

**Universidade Técnica de Lisboa**

Instituto Superior de Economia e Gestão

Mestrado em Economia e Gestão de Ciência Tecnologia e  
Inovação

**Barreiras na Difusão de Inovação  
Biofarmacêutica**

Pedro Tiago Madeira Esteves Canteiro Capão

Orientação: Doutor Manuel Fernando Cília de Mira Godinho

Júri

Prof. Doutor João Manuel Gaspar Caraça

Prof. Doutor Manuel Fernando Cília de Mira Godinho

Prof. Dr. Vítor Duarte Corado Simões

Agosto de 2010

# Índice

---

Resumo .....	4
Abstract .....	5
1. Introdução .....	6
2. Enquadramento Teórico .....	8
2.1 Difusão de Inovação .....	8
2.1.1 Abordagem sociológica .....	8
2.1.2 Modelos de difusão de inovação .....	9
2.1.3 Difusão de inovação e sistemas tecnológicos .....	12
2.1.4 Condicionantes da taxa de difusão .....	12
2.2 Biotecnologia e Produtos Farmacêuticos Biotecnológicos .....	15
2.2.1 A biotecnologia em Portugal .....	21
2.3 Regulação .....	23
2.4 Difusão de inovação biofarmacêutica .....	26
2.4.1 O foco da Indústria Farmacêutica .....	27
3. Metodologia .....	29
4. Discussão de Resultados .....	35
4.1 Oferta .....	36
4.1.1 Resultados Questão Q1 .....	36
4.1.2 Resultados Questão Q2 .....	38
4.2 Regulamentação .....	40
4.2.1 Resultados Questão Q3 .....	40
4.2.2 Resultados Questão Q4 .....	42
4.2.3 Resultados Questão Q5 .....	43
4.3 Distribuição .....	45
4.3.1 Resultados Questão Q6 .....	45
4.3.2 Resultados Questão Q7 .....	47
4.3.3 Resultados Questão Q8 .....	50

4.4 Prescrição.....	52
4.4.1 Resultados Questão Q9.....	52
4.4.2 Resultados Questão Q10.....	54
4.4.3 Resultados Questão Q11.....	56
4.5 Administração.....	57
4.5.1 Resultados Questão Q12.....	57
4.5.2 Resultados Questão Q13.....	60
4.6 Segurança.....	61
4.6.1 Resultados das questões Q14 e Q15.....	61
4.7 Outras Barreiras .....	63
4.8 Ranking de Barreiras na Difusão de Inovações Biofarmacêuticas .....	64
5. Conclusões e indicações decorrentes do estudo efectuado .....	66
5.1 Principais conclusões do inquérito realizado.....	66
5.1.1 Oferta - O problema do desenvolvimento de inovações biofarmacêuticas .....	66
5.1.2 Regulamentação – Garantia de segurança ou controlo da despesa .....	67
5.1.3 Distribuição – A exclusividade da dispensa e a heterogeneidade dos recursos .....	68
5.1.4 Prescrição – Conhecimento especializado e instrumentos de apoio à decisão terapêutica .....	69
5.1.5 Administração – Desconforto e falta de autonomia .....	70
5.1.6 Segurança – ‘Síndrome da Talidomida’ ou falta de informação .....	70
5.1.7 Outras conclusões .....	71
5.2 Indicações normativas.....	75
6. Crítica e Sugestões de investigação adicional .....	77
Anexo I - Questões incluídas no questionário aplicado aos peritos .....	80
Bibliografia .....	83

# Resumo

---

A biotecnologia farmacêutica tem provocado algumas desilusões quanto aos resultados produzidos nos últimos anos. As primeiras descobertas, nomeadamente de técnicas como o ADN recombinante, faziam prever uma revolução na saúde das populações mas o que se regista hoje é uma biotecnologia ainda dominada pela tecnologia química anterior, representando apenas 10% do mercado farmacêutico e sem conseguir atingir as patologias com maior prevalência. As principais causas do atraso do sucesso da biotecnologia farmacêutica podem estar em diversas fases do percurso do medicamento, desde a investigação de novos alvos terapêuticos e novos princípios activos até à difusão dos novos medicamentos no mercado.

Este estudo foca o processo de difusão de inovações biofarmacêuticas em Portugal e as barreiras que possam existir no acesso óptimo dos doentes a estas terapêuticas. Para isso recorreu-se a uma recolha de dados primários através de inquérito a um painel de peritos de diversas áreas de especialidade directamente relacionadas com produtos farmacêuticos biotecnológicos. As questões incidiram sobre seis temas de possíveis barreiras na difusão de inovações biofarmacêuticas: oferta, regulamentação, distribuição, prescrição, administração e segurança.

A análise dos dados recolhidos permitiu concluir que existem barreiras na difusão de inovações biofarmacêuticas em Portugal. As barreiras identificadas como as mais relevantes assentam nas características da oferta dos produtos inovadores, o preço elevado e a oferta para poucas indicações terapêuticas. Os resultados também revelaram uma dicotomia entre maior segurança e melhor acessibilidade presente também na regulamentação farmacêutica portuguesa que incute regimes de exclusividade e heterogeneidade na disponibilidade e acesso de doentes a estas inovações com consequências também nas práticas de prescrição. Por fim, conclui-se que o mercado ainda não está completamente preparado para receber a biotecnologia como tecnologia farmacêutica dominante devido, principalmente, à complexidade da biotecnologia e aos investimentos na reorganização de processos e desenvolvimento de tecnologias complementares necessários para a mudança do paradigma tecnológico farmacêutico.

Palavras-chave: Difusão de Inovação, Inovação Biofarmacêutica, Biotecnologia, Inovação Farmacêutica

# Abstract

---

Pharmaceutical biotechnology has become a disappointment about the results produced. Early findings, such as recombinant DNA techniques, did predict a revolution in health however, biotechnology is still dominated by the old pharmaceutical chemical technology, representing only 10% of the pharmaceutical market and unable to reach the most prevalent diseases. The main causes for the delay of biopharmaceuticals success can be present in various stages of the medicine path, from new therapeutic targets and new active ingredients research to the market diffusion of these new drugs.

This study focuses on the process of diffusion of biopharmaceutical innovations in Portugal and the barriers that may exist in patients optimal access to these therapies. To pursue this, it was used a primary data collection through a survey applied to a panel of experts from different areas of expertise directly related to pharmaceutical biotechnology. The questions were about six main themes of probable barriers in the biopharmaceutical innovation diffusion: supply, regulation, distribution, prescription, administration and safety.

Analysis of the collected data showed that there are barriers in the diffusion of biopharmaceutical innovations. The most important barriers identified were based on the supply characteristics of the innovative products, high price and few therapeutic indications. The results also revealed a dichotomy between greater safety and improved accessibility also present in the Portuguese pharmaceutical regulation based on exclusivity and heterogeneity regimes in the availability and access to these innovations with consequences on prescription practices. Finally, we conclude that the market is not yet fully prepared to receive biotechnology as the dominant pharmaceutical technology, mainly due to the complexity of biotechnology and the investments in process reorganization and complementary technologies development required for changing the pharmaceutical technological paradigm.

Keywords: Innovation Diffusion, Biopharmaceutical Innovation, Biotechnology, Pharmaceutical Innovation

# 1. Introdução

---

A biotecnologia farmacêutica enfrenta uma baixa taxa de difusão e, em última análise, esta é a fase responsável pelo seu verdadeiro impacto na economia.

Nos últimos anos tem surgido a questão do atraso na revolução tecnológica provocada pela introdução da biotecnologia no desenvolvimento de novos medicamentos. Embora no domínio da I&D, as mudanças tenham sido conseguidas, o mesmo não se verifica no número de novas terapêuticas e na melhoria dos cuidados de saúde das populações onde o benefício trazido pela biotecnologia é mais discreto que o esperado (Hopkins, 2007).

Embora alguns autores refiram problemas no processo de desenvolvimento de novos medicamentos como a principal causa das falhas da biotecnologia em produzir os resultados esperados (FDA, 2004) também interessa identificar outros problemas relacionados com as diferentes velocidades de mudança tecnológica em todo o ciclo de vida do produto farmacêutico.

Actualmente, assistimos a uma alteração de paradigma tecnológico, com fenómenos de competição inter-tecnológica e de difusão de inovações. Por um lado, a difusão de inovações está condicionada pelo grau de transformação do paradigma tecnológico no sentido da tecnologia base da inovação a ser difundida. Por outro, a velocidade e eficácia da alteração do paradigma tecnológico são influenciadas pelo sucesso da difusão de inovações que aumentem a relevância de determinada tecnologia, pois uma nova tecnologia só intervém no mercado através das inovações por si suportadas.

A intenção deste estudo é tentar perceber se existem problemas na difusão de inovações biofarmacêuticas e qual o estado de receptividade do mercado a estes produtos numa indústria ainda dominada pelo paradigma tecnológico tradicional de pequenas moléculas de síntese química. Para os objectivos propostos recorreu-se a uma análise da sensibilidade de um painel de peritos, conhecedores das características dos produtos farmacêuticos biotecnológicos e do seu mercado, de diferentes especialidades relacionadas directa ou indirectamente com estes produtos.

O estudo está organizado em seis capítulos. No capítulo 2 desenvolve-se um contexto teórico das teorias de difusão de inovação e mudança de paradigma tecnológico, dos aspectos essenciais da biotecnologia farmacêutica especificando, no final, a situação

portuguesa e aspectos da difusão de biotecnologia. No capítulo 3 esclarece-se o método utilizado para abordar o tema proposto e no capítulo 4 apresentam-se e discutem-se os resultados obtidos no inquérito ao painel de peritos. No capítulo 5 são expostas as principais conclusões retiradas deste estudo e propostas algumas indicações normativas. No capítulo 6 final registam-se algumas limitações do trabalho, suas implicações e sugestões para futuras investigações.

Este trabalho foi actualizado em Junho de 2011 pelo que será diferente da versão entregue inicialmente.

## 2. Enquadramento Teórico

---

### 2.1 Difusão de Inovação

A análise histórica de inovações permitiu a Rosenberg identificar, em 1972, uma aparente lentidão no seu processo de difusão e uma grande variedade de taxas de adopção de diferentes invenções. No contexto deste estudo, o termo difusão de inovação refere-se à componente do processo de inovação no qual indivíduos e empresas, numa determinada sociedade ou economia, adoptam uma nova tecnologia ou substituem uma tecnologia antiga por outra nova. Descreve os efeitos da aprendizagem, imitação e feedback que surgem da propagação de uma nova tecnologia. O estudo destes processos é essencial para perceber como podem as actividades de inovação das empresas e dos responsáveis políticos produzir os desejados efeitos positivos na economia e bem estar social. (Hall, 2004)

#### 2.1.1 Abordagem sociológica

O processo de difusão pode ser observado como um fenómeno sociológico. Nesta perspectiva, Rogers identifica nove principais atributos que influenciam o potencial de adopção de uma inovação. Em primeiro lugar (1) a vantagem relativa de uma inovação, (2) a sua compatibilidade com o ‘status quo’ do adoptante, (3) a complexidade da inovação, (4) a facilidade com que a inovação pode ser testada pelo adoptante, (5) a facilidade com que a inovação pode ser avaliada depois de testada. Enquanto os atributos 4 e 5 são características directamente ligadas com a subjectividade do adoptante, a ‘complexidade da inovação’ é considerada pelos economistas como a noção de custo e investimentos complementares e a ‘vantagem relativa’ é considerada como o rácio custo/benefício para a adopção da nova tecnologia. Mais tarde, Rogers identifica mais 4 factores sociais ou externos, complementares aos primeiros cinco, que podem atrasar ou acelerar a adopção de uma inovação: (6) se a decisão é tomada individual ou colectivamente, (7) os canais de comunicação utilizados para adquirir informação acerca de uma inovação, (8) a natureza do sistema social do qual fazem parte os adoptantes, as suas normas e o seu grau de interligação e (9) a extensão dos esforços de promoção dos agentes da mudança.

