nível da redução do preço tabelado para o medicamento, mas também em descontos e ajustes combinados com as instituições (conforme se verifica nos restantes medicamentos). A combinação destes fatores permite que os países reduzam os seus orçamentos gerais, invistam na inovação e aumentem a utilização de medicamentos biológicos. No caso da redução do preço tabelado, desde 2014, verifica-se uma diminuição de 5% da despesa nos medicamentos com competição biossimilar (Figura 6). Esta redução representa 1/3 dessa despesa, demonstrando o grande potencial da competição gerada pelos biossimilares. Mesmo com a redução gerada pela competição de mercado com a introdução dos biossimilares, a porção da despesa com medicamentos biológicos aumentou, sendo superior a 30% da despesa total com medicamentos, desde 2018 (Trocin, Newton, & Scott, 2020).

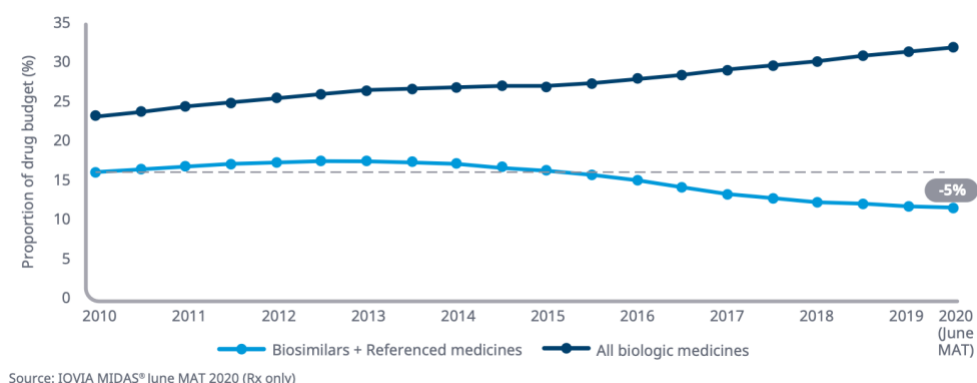


Figura 6 – Porção do custo com medicamentos biológicos na despesa total com medicamentos prescritos, na Europa, entre 2010 e 2020. Retirado de (Trocin et al., 2020).

A perda de exclusividade de mercado, por queda das patentes, juntamente com a redução dos custos proporcionada pela entrada dos biossimilares, levou a uma adaptação dos fabricantes dos medicamentos de referência, com criação de novas estratégias para se manterem competitivos. Uma dessas estratégias passa pelo lançamento de produtos de segunda geração ou reformulados, que apresentam determinadas características vantajosas para o doente, permitindo proteger a sua participação de mercado no momento em que entra o medicamento biossimilar. Na Figura 7 são apresentados exemplos de substâncias ativas onde esta estratégia foi adotada pelo fabricante do medicamento de referência (Trocin, Newton, Patel, & Scott, 2019).

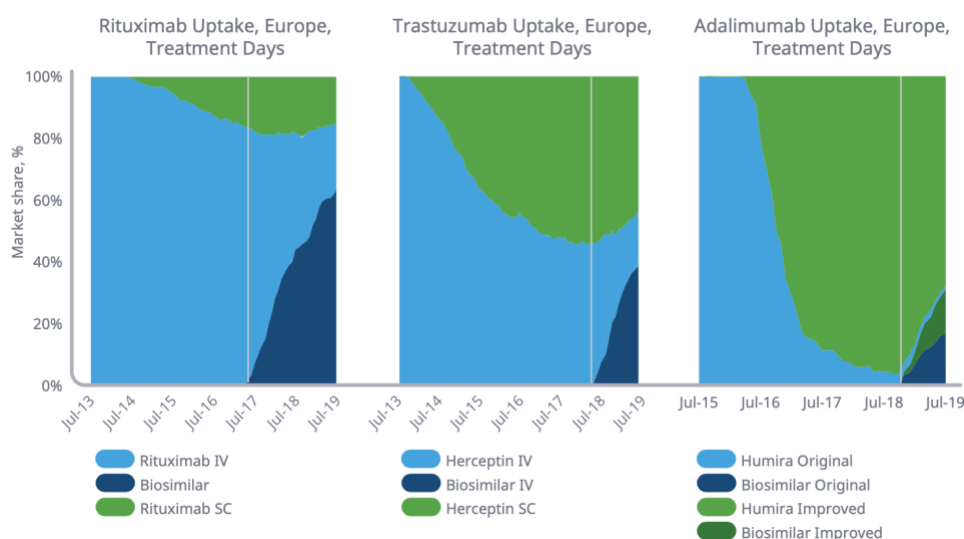


Figura 7 – Exemplos de lançamentos de produtos de segunda geração/reformulados antes da entrada do medicamento biossimilar (Trocin et al., 2019).

No caso das substâncias ativas rituximab e trastuzumab, foram lançadas versões do fármaco com alteração da via de administração, deixando de ser intravenoso (IV) e passando a ser subcutânea (SC), o que torna a administração mais prática e cómoda para o doente. No caso do rituximab (MabThera®), a redução do tempo de administração do medicamento passou de 2 horas e meia de infusão para 5 minutos (GaBI - Generics and Biosimilars Initiative, 2018; Weintraub, 2014).

Outro exemplo foi a substância ativa adalimumab, cuja alteração foi a criação de uma formulação que reduz a dor no local da injeção. Nos três exemplos, é possível verificar que a segunda geração do medicamento alcançou grandes quotas de mercado, mantendo uma participação significativa dessas farmacêuticas no mercado.

Outra estratégia por parte dos fabricantes dos medicamentos de referência passa pela oferta de descontos significativos ou até mesmo a redução do preço do seu medicamento, de forma a tornar a troca pelo biossimilar pouco atraente. Uma vez que o preço é o principal fator de sucesso nos concursos públicos, estes fornecedores conseguem manter a sua participação nos principais mercados europeus (Trocin et al., 2019).

Com a introdução de novos medicamentos biossimilares no mercado, estima-se que o aumento gradual dos custos com medicamentos seja neutralizado, permitindo o acesso a terapias

biológicas a um maior número de doentes, bem como libertar fundos para permitir o acesso a medicamentos novos e inovadores (AAM - Association for Accessible Medicines, 2021).

4.1.1. Posição da Associação Europeia de Farmacêuticos Hospitalares (EAHP - *European Association of Hospital Pharmacists*)

O crescente interesse na utilização de medicamentos biossimilares, permitindo o acesso a novas terapêuticas, levou a que a EAHP atualizasse o seu documento de posicionamento em relação aos medicamentos biossimilares.

Neste documento, a EAHP realça que o medicamento de referência e os seus biossimilares são intercambiáveis e, portanto, podem ser alternados, desde que considerada a opinião do prescriptor, do farmacêutico e do paciente. A EAHP defende que a decisão sobre a substituição do medicamento de referência ou do seu biossimilar pode ser local, ao nível da farmácia hospitalar, ou a nível nacional, desde que envolvidas todas as partes interessadas.

Segundo a EAHP, o farmacêutico hospitalar apresenta um papel importante na seleção, aquisição, distribuição e utilização adequada dos medicamentos biossimilares, bem como na divulgação de informação sobre estes a pacientes e outros profissionais de saúde. Salienta também a importância da monitorização e farmacovigilância destes medicamentos, como forma de garantir a segurança e eficácia da terapêutica (EAHP - European Association of Hospital Pharmacists, 2018).

4.2. O mercado dos medicamentos biossimilares em Portugal

Os imunomoduladores são a classe farmacológica com maior encargo para o SNS, com um valor aproximado de 426 milhões de euros, no ano de 2020, representando 31% da despesa total com medicamentos. Seguem-se os antiviricos e os citotóxicos, que no seu conjunto representam 27% da despesa total com medicamentos (Gráfico 4).

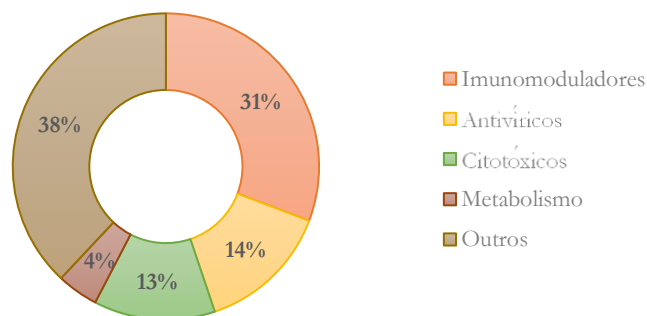


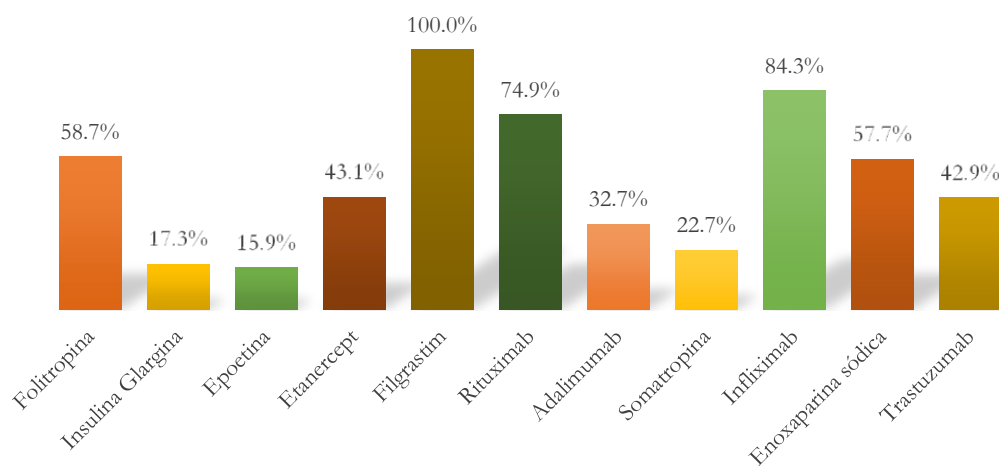
Gráfico 4 – Peso das classes terapêuticas com maiores encargos para o SNS, no ano de 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).

Um grande número dos medicamentos biológicos pertence à classe farmacológica dos imunomoduladores, pelo que uma redução no custo a suportar com estes medicamentos, significa poupanças muito significativas para o SNS. A introdução dos medicamentos biossimilares pretende ter um impacto positivo na promoção desta poupança.

O artigo 21.º do Decreto-Lei no 97/2015, de 1 de junho, menciona que para os medicamentos biossimilares aplica-se o regime de comparticipação, geral ou especial, dos medicamentos de referência. Por forma a serem comercializados em ambulatório, com a comparticipação do SNS, os medicamentos biossimilares devem apresentar um Preço de Venda ao Público (PVP) 20% inferior ao PVP do medicamento de referência. Segundo o artigo 27.º, na celebração de contratos de avaliação prévia, aplica-se igualmente a mesma percentagem, onde o valor máximo de aquisição dos medicamentos biológicos não pode ultrapassar os 80% do Preço de Venda ao Armazenista (PVA) dos medicamentos de referência (Ministério da Saúde, 2015).

De acordo com a análise de consumo de medicamentos em meio ambulatório e hospitalar, realizada pelo INFARMED, em 2020, apenas o filgrastim apresentava uma quota de utilização do biossimilar de 100% (Gráfico 5). O medicamento biossimilar do filgrastim já entrou no mercado em 2008, antes deste só a somatropina (2006) e as epoetinas alfa e zeta (2007), que apresentam quotas de utilização muito inferiores, de 22,7 e 15,9% respetivamente.

Gráfico 5 – Quota nacional de biossimilares, em unidades, para o ano de 2020 (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020a).



4.2.1. Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT)

A posição defendida pela CNFT (por exemplo, através dos pareceres aprovados), incentiva os profissionais de saúde a optarem por terapêuticas contendo medicamentos biossimilares, fornecendo-lhes orientações para decidirem a melhor opção de tratamento. A CNFT lançou, em abril de 2016, as primeiras orientações para a utilização dos medicamentos biossimilares, revista em fevereiro de 2018, dada a evolução do conhecimento nesta área, com novas evidências científicas (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2006, 2018).

No caso de novos doentes, no início do tratamento com medicamentos biológicos, a recomendação da CNFT é que seja disponibilizado, pela instituição, o medicamento biossimilar ou de referência com menor custo. Em doentes que já realizam o tratamento com medicamentos biológicos, quando surge uma alternativa com menor custo, deve ser iniciado um processo de alteração do medicamento para essa opção, garantindo algumas condições estabelecidas. Nesta situação, o prescriptor deve informar e esclarecer o doente da possibilidade de alteração do medicamento, fornecendo-lhe informação para que este possa tomar uma decisão consciente e informada (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2018).

A CNFT atualizou, em abril de 2021, as linhas de tratamento e alternativas terapêuticas para as doenças reumáticas, psoríase e doença inflamatória intestinal, com indicação dos medicamentos biológicos que devem ser considerados como 1ª linha no seu tratamento. A escolha entre as várias alternativas terapêuticas biológicas deve ter em consideração uma resposta adequada à situação clínica do doente, no entanto o custo relativo deve ser critério de escolha entre as opções adequadas (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2021b).

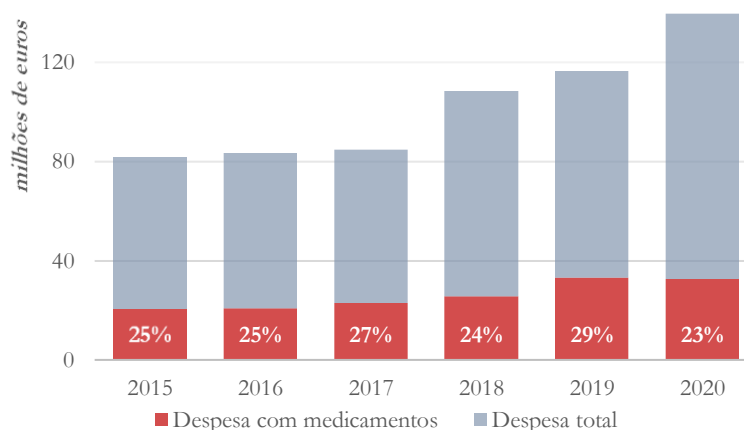
5. ESTUDO EMPÍRICO

5.1. O Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

O Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. apresenta um legado com mais de 400 anos de história na prestação de cuidados de saúde à população. A sua área de influência direta abrange os concelhos de Guimarães, Fafe, Cabeceiras de Basto, Vizela e Mondim de Basto, acolhendo também utentes dos concelhos de Famalicão, Felgueiras e Celorico de Basto (SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, 2021a).

A despesa total do HSOG tem aumentado ao longo dos anos, estando próxima dos 140 milhões de euros, no ano de 2020 (Gráfico 6). No entanto, a atual situação pandémica aumentou a pressão sobre as instituições de saúde, com necessidade de um maior número de recursos, acarretando maiores custos. Observando a evolução da despesa, entre 2017 e 2018 verificou-se uma acentuada subida na despesa total, com manutenção do valor absoluto da despesa com medicamentos. No entanto, entre 2018 e 2019, o aumento da despesa total foi menor e deveu-se em grande parte ao aumento dos custos com medicamentos, que no ano de 2019 representavam quase 30% da despesa total.

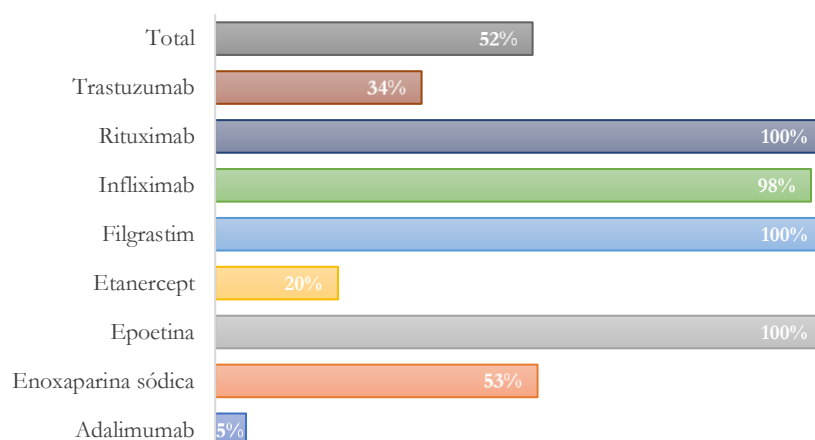
Gráfico 6 – Evolução da despesa com medicamentos e despesa total no HSOG, com indicação da respetiva percentagem da despesa com medicamentos face à despesa total, desde 2015 até 2020 (Direção-Geral do Orçamento, 2020a; Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2020b).



Conforme demonstrado anteriormente, a redução da despesa com medicamentos poderá ser alcançada com a utilização de medicamentos biossimilares. Em 2020, o HSOG apresentava uma quota total de utilização de biossimilares de 52%, para as substâncias ativas com alternativa biossimilar existente no mercado. Para quatro dessas substâncias, a utilização

do biossimilar já é praticamente exclusiva, como é o caso da epoetina, filgrastim, infliximab e rituximab (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Quota de biossimilares no HSOG, em unidades, para o ano de 2020 (SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, 2021b).



5.2. Objetivos da Investigação

O objetivo final desta investigação passa por avaliar o impacto económico da introdução dos medicamentos biossimilares no mercado português. Analisando o caso do HSOG, pretende-se responder às seguintes questões:

- o Qual o impacto da introdução dos medicamentos biossimilares nos hospitais do SNS?
- o Qual a evolução da despesa com os medicamentos biológicos em análise, bem como da sua utilização no HSOG?
- o Qual a variação por doente do custo anual de tratamento com os medicamentos biológicos, bem como a poupança estimada nas patologias com maior representatividade no HSOG?

5.3. Tipo de estudo

Atendendo que nos últimos anos a introdução de novos medicamentos biossimilares, no mercado europeu, tem crescido e procurando responder às questões anteriormente apresentadas, realizou-se uma análise retrospectiva da utilização de cinco medicamentos biológicos a nível nacional e em detalhe no HSOG. O período selecionado para elaboração desta análise foi de 6 anos, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2020.

Do grupo de medicamentos biológicos, com alternativa biossimilar, selecionou-se os que apresentaram uma data de lançamento do primeiro biossimilar no período em análise ou próximo deste. Assim, as substâncias ativas selecionadas foram: adalimumab (2017), etanercept (2016), infliximab (2013), rituximab (2017) e trastuzumab (2017).

