

Mudança entre marcas de medicamentos biológicos

Contexto:

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) considera que, a partir do momento em que um biossimilar é aprovado na União Europeia, este é considerado interpermutável. Isto significa que pode ser utilizado em substituição do medicamento de referência (ou vice-versa), ou que é possível a transição entre biossimilares distintos, com a expectativa de se obter o mesmo efeito clínico.

Os biossimilares aprovados na União Europeia têm demonstrado níveis comparáveis de eficácia, segurança e imunogenicidade em relação aos respetivos medicamentos de referência. De acordo com os peritos europeus, uma vez aprovado, um biossimilar não requer a realização de estudos sistemáticos adicionais para fundamentar a sua interpermutabilidade.

Até à data, mais de 80 biossimilares foram autorizados na União Europeia, não tendo sido registada qualquer suspensão ou retirada do mercado por motivos de segurança ou eficácia. Ao longo da última década, o sistema europeu de monitorização de segurança não identificou diferenças relevantes quanto à natureza, gravidade ou frequência dos eventos adversos entre biossimilares e os medicamentos de referência correspondentes.

A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) publicou, desde abril de 2016, várias Orientações sobre a utilização de medicamentos biossimilares. A evolução da evidência e das práticas de aquisição e utilização de medicamentos biossimilares torna necessário rever essas orientações, as quais são substituídas pela presente orientação.

Recomendação:

Com base na evidência publicada e na experiência das instituições representadas na CNFT, consideramos que:

- 1. Existe evidência suficiente para aceitar que a mudança terapêutica entre marcas diversas do mesmo medicamento biológico não acarretará perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas. Esta interpermutabilidade é verdadeira para mudanças entre a marca de referência e biossimilares ou entre**

marcas diferentes de biossimilares. Para este efeito, todas as marcas do mesmo medicamento biológico podem ser consideradas em igualdade de circunstâncias, garantindo a equidade no acesso a todos os utentes.

2. A mudança de marca pode envolver todos os doentes em tratamento com uma determinada marca, sem necessidade de garantir um período mínimo de tratamento com essa marca, o que deve ser considerado para os efeitos do referido na alínea c) do número 9 do artigo 3º da Portaria n.º 261/2024/1, de 14 de outubro na sua atual redação.
3. Na disponibilização dos medicamentos pelos hospitais do SNS, independentemente do regime de dispensa considerado, deve ser garantido um registo permanente dos medicamentos, marcas, lotes e esquemas posológicos de cada doente. Este registo garante a rastreabilidade dos eventos adversos ou outros problemas que possam ocorrer durante a utilização de uma marca.
4. Em caso de reação adversa devidamente justificada, poderá ser considerada a mudança de marca, devendo esta possibilidade ser comunicada ao médico e ao doente, com o objetivo de reduzir o efeito nocebo e promover a adesão terapêutica.
5. O tratamento com um destes medicamentos biológicos deve ser efetuado com a marca de menor custo para a instituição, independentemente da origem da prescrição, garantindo a sustentabilidade do SNS e a equidade no acesso aos cuidados de saúde.
6. As instituições do SNS (ULS e IPO) devem avaliar periodicamente as condições de aquisição entre marcas alternativas do mesmo medicamento biológico. Quando as condições traduzirem oportunidades de redução significativa de custos ou outra necessidade para a instituição, deve ser implementado um processo de mudança de marca, com envolvimento das CFT locais.
7. A informação sobre alterações nas marcas de medicamentos biológicos em aquisição deve ser divulgada institucionalmente, através dos canais apropriados de cada ULS, estando essa informação acessível aos prescritores, internos e externos, para consulta. Sempre que possível, o processo deve salvaguardar o tempo necessário para que o médico possa apresentar a informação ao doente.
8. Na mudança de marca não há necessidade de formalização do consentimento do doente. A comunicação da mudança de marca ao doente deve ser sempre assegurada, inclusive no ato da dispensa, promovendo a confiança e a adesão ao tratamento.
9. Em caso de recusa expressa em mudar de marca essa decisão deverá ser informada e fundamentada pelo médico assistente à CFT do local de dispensa, a quem competirá apreciar cada caso individualmente.