Numa perspectiva microeconómica, Hall refere que “*muitos economistas consideram o processo de difusão como o resultado cumulativo ou agregado de várias ponderações*

*individuais que avaliam os benefícios acrescidos da adopção de uma inovação em relação aos custos da mudança”,* realçando o papel dos decisores intermédios na adopção de uma inovação como influenciador da relação custo/benefício da tecnologia a ser adoptada. Desta forma, a taxa de difusão de uma inovação pode ser influenciada por diversas decisões individuais ao longo da cadeia de valor da inovação.

## 2.1.2 Modelos de difusão de inovação

A análise da taxa de difusão de inovação pressupõe a observação da evolução da adopção da inovação ao longo do tempo. Em muitas inovações, esta análise cronológica da difusão de inovação mostra uma curva em forma de S, em que a adopção começa por ser lenta, depois acelera com a propagação da inovação pela população potencialmente adoptante e abranda no final devido à saturação da população relevante. Os diferentes tempos de adopção revelam diferentes segmentos de adoptantes: os adoptantes iniciais, a massa de adoptantes e os adoptantes tardios.

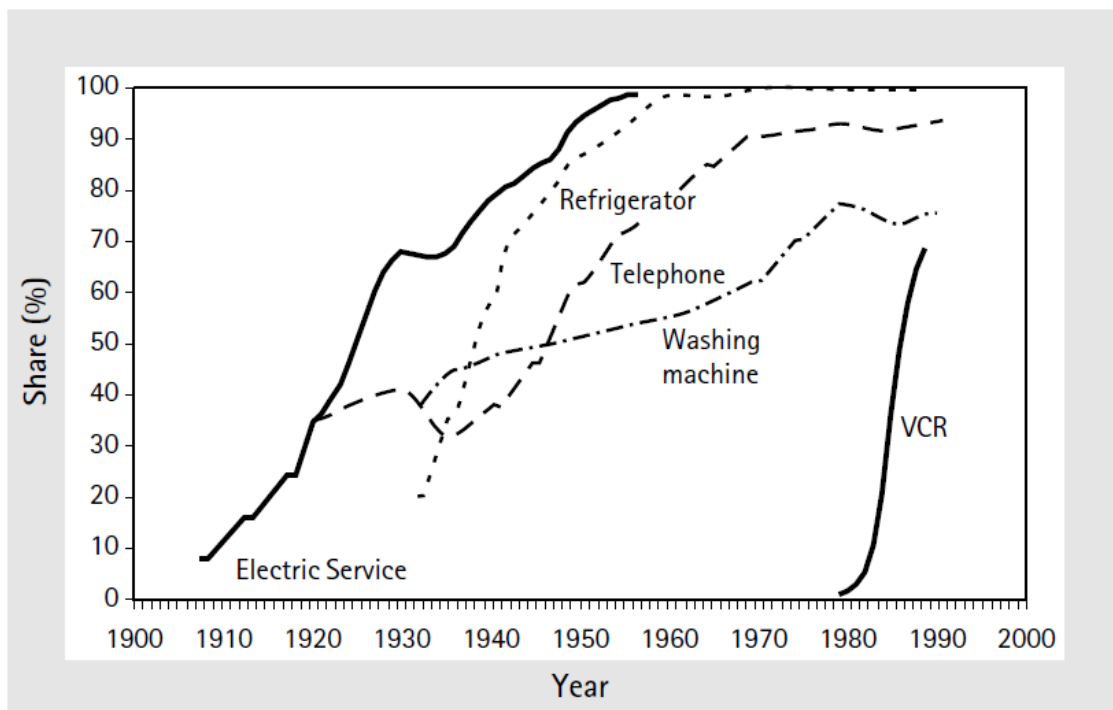


Gráfico 1 - Difusão de grandes inovações nos EUA (Hall, 2004)

Esta curva também está presente no modelo epidémico de que o modelo Bass (1969) é um exemplo. Neste modelo a adopção dá-se por um ‘efeito de contágio’ da informação relativa à inovação, que acontece aleatoriamente. O ritmo a que se processa a difusão depende da probabilidade de indivíduos ‘contaminados’ entrarem em contacto com indivíduos ainda ‘não contaminados’ sendo que o ‘risco de contágio’ está associado a

um ‘grau de infecciosidade’, ou velocidade de difusão. O modelo de Bass tem influenciado as estratégias de marketing de muitas empresas para as quais o processo de difusão incide, principalmente, em variáveis que podem influenciar os consumidores a adquirirem a nova tecnologia e em modos de previsão do seu sucesso no mercado. Neste contexto, os papéis dos media e das redes sociais, em conjunto com as características do produto, são realçados como os principais agentes da mudança. Esta perspectiva do marketing, baseada no modelo de Bass, atribui uma maior importância aos *mass media* numa fase inicial e, posteriormente, à comunicação interpessoal para o processo de difusão de uma inovação.

Em alternativa ao modelo epidémico surge outro modelo já bastante utilizado nos estudos de difusão de novos produtos, o modelo Probit (Farrel, 1954). Neste modelo, a premissa base é que um consumidor individual (ou empresa) vai adquirir o novo produto (ou adoptar a nova tecnologia) quando o seu limiar mínimo (ou dimensão) ultrapassar um ‘nível crítico’. Esta condição de adopção ou de tolerância (ou dimensão) representa o gosto do consumidor (ou receptividade da empresa) que pode estar relacionado com inúmeras características pessoais ou económicas e atribui uma probabilidade de adopção da inovação com base na distribuição dessa característica pela população. Com o passar do tempo, este nível crítico deve baixar com a mudança de gostos do consumidor a favor do novo produto, devido ao aparecimento de imitações, mais e melhor informação, ou de efeitos de adopção em massa. Aplicar o conceito do modelo probit a países como consumidores, permite compreender melhor a lentidão da difusão global de algumas tecnologias. Diferentes níveis de aceitação do risco, de capacidade de avaliação de inovações e as enormes desigualdades económicas a que assistimos no mundo levam a que alguns países não atinjam o ponto de partida mesmo para a adopção de tecnologias em que o nível crítico para a adopção já desceu consideravelmente com o passar do tempo (Freeman, 1997).

Grande parte dos modelos de difusão da inovação, como os referidos antes, centram-se nas características da procura. Porém, na década de 80, Metcalfe introduz aspectos da oferta no entendimento do processo de difusão de uma inovação. Inicialmente, em condições monopolistas, a oferta é apenas limitada pela capacidade de produção e o aumento desta oferta é determinado pela rentabilidade da produção da inovação. Gradualmente, a entrada de imitadores diminui o potencial da inovação o que diminui a taxa de retorno do produtor da inovação levando a uma diminuição dos preços que, por

sua vez, vai aumentar a rentabilidade da adopção da inovação para o consumidor levando a um aumento da sua difusão. Para além de factores da oferta, Metcalfe também refere que o processo de difusão depende de factores sistémicos como a disponibilidade de materiais, novos bens capitais ou componentes. Desta forma, para o autor, o preço de uma inovação é determinado pelo seu próprio processo de difusão e não apenas como função do tempo e das características da procura (Metcalfe, 1981).

Os factores de oferta e factores sistémicos abordados por Metcalfe evidenciam a influência que investimentos efectuados em tecnologias em fase de substituição podem ter no atraso da difusão de novas tecnologias, revelando o fenómeno da competição inter-tecnologia e de questões relacionadas com o desenvolvimento de tecnologias *locked-in*. Uma nova tecnologia compete com outra já existente partindo de condições desvantajosas, pelos os investimentos efectuados na tecnologia estabelecida e os compromissos assumidos pela gestão, os recursos humanos e de I&D especializados na tecnologia antiga, dedicados a melhorá-la, são factores que também podem atrasar a difusão da nova tecnologia (Freeman, 1997). Este fenómeno parece acontecer com as tecnologias farmacêuticas onde a introdução de inovações ao nível da veiculação de fármacos tradicionais está a permitir prolongar a vida de medicamentos que de outra forma seriam já *commodities*. O processo de morte de uma tecnologia é lento, as empresas baseadas na tecnologia antiga sobrevivem muitas vezes com base em investimentos antigos já totalmente recuperados, pelo que ganham a capacidade de baixar muito o preço face às novas tecnologias. Também as questões identificadas por Metcalfe relativas à rentabilidade da produção e ao stock de capital intelectual necessário para o desenvolvimento de uma nova tecnologia ajudam a tornar este processo de transição especialmente lento. Cooper (1994), referindo-se ao sector farmacêutico, observa que “as grandes forças de produção do sector se mantêm firmemente intactas e que a maior parte dos produtores estão ainda, por escolha ou circunstância, presos às tecnologias antigas.”

Quando um produto ou processo é inicialmente introduzido no mercado encontra-se, quase inevitavelmente, numa forma relativamente primitiva e é posteriormente submetido a sucessivos melhoramentos incrementais que podem reduzir os seus custos de produção ou aumentar a sua qualidade, desempenho, confiança ou qualquer outra característica importante para o utilizador ou ainda contribuir para aumentar o seu mercado. Este percurso de sucessivos melhoramentos a que uma nova tecnologia está

sujeita desde que é introduzida numa forma relativamente primitiva do seu desenvolvimento é referido por Nelson e Winter (1977) como uma ‘trajectória natural’, e por Dosi (1982) como uma ‘trajectória tecnológica’. A visão do ‘ciclo de vida do produto’ também ajuda a definir esta trajetória, desde a sua introdução no mercado até ao estado de maturidade do produto, apresentando-nos este percurso em forma de S em que as inovações incrementais são lentas no início, depois aceleram e voltam a abrandar no final do ciclo de vida da tecnologia. No caso dos produtos farmacêuticos, estas inovações estão condicionadas por questões regulamentares que implicam muitas vezes novas avaliações de segurança e terapêuticas para permitir a introdução no mercado destas inovações incrementais que são responsáveis, segundo Perez e Soete (1988), pelo avanço do produto no seu ciclo de vida, com as respectivas consequências de diminuição de preço e maior difusão. Porém, algumas inovações incrementais, não associadas directamente com a actividade terapêutica do produto podem ser efectuadas com exigências regulamentares mínimas (por exemplo, dispensando ensaios clínicos), como alterações ao nível das condições de conservação, administração ou acondicionamentos.