5.4. População alvo e variáveis em estudo

As instituições de saúde utilizadas na análise nacional do impacto da introdução do biossimilar no mercado foram as que apresentavam os contratos de aquisição do medicamento disponíveis no Portal BASE, portal *online* dos contratos públicos, que divulga informação pública sobre os contratos sujeitos ao regime do Código dos Contratos Públicos (CCP), aprovado pelo DL n.º 18/2008, de 29 de janeiro (IMPIC - Instituto dos Mercados Públicos, do Imobiliário e da Construção & Link Consulting, 2021).

No Portal BASE foram realizadas diferentes pesquisas utilizando como critério o nome da substância ativa e data do contrato até 31 de dezembro de 2020. Destas pesquisas resultou um total de 3061 resultados, onde destes, 1050 apresentavam o contrato público disponível para consulta. Na Tabela 5 encontra-se detalhado o número de contratos públicos consultados, por instituição de saúde, para as substâncias ativas selecionadas.

Tabela 5 – Número de contratos públicos consultados e respetiva instituições de saúde adjudicante.

	<i>Adalimumab</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Infliximab</i>	<i>Rituximab</i>	<i>Trastuzumab</i>
<i>CHBM</i>	2	–	1	3	1
<i>CHBV</i>	1	–	1	2	–
<i>CHUCB</i>	–	4	7	10	1
<i>CHDV</i>	2	9	13	11	8
<i>CHL</i>	7	6	11	5	5
<i>CHLO</i>	–	4	5	7	3
<i>CHMT</i>	–	–	–	1	1
<i>CHO</i>	–	–	–	2	1
<i>CHUP</i>	–	7	5	6	3
<i>CHS</i>	12	7	6	8	4
<i>CHUSJ</i>	–	2	3	3	1
<i>CHTMAD</i>	–	1	1	2	1
<i>CHTS</i>	–	–	1	–	–
<i>CHT-V</i>	3	4	5	8	1
<i>CHUA</i>	9	23	18	8	4
<i>CHUC</i>	1	2	7	6	1

	<i>Adalimumab</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Infliximab</i>	<i>Rituximab</i>	<i>Trastuzumab</i>
<i>CHULC</i>	30	28	9	18	14
<i>CHULN</i>	10	13	16	17	12
<i>CHVNGE</i>	18	25	60	36	24
<i>HDFE</i>	2	1	8	5	4
<i>HDS</i>	–	–	1	4	1
<i>HESE</i>	1	2	3	4	2
<i>HGO</i>	29	61	52	35	18
<i>HFF</i>	2	2	4	6	5
<i>HSEIT</i>	3	3	2	9	6
<i>HSMM-B</i>	–	1	–	–	–
<i>HSOG</i>	–	3	5	2	3
<i>IPOC</i>	–	–	–	3	7
<i>IPOL</i>	–	–	7	12	2
<i>IPOP</i>	–	–	1	4	1
<i>SSRAM</i>	7	8	10	11	2
<i>ULSAM</i>	3	–	1	1	2
<i>ULSBA</i>	1	6	1	4	7
<i>ULSCB</i>	1	4	4	–	–
<i>ULSG</i>	–	–	–	1	–
<i>ULSLA</i>	–	–	–	–	1
<i>ULSM</i>	1	–	–	4	2
<i>ULSN</i>	–	1	–	2	–
<i>ULSNA</i>	–	–	–	–	2
<i>Total Geral</i>	145	227	268	260	150

No HSOG, a população alvo foi selecionada tendo em conta os doentes que realizaram tratamento com estes medicamentos, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020 (1140 doentes). Destes, foram excluídos os doentes que apresentavam cedência de terapêutica biológica apenas em âmbito de internamento ou cirurgia, bem como os doentes que abandonaram a terapêutica por opção ou por reação adversa ao medicamento (38 doentes). Assim, a amostra é constituída por um total de 1102 doentes, representando um total de 46 972 registos de cedência de medicamentos biológicos prescritos.

Para a elaboração deste estudo recolheu-se informação pessoal dos doentes (idade, género, subsistema de saúde), e informação da terapêutica realizada (diagnóstico, medicamento, com indicação de medicamento de referência ou biossimilar, quantidade cedida, data de cedência, preço unitário, preço total). A informação dos medicamentos cedidos, e respetivos custos, foi recolhida nos Serviços Farmacêuticos do HSOG, utilizando a aplicação GHAF (Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia), da ST+I, Lda. De seguida foi recolhida a

informação do diagnóstico dos doentes que originou a cedência desta medicação, utilizando a aplicação SClínico (Sistema de Cuidados de Saúde Hospitalares), dos SPMS (Serviços Partilhados do Ministério da Saúde).

A informação recolhida foi gerida de forma anónima e confidencial, garantindo a privacidade e dignidade dos doentes selecionados. Foram aplicadas estratégias de codificação da informação, de forma a garantir o anonimato dos doentes.

Na Tabela 6 encontram-se retratadas as características demográficas e clínicas da população alvo, do HSOG. Analisando os últimos 6 anos, verificou-se uma utilização superior, em número de doentes, do adalimumab. O medicamento com menor utilização neste período foi o rituximab, com um número de doentes 16 vezes inferior ao adalimumab.

No que diz respeito ao género dos doentes selecionados, verifica-se que existe um predomínio no género feminino, sendo a sua percentagem superior a 88% no caso da substância ativa trastuzumab, justificável pela elevada utilização deste medicamento no tratamento do cancro da mama (com maior prevalência em mulheres).

Analisando a utilização destas terapêuticas por faixa etária, verifica-se uma utilização generalizada, com maior destaque nos doentes entre os 40 e os 59 anos. A utilização destas substâncias na população pediátrica não representa grande impacto, com percentagens em número de doentes reduzidas.

Tabela 6 – Características demográficas e clínicas dos doentes a realizar terapêutica biológica, no HSOG.

	<i>Adalimumab</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Infliximab</i>	<i>Rituximab</i>	<i>Trastuzumab</i>
Nº Total de doentes	438	286	252	27	197
Nº total de unidades cedidas	25 561	34 331	23 793	477	4 996
Género, n (%)					
Masculino	171 (39)	101 (35)	114 (45)	10 (37)	23 (12)
Feminino	267 (61)	185 (65)	138 (55)	17 (63)	174 (88)
Faixa Etária, n (%)					
<20	7 (1,6)	2 (0,7)	7 (2,8)	–	–
20 - 29	57 (13,0)	12 (4,2)	61 (24,2)	1 (3,7)	–
30 - 39	77 (17,6)	39 (13,6)	52 (20,6)	3 (11,1)	6 (3,1)
40 - 49	122 (27,9)	70 (24,5)	60 (23,8)	7 (26,0)	29 (14,7)
50 - 59	109 (24,9)	77 (26,9)	48 (19,0)	5 (18,5)	55 (27,9)
60 - 69	50 (11,4)	58 (20,3)	15 (6,0)	8 (29,6)	71 (36,0)
≥70	16 (3,6)	28 (9,8)	9 (3,6)	3 (11,1)	36 (18,3)

	<i>Adalimumab</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Infliximab</i>	<i>Rituximab</i>	<i>Trastuzumab</i>
Subsistema de Saúde, n (%)					
<i>ADSE (*)</i>	4 (0,9)	4 (1,4)	–	1 (3,7)	2 (1,0)
<i>ARS Norte (*)</i>	–	2 (0,7)	1 (0,4)	–	–
<i>Sãvída</i>	1 (0,2)	–	–	–	–
<i>SNS (*)</i>	433 (98,9)	278 (96,9)	250 (99,2)	26 (96,3)	193 (98,0)
<i>SS (*)</i>	–	3 (1,0)	1 (0,4)	–	2 (1,0)
Diagnóstico, n (%)					
<i>Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)</i>	2 (0,5)	–	1 (0,4)	–	–
<i>Artrite Psoriática (AP)</i>	29 (6,6)	25 (8,7)	–	–	–
<i>Artrite Reumatoide (AR)</i>	20 (4,5)	59 (20,5)	3 (1,2)	4 (14,8)	–
<i>Cancro da Mama</i>	–	–	–	–	173 (87,8)
<i>Cancro Gástrico</i>	–	–	–	–	22 (11,2)
<i>Colite Ulcerosa (CU)</i>	24 (5,4)	–	64 (25,3)	–	–
<i>Colite Ulcerosa Pediátrica</i>	–	–	2 (0,8)	–	–
<i>Doença de Crohn (DC)</i>	135 (30,6)	–	164 (64,8)	–	–
<i>Doença de Crohn Pediátrica</i>	1 (0,2)	–	3 (1,2)	–	–
<i>Espondilite Anquilosante (EA)</i>	120 (27,2)	148 (51,4)	5 (2,0)	–	–
<i>Hidradenite Supurativa (HS)</i>	7 (1,6)	–	–	–	–
<i>Lúpus Eritematoso Sistémico (LES)</i>	–	–	–	5 (18,5)	–
<i>Pénfigo vulgar</i>	–	–	–	1 (3,7)	–
<i>Psoríase</i>	–	1 (0,3)	–	–	–
<i>Outras Patologias Oncológicas</i>	–	–	–	5 (18,5)	2 (1,0)
<i>Outras Patologias</i>	14 (3,2)	2 (0,7)	11 (4,3)	12 (44,5)	–
<i>Doentes Externos</i>	89 (20,2)	53 (18,4)	–	–	–

(*)**ADSE**: Instituto de Proteção e Assistência na Doença, I.P.; **ARS**: Administração Regional de Saúde; **SNS**: Serviço Nacional de Saúde; **SS**: Segurança Social.

Verifica-se que o SNS é o principal financiador destas terapêuticas, surgindo alguns doentes com outros subsistemas de saúde para aquisição desta medicação. Tratando-se o HSOG de um hospital público, seria previsível que o subsistema de saúde com maior impacto fosse o SNS.

No que diz respeito aos diagnósticos dos doentes, verifica-se uma utilização considerável do adalimumab e do infliximab nas patologias gástricas (DC e CU) e do trastuzumab nas patologias oncológicas (incluindo os cancros de mama, gástrico e outros). Nas restantes patologias verifica-se uma utilização equilibrada entre os diferentes medicamentos, com exceção da substância ativa trastuzumab.

Realça-se a cedência das substâncias adalimumab e etanercept a doentes externos ao HSOG que representa aproximadamente 20 e 18% da utilização total destas substâncias, respetivamente. Estes doentes apresentam prescrições geradas em centros prescritores privados externos, beneficiando de um regime especial de comparticipação, de acordo com o Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro (INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2011).

5.5. Indicadores e métodos aplicados

Após recolha da informação pretendida, e de forma a responder aos objetivos propostos, procedeu-se à análise dos dados obtidos e respetiva avaliação dos mesmos. Inicialmente procedeu-se a uma análise nacional, dos valores contratados disponíveis, para as várias instituições de saúde do SNS. Com esta análise pretende-se compreender a evolução do custo ao longo do tempo, no momento em que o contrato é realizado.

De seguida, realizou-se a avaliação do impacto económico da introdução dos medicamentos biológicos no HSOG, utilizando os seguintes indicadores:

- Variação do custo por DDD (Dose Diária Definida) efetivo: com este indicador pretende-se avaliar o comportamento do custo por DDD para as diferentes opções do medicamento, por substância ativa, tendo por base o preço efetivo praticado no hospital. Contrariamente à análise nacional, neste ponto avalia-se o custo praticado ao longo do tempo, assumindo as variações de preço derivadas de ajustes e descontos fornecidos.
- Variação do custo total e das unidades por DDD: este indicador demonstra a evolução da utilização da substância ativa no HSOG, confrontando-a com a variação do custo total em cada ano.
- Variação do custo médio por DDD: este indicador estima o custo médio diário do tratamento, em cada ano, permitindo avaliar a poupança conseguida pelo HSOG por doente.
- Comportamento de utilização do biossimilar: neste ponto pretende-se avaliar o comportamento adotado no HSOG, no que diz respeito à introdução de novos doentes na opção de menor custo, como a mudança (*switch*) para a marca mais económica, em doentes que se encontram em tratamento de manutenção.
- Variação do custo médio anual de tratamento, por patologia: com este indicador pretende-se avaliar a evolução do custo anual de tratamento, para o medicamento de referência e o biossimilar, bem como comparar as diferenças existentes entre eles. As patologias foram

selecionadas tendo em conta as linhas de tratamento para as substâncias ativas em estudo, e encontram-se listadas no Anexo 1 (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2021b; Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2021b) Para esta análise foi necessário determinar a posologia habitual para cada patologia, por fármaco, tendo-se recorrido ao Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) de cada fármaco e calculada a quantidade, em mg, necessária para o tratamento anual (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2021c). Nos casos em que a posologia depende do peso do doente, considerou-se um adulto com 65 kg e uma criança de 40 kg.

As análises a nível nacional e no HSOG, foram realizadas tendo em conta as métricas apresentadas no Anexo 2.

6. RESULTADOS OBTIDOS E DISCUSSÃO

6.1. Análise do impacto da introdução dos biossimilares em hospitais do SNS

6.1.1. Variação do custo por DDD (preços contratados)

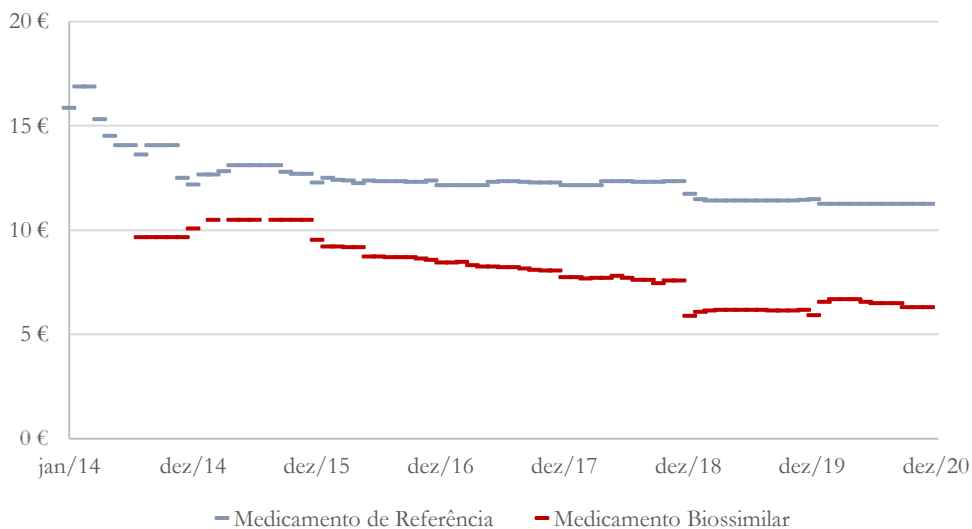
A variação do custo por DDD, calculada tendo por base os preços contratados, permite comparar diferentes instituições de saúde, percebendo o impacto da introdução dos biossimilares, nos contratos realizados com os fornecedores. Nestes contratos são definidas as quantidades a adquirir pela instituição, bem como o preço contratual, podendo este último estar sujeito a revisões durante a vigência do contrato.

Infliximab

O Inflectra®, atualmente da farmacêutica Pfizer (na altura, da Hospira), foi o primeiro biossimilar de um anticorpo monoclonal (infiximab) a obter a aprovação pela CE (Comissão Europeia), em setembro de 2013. Apesar desta autorização de introdução no mercado, a patente do medicamento de referência Remicade®, da farmacêutica Johnson & Johnson, apenas expirava em agosto de 2014, na Europa, com prolongamento até fevereiro de 2015, por nova indicação terapêutica pediátrica, atrasando ligeiramente a competição dos biossimilares. No entanto, alguns mercados da Europa apresentavam uma data anterior de expiração da patente do Inflectra®, permitindo o seu lançamento antecipado nesses países (GaBI - Generics and Biosimilars Initiative, 2013; Hospira, 2015).

Em Portugal, o início da comercialização dos biossimilares do infliximab ocorreu em outubro de 2013, e encontram-se atualmente autorizados mais sete marcas de medicamentos biossimilares desta substância ativa. No Gráfico 8 é possível observar a evolução do custo médio por DDD, ao longo do tempo, de acordo com os valores contratados por algumas instituições de saúde do SNS. No Anexo 3 encontram-se detalhados os custos por DDD, com base nos preços contratados pelas diferentes instituições, demonstrando ligeiras diferenças, principalmente no medicamento biossimilar. No caso dos biossimilares, a existência de diferentes marcas, leva a que existam estas variações no custo por DDD, dependendo do fornecedor escolhido no concurso e não apenas da instituição de saúde.

Gráfico 8 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa infliximab, por medicamento de referência e biossimilar.



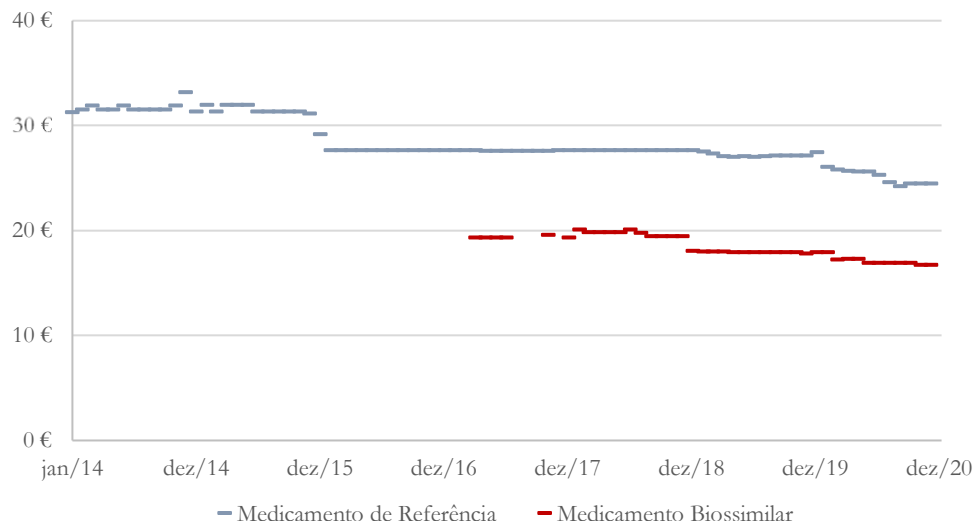
Conforme se pode observar, a aquisição da opção biossimilar pelas instituições de saúde começou em meados de 2014, quase um ano após o início da sua comercialização. Desde então, o custo por DDD do medicamento de referência manteve-se constante, com pequenas diferenças entre instituições de saúde. Por outro lado, o custo por DDD para os medicamentos biossimilares apresentou diferenças consideráveis, tendo decrescido ao longo do tempo. Pela observação do gráfico é possível reparar na diferença que existe entre o custo por DDD do medicamento de referência e do biossimilar. No entanto, seria necessário analisar os anos anteriores à entrada do biossimilar, para afirmar que esta influenciou o custo por DDD do medicamento de referência.