Fundamentação:

Em Portugal, a prescrição de medicamentos biológicos é realizada obrigatoriamente por **Denominação Comum Internacional (DCI)**, conforme previsto na **Portaria n.º 99/2022, alterada pela Portaria n.º 261/2024**. Esta norma garante que o processo clínico não está centrado numa marca específica, não havendo lugar à prescrição por marca nem à prática de substituição farmacêutica automática. Acresce que a **dinâmica dos concursos públicos hospitalares** determina a marca do medicamento adjudicada em cada período, tornando a substituição de marcas uma realidade prática e periódica já hoje integrada na gestão hospitalar.

A **Agência Europeia do Medicamento (EMA)** afirma de forma inequívoca que, uma vez aprovado na União Europeia, um biossimilar pode ser utilizado em substituição do seu medicamento de referência sem impacto na eficácia ou na segurança, não sendo exigíveis estudos adicionais para suportar esta substituição. Com base nesta orientação, está hoje consolidado que a troca entre medicamentos biológicos ou biossimilares **pode ocorrer em qualquer momento, sob supervisão de profissionais de saúde, sem necessidade de períodos mínimos de espera entre trocas**. Esta alteração reflete uma evolução face a orientações anteriores, que recomendavam intervalos de seis meses, e traduz a confiança científica e regulamentar acumulada na interpermutabilidade dos biossimilares.

O aspeto essencial a considerar na avaliação da segurança e efetividade da interpermutabilidade é a **imunogenicidade**. Embora os medicamentos biológicos possam, pela sua natureza proteica, induzir respostas imunológicas indesejáveis, as reações graves são muito raras e, na maioria das vezes, a reação imunológica contra um medicamento biológico não está associada a consequências clínicas. Adicionalmente, a **evidência não indica que a substituição** entre medicamentos de referência e biossimilares **aumente o risco de imunogenicidade com significado clínico**. Os fatores que mais influenciam a resposta imune são características do produto, do doente ou da doença, e não o facto de ocorrer troca entre marcas de medicamentos similares.

A evidência científica é consistente: uma **revisão sistemática de 178 estudos de mudança, envolvendo mais de 20 000 doentes**, não identificou diferenças em termos de eficácia ou segurança associadas à substituição. Pelo contrário, confirma-se que os biossimilares mantêm o perfil terapêutico do medicamento de referência, independentemente do número de trocas realizadas. Os fatores que mais condicionam a variabilidade dos resultados clínicos nestes doentes não estão relacionados com a troca de medicamentos, mas sim com a própria evolução natural das doenças crónicas, a heterogeneidade da resposta individual e a presença de comorbilidades ou terapêuticas concomitantes.

Outro fator a considerar é o **efeito nocebo**, que pode ocorrer quando a percepção negativa de uma terapêutica por parte do doente induz queixas subjetivas ou abandono do tratamento, sem que exista agravamento objetivo da doença ou problemas de segurança. Reconhece-se que, no caso dos biossimilares, este efeito pode estar associado à percepção negativa de mudança de um medicamento biológico de elevado custo para um produto mais recente e de menor custo, sem uma justificação clínica explícita. Este fenómeno sublinha a necessidade de **estratégias de comunicação claras, transparentes e consistentes**, que expliquem ao doente as razões e benefícios da substituição, reforçando a confiança e a adesão.

A segurança é também garantida por um **sistema de farmacovigilância robusto a nível europeu**, que exige o registo e notificação de quaisquer suspeitas de reações adversas medicamentosas, incluindo a identificação do nome comercial e número de lote do medicamento dispensado. Importa que os profissionais de saúde notifiquem toda e qualquer suspeita de RAM de um biossimilar, mesmo que a reação já conste do RCM do medicamento de referência.

As **vantagens da interpermutabilidade** são múltiplas:

- Garante a continuidade da terapêutica, independentemente da marca disponível, evitando interrupções no tratamento;
- Permite uma gestão de stocks mais eficiente e compras hospitalares sustentáveis, otimizando recursos públicos;
- Aumenta o acesso equitativo dos doentes a terapêuticas biológicas inovadoras, assegurando uma utilização racional dos recursos do SNS.

As **exceções** deverão restringir-se a situações de intolerância comprovada a excipientes específicos de determinadas marcas, cabendo aos profissionais de saúde identificar e adequar a terapêutica a cada caso.