### **2.1.3 Difusão de inovação e sistemas tecnológicos**

Embora seja importante olhar para os ciclos individuais de produtos, devemos também olhar para o desenvolvimento do sistema tecnológico a que pertence a família de determinado produto. O conhecimento, as competências e a experiência são similares dentro do mesmo sistema e suportam-se mutuamente entre diferentes famílias e produtos individuais. Esta visão também permite ter uma perspectiva mais ampla do crescimento e desenvolvimento do sistema em causa. Os sistemas tecnológicos, por sua vez, interagem num determinado paradigma tecno-económico e é nesta interacção que se gera e difunde novo conhecimento, competências e experiências que se tornarão depois de utilização comum. Os períodos de transição entre diferentes paradigmas tecno-económicos afectam, assim, diversos sistemas tecnológicos que co-evoluem a partir do paradigma anterior. É esperado que muitas tecnologias se vão transformando à medida que o novo paradigma tecno-económico conhecimento intensivo, mais flexível e sistémico se propague no sistema produtivo (Freeman, 1997).

### **2.1.4 Condicionantes da taxa de difusão**

A forma como se processa a difusão de uma inovação pode ser influenciada por diversos factores. Hall, identifica algumas variáveis importantes que podem condicionar

a taxa de adopção de uma nova tecnologia: benefícios recebidos da nova tecnologia, efeitos de rede, custos de adopção da nova tecnologia, informação e incerteza, dimensão e estrutura do mercado e ambiente da indústria.

Segundo Hall, uma das principais variáveis da adopção de uma nova tecnologia é o benefício que o consumidor retira da nova tecnologia quando comparado com a utilização da tecnologia tradicional. O maior benefício acontece quando não existe nenhuma tecnologia anterior à introdução da nova tecnologia o que pode determinar uma taxa de difusão mais rápida que noutras situações onde se pode verificar alguma competição tecnológica.

Muitas vezes, o benefício da adopção de uma inovação, como a internet, depende da existência de uma base alargada de consumidores. Nestas situações, a taxa de adopção está dependente da dimensão da rede alcançada, ou esperada, pela inovação.

Os aspectos relacionados com o custo da adopção de uma nova tecnologia são outros dos principais condicionantes da difusão de inovação. O preço elevado de uma nova tecnologia, a necessidade de investimentos complementares e aprendizagem para a utilização da nova tecnologia são alguns dos factores mais relevantes para a decisão de adopção de uma inovação, que terão maior dimensão nos casos de tecnologias complexas por implicarem a reorganização dos processos que utilizam essas tecnologias. O atraso na difusão da inovação pela necessidade de investimentos complementares deve-se, não só ao aumento dos custos inerentes à adopção da nova tecnologia, como também ao atraso na percepção dos benefícios que as empresas e a economia podem retirar da inovação. Por exemplo, a utilização da energia eléctrica em fábricas demorou cerca de quarenta anos, pois implicava alterações significativas nas instalações e processos de produção das fábricas. É importante notar que grande parte dos custos de adopção suportados pelas empresas são considerados custos fixos que podem ser influenciados pela sua escala ou pela estrutura do mercado e industria em que estão inseridas. E mesmo quando a adopção da nova tecnologia implica investimentos em equipamentos proporcionais à dimensão da empresa, as necessidades de investimentos complementares e de formação dos trabalhadores pode tornar os custos insuportáveis para a empresa.

Como grande parte do investimento numa nova tecnologia são custos fixos, depois de efectuados a empresa não os pode recuperar. Assim, a adopção da inovação pode ser

dificultada pelo grau de incerteza associado aos custos, benefícios ou tempo de vida da nova tecnologia. Por outro lado, pode ser facilitada pela informação disponível e experiências positivas conhecidas no meio envolvente do adoptante. Neste sentido, contextos de menor incerteza e menores custos fixos associados podem facilitar a decisão de adopção da inovação pelo consumidor.

A relação entre a dimensão da empresa ou o grau de concentração da indústria e a adopção de novas tecnologias tem sido tão discutido quanto a relação dos mesmos factores com a própria inovação. Por um lado, grandes empresas podem diluir mais os custos da adopção, por outro lado, estão menos sujeitas à pressão para baixar custos levando a menores investimentos em novas tecnologias.

A estrutura de mercado também pode condicionar a decisão de adopção através do comportamento do vendedor ou do comprador. Em alguns casos, a decisão é tomada pelas empresas em seu proveito e em benefício do consumidor, como no caso da adopção dos sistemas de reservas electrónicas pelas companhias aéreas, baixando custos nas empresas mas também o preço dos voos para os consumidores. Noutros casos, a decisão é principalmente do consumidor como nos caso da decisão entre videogravadores Beta ou VHS.

O ambiente regulamentar de determinada indústria também influencia significativamente a taxa de difusão de inovação. Normalmente atrasa a difusão de novas tecnologias devido a alguma lentidão nas alterações regulamentares ou pela função do regulador de determinar o padrão tecnológico em causa. Por exemplo, a difusão de canos de plástico foi atrasada pela regulamentação de do sector apesar de baixar os custos de construção. Porém, os aspectos regulamentares podem promover a difusão de novas tecnologias como aconteceu na indústria aeronáutica dos EUA, em que a Entidade Reguladora, actuando na definição de normas e, assumindo o seu papel de coordenadora da indústria, foi responsável pela promoção da adopção de diversas inovações nas áreas das fuselagens e motores a jacto.

## 2.2 Biotecnologia e Produtos Farmacêuticos Biotecnológicos

Acadêmicos, políticos, consultores e representantes da indústria têm promovido um modelo de mudança tecnológica no qual a inovação farmacêutica seria revolucionada pela biotecnologia, criando expectativas de aumento no número e eficácia de medicamentos e diagnósticos e de uma mudança para uma medicina menos reactiva, mais preventiva e cada vez mais personalizada. Porém, enquanto cientistas sociais e políticos se baseiam neste modelo, a indústria farmacêutica, a comunidade financeira e alguns reguladores acreditam que o cenário é bastante mais complexo e problemático. (Hopkins, 2007)

A FDA identifica o processo de desenvolvimento dos medicamentos<sup>2</sup> biotecnológicos como um dos principais problemas, pois é cada vez mais difícil, ineficiente e dispendioso. Aliás, assistimos nos últimos anos a um decréscimo significativo do número de pedidos submetidos na FDA enquanto os custos de I&D têm aumentado bastante (FDA, 2004).

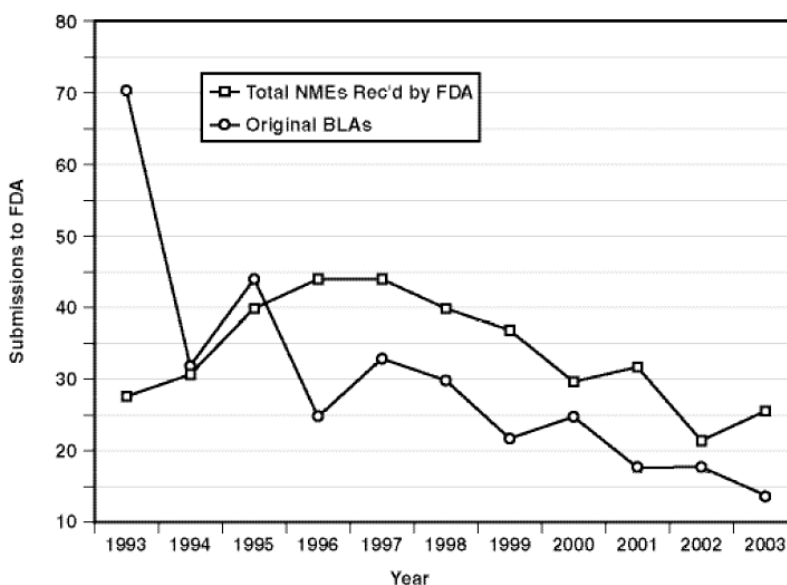


Gráfico 2 - Número de submissões de medicamentos com novas estruturas químicas (*NME* - *New Molecular Entities*) e número de submissões para produtos biológicos, 1993 – 2003, FDA.

<sup>2</sup> Desenvolvimento de medicamentos é o período de I&D desde que o protótipo do medicamento entra em testes pré-clínicos até ser aprovado pela autoridade reguladora (FDA, 2004).

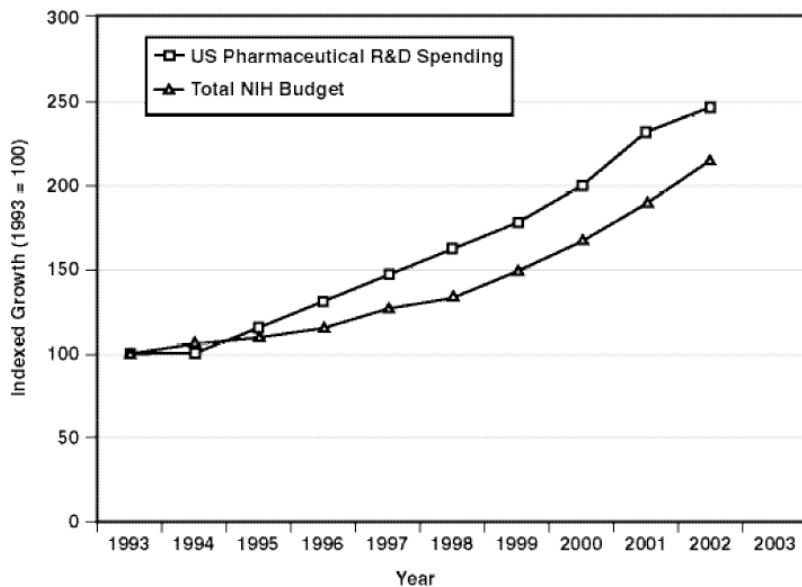


Gráfico 3 – Despesa em I&D biomédica pública (*National Institute of Health*) e privada (empresas farmacêuticas), 1993 – 2003.

O percurso da descoberta científica até à prática clínica tem seguido um padrão de mudanças lentas e incrementais (Hopkins, 2007). Mesmo para os medicamentos bem sucedidos no desenvolvimento, o percurso para o mercado, é longo, dispendioso e ineficiente, devido principalmente à desconfiança nos métodos de avaliação terapêuticos e de segurança. O insucesso destes produtos já na sua utilização clínica tem aumentado significativamente os custos e deve-se principalmente à incapacidade de prever falhas de segurança e falta de eficácia antes de serem utilizados em humanos (FDA, 2004).

A maior barreira ao investimento em medicamentos inovadores, de elevado risco ou em terapias para doenças raras ou que afectem populações mais pobres é o custo para colocar um medicamento no mercado que, actualmente, é estimado em cerca de 0,8 a 1,7 mil milhões de dólares. Com o aumento da despesa com saúde, os países receiam mesmo não conseguir pagar até as terapêuticas estabelecidas, pelo que, se os custos e as dificuldades do desenvolvimento de medicamentos não diminuïrem, a inovação deverá continuar a estagnar e decrescer.