Etanercept

A patente do Enbrel®, da Pfizer, medicamento de referência para a substância ativa etanercept, expirou em fevereiro de 2015. Quase um ano após, em janeiro de 2016 é autorizada a introdução no mercado da opção biossimilar, da Samsung Bioepis, comercialmente designada por Benepali® (GaBI - Generics and Biosimilars Initiative, 2016). Em Portugal, o início da comercialização do Benepali® ocorreu em junho de 2016, no entanto só passado quase um ano é que se verificou o início da existência de contratos de aquisição do biossimilar (Gráfico 9).

No Anexo 4 é possível verificar a evolução do custo por DDD nas diferentes instituições de saúde do SNS. Nos gráficos apresentados, existe uma semelhança entre os diferentes organismos, possivelmente devida à aquisição centralizada de medicamentos pela SPMS, onde são definidos os seus preços máximos de aquisição.

Gráfico 9 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa etanercept, por medicamento de referência e biossimilar.



Analisando a variação do custo médio por DDD, para os contratos realizados com o medicamento de referência, verifica-se alguma estabilidade no preço, com certas variações. A primeira variação ocorreu entre 2015 e 2016, podendo estar relacionada com a autorização do biossimilar e posteriormente nos anos 2019 e 2020, mesma altura em que se verifica uma queda também no preço do biossimilar.

No caso do etanercept, é possível inferir que a introdução do medicamento biossimilar provocou uma redução no preço do medicamento de referência, levando a uma aproximação do biossimilar. Uma vez que são abertos concursos para a aquisição de medicamentos nas instituições do SNS, e sendo o preço um critério decisivo na contratação de um fornecedor, a redução do preço poderá ser um mecanismo de adaptação da Pfizer para competir com os preços praticados pelos biossimilares.

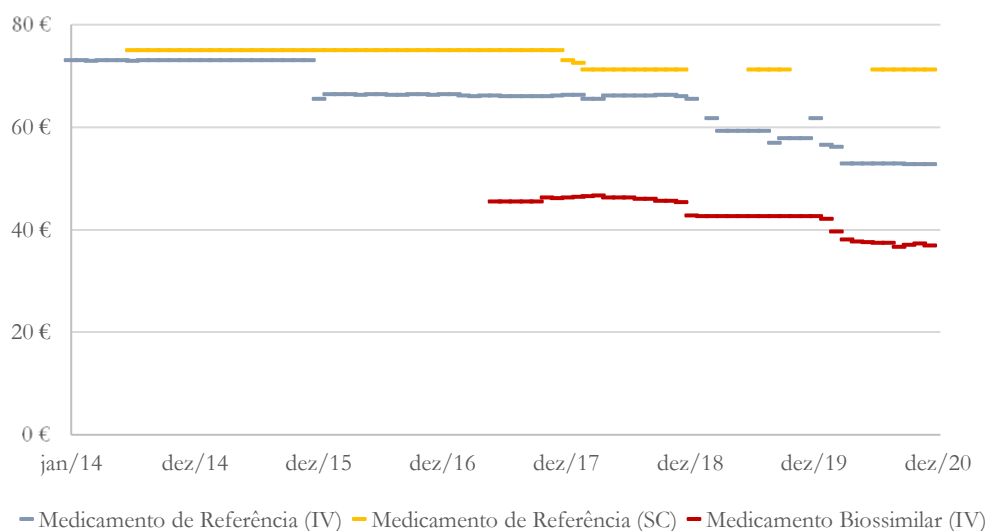
Rituximab

O medicamento de referência do rituximab é o MabThera[®], da farmacêutica Roche, que viu a sua patente expirar em fevereiro de 2013. Tal como indicado anteriormente, como forma de reforçar a sua posição de mercado, foi lançada uma nova versão do MabThera[®]. Esta nova formulação aprovada pela CE em março de 2014, entrou em comercialização em Portugal quatro meses depois. No Gráfico 10 é possível observar que pouco após o início da sua comercialização, começaram a surgir os primeiros contratos de aquisição.

A opção biossimilar é aprovada, na Europa, em fevereiro de 2017, com marca comercial Truxima[®], pela farmacêutica Celltrion Healthcare. Atualmente encontram-se autorizadas, na Europa, mais 5 opções biossimilares desta substância ativa.

O Anexo 5 demonstra igualmente uma semelhança no custo por DDD nas instituições de saúde do SNS. No entanto no caso do medicamento de referência IV verifica-se uma ligeira diferença no custo dentro da mesma instituição, devida à existência de duas dosagens deste medicamento, 100 e 500 mg, com preços de aquisição diferentes, que se reflete no custo por DDD calculado. No caso do medicamento biossimilar, as variações que existem devem-se igualmente aos preços contratados para as duas dosagens, mas também à existência de diferentes marcas de biossimilares.

Gráfico 10 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa rituximab, por medicamento de referência e biossimilar.



Observando o comportamento do custo médio por DDD para o medicamento de referência, é possível comprovar que a estratégia utilizada pela Roche, permitiu manter o preço do seu medicamento sem grandes variações, após o início da comercialização do biossimilar, em Portugal, em junho de 2017. A partir de 2019, verificou-se uma redução no custo médio por DDD, para a opção intravenosa, aproximando-se do custo praticado pelo biossimilar.

Assim, para o rituximab, pode-se afirmar que a introdução de uma nova versão do medicamento de referência, permitiu a manutenção do preço praticado nos primeiros anos de concorrência com o biossimilar. No entanto, acabou por ser necessário ajustar o preço praticado na opção intravenosa do medicamento de referência, de forma a torná-lo mais competitivo face ao biossimilar.

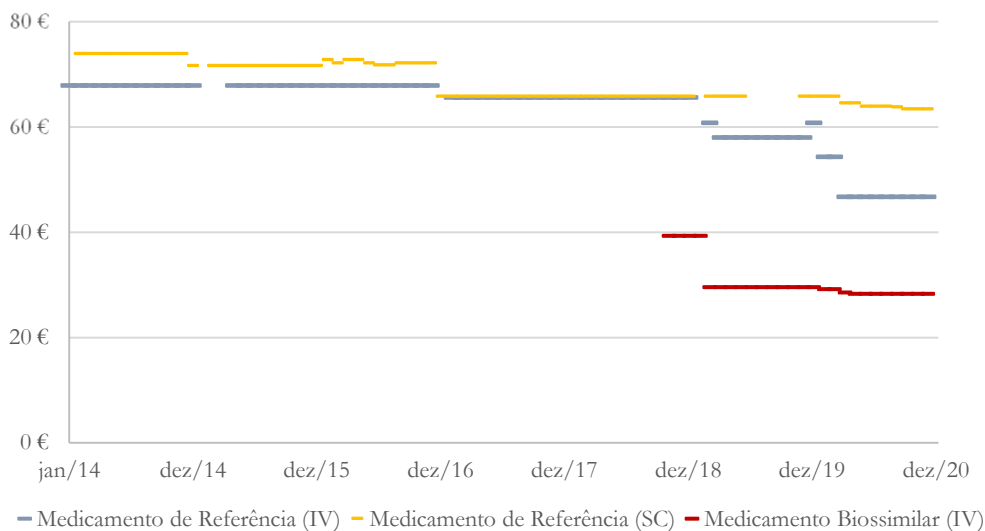
Trastuzumab

O Herceptin[®], da Roche, é o medicamento de referência do trastuzumab, cuja patente expirou em julho de 2014. A Roche aplicou a estratégia referida anteriormente, com o MabThera[®], para diminuir o impacto da introdução dos biossimilares no mercado europeu. Em agosto de 2013, antes da queda da patente, é autorizada a introdução desta nova formulação, uma opção SC para este fármaco.

A opção biossimilar do trastuzumab (Ontruzant[®], da Samsung Bioepis) foi autorizada em novembro de 2017, 4 anos após a queda da patente, iniciando a sua comercialização, em Portugal, em maio de 2018.

Tal como aconteceu com o rituximab, esta estratégia da Roche para além de conseguir manter o preço do seu medicamento contante, ao longo dos anos, atrasou o aparecimento das opções biossimilares e desta forma a entrada destes nas instituições de saúde do SNS. Conforme se pode visualizar no Gráfico 11 apenas no final de 2018 surgem contratos de aquisição para os biossimilares, com redução significativa do custo médio por DDD, face ao de referência.

Gráfico 11 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa trastuzumab, por medicamento de referência e biossimilar.



O custo por DDD calculado com base no preço contratado pelas instituições de saúde, demonstrado no Anexo 6, apresenta variações significativas entre instituições no período de abril de 2019 e março de 2020, para o medicamento de referência IV. A versão SC e os medicamentos biossimilares apresentam maior semelhança no custo por DDD entre instituições.

Adalimumab

Em outubro de 2018, a AbbVie, Lda perde a patente do Humira® (medicamento de referência do adalimumab) permitindo o início da comercialização das versões biossimilares. Logo após, em novembro de 2018, inicia-se a possibilidade de comercialização do Amgevita®, uma das versões biossimilares do adalimumab, atualmente disponíveis no mercado português (GaBI - Generics and Biosimilars Initiative, 2015).

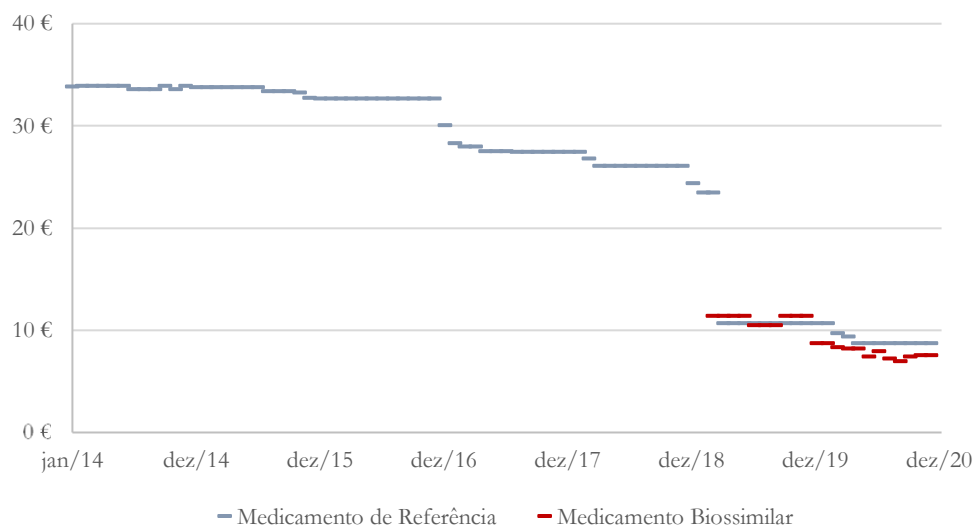
Em 2017, alguns medicamentos biossimilares do adalimumab viram os seus pedidos de AIM aceites, mesmo antes da queda da patente do medicamento de referência, permitindo o início da sua comercialização logo que possível. Esta situação demonstra a aprendizagem adquirida pelas farmacêuticas, com outras substâncias ativas, procurando antecipar a sua entrada no mercado e incitar a concorrência.

Observando o Gráfico 12, verificam-se diversas variações no custo médio por DDD do medicamento de referência. A primeira no início de 2017, podendo estar relacionada com a

obtenção antecipada da AIM dos medicamentos biossimilares, seguindo-se variações a partir de 2019, com a possibilidade de aquisição do biossimilar. Em 2020, o custo por DDD do medicamento de referência aproximou-se do praticado pelos medicamentos biossimilares, tornando a sua utilização similar também a nível de custos.

A evolução do custo por DDD entre instituições de saúde do SNS é similar tanto para o medicamento de referência, como para o biossimilar, conforme demonstrado no Anexo 7. A redução do custo do medicamento de referência ao longo dos anos, aproximando-se do biossimilar, verificou-se nas várias instituições analisadas.

Gráfico 12 - Representação do custo médio mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado pelas diversas instituições de saúde, para a substância ativa adalimumab, por medicamento de referência e biossimilar.



Em suma, para as 5 substâncias ativas, é possível observar a redução dos custos, direta e indireta, com a introdução do biossimilar. Sabendo que o medicamento biossimilar tem obrigatoriamente de apresentar um preço, pelo menos, 20% inferior ao medicamento de referência, é facilmente perceptível que a sua utilização traria poupanças significativas para o SNS. No entanto, a introdução destes medicamentos induz a concorrência, tornando o mercado mais competitivo e sustentável, incitando uma redução do preço do medicamento de referência, que se reflete na diminuição dos custos com estas terapêuticas.

6.2. Análise do impacto da introdução dos biossimilares no HSOG

6.2.1. Variação do custo por DDD

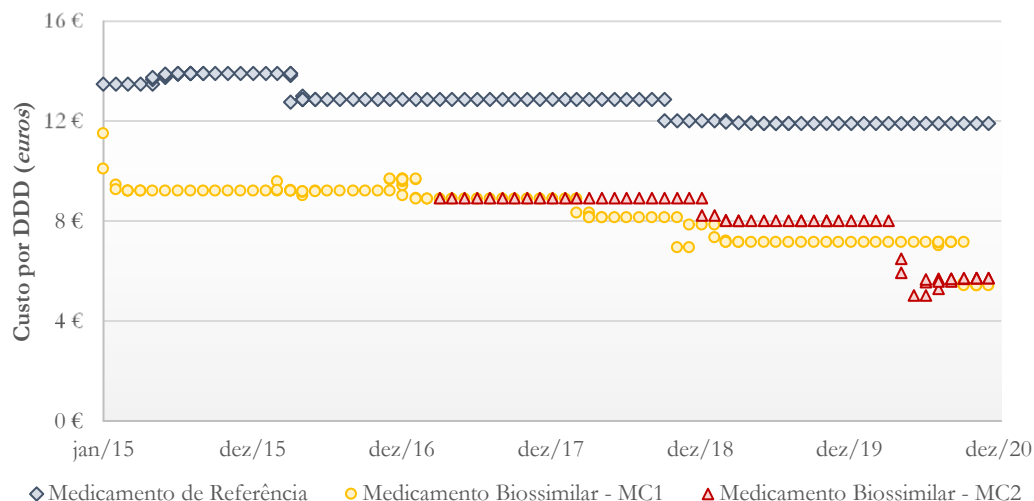
Na análise anterior, foi possível verificar a variação do custo por DDD, com base no preço contratado em diferentes instituições de saúde do SNS. Neste ponto, será apresentada a variação do custo por DDD, calculada utilizando o preço praticado no HSOG, isto é o custo praticado na cedência do medicamento ao doente, no HSOG.

É importante realçar que as variações no custo não se devem exclusivamente a reduções no preço unitário praticado. No HSOG, tal como nas restantes instituições de saúde do SNS, são celebrados contratos anuais com os fornecedores destes medicamentos biológicos, definindo as quantidades a fornecer e o respetivo custo total. No entanto, estes contratos estão sujeitos a revisões no decorrer do ano, que podem alterar os valores contratados. Também se realizam procedimentos de negociação, onde se pode aplicar descontos, ofertas de produtos, entre outros, que impactam no custo final do medicamento. Algumas variações do custo por DDD em determinados períodos, deve-se também à emissão de notas de crédito, resultantes da atribuição de acertos do *rappel* negociado.

Infliximab

No HSOG, verifica-se a disponibilização de duas marcas comerciais para o medicamento biossimilar, uma com início de cedência anterior a 2015 e a segunda com início em janeiro de 2015. Conforme se pode observar no Gráfico 13, o custo por DDD do medicamento de referência é superior a 12 euros, com ligeiras reduções ao longo do tempo. Nos medicamentos biossimilares, a redução do custo por DDD foi mais significativa, descendo de um valor aproximado de 9 euros, para um valor próximo dos 5 euros. Assim, no final de 2020, a diferença no custo do medicamento de referência e do biossimilar ronda os 6 euros diários, por doente.

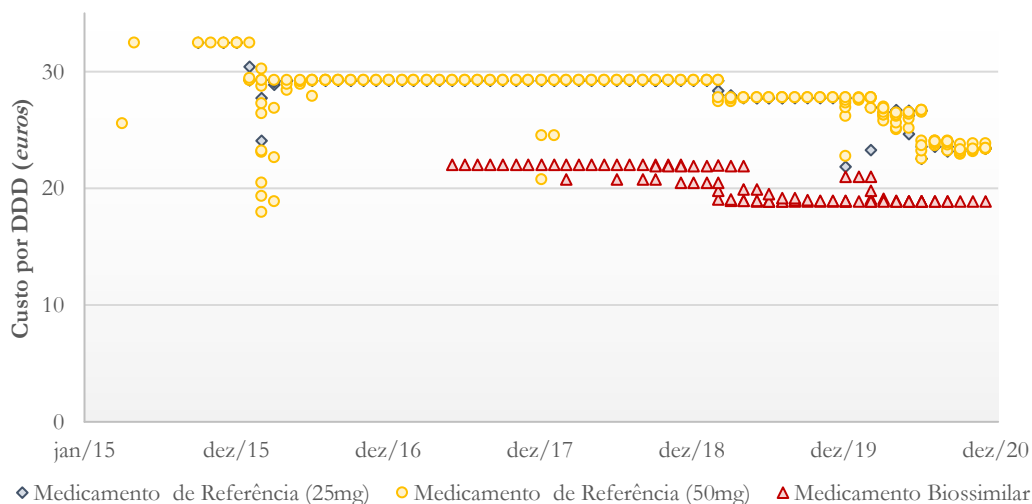
Gráfico 13 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o infliximab, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG. Legenda: MC – Marca Comercial



Etanercept

O etanercept, no HSOG, apresenta duas dosagens diferentes para o medicamento de referência (25 e 50 mg), com custo por DDD semelhante, conforme retratado no Gráfico 14. Para estes medicamentos, é possível observar em alguns meses, valores bastante distintos, devendo-se aos acertos por *rappel* realizados, por alteração do escalão de desconto. Em certos momentos, esses ajustes levam a que o custo por DDD do medicamento seja próximo do custo praticado na opção biossimilar.

Gráfico 14 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o etanercept, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG.