Assim, a evidência científica acumulada ao longo dos anos demonstra de forma inequívoca que os biossimilares apresentam eficácia e segurança **equiparáveis aos medicamentos biológicos de referência**, independentemente do número de trocas efetuadas. Esta robustez científica tem sustentado a crescente utilização de biossimilares em múltiplas áreas, aumentando o acesso a terapêuticas inovadoras e promovendo a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

A própria **EMA** reconhece a interpermutabilidade como clinicamente aceitável e cientificamente fundamentada, remetendo para os Estados-Membros a definição dos mecanismos concretos de implementação.

O pleno aproveitamento do potencial dos biossimilares depende, em larga medida, da informação e educação de todos os intervenientes no processo: profissionais de saúde, doentes e decisores. A promoção de uma cultura

de confiança, baseada em conhecimento atualizado e comunicação transparente, é fundamental para garantir a adesão às melhores práticas e maximizar os benefícios clínicos, económicos e sociais associados à utilização dos biossimilares.

Neste enquadramento, a CNFT propõe um modelo de operacionalização da interpermutabilidade assente na substituição informada com envolvimento clínico institucional.

Este modelo assenta em três princípios:

1. **Informação institucional e atempada aos profissionais (prescritores e farmacêuticos)** sobre a marca disponível adjudicada para cada indicação terapêutica, garantindo previsibilidade e preparação adequada. A informação é divulgada institucionalmente, através de canais internos apropriados, cabendo aos profissionais consultá-la sempre que necessário.
2. **Envolvimento clínico responsável**, assegurado pela disponibilização regular da informação, permitindo aos médicos preparar previamente os doentes, se assim o considerarem adequado, sem necessidade de consulta individual adicional no momento da dispensa.
3. **Comunicação transparente ao doente** no ato da dispensa, realizada pelo farmacêutico, promovendo segurança, confiança e continuidade terapêutica.

Este modelo contribui para a **gestão racional da terapêutica biológica**, devidamente enquadrada na política de medicamentos e nas orientações clínicas nacionais, **assegurando a sustentabilidade do SNS, a segurança do doente, o acesso equitativo a medicamentos biológicos e o respeito pelas boas práticas clínicas.**

Referências Bibliográficas:

- European medicines Agency. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. 2017
- Noce et al Switching from Reference to Biosimilar Products: An Overview of the European Approach and Real World Experience So Far EMJ 2018: 74-81.
- Barbier Et al. Interchangeability of Biosimilars: Overcoming the Final Hurdles. Drugs 2021
- Europe and FDA guidance on biosimilar interchangeability
- EMA. Qe A on the Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. 21 april 2023
- EMA. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, april 2023
- Kurki et al. Interchangeability of biosimilars: a european perspective. Biodrugs 2017.

- Brian G. Feagan . Mona Marabani . Jashin J. Wu . Freddy Faccin . Claire Spronk . Gilberto Castaneda-Hernandez. The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence. *Adv Ther* (2020) 37:4491–4518. At: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12770936>.
- Hans C. Ebberts e Huub Schellekens: Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? *Drug Discovery Today* _ Volume 24, Number 10 _ October 2019.
- McKinnon, R.A. et al. (2018) Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review. *BioDrugs* 32, 27–52 15
- Cohen, H.P. et al. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs* (2018) 78, 463–478
- Glintborg, B. et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann. Rheum. Dis.* (2019) 78, 192–200 29
- Cantini F, Benucci M. Switching from the bio-originators to biosimilar: is it premature to recommend this procedure? *Ann Rheum Dis* 2019;78:e3.
- Tweehuysen, L. et al. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol.* (2018) 70, 60–68 30
- Strangfeld, A. et al. THU0192 Retention rates for etanercept: comparing the original with a biosimilar. *Ann. Rheum. Dis.* (2018) 77, 315–316
- Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, et al. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:727–40.
- Robert Moots, Valderilio Azevedo, Javier L.Coindreau, e Col. :Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep* (2017) 19: 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28623625>
- <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>
- <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/09/biosimilar-medicines-commissioning-framework.pdf>

Aprovado pela CNFT em 12 de setembro de 2025.