Para que fosse possível ultrapassar um provável impasse da biotecnologia, empresas e empresários deveriam estar envolvidos na reconfiguração do seu próprio sistema tecnológico, mas tal não tem acontecido de uma forma generalizada. Por exemplo, a Genentech e a Eli Lilly, em parceria, lançaram no mercado o primeiro biofármaco, a

insulina recombinante humana (Humulin, 1982), enquanto a maior parte da Indústria farmacêutica adoptou uma postura mais expectante deixando o risco e os custos de exploração desta primeira onda de produtos biotecnológicos para empresas como a Genentech e a Amgen. A maior parte das grandes empresas consideravam que algumas características dos produtos farmacêuticos biotecnológicos representavam problemas acrescidos devido às dificuldades em perceber as propriedades terapêuticas de proteínas e à impossibilidade da administração *per os*. Assim, a principal fonte de novos biofármacos tem sido empresas exclusivamente biofarmacêuticas, pois a descoberta de novas proteínas terapêuticas seguras e eficazes é difícil e pouco atractivo para empresas já estabelecidas o que se reflecte no grande número de novas proteínas recombinantes que são apenas derivados de segunda e terceira geração de outras já estabelecidas (Hopkins, 2007).

Outra característica associada à biotecnologia é a complexidade da sua industrialização, com problemas no design e aumento da escala de produção, acrescidos de mecanismos de controlo de qualidade que, pela sua exigência, atrasam os processos de desenvolvimento. Estes problemas limitam a nova tecnologia, mais complexa que a tecnologia química tradicional e sem instrumentos adequados de avaliação.

A mudança de um paradigma tecnológico primário depende, também, da mudança de diversos paradigmas secundários e, normalmente, as novas tecnologias são introduzidas no mercado para auxiliar o sistema das tecnologias já pré-existentes. Assim, a biotecnologia começou por ser utilizada como tecnologia acessória ao desenvolvimento de fármacos tradicionais, evoluindo depois para outras áreas de aplicação. Mas foi na investigação farmacêutica que a biotecnologia teve, inicialmente, um maior impacto através do desenvolvimento de cada vez mais instrumentos de investigação tanto para pequenas moléculas como para biofármacos (Hopkins, 2007).

Actualmente, a biotecnologia é utilizada de diversas formas na indústria farmacêutica. Como base dos processos de produção de API (*Advanced Pharmaceutical Ingredients*) – componentes de síntese de moléculas complexas – ou de antibióticos, cujo mercado global chega aos vinte mil milhões de dólares e com uma produção quase exclusivamente biotecnológica, através de processos de fermentação. Os processos biotecnológicos também são essenciais para a produção de medicamentos tradicionais importantes como o captopril (antihipertensor, inibidor da enzima de conversão da

angiotensina – IECA) mas também para a produção de produtos biológicos como anticorpos e proteínas (Carrez, 2006).

A difusão da biotecnologia depende da interacção de várias tecnologias que se devem adaptar às características desta tecnologia emergente, pelo que, para o seu sucesso, é essencial o desenvolvimento de tecnologias paralelas. Segundo a FDA, é necessário desenvolver não apenas novos marcadores de segurança e eficácia, por exemplo, mas também as próprias disciplinas base da prática clínica e terapêutica como a fisiologia e a farmacologia.

O desenvolvimento de novas formas de veicular os fármacos biológicos também pode influenciar significativamente o sucesso destas terapêuticas. Na área de veiculação de fármacos, existem três principais vias de investigação: novos dispositivos de veiculação de produtos farmacêuticos biotecnológicos (tecnologias sem agulhas, como novas injeções ou veiculação pulmonar), novas vias de administração (por exemplo pulmonar ou nasal, geralmente em conjunto com sistemas ou tecnologias desenvolvidas pelo grupo anterior) e reformulação das terapêuticas utilizando novas soluções químicas ou físico-químicas para uma determinada via de administração (por exemplo, oral). Muitas vezes, os resultados da I&D em tecnologias de veiculação de fármacos apenas são introduzidos no mercado à medida que as patentes dos produtos para as quais são desenvolvidas expiram significando uma nova patente para o mesmo produto. Segundo Simon Shohet e Gemma Wood, esta estratégia pode ser responsável pelo atraso na introdução destas inovações no mercado.

A biotecnologia mudou o foco da inovação farmacêutica das moléculas para os alvos terapêuticos. E mesmo que a descodificação do genoma humano, conhecida em 2000, tenha descoberto menos genes do que o esperado, o número de potenciais alvos terapêuticos cresceu significativamente nos últimos anos (Hopkins, 2007). Isto permitiu novas *pipelines* de I&D em muitas empresas farmacêuticas, o que pode levar a um maior número de medicamentos biotecnológicos no futuro, contrariando um pouco a tendência actual de pouca oferta deste tipo de produtos. Porém, a descoberta de mais alvos terapêuticos pode não melhorar a crise de produtividade a curto prazo, porque muitos dos investimentos foram feitos em genómica que pressupõe perspectivas de longo prazo.

Drug type	Cohort size	Success rate (%)	Dates of IND filing at FDA	Authors <sup>a</sup>
New chemical entities	671	21	1982–1992	DiMasi (2001)
Recombinant proteins	91	26	1980–1989	Pavlou and Reichert (2004)
Recombinant proteins	120	35	1990–1997	Pavlou and Reichert (2004)
Chimeric Monoclonal antibodies	20	29	1987–1997	Reichert et al. (2005)
Humanised monoclonal antibodies	46	27	1988–1997	Reichert et al. (2005)

Tabela 1 – Comparação das taxas de aprovação de diferentes grupos de medicamentos (Hopkins 2007).

As maiores promessas da biotecnologia farmacêutica passam por proteínas recombinantes, anticorpos monoclonais, terapia gênica, células estaminais ou silenciamento de genes com RNA de interferência. Porém, os maiores sucessos da biotecnologia têm-se verificado apenas com terapias de substituição proteica como eritropoetinas ou factor VII e anticorpos monoclonais, que têm conseguido obter o maior número de aprovações.

2004 Total global sales (\$ billion)	Generic name (brand names)	Companies	Indications
11.8	$\alpha$ and $\beta$ Erythropoietin (Epogen, Epogin, Procrit, Eprex; NeoRecormon, Aranesp)	Amgen, J&J, Roche, Kirin, Sankyo	Anaemia
6.8	$\alpha$ and $\beta$ Interferon (PEG Intron, Pegasys Avonex, Rebif, Betaseron)	Schering Plough, Roche Biogen	Hepatitis C, multiple sclerosis
5.6	Human insulin (Novulin, Humalin, Humalog I)	Novo Nordisk, Lilly	Diabetes
3	Granulocytes- colony stimulating factor (Neupogen, Neulasta)	Amgen, Roche, Schering	Granulocytes stimulator
2.8	Rituximab (Rituxan)	Roche	Leukemia, lymphoma
2.6	Etanercept (Enbrel)	Amgen, Wyeth	Rheumatoid arthritis
2.1	Infliximab (Remicade)	J&J	Rheumatoid arthritis
1.3	Trastuzumab (Herceptin)	Roche	Breast Cancer
1.8	Human Growth Hormone (Serostim, Saizen, Humatrope, Protopin, Neutropin)	Serono, Biogen Idec, Roche, Novo Nordisk, Akzo Nobel, Lilly	Dwarfism
0.95	Palivizumab (Synagis)	MedImmune	RSV
0.95	Follicle stimulating hormone (Gonal F, Follistim)	Serono, Akzo Nobel	Infertility
0.88	Glucocerebrosidase (Cerezyme, Ceradase)	Genzyme	Gaucher's disease
0.85	Adalimumab (Humira)	Abbott	Rheumatoid arthritis
0.76	Factor VII (Novo Seven)	Novo Nordisk	Haemophilia
0.7	Botulin toxin (Botox)	Allergan	Wrinkles
0.55	Bevacizumab (Avastin)	Genentech, Roche	Colon cancer

Tabela 2 – Medicamentos biotecnológicos mais vendidos nos EUA em 2004 (Hopkins, 2007).

O sucesso da Amgen, uma das empresas líder no mercado dos produtos biotecnológicos, assenta em produtos como o Epogen®, um medicamento biotecnológico (eritropoetina) indicado para a anemia em doentes a fazer diálise e o Aranesp®, a segunda geração da mesma proteína, indicado para a anemia associada a quimioterapia em doentes oncológicos e dialisados.

A Genentech, actualmente empresa do grupo Roche, lançou no mercado em 2003/2004 três anticorpos monoclonais: Avastin® indicado para o cancro, Xolair® indicado para a asma e Raptiva® indicado para a psoríase. O Avastin® é esperado ser um blockbuster da empresa mas tem revelado algumas dificuldades iniciais. Desta empresa, apenas o

Rituxan, indicado para o linfoma não-Hodgkin, aparece na lista dos 10 medicamentos biotecnológicos mais vendidos em 2004 (Hopkins, 2007).

O mercado dos medicamentos biotecnológicos assume cerca de 10% do mercado farmacêutico e cerca de 75% do mercado farmacêutico biotecnológico pertence a apenas quinze moléculas, ou seja, podemos assumir que, apenas quinze fármacos biológicos absorvem 7,5% do mercado farmacêutico. Isto revela o elevado custo destes produtos, muito mais caros que os produtos farmacêuticos tradicionais. Os produtos farmacêuticos biotecnológicos aprovados estão indicados para cerca de trinta doenças, das quais oito são muito raras e apenas quatro são doenças comuns como a Diabetes Mellitus, Enfarte Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral e Artrite Reumatóide. Ainda assim, em três delas é de uso muito restrito ficando a sua indicação para segunda linha. Apenas a insulina recombinante humana é um produto farmacêutico biotecnológico utilizado nos cuidados primários da Diabetes Mellitus do tipo 1. Também a maior parte das restantes terapêuticas biotecnológicas têm alguma restrição na prática clínica a determinadas especialidades médicas de cuidados secundários ou terciários (Hopkins, 2007).

Dos biofármacos aprovados pela EMEA (incluindo vacinas) entre 1995 e 2003, apenas 25% demonstraram vantagens terapêuticas, condição necessária para obterem algum apoio por parte dos Estados diminuindo o efeito do preço elevado (Hopkins, 2007).

Para alguns autores, os avanços na biotecnologia podem não ser sustentáveis no médio e longo prazo. Devido aos avultados custos, os inovadores concentram os seus investimentos em mercados de grande potencial e o desenvolvimento de medicamentos de interesse público, direccionados para doenças raras, doenças do terceiro mundo, terapêuticas de prevenção ou terapias individualizadas estão a tornar-se cada vez mais desvantajosos (FDA, 2004). Assim, ao longo dos anos, tem aumentado o desenvolvimento de medicamentos ‘me-too’<sup>3</sup> com benefícios clínicos pouco evidentes (Hopkins, 2007).