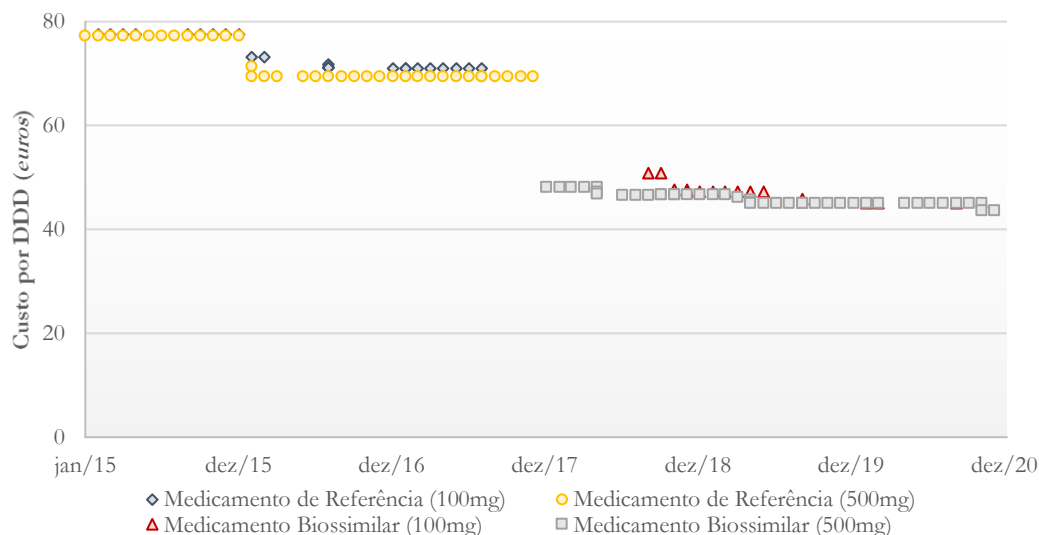


No decorrer do ano de 2020, verifica-se uma redução do custo por DDD do medicamento de referência, aproximando-se ligeiramente do custo do biossimilar, fazendo com que a diferença deste custo seja aproximadamente 4 euros diários, por doente, no final deste ano.

Rituximab

No HSOG são cedidas diferentes dosagens do rituximab, tanto no medicamento de referência, como no biossimilar (100 e 500 mg), mas sem diferença no custo por DDD praticado. Pela observação do Gráfico 15, a introdução dos medicamentos biossimilares em 2018 fez terminar a cedência dos medicamentos de referência. Os custos aplicados por medicamento não apresentam variações significativas, no entanto a diferença no custo por DDD, no final do ano de 2017 e início de 2018, foi de aproximadamente 20 euros diários, por doente.

Gráfico 15 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o rituximab, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG.

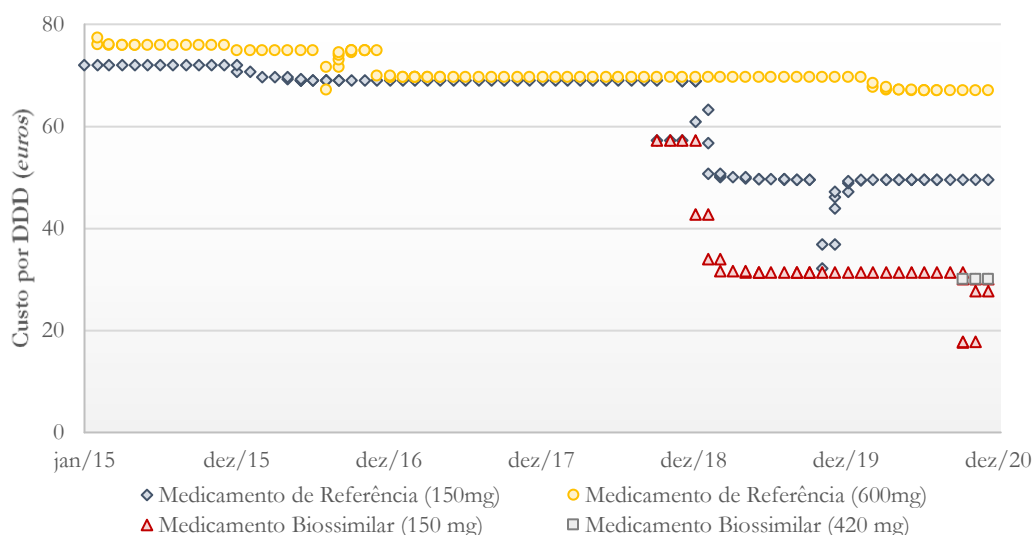


Trastuzumab

No HSOG, são utilizadas duas opções do medicamento de referência do trastuzumab, com diferença na via de administração e consequentemente na dosagem, a opção IV de 150 mg e a opção SC de 600 mg. Também na opção biossimilar, existem duas dosagens diferentes, no HSOG, de 150 e 420 mg, sendo que a de 420 mg apenas apresenta início da utilização nos

últimos meses de 2020. Analisando o Gráfico 16, o custo por DDD dos medicamentos de referência apresenta-se constante e similar entre as duas opções, até outubro de 2018, momento em que se verifica o início da cedência do biossimilar no hospital. Desde este momento, o custo por DDD apresenta variações para o medicamento de referência e biossimilar, com dosagem de 150 mg.

Gráfico 16 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o trastuzumab, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG.



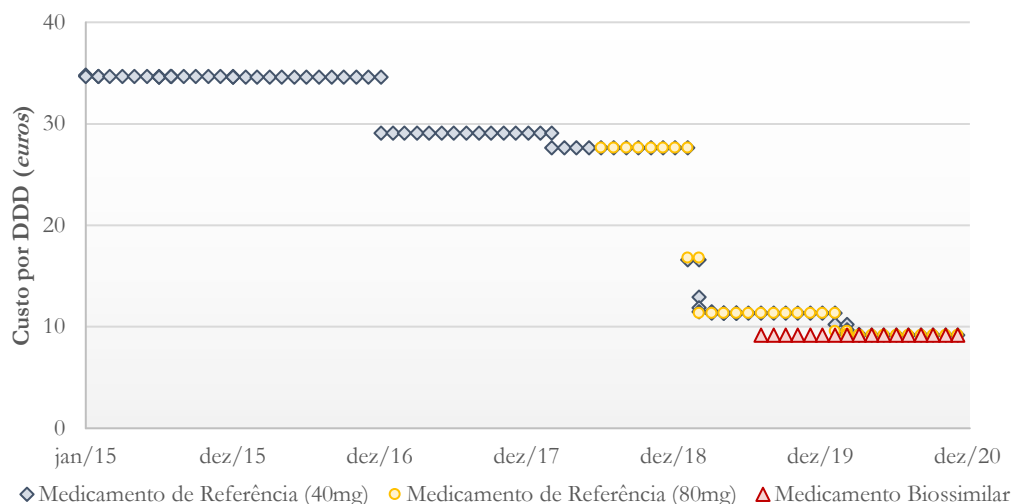
As reduções do custo por DDD em determinados momentos, devem-se aos ajustes realizados no preço unitário dos medicamentos, anteriormente referidos. Estes acertos aproximam o preço das duas marcas, no entanto essa redução não se manteve constante ao longo do tempo. No final do ano de 2020, verifica-se uma diferença de aproximadamente 20 euros, no custo diário, por doente, entre o medicamento de referência de 150 mg e as opções biossimilares. Se comparado com o medicamento de referência de 600 mg, essa diferença é o dobro, de aproximadamente 40 euros diários, por doente.

Adalimumab

No HSOG, para o adalimumab também existiu a cedência de duas dosagens do medicamento de referência (40 e 80 mg), com custo por DDD similares, conforme se pode observar no Gráfico 17. Este custo apresentou valores constantes no decorrer do ano, apresentando reduções significativas no início dos anos. A redução maior aplicou-se no ano em que se iniciou a cedência do medicamento biossimilar, tendo o custo por DDD aproximando-

se de tal forma do biossimilar, que no ano de 2020 este valor era igual. Assim, no final de 2020 a utilização do medicamento de referência ou do biossimilar não apresentou diferenças no custo diário por doente.

Gráfico 17 - Representação do custo por DDD praticado mensalmente, para o adalimumab, por medicamento de referência e biossimilar, no HSOG.

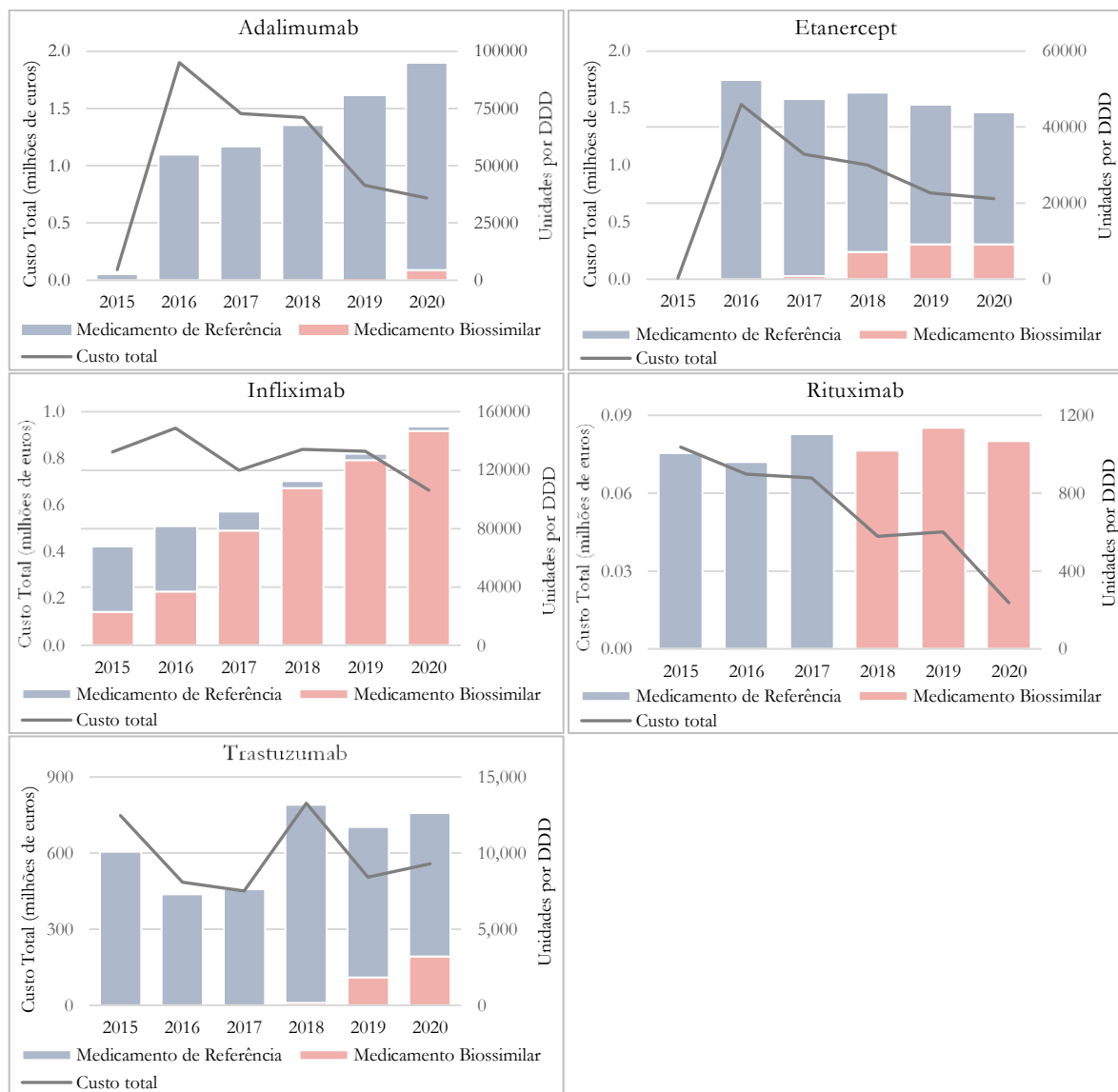


6.2.2. Variação do custo total e das unidades por DDD

A comparação do comportamento da evolução do custo total para o HSOG com a utilização praticada, permite compreender a poupança induzida pela concorrência biossimilar. No Gráfico 18 encontra-se representações gráficas desta comparação, para as cinco substâncias ativas em análise.

O adalimumab e o infliximab são os fármacos que apresentam maior evolução no número de unidades por DDD. Comparativamente com 2018, ano anterior à introdução do biossimilar, o adalimumab apresentou um crescimento na sua utilização de 40%, com um decréscimo de 50% no custo total (aprox. 705 mil euros). Este aumento do número de unidades em DDD, representa em número de doentes equivalentes, que foram tratados mais 74 doentes no acumulado dos dois anos (2019 e 2020). Assim, apesar da quota de utilização do biossimilar ser baixa (aproximadamente 5% em 2020), verificou-se a redução do custo total, mesmo com o aumento do número de doentes tratados. Este facto foi possível devido à adaptação do preço do medicamento de referência, aproximando-se do biossimilar, conforme observado no ponto anterior.

Gráfico 18 – Representação gráfica da evolução do custo total com as substâncias ativas em análise (representação linear / milhões de euros), bem como do respetivo consumo em unidades por DDD (representação em barras).



No caso do infliximab, a sua utilização no HSOG cresceu 121% até 2020, o que representa um aumento superior ao dobro do valor registado em 2015. Este crescimento corresponde a um número adicional de 225 doentes equivalentes, no acumulado dos 5 anos (2016 a 2020). Apesar deste aumento significativo da utilização desta substância ativa, verificou-se uma descida no custo total de 20% (aprox. 164 mil euros). Isto demonstra que a adoção do medicamento biossimilar, com quota de utilização superior a 90% desde 2018, permitiu não só gerar poupança para a instituição, como acomodar o aumento do número de doentes tratados.

No etanercept constata-se uma redução no número de unidades por DDD, de 16% desde 2016, o que por si só conduz a uma redução do custo total. No entanto, a redução do custo total foi de 54% (aprox. 828 mil euros), bastante superior ao valor que seria obtido apenas com a redução da utilização (aprox. 111 mil euros). A quota de utilização do biossimilar rondou os 20%, em 2020, o que demonstra que ainda existe margem para aumentar o valor da poupança gerada.

O rituximab é dos fármacos que apresenta uma quota de utilização do biossimilar de 100% desde à introdução do mesmo no HSOG, em 2018. O baixo número de doentes em tratamento com esta terapêutica, permitiu o *switch* direto para todos os doentes, passando a ser apenas utilizado o biossimilar na instituição. O número de unidades por DDD manteve-se relativamente contante ao longo dos anos, no entanto a redução do custo total alcançou os 65% desde 2017 (aprox. 43 mil euros). A baixa utilização simplifica a escolha pela opção mais económica, não existindo incentivos financeiros para optar pelo medicamento de referência.

O caso do trastuzumab difere dos restantes, uma vez que apresenta grandes variações no número de unidades por DDD, e consequentemente no custo total. Comparando o ano de 2015 e 2020, existe um aumento do número de unidades por DDD de 25%, com uma diminuição de 25% do custo total (aprox. 190 mil euros). A quota de utilização do biossimilar apresenta-se em crescimento desde 2018, rondando os 35%, em 2020, contribuindo para a redução no custo total. Entre 2018 e 2020, apesar de existir um decréscimo de 4% na utilização, a descida no custo total foi bastante superior, na casa dos 30% (aprox. 239 mil euros).

Esta análise reforça que a existência de um mercado competitivo tem impactos significativos na redução da despesa com medicamentos nas instituições de saúde, permitindo a utilização desse recurso financeiro para tratar mais doentes, com o mesmo plano terapêutico ou promovendo a aposta em novas soluções terapêuticas, com encargos para o SNS bastante significativos.

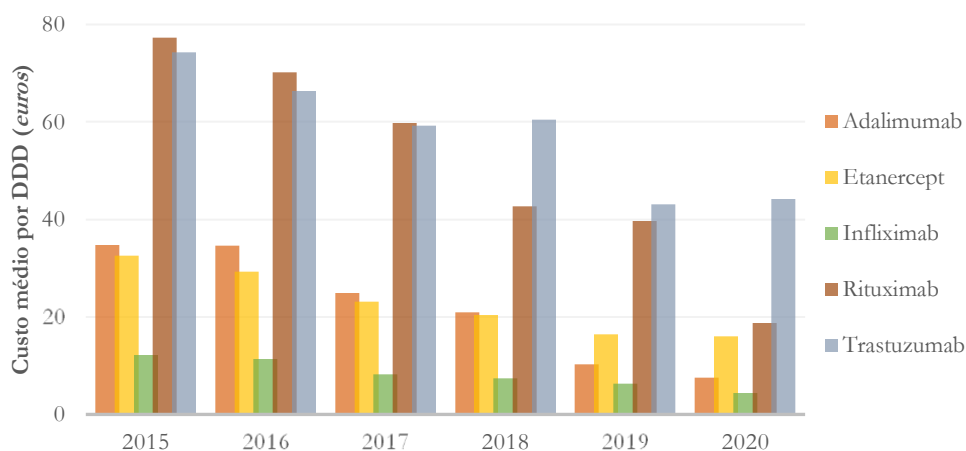
6.2.3. Variação do custo médio por DDD

Após análise da variação do custo total despendido por substância ativa, torna-se importante analisar a variação do custo médio diário, que nos permite avaliar a redução do custo independentemente da utilização praticada. Neste ponto, realiza-se uma comparação entre 2015

e 2020, analisando o impacto global e não o impacto concreto do início da utilização do biossimilar.

Observando o Gráfico 19 é possível verificar uma redução do custo médio diário, por doente, para todos os fármacos. Comparando o ano de 2020 com o ano de 2015, comprova-se a seguinte ordem na redução do custo médio por DDD, em valores percentuais: adalimumab (78%), rituximab (76%), infliximab (64%), etanercept (51%), trastuzumab (41%).

Gráfico 19 – Variação do custo médio por DDD ao longo do tempo, no HSOG.



A maior redução do custo médio diário do adalimumab está diretamente relacionada com o ajuste do preço do medicamento de referência, para se aproximar do praticado pelo biossimilar, conforme referido anteriormente. Tal facto gerou uma poupança superior, uma vez que independentemente da opção adquirida, o preço aplicado era similar, o mais baixo contratado.

O trastuzumab foi o que apresentou uma menor redução percentual no custo médio por DDD, inclusive com um ligeiro aumento, na ordem dos 3%, entre 2019 e 2020. Isto demonstra que a estratégia adotada pela farmacêutica Roche reduziu ligeiramente a poupança que se poderia obter com este fármaco. A introdução no mercado de uma nova opção, mais benéfica para o doente, fez com que se preferisse a administração desta, em detrimento do biossimilar. Uma vez que o custo da versão SC se manteve inalterável, o aumento da sua utilização não se traduz em acréscimos na poupança.

No infliximab, a acentuada adesão aos medicamentos bioequivalentes, com quotas superiores a 90%, como demonstrado anteriormente, foi decisiva na ampla redução do custo médio por DDD. Olhando em termos absolutos, esta substância ativa foi a que apresentou o menor valor, de aproximadamente 8 euros.

