

Estratégia para mudança (*switch*) entre marcas dos medicamentos infliximab, etanercept, adalimumab e rituximab*

A EMA define o medicamento biossimilar como um produto biológico cuja semelhança com o medicamento de referência foi estabelecida com base numa comparação integral em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia.

Os medicamentos biossimilares apresentam-se como marcas diferentes de um medicamento biológico de referência e destinam-se a ser utilizados para o tratamento das mesmas doenças, na mesma dose e via de administração do medicamentos de referência. A denominação comum internacional do princípio ativo é a mesma entre o medicamento biológico de referência e todos os seus biossimilares.

A estratégia para utilização de biossimilares foi proposta pela CNFT na *Orientação nº 5/fevereiro de 2018* publicada pelo Infarmed. Passados 3 anos estão consolidadas evidências científicas que fundamentam a revisão da Orientação. Com base na evidência publicada e na experiência das instituições representadas na CNFT, consideramos que:

1. Existe evidência suficiente para aceitar que a mudança, nos doentes em tratamento com um medicamento biológico de referência para um seu biossimilar, ou vice-versa, não acarretará perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas para os medicamentos infliximab, etanercept, adalimumab e rituximab.
2. Na disponibilização dos medicamentos pelos hospitais do SNS é garantido um registo permanente dos medicamentos, marcas, ltes e esquemas posológicos de cada doente.
3. O início de tratamento com um destes medicamentos biológicos deve ser efetuado com a marca com menor custo para a instituição. Esta orientação aplica-se de forma igual para os doentes com prescrição originada na própria instituição ou num centro prescritor privado externo. A exceção a esta regra deve obrigar a justificação caso a caso e autorização pela CFT local, garantindo igual tratamento para todos os utentes do SNS.

4. Os Serviços Farmacêuticos dos hospitais do SNS devem avaliar periodicamente as condições de aquisição entre marcas alternativas do mesmo medicamento biológico. Quando essas condições traduzirem oportunidades de redução significativa de custos para a instituição, deve ser implementado um processo de mudança das marcas com maior custo para a opção com menor custo.
5. Esta mudança deve envolver todos os doentes clinicamente estáveis em tratamento com uma determinada marca há pelo menos 6 meses. O número de doentes para mudança de marca deve ter em conta as condições de aquisição a que a instituição está vinculada e a disponibilidade de cada fornecedor para garantir as quantidades de medicamento necessárias ao período subsequente.
6. A evidência publicada reafirma a segurança deste processo de mudança mas identifica questões relevantes quanto à potencial perda de eficácia nos processos de *switch*. Esta possibilidade é maior quando a expectativa do médico e do doente são negativas (efeito nocebo).
7. O número de vezes em que o mesmo doente muda de marca parece ter relação direta com o risco de perda de eficácia. Este fenómeno, no limite, pode determinar a mudança de principio ativo, com prejuízo das alternativas disponíveis para o futuro e pode levar à perda da vantagem económica que esteve na origem da mudança. Por estes motivos, os doentes não deverão fazer mudanças repetidas de marcas ao longo do tempo, devendo cada instituição determinar o melhor momento para a mudança de marca, limitando o número de mudanças para cada doente.
8. A possibilidade de *switch-back* (retorno à marca anterior do mesmo medicamento em caso de ineficácia ou efeito adverso), quando comunicada desde o início do processo ao médico e ao doente, pode reduzir o efeito nocebo e aumentar a probabilidade de sucesso no processo de mudança de marca. Recomenda-se a existência de critérios objectivos em cada instituição, definidos pela CFT local e que devem ser do conhecimento de todos os médicos prescritores.

9. Os preços dos quatro medicamentos identificados (infiximab, etanercept, adalimumab e rituximab) tiveram reduções muito variadas, com diferente impacto na poupança potencial com o *switch*. A oportunidade de mudança de marca deverá ser ponderada de forma que permita um equilíbrio entre vantagem da mudança e efeito nocebo com perda de eficácia.
10. Os doentes candidatos a mudança de marca devem ser identificados pelos Serviços Farmacêuticos e comunicado esse propósito e razão aos prescritores. Os prescritores deverão apresentar a proposta aos doentes, devidamente informada sobre condições e segurança. O processo deve salvaguardar o tempo necessário para que o médico e o doente conversem sobre esta proposta, normalmente na consulta subsequente. A mudança deve ser registada no processo sem necessidade de formalização do consentimento pelo doente.
11. Em caso de recusa expressa em mudar de marca essa decisão deverá ser informada aos Serviços Farmacêuticos e fundamentada à CFT local, a quem competirá apreciar cada caso individualmente. Até estar clarificada a causa da recusa deve ser mantida a disponibilização da marca que o doente já utilizava.
12. Cumpridas as condições, os Serviços Farmacêuticos da instituição substituirão o medicamento biológico pela alternativa mais adequada à instituição, com base na prescrição por DCI, ficando registada a data da mudança e a marca do novo medicamento disponibilizado.
13. Os doentes que mudam de marca de medicamento não carecem de monitorização adicional em relação aquela já estabelecida para os medicamentos de referência.

* Esta Orientação não se aplica às indicações do Rituximab para doenças oncológicas.

Documentos de apoio:

- 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. Ebbers 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
- Glinborg, 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
- 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
- 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>
- Australia's PBAC recommends substitution of biosimilars. GaBI Online. <http://www.gabionline>.
- European Biopharmaceutical Enterprises, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. Considerations for physicians on switching decisions regarding biosimilars. https://www.ebe-biopharma.eu/wpcontent/uploads/2017/04/considerations-forswitching-decisions_biosimilars-and-rbps-finalbranded-1.pdf.
- <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1410451/O+que+preciso+saber+sobre+medicamentos+biossimilares/4c384240-ee3e-4978-889d-b1b47b31ffe1>

Aprovado pela CNFT 16 de abril de 2021.