Em sintonia com as teorias de difusão de inovação e mudança de paradigma tecnológico referidas antes, Hopkins observa que o sucesso da biotecnologia depende do desenvolvimento de tecnologias complementares, de inovações e mudanças

---

<sup>3</sup> Medicamentos ‘mee-to’ são produtos farmacêuticos que não acrescentam benefícios terapêuticos a outros já existentes no mercado (Hollis, 2004)

organizacionais na descoberta e desenvolvimento de fármacos e na prática clínica. O autor refere também que um modelo de mudança tecnológica mais realista deve incluir o desenvolvimento de tecnologias complementares, inovação organizacional, e novas formas de governança e regulamentação. Neste sentido, é necessário considerar um processo co-evolucionário de mudanças científicas, técnicas, industriais, clínicas e regulatórias que se influenciam mutuamente para que se verifiquem mais benefícios da biotecnologia farmacêutica.

Numa época de preocupações com a capacidade de financiar os cuidados de saúde, é necessário garantir que os novos produtos farmacêuticos são realmente seguros e eficazes e que a sociedade aproveite o máximo dos benefícios que estes têm a oferecer.

### **2.2.1 A biotecnologia em Portugal**

Apesar de a biotecnologia ter sido considerada uma área estratégica para Portugal no programa PRIME (PRIME, 2003) os resultados têm sido modestos. Em 2005, o sector da biotecnologia em Portugal era composto por 40 empresas, grande parte das quais PME, que empregavam cerca de 1500 pessoas no total. A maioria das empresas multinacionais com representação em Portugal não desenvolvem actividades de I&D no país. A extrema fragmentação do sistema de produção de conhecimento científico biotecnológico, disperso por muitas áreas relacionadas com biotecnologia, não permite criar massa crítica relevante de recursos físicos e humanos. Também se tem verificado pouco sucesso na tradução de conhecimento científico em tecnológico, nomeadamente em conhecimento biotecnológico (D'Este e Costa, 2007).

Fontes e Padua (2002) observam que a indústria portuguesa tem uma fraca capacidade de absorver conhecimento científico dado o seu pouco investimento em I&D mas as estruturas de interface também não têm conseguido sensibilizar as empresas para as potenciais aplicações da investigação biotecnológica. Segundo os mesmos autores, as aplicações tecnológicas da biotecnologia continuam pouco conhecidas para grande parte dos seus potenciais utilizadores. Aliás, no Relatório Especial do Eurobarómetro dedicado a valores sociais, ciência e tecnologia (2005), os portugueses mostram uma baixa expectativa quanto aos potenciais benefícios da biotecnologia no estilo de vida nos próximos 20 anos.

Porém, não é possível estabelecer de forma clara o ponto de partida de Portugal quanto ao seu mercado de biotecnologia e em particular de biotecnologia farmacêutica por falta

de dados. O relatório da UE<sup>4</sup> para Portugal chega mesmo a referir: *“lack of data availability prevents the analysis of processes of biotechnology commercialisation or markets for biotechnology based products”*.

Sabe-se, porém, que no período entre 2002 e 2005, Portugal investiu 95.1 milhões de euros em I&D e comercialização de biotecnologia, duplicando a sua despesa relativamente ao período de 1994 a 1998. A área da biotecnologia mais financiada foi a da saúde, com cerca de 29% dos fundos.

---

<sup>4</sup> BioPolis - Inventory and analysis of national public policies that stimulate research in biotechnology, its exploitation and commercialisation by industry in Europe in the period 2002–2005 - National Report of Portugal

## 2.3 Regulação

As autorizações de introdução no mercado para produtos farmacêuticos biotecnológicos são, actualmente, centralizadas na European Medicines Agency (EMA). Esta entidade focou, em 2004<sup>5</sup>, a necessidade de existir uma regulação harmoniosa de forma a promover a livre circulação dos produtos farmacêuticos biotecnológicos dentro da UE e um correcto funcionamento do mercado biotecnológico. Para isso, a EMA considera ser necessário centralizar os processos de autorização de entrada no mercado de produtos biotecnológicos (produtos farmacêuticos de elevada intensidade tecnológica) de forma a aumentar a confiança de doentes e médicos na avaliação destes processos e para assegurar o correcto funcionamento do mercado farmacêutico.

Porém, os aspectos regulamentares relativos à utilização dos medicamentos nos diferentes estados membros da UE são definidos nacionalmente, em Portugal a entidade reguladora dos medicamentos é o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED). No caso de Portugal, os medicamentos inovadores, estão sujeitos a alguns regulamentos especiais, entre os quais o Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, que define o estatuto legal do medicamento. Este decreto impõe restrições na prescrição de medicamentos que verifiquem condições particulares, onde se enquadram muitos dos medicamentos biotecnológicos inovadores.

### *“CAPÍTULO VII*

#### *Dispensa ao público*

#### *Artigo 118º*

#### *Receita médica restrita*

*1 – Estão sujeitos a receita médica restrita os medicamentos cuja utilização deva ser reservada a certos meios especializados por preencherem, designadamente, uma das seguintes condições:*

*a) Destinarem-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública;*

---

<sup>5</sup> REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency

*b) Destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efectuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios;*

*c) Destinarem-se a pacientes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser susceptível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição de uma receita médica, se necessário emitida por especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento.”<sup>6</sup>*

Todos os medicamentos inovadores introduzidos em Portugal podem ser incluídos na alínea a) do artigo referido em cima, implicando restrições na sua dispensa. Os critérios de inclusão nas diferentes alíneas do mesmo artigo também não são claros, encontrando-se medicamentos idênticos classificados com restrições de diferentes motivos (p.e. somatropina).<sup>7</sup> Também a referência a “estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados” (alínea b) não encontra definição na legislação pelo que dificilmente será aplicado. Estas diferenças têm implicações quanto ao local de prescrição e dispensa mas também na definição do preço e regime de participação de que beneficiam, por exemplo, se o medicamento for de uso exclusivo hospitalar a participação do Estado será obrigatoriamente de 100%, já o mesmo não acontece caso o medicamento seja destinado ao mercado ambulatorio.

Outro instrumento regulamentar relevante para o acesso a medicamentos inovadores em Portugal é a Autorização de Utilização Especial (AUE) ou Excepcional (AEX) que permite ao INFARMED autorizar a utilização em Portugal de medicamentos não possuidores de qualquer das restantes autorizações previstas no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, que define o Estatuto do Medicamento. Este instrumento prevê a desburocratização de alguns processos associados à introdução de novos medicamentos no mercado tal como a avaliação farmaco-económica.<sup>8</sup>

---

<sup>6</sup> Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto – Estatuto do Medicamento

<sup>7</sup> Por exemplo, em Portugal, a somatropina (hormona de crescimento humano) é sujeito a receita médica restrita em todas as marcas excepto na Omnitope para a qual é apenas Sujeito a Receita Médica (não restrita). O mesmo acontece com a hormona foliculo estimulante humana recombinante (Foliotropina alfa) que apresenta marcas com e sem restrições na prescrição.

<sup>8</sup> Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de Março - Regulamento sobre Autorizações de Utilização Especial e Excepcional de Medicamentos

<b>DCI</b>	<b>Marca</b>	<b>Indicação</b>	<b>Prescrição</b>
Eritropoietina $\alpha$ , Eritropoietina $\beta$	Epogen, Epogin, Procrit, Eprex, NeoRecormon, Aranesp	Anemia	MSRM restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Interferão $\alpha$	Introon-A	Hepatite C e B crónicas, Leucemia, Linfoma	MSRM restrita - Alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Interferão $\alpha$	Roferon-A	Hepatite C e B crónicas, Leucemia, Linfoma	MSRM
Interferão $\beta$	Avonex,	Esclerose Múltipla	MSRM restrita - Alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Insulina Humana	Novulin, Humalin, Humalog	Diabetes	MSRM
Factores De Crescimento De Granulócitos (G- CSF), Filgastrim	Neupogen, Neulasta	Estímulo de crescimento de granulócitos (neutrófilos) - Neutropenia e infecções resistentes a antibióticos, leucemias agudas mielógenas	MSRM restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Rituximab	Rituxan, Mabthera	Leucemia, linfoma, artrite reumatóide	MSRM restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Etanercept	Enbrel	Artrite Reumatóide	MSRM restrita - Alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Infliximab	Remicade	Artrite Reumatóide, Doença de Crohn	MSRM restrita - Alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Trastuzumab	Herceptin	Cancro da mama	MSRM restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Hormona de crescimento Humana (Somatotropina)	Genotropin, Humatrope e Zomacton Saizen, Norditropin, Omnitrope, Valtropin, NutropinAq	Nanismo	MSRM MSRM restrita - Alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Palivizumab	Synagis	Prevenção de infecções graves por vírus sincicial respiratório (RSV)	MSRM restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Hormona folículo estimulante humana recombinante (Foliotropina alfa)	Gonal F	Infertilidade	MSRM
Imiglucerase	Cerezyme, Ceradase	Doença de Gaucher	MSRM restrita - Alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Adalimumab	Humira	Artrite reumatóide, Doença de Crohn, Psoríase	MSRM restrita - Alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Factor VII	Novo Seven	Hemofilia	MSRM restrita - Alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006
Toxina Botulinica	Botox	Rugas	MSRM
Bevacizumab	Avastin	Cancro do cólon	MSRM restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006

Tabela 3 - Classificação de prescrição em Portugal dos principais Produtos Farmacêuticos Biotecnológicos (Dados da Infomed recolhidos em 2010)<sup>9</sup>. (ver tabela 2)

<sup>9</sup> Infomed é a base de dados do Informed que contém informação relativa aos medicamentos de uso humano, nomeadamente, o nome dos medicamentos, substâncias activas (DCI/nome genérico), dosagem, forma farmacêutica, preço de venda ao público, taxa de comparticipação, etc.

## 2.4 Difusão de inovação biofarmacêutica

De uma forma geral, em muitos sistemas de saúde, não é clara a intenção de incentivar a difusão de inovação. Existe algum cepticismo quanto à relação entre os benefícios e os riscos de novas terapêuticas. A rapidez a que as inovações chegam aos doentes é influenciada por diversos factores como as suas aplicações na prática clínica, as *guidelines* clínicas, a cobertura de seguros de saúde públicos ou privados ou a aprovação de produtos. Mais especificamente, a inovação farmacêutica só é efectiva quando acompanhada por inovações na assistência em saúde, regulamentação e práticas clínicas. Ou seja, a inovação em saúde acarreta novos custos, aumentando a despesa pública e privada (Alexander, 2011). A difusão de produtos farmacêuticos biotecnológicos acrescenta as suas próprias características, em alguns aspectos diferentes dos produtos farmacêuticos tradicionais. Aitken (2009), por exemplo, refere que as características comerciais destes produtos tem implicações significativas nas políticas que regem os direitos de propriedade intelectual, a regulação farmacêutica e a prática clínica, realçando que as medidas das agências de regulação têm um impacto significativo na difusão de inovação.