Comparando o etanercept com o anterior, a redução percentual do custo médio diário foi menor, motivada pela baixa quota de utilização do bioequivalente (20%), em 2020. Mesmo assim, o custo médio por DDD reduziu para metade, demonstrando o potencial de poupança neste fármaco com o aumento da utilização do bioequivalente.

O medicamento que apresenta uma maior redução absoluta do custo médio diário é o rituximab, com um decréscimo de aproximadamente 58 euros. Em termos percentuais, foi igualmente das substâncias com maior redução, devendo-se este fator à alteração direta da aquisição deste medicamento para a opção bioequivalente.

6.2.4. Comportamento de utilização do bioequivalente

A proposta da CNFT para a estratégia de mudança (*switch*) entre marcas dos medicamentos infliximab, etanercept, adalimumab e rituximab, foi apresentada na Orientação nº.10 de abril de 2021, tendo como base a experiência das instituições de saúde e a evidência publicada. Esta orientação refere que “*existe evidência suficiente para aceitar que a mudança, nos doentes em tratamento com um medicamento biológico de referência para um seu bioequivalente, ou vice-versa, não acarretará perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas para os medicamentos infliximab, etanercept, adalimumab e rituximab*”. Assim, os Serviços Farmacêuticos das instituições de saúde devem estabelecer critérios de mudança para a opção com menor custo, desde que seja salvaguardada a segurança deste processo. Tendo em conta estas orientações, avaliou-se o comportamento de utilização do bioequivalente no HSOG, determinando o número de doentes em que foi aplicada esta estratégia (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2021a).

No caso do infliximab, desde 2018 que os novos doentes iniciam a sua terapêutica com a opção bioequivalente. Já nos anos de 2016 e 2017, o número de doentes a iniciar a terapêutica com o medicamento de referência, era bastante inferior ao bioequivalente. Em 2017, um número significativo de doentes alterou a marca do medicamento para a opção bioequivalente (Tabela 7).

Tabela 7 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do infliximab, ao longo do tempo, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<i>Nº total de doentes</i>	107	131	189	156	176	170
<i>Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento de Referência</i>	–	5	2	–	–	–
<i>Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento Biossimilar</i>	–	28	26	31	37	19
<i>Nº de doentes que efetua switch para o medicamento Biossimilar</i>	–	2	45	–	2	1

No etanercept, o número de doentes em que ocorreu *switch* para o medicamento biossimilar foi baixo, com um total de 4 doentes (Tabela 8). No entanto, verificou-se uma redução do número de doentes que inicia o seu tratamento com o medicamento de referência, optando-se por iniciar com a opção biossimilar.

Tabela 8 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do etanercept, ao longo do tempo, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<i>Nº total de doentes</i>	11	200	198	191	183	160
<i>Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento de Referência</i>	–	189	19	8	9	6
<i>Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento Biossimilar</i>	–	–	11	21	12	5
<i>Nº de doentes que efetua switch para o medicamento Biossimilar</i>	–	–	–	2	1	1

Para o rituximab, esta alteração foi imediata: a partir de 2018, todos os doentes em tratamento com este fármaco, estavam a receber a opção biossimilar. Esta mudança foi possível dado o número de doentes ser baixo, de 9 a 12 doentes, por ano. No ano de 2018, os 6 pacientes que continuaram a receber esta terapêutica, passaram a consumir o medicamento biossimilar, com um acréscimo de apenas 3 novos doentes.

Tabela 9 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do rituximab, ao longo do tempo, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<i>Nº total de doentes</i>	10	11	10	9	12	10
<i>Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento de Referência</i>	–	4	2	–	–	–
<i>Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento Biossimilar</i>	–	–	–	3	5	3
<i>Nº de doentes que efetua switch para o medicamento Biossimilar</i>	–	–	–	6	–	–

O trastuzumab apresentou um comportamento diferente, uma vez que o HSOG apresenta cedências da opção subcutânea do medicamento de referência. Assim, é necessário perceber qual a adesão da opção subcutânea, com benefícios na sua administração, e o medicamento biossimilar. Comparando as duas administrações para o medicamento de referência, verifica-se um decréscimo no número de doentes que inicia a terapêutica com a opção IV, no entanto este número mantém-se superior à opção SC. No que diz respeito ao *switch* do medicamento, existe um maior número de doentes a alterar a via de administração do fármaco (de IV para SC), do que a alterar do medicamento de referência para o biossimilar (Tabela 10).

Tabela 10 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do trastuzumab, ao longo do tempo, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nº total de doentes	53	37	55	65	70	78
Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento de Referência (IV)	–	6	20	17	15	13
Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento de Referência (SC)	–	11	22	11	5	10
Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento Biossimilar	–	–	–	2	11	13
Nº de doentes que efetua <i>switch</i> para medicamento de Referência (SC)	–	5	5	8	8	12
Nº de doentes que efetua <i>switch</i> para o medicamento Biossimilar	–	–	–	1	2	8

O número de doentes em tratamento com adalimumab foi aumentando ao longo dos anos, com inclusão de novos doentes em ambas as marcas, mas com maior número no medicamento de referência. A mudança para o biossimilar ocorreu apenas em 2 doentes (Tabela 11), devendo-se ao facto de o custo do medicamento de referência ser próximo do biossimilar, fazendo com que o critério “*mudança das marcas com maior custo para a opção com menor custo*” não se verificasse nesta substância ativa.

Tabela 11 – Comportamento de utilização do medicamento biossimilar do adalimumab, ao longo do tempo, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nº total de doentes	33	191	221	250	290	298
Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento de Referência	–	158	52	61	83	51
Nº de doentes que inicia terapêutica com medicamento Biossimilar	–	–	–	–	5	8
Nº de doentes que efetua <i>switch</i> para o medicamento Biossimilar	–	–	–	–	1	1

Após a análise das diferentes substâncias ativas, é possível depreender que o HSOG aplicou critérios de mudança da marca com maior custo para a opção com menor custo, ao longo dos anos, mesmo antes da publicação da orientação nº.10 de abril de 2021. Existiu uma aposta, pelos médicos e Serviços Farmacêuticos desta instituição de saúde, nos medicamentos biossimilares para alguns fármacos, passando a introduzir apenas esta terapêutica em novos doentes. No entanto, esta aposta não foi generalizada, verificando-se em algumas substâncias um equilíbrio entre o número de doentes que inicia a terapêutica com o medicamento de referência e o biossimilar.

No que diz respeito às alterações de marca, foram realizadas garantindo a segurança do doente, sem perda de eficácia do medicamento, e quando o preço do medicamento de referência era significativamente superior ao biossimilar. Sempre que a situação compensou, verificou-se o *switch* para o medicamento biossimilar, contudo ainda se manifesta uma resistência a esta mudança por parte dos profissionais de saúde, resultando em baixos números de doentes a realizar a alteração. Nos casos em que o custo é similar, os Serviços Farmacêuticos optaram por manter a marca do medicamento com que o doente iniciou o tratamento.

6.2.5. Variação do custo anual de tratamento por patologia

Reumatologia

Observando o custo médio anual de tratamento em doentes com patologias reumáticas, é possível comprovar uma redução ao longo dos anos, tanto para o medicamento de referência como para o biossimilar (Anexo 8).

O adalimumab e o etanercept apresentam esquemas posológicos iguais para o tratamento de adultos com as patologias AR, AP e EA. Nestas patologias, o tratamento de um doente com o medicamento biossimilar em 2020, representou reduções no custo médio anual de 9 mil euros por doente com adalimumab, e de 4,7 mil euros por doente com etanercept, face ao custo do medicamento de referência em 2015. No caso do adalimumab, esta diferença é similar à obtida quando se compara o custo anual de tratamento do medicamento de referência, em 2015 e 2020.

No caso do infliximab, existem diferenças na posologia para o tratamento de adultos com AR, AP e EA, e esta é definida de acordo com o peso do paciente. Assim, considerando-se um adulto com 65 kg, verifica-se que a diferença entre o custo anual por doente praticado

em 2015, com a opção de referência, e o custo praticado em 2020, com a opção biossimilar, é de aproximadamente 3 mil euros na AR, 5 mil euros na AP e 5,5 mil euros na EA.

O rituximab é utilizado na AR em 2ª linha e no LES como *off-label*, ambas com indicação posológica igual. Ao avaliar a diferença entre o custo médio anual praticado n

Na população pediátrica, apenas o adalimumab está indicado como 1ª linha no tratamento de AIJ. A posologia definida para esta patologia, varia consoante o peso da criança, refletindo-se no custo médio anual de tratamento. Assim, o tratamento de uma criança com peso entre os 10 e os 30 kg, com o medicamento biossimilar, em 2020, foi 4,7 mil euros inferior ao custo praticado em 2015, com o medicamento de referência. E no caso de uma criança com peso superior ou igual a 30 kg, essa diferença foi de aproximadamente 9,5 mil euros. No entanto, se compararmos a evolução do custo médio de tratamento desta patologia, com o medicamento de referência, verificam-se valores de poupança semelhantes aos obtidos com a utilização do biossimilar.

Tendo em conta as reduções no custo médio anual de tratamento por doente, e tendo em conta o número de doentes em tratamento no ano de 2020 no HSOG, é possível estimar a poupança para esta instituição, com a introdução do biossimilar. Na Tabela 12 encontra-se exposto o número de doentes que realizaram tratamento com estas substâncias ativas, medicamento de referência ou biossimilar, em 2020, por patologia. Tendo em conta esse número de doentes e a diferenças calculadas para o custo médio anual de tratamento no Anexo 8, estimou-se a poupança para o HSOG em 2020, face ao custo praticado em 2015.

Tabela 12 – Avaliação da poupança estimada nas patologias reumáticas, face ao número de doentes em tratamento no HSOG, em 2020. Legenda: Ref: Medicamento de Referência; Bios: Medicamento Biossimilar.

		AR	AIJ	EA	AP	LES
Adalimumab	<i>Rácio de doentes (Ref/Bios)</i>	12/1	2/0	78/6	19/2	–
	<i>Poupança estimada</i>	121 059,03 €	18 598,92 €	782 150,94 €	195 620,76 €	–
Etanercept	<i>Rácio de doentes (Ref/Bios)</i>	23/13	–	71/14	9/4	–
	<i>Poupança estimada</i>	116 758,18 €	–	236 878,81 €	40 548,69 €	–
Infliximab	<i>Rácio de doentes (Ref/Bios)</i>	0/1	–	1/2	–	–
	<i>Poupança estimada</i>	2 959,22 €	–	12 512,05 €	–	–
Rituximab	<i>Rácio de doentes (Ref/Bios)</i>	0/1	–	–	–	0/3
	<i>Poupança estimada</i>	1 519,31 €	–	–	–	4 557,93 €
Total	<i>Poupança estimada total</i>	242 295,74 €	18 598,92 €	1 031 541,80 €	236 169,45 €	4 557,93 €

Assim, para as patologias reumáticas, o HSOG teria despendido aproximadamente 1,5 milhões de euros em 2020, caso se mantivesse o custo praticado em 2015.

Dermatologia

O adalimumab é considerado um dos tratamentos de 1ª linha em pacientes com Psoríase em adultos, e o único no tratamento da Psoríase pediátrica. Também o etanercept e infliximab são utilizados como 1ª linha no tratamento de Psoríase em adultos. Outra patologia dermatológica cujo tratamento com adalimumab é considerado 1ª linha é a HS. No Anexo 9 demonstra-se a evolução do custo médio anual de tratamento para estas patologias, por substância ativa.

No caso da Psoríase, entre 2015 e 2020 verificam-se reduções na ordem dos 9 mil euros para o adalimumab, independentemente da versão utilizada. No entanto, para os etanercept e infliximab as diferenças no custo anual do medicamento de referência em 2015 para o biossimilar em 2020, foram semelhantes, de 4,7 e 4,9 mil euros respetivamente. E menores no custo anual do medicamento de referência de 2015 para 2020, que foram de 2,4 mil euros no etanercept e de 1,2 mil euros no infliximab.

Na Psoríase pediátrica, dependendo do peso, verificam-se diferenças na ordem dos 4 e dos 9 mil euros, para o tratamento com adalimumab, entre 2015 e 2020. A HS é a que apresenta maior variação no custo médio anual de tratamento, de 2015 para 2020, devido à posologia ser igualmente superior, atingindo valores na ordem dos 19 mil euros por doente.

No ano de 2020, apenas se verificou a cedência de adalimumab para o tratamento de HS, não sendo possível estimar a poupança para a Psoríase com as restantes substâncias ativas. Na Tabela 13 é possível visualizar uma poupança estimada de 135 mil euros, que o HSOG teria de desembolsar, mantendo-se os custos de 2015.

Tabela 13 – Avaliação da poupança estimada nas patologias dermatológicas, face ao número de doentes em tratamento no HSOG, em 2020. Legenda: Ref: Medicamento de Referência; Bios: Medicamento Biossimilar.

		<i>Psoríase</i>	<i>HS</i>
Adalimumab	<i>Rácio de doentes (Ref/Bios)</i>	–	7/0
	<i>Poupança estimada</i>	–	135 014,39 €
Total	<i>Poupança estimada total</i>	–	135 014,39 €

Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Nas DII apresenta-se valores dispares de redução do custo médio anual de tratamento, entre 2015 e 2020, por patologia para as substâncias ativas adalimumab e infliximab (Anexo 10). Estas substâncias são utilizadas como 1ª linha no tratamento da DC e da CU, tanto na população adulta como pediátrica.

Observando as diferenças obtidas por doente, entre 2015 e 2020, para o custo médio anual de tratamento, a maior redução verificou-se no tratamento de CU pediátrica com adalimumab, para uma criança com peso superior ou igual a 40 kg, que rondou os 19 mil euros por doente.

Para o adalimumab estimou-se uma poupança superior a 9,5 mil euros, por doente, para as patologias DC (adulto e crianças com peso superior ou igual a 40 kg) e CU (criança com peso inferior a 40 kg), entre 2015 e 2020. Na CU em adultos, essa diferença já foi superior a 10,5 mil euros e uma criança com peso inferior a 40 kg, com DC, foi próxima dos 5 mil euros.

O infliximab apresenta igual posologia para o tratamento da DC e da CU, fazendo com que o custo médio de tratamento anual por doente seja também o mesmo. Assim, num adulto com 65 kg, entre 2015 e 2020, verificou-se uma redução do custo de quase 5 mil euros quando comparado o medicamento de referência e o biossimilar, e de 1,2 mil euros entre a marca de referência. Já no caso da população pediátrica, considerando uma criança com 40 kg, estas diferenças foram menores, de 774 € no medicamento de referência e de aproximadamente 3 mil euros entre marcas distintas.

Em 2020, administrou-se o tratamento com estes medicamentos biológicos a 130 doentes com DC (2 inseridos na população pediátrica) e 53 com CU, conforme se pode observar na Tabela 14. No caso do infliximab, a totalidade dos doentes realizaram a terapêutica com a opção biossimilar, contrariamente ao verificado no adalimumab. Assim, nesse ano, a poupança para o HSOG foi na ordem dos 1,8 milhões de euros, quando comparado com o custo de tratamento praticado, com o medicamento de referência, em 2015. A DC foi a que apresentou o maior número de doentes, refletindo-se num valor adicional de aproximadamente 1,5 milhões de euros, que teria de ser despendido para o tratamento dos mesmos 130 doentes em 2015.

Tabela 14 – Avaliação da poupança estimada nas doenças inflamatórias intestinais, face ao número de doentes em tratamento no HSOG, em 2020. *Legenda:* Ref: Medicamento de Referência; Bios: Medicamento Biossimilar.

		DC	DC pediátrica	CU	CU pediátrica
Adalimumab	<i>Rácio de doentes (Ref/Bios)</i>	91/5	–	14/0	–
	<i>Poupança estimada</i>	926 674,39 €	–	149 480,24 €	–
Infliximab	<i>Rácio de doentes (Ref/Bios)</i>	0/114	0/2	0/39	–
	<i>Poupança estimada</i>	562 251,42 €	6 070,20 €	192 349,17 €	–
Total	<i>Poupança estimada total</i>	1 488 925,81 €	6 070,20 €	341 829,41 €	–

Oncologia

A nível oncológico, no tratamento do cancro de mama, em estadios precoces ou metastizado, utiliza-se o trastuzumab. No Anexo 11 encontra-se o cálculo do custo médio anual de tratamento desta patologia com o adalimumab com a versão IV, uma vez que para a versão SC não existe a opção biossimilar no mercado.

Comparando o ano de 2020 com 2015, a diferença no custo médio anual de tratamento dentro do medicamento de referência representa um decréscimo na ordem dos 8 mil euros por doente, enquanto que comparando o medicamento de referência com o biossimilar, esta descida atinge quase os 15 mil euros. Estas reduções no custo anual permitiram ao HSOG poupar 450 mil euros no tratamento dos 43 doentes, em 2020, face ao custo praticado em 2015, conforme de visualiza na Tabela 15.

Tabela 15 – Avaliação da poupança estimada nas patologias oncológicas, face ao número de doentes em tratamento no HSOG, em 2020. *Legenda:* Ref: Medicamento de Referência; Bios: Medicamento Biossimilar.

		Cancro de mama
Trastuzumab	<i>Rácio de doentes (Ref/Bios)</i>	28/15
	<i>Poupança estimada</i>	450 086,96 €
Total	<i>Poupança estimada total</i>	450 086,96 €

Globalmente, se o custo médio de tratamento se mantivesse nos valores de 2015, ao tratar os 577 doentes destas patologias, em 2020, o HSOG teria despendido um valor adicional de aproximadamente 4 milhões de euros.

7. CONCLUSÕES

A queda da patente dos medicamentos biológicos gera a possibilidade de introdução do medicamento biossimilar, representando uma redução no custo suportado pelo SNS com estes medicamentos. Os medicamentos biossimilares, para serem comparticipados pelo SNS, têm obrigatoriamente de apresentar um preço 20% inferior ao medicamento de referência, o que automaticamente permite inferir que existe essa poupança com a sua utilização. No entanto, após avaliação do panorama nacional e em especial no HSOG, é possível concluir que a introdução destes medicamentos pode gerar poupanças muito superiores.

A poupança gerada entre 2015 e 2020, olhando para o custo médio por DDD, foi superior aos 20% expectáveis, sendo a percentagem mais baixa de 41% para o trastuzumab. Esta redução no custo médio diário, que varia consoante o medicamento em análise, deve-se em grande parte à mudança de marca, adotando os medicamentos biossimilares. No entanto, este não foi o único fator que permitiu ao HSOG reduzir o custo total com estes medicamentos. A adaptação das farmacêuticas que comercializam os medicamentos de referência, aproximando os custos dos seus fármacos aos dos biossimilares, contribuiu para a diminuição do custo médio por DDD. Também os ajustes e descontos conseguidos pelo HSOG permitiu aumentar esta poupança, representando descidas significativas no custo praticado em determinados períodos.