Apesar de existirem alguns pontos em comum nas características comerciais de pequenas moléculas químicas (ou produtos farmacêuticos tradicionais) e produtos farmacêuticos biotecnológicos, também existem diferenças significativas. Trusheim (2010) refere que os produtos farmacêuticos biotecnológicos são adoptados mais lentamente que os seus equivalentes químicos, possivelmente devido à complexidade dos canais de distribuição (p.e. cadeias de frio) e formas de administração (p.e. injeções) dos produtos biotecnológicos. Por outro lado, o mesmo autor refere que também se verificam diferenças nas receitas destes dois tipos de produtos farmacêuticos, em que os biotecnológicos apresentam maior crescimento de receitas nas fases mais tardias do ciclo de vida do produto. Estas diferenças podem estar relacionadas com o aumento das aprovações de indicações terapêuticas pelas agências reguladoras, o aumento de prescrição das especialidades médicas e com menores taxas de substituição do produto nas terapêuticas biológicas que nas terapêuticas químicas tradicionais.

O sector farmacêutico é muito regulamentado pelo que as medidas tomadas pelas entidades reguladoras têm um grande impacto no comportamento dos produtos farmacêuticos no mercado. Cada país tem o seu ambiente regulamentar com consequências importantes na inovação farmacêutica. Nos EUA, o papel da FDA é

crucial em todo o processo de introdução de novos produtos farmacêuticos no mercado, influenciando as condições em que o produto entra no mercado. Na UE, a European Medicines Agency (EMA) desempenha o mesmo papel da FDA nos EUA e em Portugal o Infarmed assume as responsabilidades de regular o mercado farmacêutico, partilhando essa função com a EMA. Para perceber melhor o impacto de medidas regulatórias no sector farmacêutico, Tomas Philipson (2008) avaliou o impacto do *Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)*, uma lei que obriga os produtores de produtos farmacêuticos ao pagamento de uma taxa à FDA para revisão e aprovação de medicamentos, estas receitas só podem ser utilizadas para actividades directamente ligadas à revisão e aprovação de medicamentos. Os resultados deste estudo mostram um excedente (*surplus*) privado de 7 a 11 mil milhões de dólares e um aumento do bem estar social de 7 a 20 mil milhões de dólares, o que equivale a um excedente (*surplus*) social combinado de 14 a 31 mil milhões de dólares, ou 140.000 a 310.000 anos de vida.

A implementação de inovações farmacêuticas depende muitas vezes das práticas clínicas e padrões de prescrição médica. Alexander e Stanfford (2008) mostraram no seu estudo sobre as tendências terapêuticas no tratamento da Diabetes Mellitus do tipo 2 que o padrão de prescrição médica varia bastante ao longo do tempo e é influenciado pelo aparecimento de novos medicamentos, realçando a necessidade de maior informação sobre o custo-benefício da utilização de novas terapêuticas. Os mesmos autores mostram que o aumento de terapêuticas disponíveis para osteoporose, p. e., aumenta o número de consultas médicas com diagnósticos de osteoporose e o número de terapêuticas prescritas por consulta médica. Os autores destacam também que o tratamento mais indicado para um dado doente requer, não só o diagnóstico mais acertado como outras considerações relacionadas com as preferências do doente, idade, factores de comorbidade e riscos associados.

#### **2.4.1 O foco da Indústria Farmacêutica**

A estratégia da bioinovação apenas começou a ser fortemente adoptada pelas grandes empresas da indústria farmacêutica há poucos anos, o que faz prever ainda alguma demora na mudança de paradigma tecno-económico farmacêutico.

Nos EUA, a indústria biofarmacêutica tem concentrado os investimentos de marketing em hospitais, práticas clínicas e *farmácias de especialidade*<sup>10</sup> que tenham a capacidade de oferecer serviços terapêuticos completos para esta população de doentes mais restrita, incluindo doentes com alguns tipos de cancro, esclerose múltipla ou doenças auto-imunes como a artrite reumatóide ou o lúpus.

O investimento da indústria farmacêutica nos pontos de venda e de dispensa de produtos farmacêuticos biotecnológicos reflecte a importância que estes actores têm no processo de difusão de inovações farmacêuticas biotecnológicas. Embora este segmento do mercado farmacêutico tenha crescido mais rapidamente que o segmento do mercado farmacêutico tradicional, espera-se que, nos EUA, continue a representar apenas uma pequena parte do mercado retalhista farmacêutico, um mercado com uma dimensão total de mais de duzentos mil milhões de dólares. Este constrangimento pode dever-se ao custo elevado dos produtos e à sua complexidade que obriga a um know-how especializado na conservação e dispensa a que muitas vezes acresce a necessidade de administração por profissionais por ser injectável e exigir manipulação prévia dos produtos (Drug Store News, Setembro de 2004).

Em Portugal já foram dados os primeiros passos em 2007, quando as farmácias receberam a autorização para efectuar a administração de vacinas desde que criadas as condições técnicas essenciais.<sup>11</sup>

---

<sup>10</sup> *Specialty pharmacies* existem nos EUA para tratar de todas as questões relacionadas com a dispensa de produtos de especialidade como os biotecnológicos. Cadeias como Walgreens e a CVS desenvolveram este conceito de '*Specialty Pharmacy*' para acolher o mercado dos biotecnológicos, prestando não só serviço *in-house* mas também no domicílio. Associam o aprovisionamento dos produtos farmacêuticos biotecnológicos, muito dispendiosos, com serviços de gestão terapêutica e aconselhamento.

<sup>11</sup> Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina, Diário da República, 1.ª série — N.º 168 — 31 de Agosto de 2007

### 3. Metodologia

---

A biotecnologia é promotora de uma mudança de paradigma tecno-económico. Mas, para efeitos desta análise, interessa olhar não para o sistema tecnológico em transformação mas para os novos produtos como um dos *outputs* mensuráveis desta transformação tecnológica. Apesar da biotecnologia participar nos processos de produção de produtos farmacêuticos biotecnológicos e tradicionais com princípios activos simples e complexos, é no tipo de produtos farmacêuticos que derivam exclusivamente desta nova tecnologia que vamos focar a análise. Assim, para este estudo considera-se que os Produtos Farmacêuticos Biotecnológicos (PFB) abrangem os medicamentos desenvolvidos por meio de um dos seguintes processos biotecnológicos:<sup>14</sup>

1. tecnologia do ADN recombinante,
2. expressão controlada da codificação de genes para proteínas biologicamente activas em procariotas e eucariotas incluindo células mamíferas transformadas,
3. métodos de hibridoma e de anticorpos monoclonais.

Dada a falta de dados de mercado para os PFB adoptou-se uma metodologia baseada na consulta de um painel de peritos criado para efeitos do presente estudo.

Os peritos foram seleccionados pela sua relevância profissional ou académica em uma ou mais áreas directamente relacionadas com as diversas valências dos PFB. A composição do painel pretende abranger o máximo de perspectivas possível de forma a detectar uma maior diversidade de opiniões. É composto por catorze peritos, de oito áreas de especialidade: Economia (n3), Farmácia (n2), Medicina (n2 - Hospitalar e Geral e Familiar), Indústria Farmacêutica (n2), Empresas Biofarmacêuticas (n2), Regulamentação (n1), Estudos Farmacêuticos (n1), Enfermagem (n1).

---

<sup>14</sup> Regulamento (CE) N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos

Os peritos (e respectivas áreas de especialidade) que compuseram o painel deste estudo constam na lista seguinte:

**P1Enf – Enf. Bruno Matos (Enfermagem)**

- Enfermeiro
- Coordenador de Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital dos Lusíadas.

**P2Ec – Doutor Carlos Gouveia Pinto (Economia)**

- Economista
- Professor Associado com agregação do Instituto Superior de Economia e Gestão, Universidade Técnica de Lisboa (ISEG/UTL), 1996 – presente
- Presidente do CISEP, 2005 – presente
- Membro da Direcção da Associação Portuguesa de Economia da Saúde – APES, 2006 – presente
- Coordenador Científico do Curso de Pós-Graduação em Avaliação Económica dos Medicamentos tutelado conjuntamente pelo ISEG/UTL e pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FF/UL), 1994 – presente
- Responsável pela disciplina de Farmacoeconomia nos Cursos de Mestrado em Farmácia Hospitalar (1999 – 2005) e em Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde (2005 – presente ) da FF/UL
- Co-autor das ‘Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos’, INFARMED: 1998.

**P3FmGr – Dr. Diogo Marujo Cruz (Farmácia/Grossista)**

- Farmacêutico
- Director Técnico da Farmácia Central de Vale de Milhaços
- Membro da Direcção da Associação Nacional das Farmácias (ANF)
- Vice-Presidente da Udifar (Cooperativa de Distribuição Farmacêutica)

- Administrador da Holon SGPS (rede de farmácias Holon)

**P4MedH - Dr. Jorge Manuel Coelho Espírito Santo (Medicina Hospitalar)**

- Médico Oncologista
- Presidente do Colégio de Oncologia Médica da Ordem dos Médicos

**P5EBio – Miguel Garcia (Empresa Biofarmacêutica)**

- CEO da Technophage (empresa biofarmacêutica)
- Professor Associado do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz

**P6Fm – Dr.ª Ema Paulino (Farmácia)**

- Farmacêutica
- Directora Técnica da Farmácia Álvares Cabral
- Membro da Direcção da Associação Nacional das Farmácias (ANF)
- Presidente do Grupo de Jovens Farmacêuticos da Federação Internacional de Farmacêuticos (FIP), 2003-2004

**P7Ec – Doutor Miguel Gouveia (Economia)**

- Economista
- Doutorado em Economia pela Universidade de Rochester, Nova York.
- Professor Associado da FCEE-Católica
- Diversas publicações na área de Economia da Saúde

**P8EFm – Dr. António Bica (Estudos Farmacêuticos)**

- Farmacêutico
- Director Técnico e membro da direcção do Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF)

### **P9Reg – Dr.<sup>a</sup> Margarida Menezes-Ferreira (Regulamentação)**

- PhD em Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade de Marselha
- Coordenadora do Gabinete de I&D do Infarmed
- Representante nacional no grupo de trabalho de medicamentos biológicos (Biologics Working Partie) da Agência Europeia do Medicamento (EMA), 2000 – presente
- Membro alternante da Comissão para Terapias Avançadas da EMA
- Membro da Comissão Nacional de Vacinação

### **P10Ec – Doutor João Pereira (Economia)**

- Economista da Saúde
- Coordenador do Programa de Doutoramento em Saúde Pública
- Professor Associado do Grupo de Disciplinas de Ciências Sociais em Saúde (disciplinas de Economia da Saúde e Avaliação Económica em Saúde) da Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa (ENSP/UNL)
- Presidente da Associação Portuguesa de Economia da Saúde ([www.apes.pt](http://www.apes.pt)), 1995-1997; 2001-2008.
- Membro do Conselho de Escola da ENSP/UNL.
- Membro da Comissão para a Sustentabilidade do Financiamento do Serviço Nacional de Saúde (Ministérios das Finanças e Saúde), 2006-2007.
- Membro da Comissão de Peritos Avaliadores dos Medicamentos de Uso Exclusivo Hospitalar, Infarmed, 2007- presente.
- Membro da Comissão de Avaliação e Selecção de Projectos na Área da Investigação Clínica, Fundação para a Ciência e Tecnologia, 2008-2009.
- Foi consultor de organismos internacionais (OMS, União Europeia, Conselho da Europa e Banco Mundial)