Das cinco substâncias ativas, o adalimumab e o infliximab são as que apresentaram um maior crescimento de utilização no HSOG, com um aumento significativo no número de unidades por DDD cedidas. São igualmente as substâncias com maiores reduções no custo médio diário praticado, fazendo com que o aumento do seu consumo não tenha gerado maiores encargos para o hospital, mas sim o contrário, gerou poupanças bastante significativas. Por cada paciente tratado, em 2020, com estas substâncias ativas, o HSOG teria despendido diariamente mais 58 euros no adalimumab e 8 euros no infliximab.

Com exceção do infliximab e do rituximab, ainda existe margem de crescimento da quota de utilização do biossimilar, representando aumentos significativos na poupança para o HSOG, reduzindo o custo com estes medicamentos. A poupança gerada com a introdução dos biossimilares poderá permitir a redução do custo com medicamentos nesta instituição, que representa uma fatia considerável dos custos totais do hospital.

Ao nível do custo anual de tratamento, para o grupo de patologias analisado, é igualmente evidente a poupança gerada por doente, muito devida a uma utilização superior do

biossimilar. No global, a introdução dos biossimilares no mercado permitiu que o HSOG tratasse os 577 doentes com estas patologias e medicamentos biológicos, em 2020, com um custo inferior, na ordem dos 4 milhões de euros, ao que seria necessário empregar em 2015. A diminuição do custo do tratamento permite reduzir o impacto financeiro destas patologias, bem como apostar nestas terapêuticas como opção de 1ª linha, assegurando a segurança e os cuidados de saúde do doente.

Ainda se verifica uma resistência à realização de *switch* da marca do medicamento, para algumas substâncias ativas. Por isso, torna-se essencial envolver todos os intervenientes na decisão da melhor terapêutica biológica para o doente, apresentando uma postura aberta quanto aos medicamentos biossimilares, transmitindo confiança ao paciente na sua utilização, por forma a incentivar a adesão total à terapêutica. A nível clínico é importante existirem diretrizes e protocolos específicos, que possam ser seguidos pelos profissionais de saúde, permitindo a utilização antecipada de medicamentos biológicos mais acessíveis, desde que garantido o benefício para a saúde do doente. A promoção da literacia em saúde, no caso dos medicamentos biossimilares, apresenta um papel fulcral, não apenas informando os profissionais de saúde sobre as evidências científicas destes medicamentos, mas também orientando os pacientes para que possam tomar uma decisão consciente e informada.

A adoção de medidas que intensifiquem a utilização de medicamentos biossimilares, torna-se essencial para que a poupança com estes medicamentos seja superior. Em Portugal, de forma a incentivar a poupança nos hospitais do SNS, em 2017, foram introduzidos indicadores de desempenho associados à utilização de medicamentos biossimilares, nos contratos-programa, tendo como valor de referência uma quota mínima de utilização de 20% (Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. & ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde, 2016).

Em suma, os medicamentos biossimilares permitem o acesso a tratamento de alta qualidade, com menor custo, representando assim um valor acrescido para a sociedade. A redução do custo com estes medicamentos, gera poupanças para o SNS, que permite reinvestir na melhoria dos cuidados de saúde e em tratamentos inovadores. Este orçamento pode ser disponibilizado para o tratamento de um número maior de doentes, ou permitir o acesso antecipado a outras terapêuticas avançadas, com maior custo, originando um benefício significativo na saúde dos doentes.

8. BIBLIOGRAFIA

- AAM - Association for Accessible Medicines. (2021). New Analyses Point to Opportunities to Increase Savings from Biosimilar Adoption. Obtido 9 de Junho de 2021, de shorturl.at/lpDEH
- Aitken, M., & Kleinrock, M. (2015). Global Medicines Use in 2020 Outlook and Implications. *IMS Institute for Healthcare Informatics*, 43. <https://doi.org/10.7748/ldp.15.5.6.s1>
- Aitken, M., Kleinrock, M., Simorellis, A., & Nass, D. (2019). The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. *IQVIA Institute for Human Data Science*, (January), 1–56. Obtido de shorturl.at/gwKY9
- Australian Government Department of Health. (2017). Why are biosimilar medicines important? Obtido 10 de Junho de 2020, de shorturl.at/svQS1
- Barros, P. P. (2013). *Economia da saúde - Conceitos e Comportamentos*.
- Bui, L. A., Hurst, S., Finch, G. L., Ingram, B., Jacobs, I. A., Kirchhoff, C. F., ... Ryan, A. M. (2015). Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discovery Today*, 20 Suppl 1, 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.03.011>
- CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2006). *Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica - Medicamentos biossimilares*.
- CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2018). *Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica - Utilização de medicamentos biossimilares e mudança de medicamento biológico de referência para um biossimilar*.
- CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2021a). *Estratégia para mudança (switch) entre marcas dos medicamentos infliximab, etanercept, adalimumab e rituximab*. 2–5.
- CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2021b). *Medicamentos Biológicos utilizados em doenças reumáticas, psoríase e doença inflamatória intestinal - Linhas de tratamento e alternativas terapêuticas*.
- Comissão Europeia. (2013). *O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares*. 48.
- Direção-Geral do Orçamento. (2020a). *Conta Geral do Estado (2015 a 2020)*. Obtido de <https://www.dgo.gov.pt/politicaorcamental/Paginas/Conta-Geral-do-Estado.aspx?Ano=2015>
- Direção-Geral do Orçamento. *Conta Geral do Estado 2020*. , (2020).

- EAHP - European Association of Hospital Pharmacists. (2018). *EAHP Position Paper on Biosimilar Medicines*. 1–3.
- EMA - European Medicines Agency, & European Commission. (2019). *Medicamentos biossimilares na UE - Guia informativo para profissionais de saúde*. Obtido de shorturl.at/hjzS3
- Emerton, D. (2013). Profitability in the Biosimilars Market: Can you Translate Scientific Excellence into a Healthy Commercial Return. *BioProcess International*.
- Eurostat. (2014). European Population Projections. Obtido 5 de Fevereiro de 2021, de shorturl.at/ckyQY
- GaBI - Generics and Biosimilars Initiative. (2013). EC approves first monoclonal antibody biosimilar. Obtido 25 de Julho de 2021, de shorturl.at/lz139
- GaBI - Generics and Biosimilars Initiative. (2015). Biologicals patent expiries. Obtido 18 de Maio de 2021, de shorturl.at/vzCEQ
- GaBI - Generics and Biosimilars Initiative. (2016). EMA accepts application for etanercept biosimilar. Obtido 5 de Agosto de 2021, de shorturl.at/rzC02
- GaBI - Generics and Biosimilars Initiative. (2018). Rituximab biosimilar submitted to EMA and Rituxan gains extra indication. Obtido 28 de Abril de 2021, de shorturl.at/djxHN
- GaBI - Generics and Biosimilars Initiative. (2021). Biosimilars approved in Europe. Obtido 18 de Maio de 2021, de shorturl.at/cjwzI
- GBMA Education. (2020). *Biosimilar Medicines*. Obtido de shorturl.at/covwP
- Gonçalves, J. (2018). *Medicamentos Biossimilares - O Estado da Arte* (1ª; Lidel, Ed.).
- Hospira, I. (2015). Hospira launches first biosimilar monoclonal antibody (mAb) Inflectra™ (infliximab) in major European markets. *Cision PR Newswire*. Obtido de shorturl.at/nyHMW
- IMPIC - Instituto dos Mercados Públicos, do Imobiliário e da Construção, I. P., & Link Consulting. (2021). Portal BASE - Contratos Públicos Online. Obtido 29 de Julho de 2021, de <https://www.base.gov.pt/Base4/pt/>
- INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. *Legislação Farmacêutica Compilada, Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro.*, (2011).
- Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (2020a). *Meio Hospitalar - Monitorização do Consumo de Medicamentos*. Obtido de <https://shortest.link/KDo>
- Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (2020b).

- Relatórios de Monitorização do Mercado*. Obtido de shorturl.at/jFV47
- Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (2021a). Autorização de introdução no mercado. Obtido 10 de Março de 2021, de shorturl.at/vK017
- Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (2021b). FNM - Formulário Nacional de Medicamentos. Obtido 23 de Abril de 2021, de <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/>
- Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (2021c). INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano. Obtido 15 de Junho de 2021, de <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
- Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., & ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde. (2016). *Circular Normativa Conjunta n.º 10/INFARMED/ACSS*.
- Medicines for Europe. (2020). *In Europe, biosimilar medicines have captured 7% more of the biologics market over a 5-year period*. Obtido de <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2020/12/BIOS3.pdf>
- Ministério da Saúde. Legislação Compilada, Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho., 1.ª série Diário da República § (2015).
- Mische, H. (2019). *Stakeholder Event on Biosimilar Medicinal Products - Market dynamics from a DG Comp perspective*. European Commission.
- Parlamento Europeu, & Conselho da União Europeia. (2012). *Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001*. 174. Obtido de shorturl.at/vLW08
- República, D. da. *Decreto-Lei n.º 26/2002, de 14 de Fevereiro*. , (2002).
- SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. (2021a). Hospital Senhora da Oliveira - Guimarães. Obtido de <http://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt>
- SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. (2021b). Transparência SNS - Medicamentos Biossimilares. Obtido 2 de Junho de 2021, de shorturl.at/apxDI
- Troein, P., Newton, M., Patel, J., & Scott, K. (2019). *The Impact of Biosimilar Competition in Europe* (IQVIA, Ed.).
- Troein, P., Newton, M., & Scott, K. (2020). *The Impact of Biosimilar Competition in Europe*. Em *IQVIA Institute for Human Data Science*.

Weintraub, A. (2014). Roche nabs European approval for time-saving formulation of Rituxan.

Obtido 5 de Junho de 2021, de shorturl.at/bBI38

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2021). ATC/DDD Index 2021.

Obtido 3 de Junho de 2021, de https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

ANEXO 1 – Linhas de tratamento para os medicamentos biológicos selecionados

Tabela 16 – Indicação das linhas de tratamento para os medicamentos biológicos em estudo, por grupo de patologia (CNFT - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2021b; Infarmed I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., 2021b).

	<i>Adalimumab</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Infliximab</i>	<i>Rituximab</i>	<i>Trastuzumab</i>
Reumatologia					
Artrite Reumatoide (AR) adultos	1ª linha	1ª linha	1ª linha	2ª linha	
Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)	1ª linha				
Espondilite Anquilosante (EA)	1ª linha	1ª linha	1ª linha		
Artrite Psoriática (AP)	1ª linha	1ª linha	1ª linha		
Lúpus Eritematoso Sistémico (LES)				Off-label	
Dermatologia					
Psoríase adultos	1ª linha	1ª linha	1ª linha		
Psoríase pediátricos	1ª linha				
Hidradenite Supurativa (HS)	1ª linha				
Doença Inflamatória Intestinal (DII)					
Doença de Crohn (DC) adultos	1ª linha		1ª linha		
Doença de Crohn (DC) pediátricos	1ª linha		1ª linha		
Colite Ulcerosa (CU) adultos	1ª linha		1ª linha		
Colite Ulcerosa (CU) pediátricos	1ª linha		1ª linha		
Oncologia					
Cancro de Mama em estadios precoces ou metastizado					1ª linha

ANEXO 2 – Descrição das métricas envolvidas nas análises realizadas

Tabela 17 – Descrição das métricas envolvidas nas análises realizadas.

<i>Métricas</i>	<i>Definição</i>
<i>Dose Diária Definida (DDD)</i>	A DDD é uma unidade de medida que representa a dose média diária de manutenção, de determinada substância ativa, na sua principal indicação. Os valores utilizados foram retirados de (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2021).
<i>Unidades por DDD</i>	Determinação das unidades cedidas em DDD, como forma de uniformização do consumo para diferentes dosagens nas substâncias ativas em estudo. $Unidades\ por\ DDD = \frac{N^{\circ}\ de\ unidades\ totais \times Dose\ por\ unidade\ (mg)}{Valor\ da\ DDD\ (mg)}$ De salientar que as unidades por DDD representam uma estimativa da utilização do medicamento, não sendo um valor real da sua utilização diária.
<i>Custo por DDD contratado (em euros)</i>	Cálculo do custo diário contratado, por várias instituições de saúde do SNS, como método de comparação dos medicamentos de referência e biossimilar, com dosagens distintas. $Custo\ por\ DDD\ contratado = \frac{Preço\ unitário}{Dose\ por\ unidade\ (mg)} \times Valor\ da\ DDD\ (mg)$
<i>Custo por DDD efetivo (em euros)</i>	Cálculo do custo diário efetivo, no HSOG, como método de comparação dos medicamentos de referência e biossimilar, com dosagens distintas. $Custo\ por\ DDD\ efetivo = \frac{Preço\ unitário}{Dose\ por\ unidade\ (mg)} \times Valor\ da\ DDD\ (mg)$
<i>Custo total (em milhões de euros)</i>	Para o cálculo do custo total, foram tidos em consideração todos os movimentos de entrada e saída do medicamento, por doente, bem como acertos realizados. $Custo\ total = \sum Preço\ total\ movimentado$
<i>Doente equivalente</i>	O doente equivalente permite saber o número estimado de doentes em tratamento, por ano, tendo em conta o número de unidades por DDD consumidas. $Doente\ equivalente = \frac{Unidades\ por\ DDD}{365\ dias}$
<i>Custo médio por DDD (em euros)</i>	Cálculo do custo médio diário, no conjunto medicamento de referência e biossimilar, por substância ativa, para avaliação da sua evolução ao longo dos anos. $Custo\ médio\ por\ DDD = \frac{Custo\ total}{N^{\circ}\ de\ unidades\ por\ DDD}$

<i>Nº total de doentes</i>	Somatório do número de doentes que realizaram o tratamento com determinada substância ativa, no ano em causa. ○ <u>Nº de doentes que inicia a terapêutica</u>: somatório dos doentes que iniciaram o tratamento com determinada opção da substância ativa, no ano em causa. ○ <u>Nº de doentes que efetua <i>switch</i></u>: somatório dos doentes que alteraram a marca comercial ou via de administração, no ano em causa.
<i>Quota de utilização do biossimilar, por patologia</i> <i>(em percentagem)</i>	Determinação da utilização da opção biossimilar, por patologia. $Quota\ de\ utilização\ do\ biossimilar = \frac{Unidades\ por\ DDD\ (biossimilar),\ por\ patologia}{Unidades\ por\ DDD\ (totais),\ por\ patologia} \times 100$
<i>Custo médio anual de tratamento, por patologia</i> <i>(em euros)</i>	Determinação do custo médio anual de tratamento por doente, para o medicamento de referência e biossimilar, por substância ativa, para a patologia em causa. $Custo\ médio\ anual = \overline{Preço\ por\ mg} \times Posologia\ anual\ (mg)$ $Preço\ por\ mg = \frac{Preço\ unitário\ praticado}{Dose\ por\ unidade\ (mg)}$ A posologia anual foi determinada pela consulta dos RCM dos medicamentos.

ANEXO 3 – Variação do Custo por DDD para o infliximab nas diferentes instituições de saúde do SNS

Gráfico 20 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa infliximab, para o medicamento de referência.

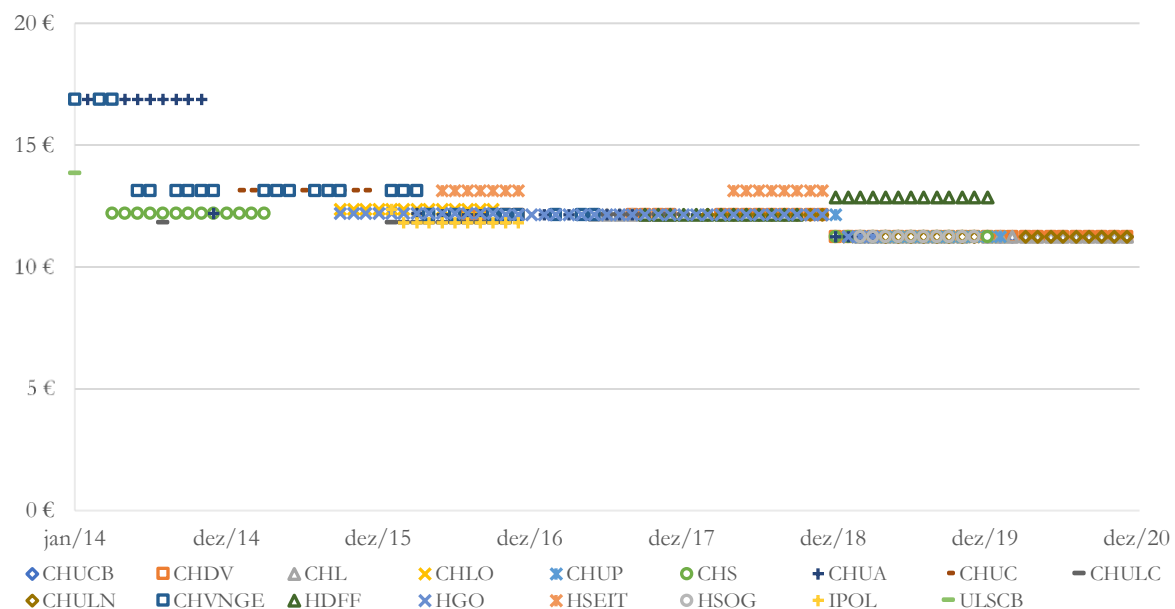
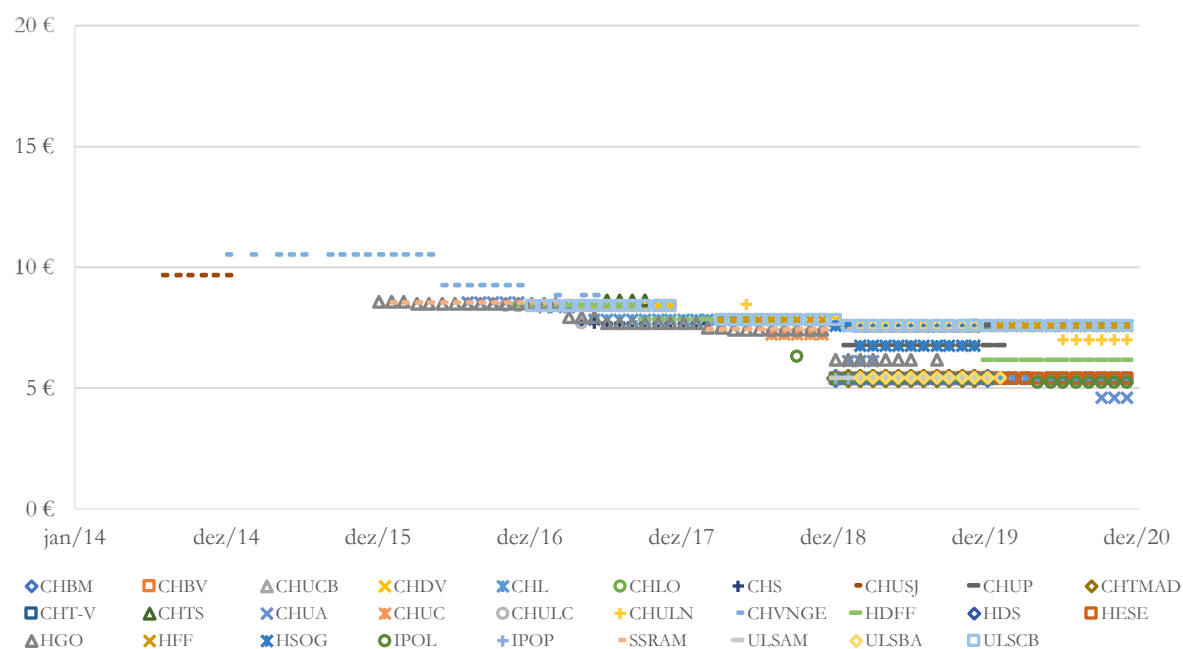


Gráfico 21 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa infliximab, para o medicamento biossimilar.



ANEXO 4 – Variação do Custo por DDD para o etanercept nas diferentes instituições de saúde do SNS

Gráfico 22 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa etanercept, para o medicamento de referência.

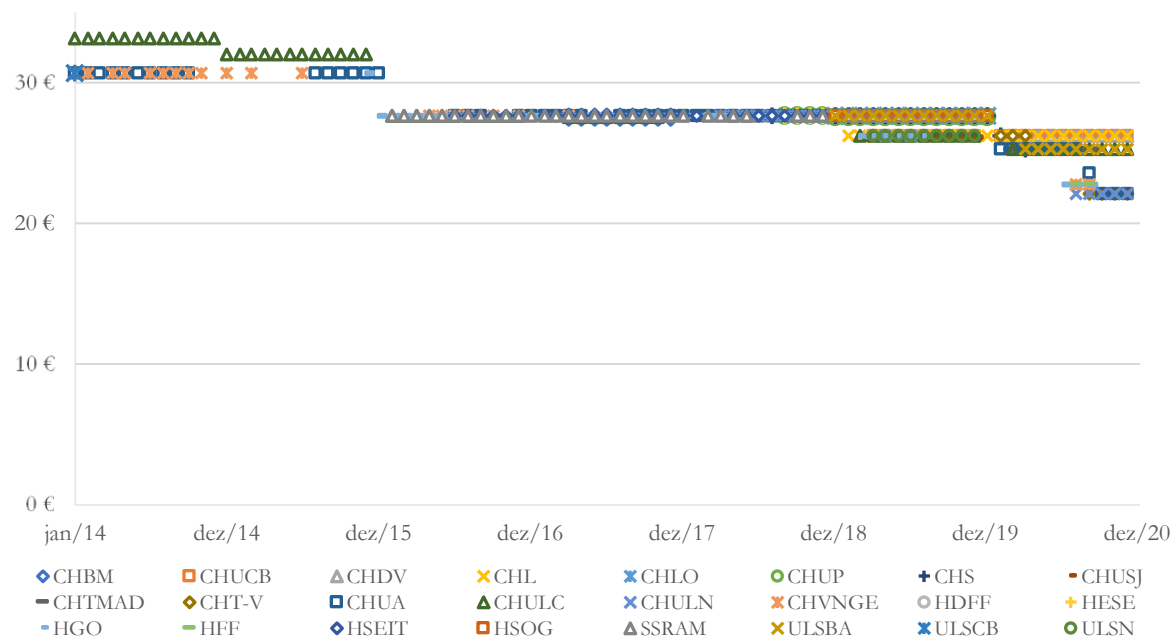
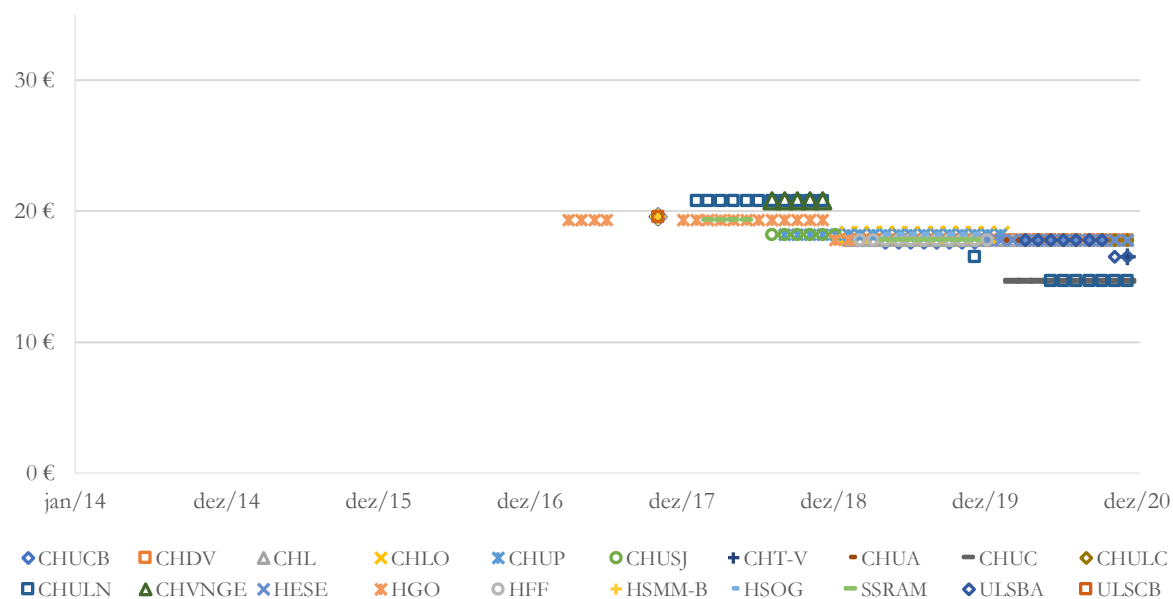


Gráfico 23 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa etanercept, para o medicamento biossimilar.



ANEXO 5 – Variação do Custo por DDD para o rituximab nas diferentes instituições de saúde do SNS

Gráfico 24 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa rituximab IV, para o medicamento de referência.

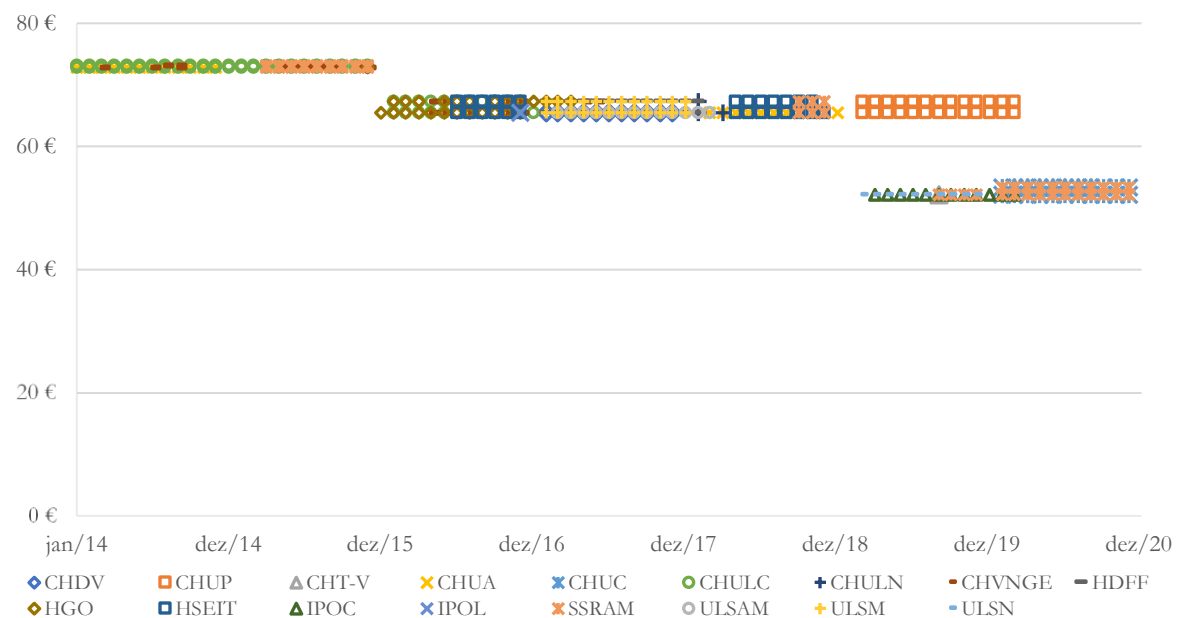


Gráfico 25 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa rituximab SC, para o medicamento de referência.

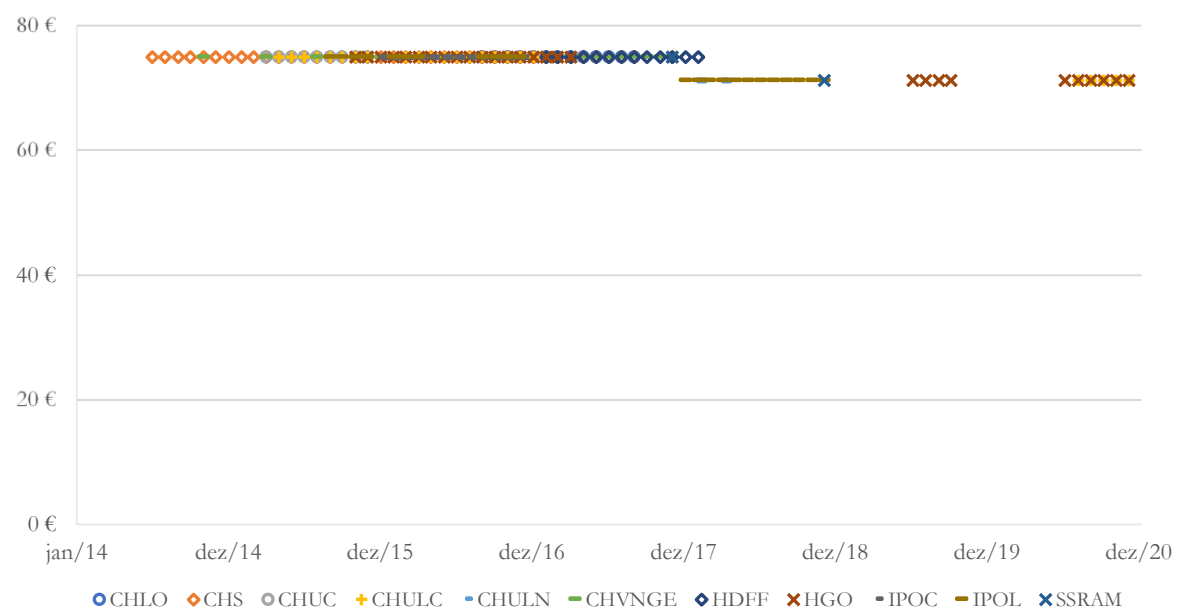
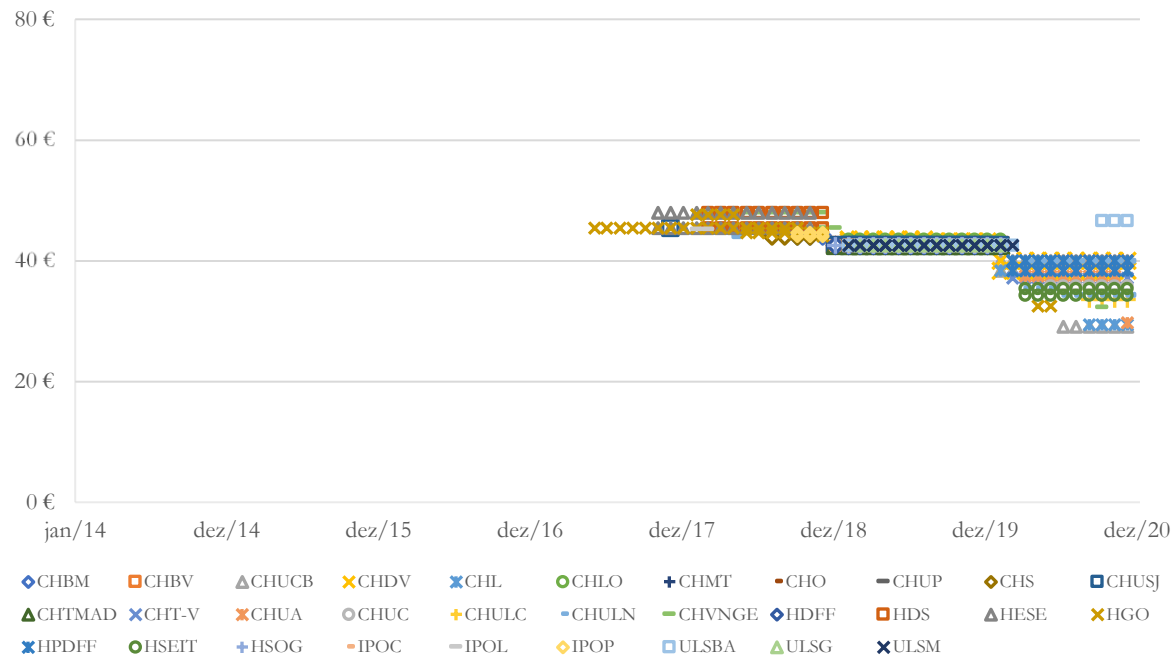


Gráfico 26 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa rituximab, para o medicamento biossimilar.



ANEXO 6 – Variação do Custo por DDD para o trastuzumab nas diferentes instituições de saúde do SNS

Gráfico 27 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa trastuzumab IV, para o medicamento de referência.

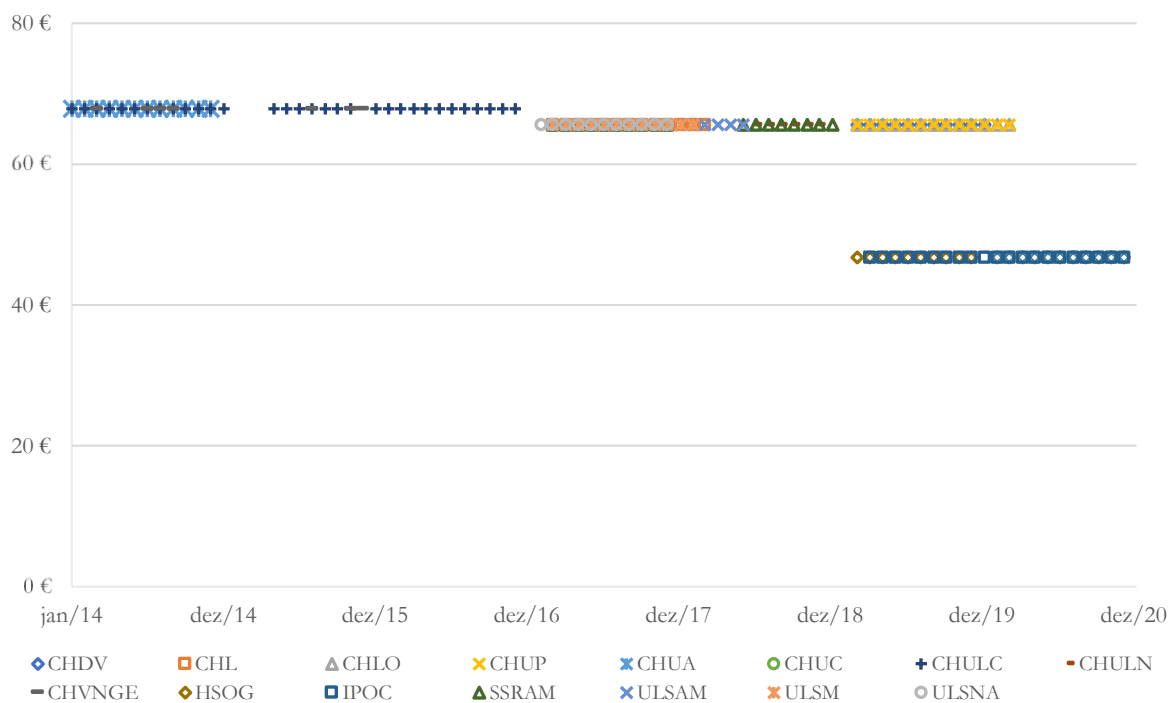


Gráfico 28 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa trastuzumab SC, para o medicamento de referência.