#### **P11IF – Dr. Rui Santos Ivo (Indústria Farmacêutica)**

- Farmacêutico
- Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, 2009 -presente
- Director Executivo da APIFARMA - Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, 2008 - presente
- Administrador na Comissão Europeia, 2006 - presente
- Presidente do Infarmed 2002 - 2005
- Administrador, Director na EMEA (European Medicines Agency), 2000 – 2002
- Vice-Presidente do INFARMED, 1994 – 2000

#### **P12MedG – Dr.ª Filipa Mafra (Medicina Geral e Familiar)**

- Médica Clínica Geral e Familiar
- Membro da Direcção da Associação Portuguesa de Médicos de Clínica Geral

#### **P13EBio – Doutor Nuno Arantes-Oliveira (Empresa Biofarmacêutica)**

- CEO da empresa biofarmacêutica, Alfama
- PhD na Universidade de Lisboa em Genética
- Membro da Direcção da Associação Portuguesa de Bioindústrias

#### **P14IF – Isabel Saraiva (Indústria Farmacêutica)**

- Directora do Centro de Estudos da Indústria Farmacêutica (CEIF) / APIFARMA

Foi aplicado um questionário com quinze questões e as respostas recolhidas com uma escala de concordância de 1 (discordo totalmente) a 5 (concordo totalmente) organizadas em grupos de seis temas distintos: Oferta, Regulamentação, Distribuição, Prescrição, Administração e Segurança. No final de cada grupo de questões foi solicitado ao perito que comentasse a questões do tema respectivo. No final, foi aplicada uma questão ‘resumo’ para hierarquizar a importância das cinco principais barreiras na difusão de PFB propostas nas questões anteriores e uma última questão que pedia sugestões de outras barreiras na difusão de PFB não incluídas no inquérito.

A análise das respostas consistiu em medições estatísticas simples: média, mediana, moda e desvio padrão; e análise de outliers identificados por gráficos de caixa de bigodes. Para a questão do ‘ranking de barreiras’ foi criado um ‘indicador de intensidade de barreiras’ (IIB) de forma a valorizar o número de citações de cada item, ponderando a classificação obtida para as diferentes barreiras. A valorização das citações de cada barreira foi feita ponderando as respostas de 1 a 5 com valores de 5 a 1 respectivamente. A soma dos valores ponderados de cada item resulta no valor indicador de intensidade da respectiva barreira. Por sua vez, os valores deste indicador permitem criar um ranking de barreiras. Os comentários foram alvo de uma análise de conteúdo simples e integrada na discussão de resultados. Não foram aplicados outros métodos de análise estatística devido à reduzida dimensão da amostra.

## 4. Discussão de Resultados

As figuras 1 a 4 resumem os resultados das medidas estatísticas das respostas do painel de peritos às quinze questões efectuadas no inquérito.

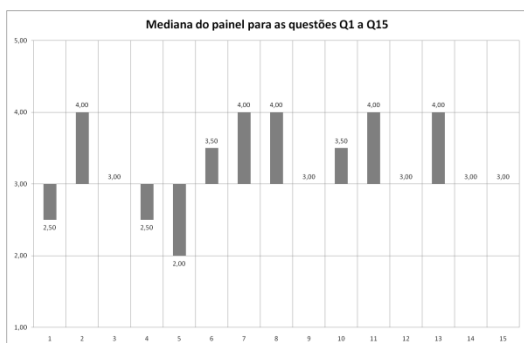


Figura 1 – Mediana do painel para as questões Q1 a Q15

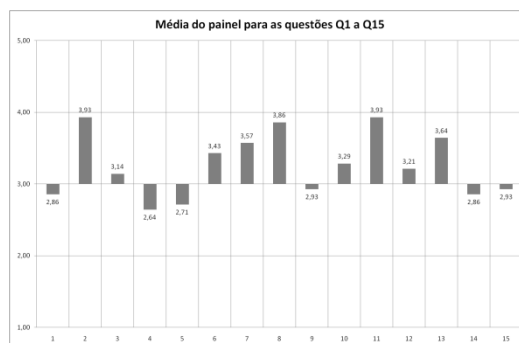


Figura 2 – Média do painel para as questões Q1 a Q15

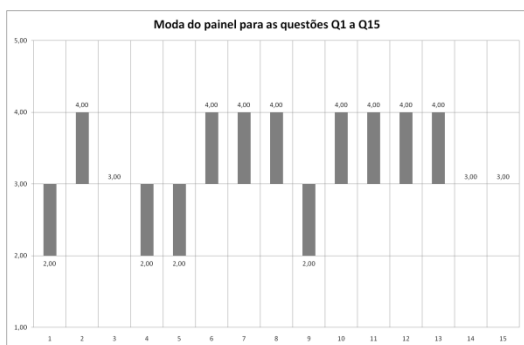


Figura 3 – Moda do painel para as questões Q1 a Q15

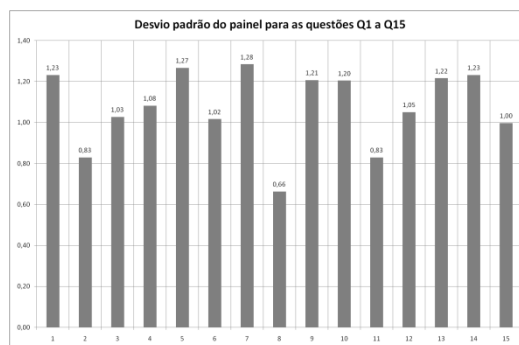


Figura 4 – DP do painel para as questões Q1 a Q15

Em seguida são discutidas as respostas do painel a cada uma das questões segmentadas pelos seis temas incluídos no inquérito.

## 4.1 Oferta

Este tema proposto ao painel de peritos incidia sobre dois aspectos principais: as indicações terapêuticas abrangidas (Q1) e o preço elevado (Q2).

---

Q1. ‘Ainda existem poucas oportunidades de indicação de PFB, surgindo estas, geralmente, para patologias de nicho, como doenças raras, para as quais a IF tem poucos incentivos para desenvolvimento.’

---

Q2. ‘Regra geral, os PFB são medicamentos significativamente mais caros que os PFT mesmo quando competem para a mesma indicação, criando barreiras ao acesso e constrangimentos na prescrição.’

---

### 4.1.1 Resultados Questão Q1

Relativamente às oportunidades de indicação terapêutica o painel emite uma opinião com uma ligeira tendência discordante e alguma heterogeneidade na sua composição. Apesar da maioria dos peritos responder de forma discordante, duas respostas mostram uma total concordância, nível 5, e outras duas, uma concordância de nível 4.

---

Q1	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	2,86	2,5	2	1,231	1	5

---

Tabela 4 – Resultados Q1

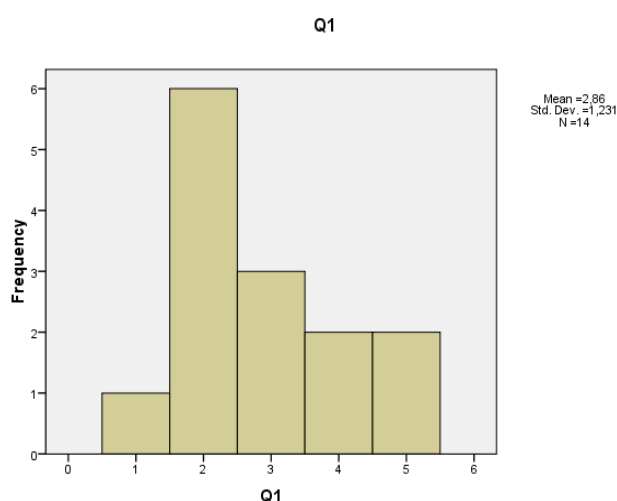


Figura 1 - Histograma Q1

A divisão das opiniões parece dever-se a duas perspectivas diferentes quanto à disponibilidade de terapêuticas com PFB. Por um lado ainda representam apenas “10 -

15% do actual mercado farmacêutico” (P12MedG) e com uma “indicação terapêutica mais estreita já que incide em mecanismos específicos, de forma mais orientada ou em fase concreta do desenvolvimento da doença” (P9Reg). Muitas vezes utilizados em contextos de cuidados secundários, mais especializados, pode criar, nos sectores da saúde mais ligados aos cuidados primários, a percepção de baixa taxa de utilização destes produtos, reflectida nas respostas dos peritos P6Fm e P12MedG. Apesar dos produtos biotecnológicos representarem apenas 10% do mercado, existem para cada vez mais indicações terapêuticas e, embora “a difusão de PFB tenha sido menos rápida que a desejada e esperada, não deve generalizar-se a ideia de que se desenvolvem apenas para medicamentos órfãos” (P9Reg).

### 4.1.2 Resultados Questão Q2

Relativamente ao efeito prejudicial do preço dos PFB no acesso dos doentes e na sua prescrição, o painel mostra uma opinião média com um nível de concordância 4 (um dos mais elevados neste estudo) e com um dos graus de dispersão mais reduzidos da amostra (d.p.=0,83), o que revela uma concentração significativa de opiniões concordantes entre os 14 peritos do painel, aliás, um dos peritos chega mesmo a comentar que “essa é talvez a sua maior barreira ao acesso” (P2Ec).

Q2	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	3,93	4	4	0,829	2	5

Tabela 5 – Resultados Q2

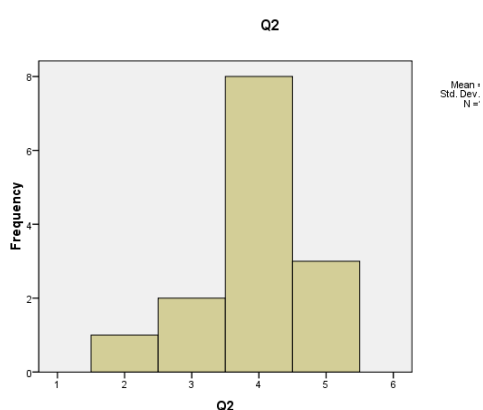


Figura 3 - Histograma Q2

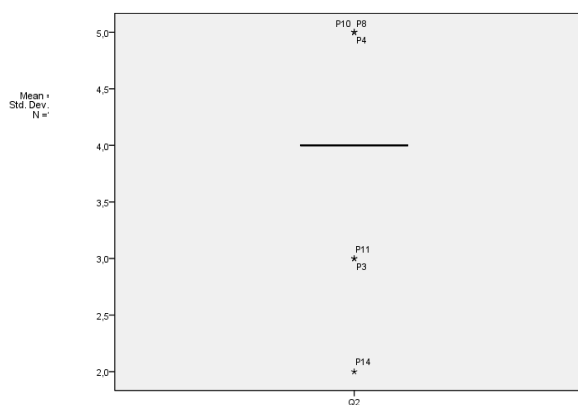


Figura 2 - Gráfico Caixa de Bigodes Q2

Numa análise um pouco mais detalhada, através de um gráfico de caixa de bigodes detectaram-se cinco *outliers*. Dois peritos, P3FmGr e P11IF registam uma opinião neutra, três outros peritos, P4MedH, P8EFm e P10Ec concordam totalmente e apenas um perito, P14IF, mostra discordar da afirmação sobre as barreiras ao acesso e constrangimentos criados pelo preço elevado dos produtos farmacêuticos biotecnológicos que “são em regra muito mais caros que os produtos de síntese tradicionais” (P2Ec). O mesmo perito, P2Ec, acrescenta ainda que, apesar do elevado custo, estes apresentam “potenciais benefícios muito superiores”.