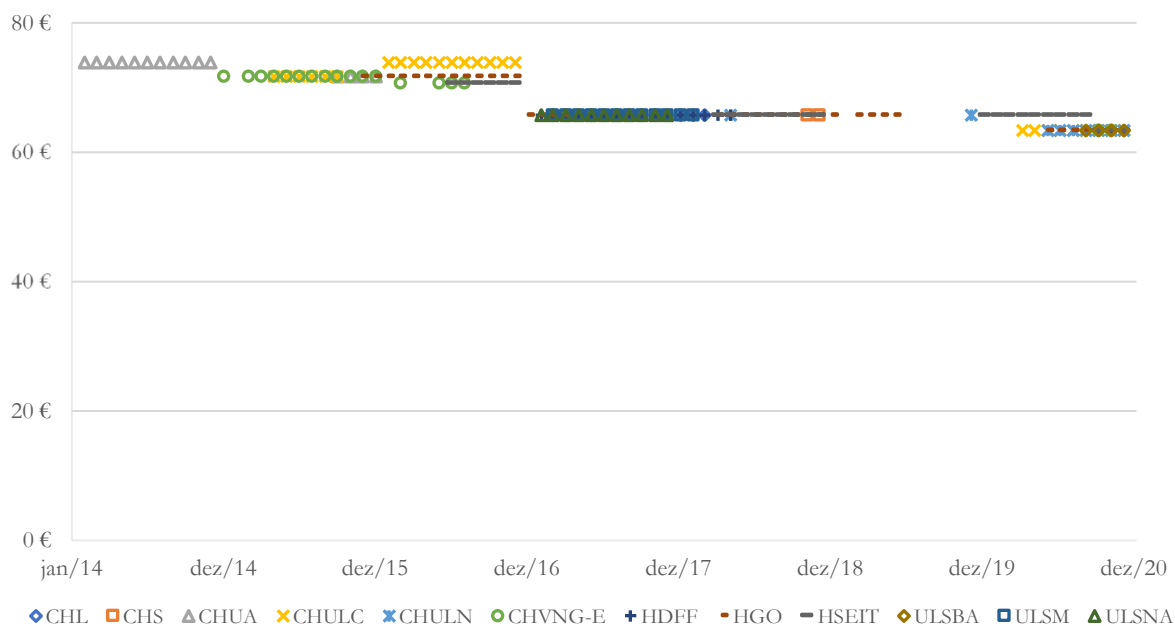
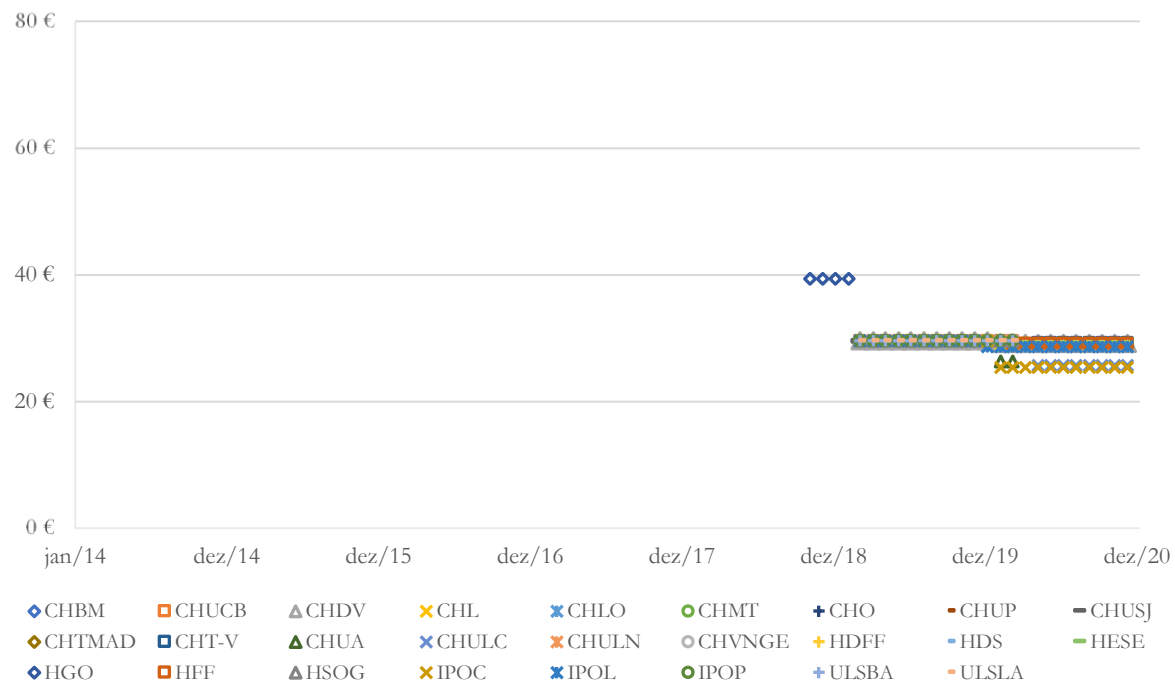


Gráfico 29 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa trastuzumab, para o medicamento biossimilar.



ANEXO 7 – Variação do Custo por DDD para o adalimumab nas diferentes instituições de saúde do SNS

Gráfico 30 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa adalimumab, para o medicamento de referência.

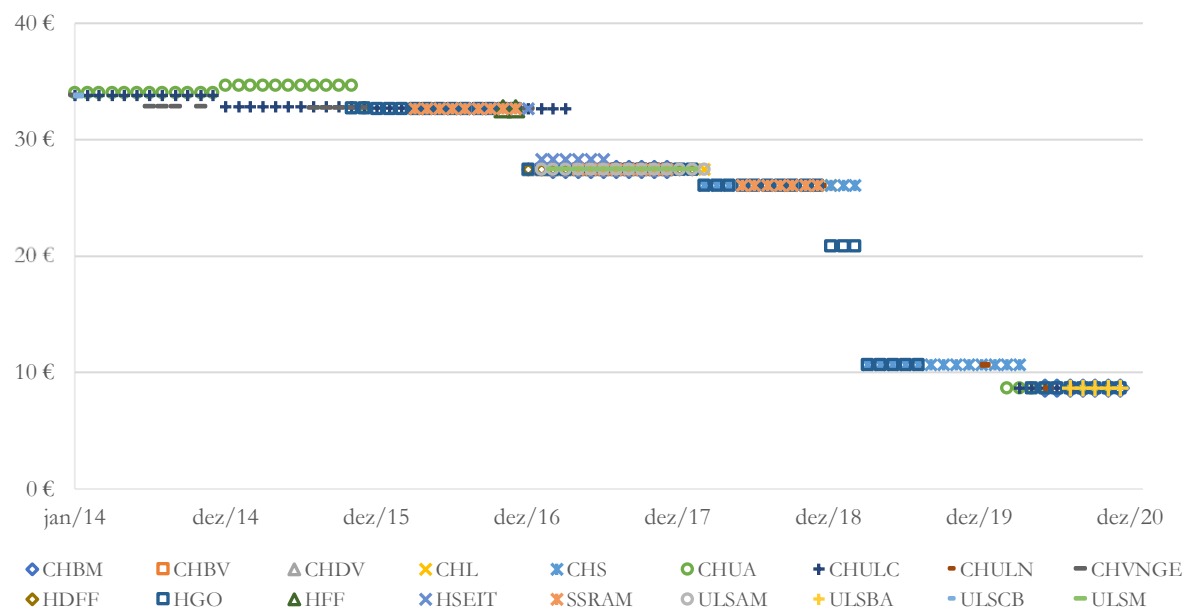
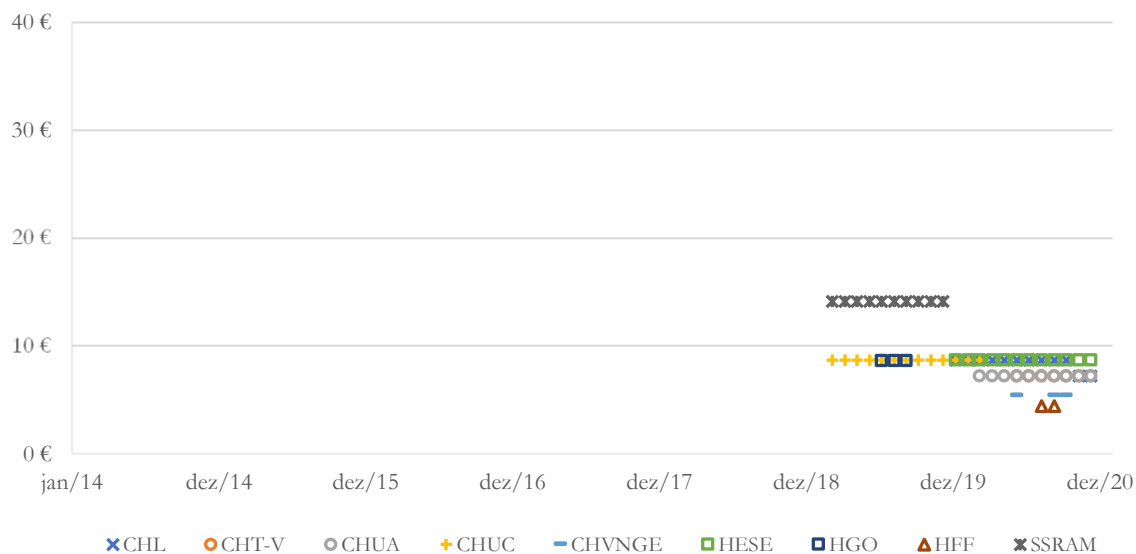


Gráfico 31 - Representação do custo mensal por DDD, tendo em conta o preço contratado, para a substância ativa adalimumab, para o medicamento biossimilar.



ANEXO 8 – Custo Médio Anual de Tratamento por Doente para as patologias reumáticas

Tabela 18 – Custo médio anual de tratamento por doente com adalimumab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
AR, AP e EA / adulto						
Medicamento de Referência (Ref)	12 899,91 €	12 897,52 €	10 930,83 €	10 400,37 €	5 030,69 €	3 600,44 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	—	—	—	—	3 434,40 €	3 434,40 €
Diferença anual (Ref/Bios)	—	—	—	—	1 596,29 €	166,04 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						9 299,46 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						9 465,51 €
AIJ / criança com peso entre 10 kg e 30 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	6 449,95 €	6 448,76 €	5 465,41 €	5 200,19 €	2 515,34 €	1 800,22 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	—	—	—	—	1 717,20 €	1 717,20 €
Diferença anual (Ref/Bios)	—	—	—	—	798,14 €	83,02 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						4 649,73 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						4 732,75 €
AIJ / criança com peso ≥ 30 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	12 899,91 €	12 897,52 €	10 930,83 €	10 400,37 €	5 030,69 €	3 600,44 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	—	—	—	—	3 434,40 €	3 434,40 €
Diferença anual (Ref/Bios)	—	—	—	—	1 596,29 €	166,04 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						9 299,46 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						9 465,51 €

Tabela 19 – Custo médio anual de tratamento por doente com etanercept, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
AR, AP e EA / adulto						
Medicamento de Referência (Ref)	12 056,16 €	11 060,05 €	11 088,77 €	11 076,84 €	10 637,11 €	9 652,16 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	—	—	8 344,32 €	8 291,74 €	7 356,40 €	7 328,02 €
Diferença anual (Ref/Bios)	—	—	2 744,45 €	2 785,10 €	3 280,71 €	2 324,14 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						2 404,01 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						4 728,15 €

Tabela 20 – Custo médio anual de tratamento por doente com infliximab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
AR / adulto com 65 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	5 715,45 €	5 491,15 €	5 353,61 €	5 299,67 €	4 971,49 €	4 960,80 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	3 871,52 €	3 836,36 €	3 723,22 €	3 514,41 €	3 117,86 €	2 756,23 €
Diferença anual (Ref/Bios)	1 843,93 €	1 654,79 €	1 630,39 €	1 785,27 €	1 853,63 €	2 204,57 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						754,65 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						2 959,22 €
AP / adulto com 65 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	9 525,75 €	9 151,91 €	8 922,68 €	8 832,79 €	8 285,81 €	8 268,00 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	6 452,53 €	6 393,93 €	6 205,36 €	5 857,34 €	5 196,43 €	4 593,71 €
Diferença anual (Ref/Bios)	3 073,22 €	2 757,98 €	2 717,32 €	2 975,44 €	3 089,38 €	3 674,29 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						1 257,75 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						4 932,03 €

	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>
<i>EA / adulto com 65 kg</i>						
<i>Medicamento de Referência (Ref)</i>	10 716,47 €	10 295,90 €	10 038,02 €	9 936,89 €	9 321,54 €	9 301,50 €
<i>Medicamento Biossimilar (Bios)</i>	7 259,10 €	7 193,18 €	6 981,03 €	6 589,51 €	5 845,99 €	5 167,93 €
<i>Diferença anual (Ref/Bios)</i>	3 457,37 €	3 102,73 €	3 056,99 €	3 347,38 €	3 475,55 €	4 133,57 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)</i>						1 414,97 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)</i>						5 548,54 €

Tabela 21 – Custo médio anual de tratamento por doente com rituximab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>
<i>AR e LES / adulto</i>						
<i>Medicamento de Referência (Ref)</i>	3 626,02 €	3 321,26 €	3 271,15 €	–	–	–
<i>Medicamento Biossimilar (Bios)</i>	–	–	–	2 226,55 €	2 154,36 €	2 106,71 €
<i>Diferença entre 2015 e 2017 (Ref/Ref)</i>						354,87 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)</i>						1 519,31 €

ANEXO 9 – Custo Médio Anual de Tratamento por Doente para as patologias dermatológicas

Tabela 22 – Custo médio anual de tratamento por doente com adalimumab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Psoríase / adulto						
Medicamento de Referência (Ref)	13 377,68 €	13 375,21 €	11 335,67 €	10 785,57 €	5 217,01 €	3 733,79 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	–	–	–	–	3 561,60 €	3 561,60 €
Diferença anual (Ref/Bios)	–	–	–	–	1 655,41 €	172,19 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						9 643,89 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						9 816,08 €
Psoríase / criança com peso entre 10 kg e 30 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	6 449,95 €	6 448,76 €	5 465,41 €	5 200,19 €	2 515,34 €	1 800,22 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	–	–	–	–	1 717,20 €	1 717,20 €
Diferença anual (Ref/Bios)	–	–	–	–	798,14 €	83,02 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						4 649,73 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						4 732,75 €
Psoríase / criança com peso ≥ 30 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	12 899,91 €	12 897,52 €	10 930,83 €	10 400,37 €	5 030,69 €	3 600,44 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	–	–	–	–	3 434,40 €	3 434,40 €
Diferença anual (Ref/Bios)	–	–	–	–	1 596,29 €	166,04 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						9 299,46 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						9 465,51 €

	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>
<i>HS / adulto</i>						
<i>Medicamento de Referência (Ref)</i>	26 755,36 €	26 750,42 €	22 671,34 €	21 571,14 €	10 434,02 €	7 467,59 €
<i>Medicamento Biossimilar (Bios)</i>	—	—	—	—	7 123,20 €	7 123,20 €
<i>Diferença anual (Ref/Bios)</i>	—	—	—	—	3 310,82 €	344,39 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)</i>						19 287,77 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)</i>						19 632,16 €

Tabela 23 – Custo médio anual de tratamento por doente com etanercept, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>
<i>Psoríase / adulto</i>						
<i>Medicamento de Referência (Ref)</i>	12 056,16 €	11 060,05 €	11 088,77 €	11 076,84 €	10 637,11 €	9 652,16 €
<i>Medicamento Biossimilar (Bios)</i>	—	—	8 344,32 €	8 291,74 €	7 356,40 €	7 328,02 €
<i>Diferença anual (Ref/Bios)</i>	—	—	2 744,45 €	2 785,10 €	3 280,71 €	2 324,14 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)</i>						2 404,01 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)</i>						4 728,15 €

Tabela 24 – Custo médio anual de tratamento por doente com infliximab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<i>Psoríase / adulto com 65 kg</i>						
<i>Medicamento de Referência (Ref)</i>	9 525,75 €	9 151,91 €	8 922,68 €	8 832,79 €	8 285,81 €	8 268,00 €
<i>Medicamento Biossimilar (Bios)</i>	6 452,53 €	6 393,93 €	6 205,36 €	5 857,34 €	5 196,43 €	4 593,71 €
<i>Diferença anual (Ref/Bios)</i>	3 073,22 €	2 757,98 €	2 717,32 €	2 975,44 €	3 089,38 €	3 674,29 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)</i>						1 257,75 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)</i>						4 932,03 €

ANEXO 10 – Custo Médio Anual de Tratamento por Doente para as doenças inflamatórias intestinais (DII)

Tabela 25 – Custo médio anual de tratamento por doente com adalimumab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
DC / adulto e criança com peso $\geq$ 40 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	13 377,68 €	13 375,21 €	11 335,67 €	10 785,57 €	5 217,01 €	3 733,79 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	–	–	–	–	3 561,60 €	3 561,60 €
Diferença anual (Ref/Bios)	–	–	–	–	1 655,41 €	172,19 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						9 643,89 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						9 816,08 €
DC / criança com peso < 40 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	6 688,84 €	6 687,61 €	5 667,84 €	5 392,79 €	2 608,50 €	1 866,90 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	–	–	–	–	1 780,80 €	1 780,80 €
Diferença anual (Ref/Bios)	–	–	–	–	827,70 €	86,10 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						4 821,94 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						4 908,04 €
CU / adulto						
Medicamento de Referência (Ref)	14 811,00 €	14 808,27 €	12 550,21 €	11 941,17 €	5 775,97 €	4 133,84 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	–	–	–	–	3 943,20 €	3 943,20 €
Diferença anual (Ref/Bios)	–	–	–	–	1 832,77 €	190,64 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						10 677,16 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						10 867,80 €

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
CU / criança com peso < 40 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	13 377,68 €	13 375,21 €	11 335,67 €	10 785,57 €	5 217,01 €	3 733,79 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	–	–	–	–	3 561,60 €	3 561,60 €
Diferença anual (Ref/Bios)	–	–	–	–	1 655,41 €	172,19 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						9 643,89 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						9 816,08 €
CU / criança com peso ≥ 40 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	26 755,36 €	26 750,42 €	22 671,34 €	21 571,14 €	10 434,02 €	7 467,59 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	7 123,20 €	7 123,20 €
Diferença anual (Ref/Bios)					3 310,82 €	344,39 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						19 287,77 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						19 632,16 €

Tabela 26 – Custo médio anual de tratamento por doente com infiximab, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
DC e CU / adulto com 65 kg						
Medicamento de Referência (Ref)	9 525,75 €	9 151,91 €	8 922,68 €	8 832,79 €	8 285,81 €	8 268,00 €
Medicamento Biossimilar (Bios)	6 452,53 €	6 393,93 €	6 205,36 €	5 857,34 €	5 196,43 €	4 593,71 €
Diferença anual (Ref/Bios)	3 073,22 €	2 757,98 €	2 717,32 €	2 975,44 €	3 089,38 €	3 674,29 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)						1 257,75 €
Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)						4 932,03 €

	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>
<i>DC e CU/ criança com 40 kg</i>						
<i>Medicamento de Referência (Ref)</i>	5 862,00 €	5 631,95 €	5 490,88 €	5 435,56 €	5 098,96 €	5 088,00 €
<i>Medicamento Biossimilar (Bios)</i>	3 970,79 €	3 934,73 €	3 818,68 €	3 604,52 €	3 197,80 €	2 826,90 €
<i>Diferença anual (Ref/Bios)</i>	1 891,21 €	1 697,22 €	1 672,20 €	1 831,04 €	1 901,16 €	2 261,10 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)</i>						774,00 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)</i>						3 035,10 €

ANEXO 11 – Custo Médio Anual de Tratamento por Doente com Cancro de Mama

Tabela 27 – Custo médio anual de tratamento por doente com trastuzumab IV, para o medicamento de referência versus o medicamento biossimilar, no HSOG.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Cancro de mama / adulto com 65 kg						
<i>Medicamento de Referência (Ref)</i>	25 725,22 €	24 845,62 €	24 653,68 €	23 939,61 €	17 709,72 €	17 683,86 €
<i>Medicamento Biossimilar (Bios)</i>	–	–	–	20 453,29 €	12 261,56 €	10 729,98 €
<i>Diferença anual (Ref/Bios)</i>	–	–	–	3 486,32 €	5 448,17 €	6 953,88 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Ref)</i>						8 041,37 €
<i>Diferença entre 2015 e 2020 (Ref/Bios)</i>						14 995,24 €