Vários peritos apontam o preço como “uma condicionante” (P9Reg), “um factor importante, que induz constrangimentos no acesso por via da necessidade de controlo da despesa pública” (P8EFm). Se o preço implica barreiras efectivas no acesso dos doentes a terapêuticas com PFB e constrangimentos na sua prescrição como mostra a resposta do painel, estes devem acontecer a jusante do acto de prescrição e dispensa já que,

“quando não há alternativa terapêutica, em Portugal há comparticipação de 100% pelo Estado para doentes identificados através de registo hospitalar” (P9Reg, Regulamentação). Neste processo, o papel das comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais não é claro, por um lado, para o perito P3FmGr “as comissões são de alguma forma um filtro a medicamentos inovadores que muitas vezes significam preços altos e consequentemente custos elevados numa altura em que o factor determinante é o corte de custos com o gasto em medicamentos”, já para o perito P4MedH, que concorda totalmente com a afirmação proposta ao painel, a “Comissão de Farmácia e Terapêutica do Hospital não pode (nem deve) fazer avaliações económicas, apenas deve confirmar se a prescrição tem em conta as indicações definidas na literatura para a substância em causa.” Se o preço não for um critério de selecção para as comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais, então a limitação poderá estar no processo de introdução do produto no mercado quer por limitações por parte das entidades públicas responsáveis ou por desinteresse das empresas que representam os PFB em causa. Apesar de não haver um claro entendimento dos mecanismos que associam o elevado custo à dificuldade em aceder a produtos como os PFB, existe a percepção, essa sim clara, de que “os critérios económicos se sobrepõem cada vez mais aos critérios clínicos, o que dificulta o privilégio da saúde e do interesse do doente” (P12MedG).

## 4.2 Regulamentação

Este tema aborda questões de diferenças regulamentares entre EUA e UE (Q3), farmacovigilância desadequada (Q4) e restrições regulamentares à prescrição e dispensa dos PFB (Q5<sup>15</sup>).

---

Q3. ‘A regulamentação de PFB, apresenta diferenças significativas na Europa (EMEA) e nos EUA (FDA), dificultando a introdução simultânea nos dois mercados.’

---

Q4. ‘Por falta de dados de farmacovigilância, a regulamentação dos PFB ainda não está perfeitamente adequada à sua realidade terapêutica.’

---

Q5. ‘Grande parte dos PFB está sujeita a restrições na sua prescrição (Receita Médica Restrita), o que dificulta o acesso de muitos doentes a esta terapêutica.’

---

### 4.2.1 Resultados Questão Q3

O painel mostra um maior número de opiniões neutras quanto à importância das diferenças regulamentares entre os dois principais mercados para estes produtos, os EUA e a UE.

Q3	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	3,14	3	3	1,027	1	5

Tabela 6 – Resultados Q3

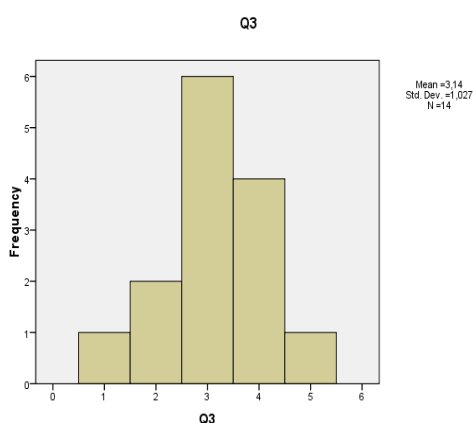


Figura 5 – Histograma Q3

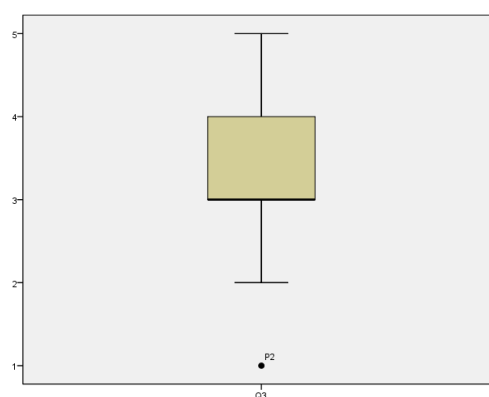


Figura 4 - Gráfico Caixa de Bigodes Q3

<sup>15</sup> O conceito de receita médica restrita implica, normalmente, a dispensa exclusiva em hospitais hospitalar.

No entanto, é possível identificar alguma tendência concordante nas opiniões do painel de peritos pela análise da média 3,14 ou através da análise do gráfico de caixa de bigodes e do histograma que nos mostram o maior número de respostas acontecem na parte concordante da escala. O desvio padrão (d.p 1,027) e os limites mínimo (min. 1) e máximo (max. 5) indicam haver uma dispersão significativa das respostas do painel, evidente no gráfico de caixa de bigodes que revela um *outlier*, a resposta do perito P2Ec que discorda totalmente da afirmação comentando que, apesar das “diferenças na regulamentação destes produtos nos EUA e na Europa isso não é, por si, um factor que dificulte a introdução no mercado”. O facto de a resposta mais frequente ser 3 (Mo. 3) poderá indicar algum desconhecimento das questões regulamentares em causa por parte dos peritos (n=6). Quando existe algum conhecimento sobre as questões da uniformidade regulamentar entre EUA e EU, a percepção é de que “a regulamentação não é, de facto, semelhante na Europa e nos EUA o que pode ser uma dificuldade” (P4MedH) e que a “a uniformização da regulamentação destes produtos nos vários países, seria um objectivo importante para o seu desenvolvimento e difusão” (P12MedG). Já o perito em Regulamentação, P9Reg, explica que “as principais diferenças entre a FDA e a EMEA centram-se na fase de desenvolvimento e não na autorização de introdução no mercado. A autorização de ensaios clínicos compete a cada estado membro na UE e implica critérios por vezes diferentes”, o que pode implicar diferenças nos *timings* em que o produto chega ao mercado.

## 4.2.2 Resultados Questão Q4

Para o painel, a influência da farmacovigilância sobre os aspectos regulamentares dos PFB não é consensual. Porém, é perceptível alguma tendência discordante dada a média (média 2,64) e a moda (Mo. 2) que nos mostram uma maior incidência de respostas discordantes.

Q4	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	2,64	2,5	2	1,082	1	4

Tabela 7 – Resultados Q4

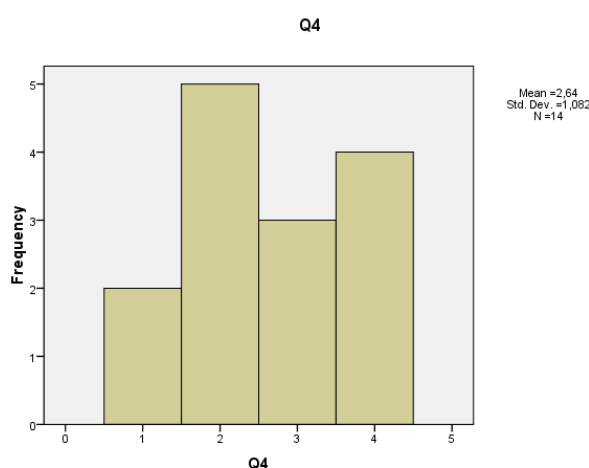


Figura 6 - Histograma Q4

Nota-se alguma preocupação com os mecanismos de farmacovigilância, dada a novidade dos PFB. Como refere o perito em Medicina Hospitalar, P4MedH, “a farmacovigilância ainda não está de facto muito afinada tendo em conta a especificidade dos fármacos e a sua recente introdução no uso clínico”. Esta fase de acompanhamento do medicamento incide principalmente sobre a identificação de novas reacções adversas, segundo o perito P3FmGr, a farmacovigilância “prende-se mais com questões de monitorização de utilização em termos de segurança e eficácia do que com questões de avaliação” (P3FmGr), ou seja, apenas poderá reduzir as indicações terapêuticas e não ampliá-las pelo que, dos resultados do processo de farmacovigilância, podemos esperar apenas efeitos negativos sobre a difusão destes produtos. A resposta dos dois economistas, concordantes com a afirmação pode estar ligada à falta de informação segmentada para estes produtos, pois não existem ainda dados disponíveis para PFB que continuam incluídos nos estudos e relatórios na generalidade dos medicamentos. Porém,

o perito em Regulamentação, P9Reg, afirma que a “farmacovigilância integra dados de toda a Europa e que não se verifica falta de dados ou de estudos observacionais pós-comercialização”, assim, só com tempo, experiência clínica e terapêutica será possível aumentar a confiança dos diversos actores na informação disponível acerca destes produtos.

### 4.2.3 Resultados Questão Q5

A afirmação Q5, acerca das restrições legais impostas ao local de prescrição de PFB, suscita opiniões bastante distintas entre os peritos e é mesmo uma das questões com o maior grau de dispersão de respostas (d.p. 1,267; Min. 1; Max. 5). Embora a resposta global manifestada pelo painel mostre uma ligeira tendência discordante (Média 2,71), a maior parte dos peritos reconhece a necessidade de existirem restrições regulamentares à prescrição de PFB (Mo. 2,00) embora alguns valorizem mais as consequências destas imposições que diminuem a disponibilidade dos produtos.

Q5	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	2,71	2	2	1,267	1	5

Tabela 8 – Resultados Q5

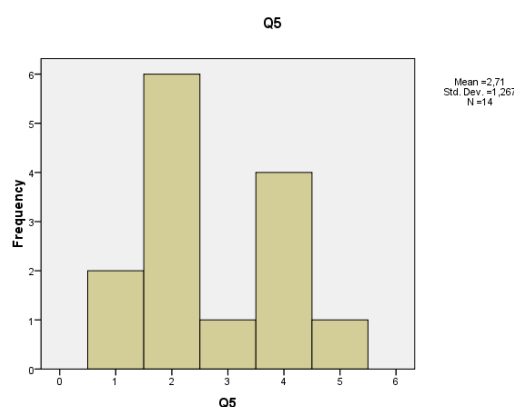


Figura 7 - Histograma Q5

As opiniões mais discordantes são do perito P2Ec, quem mais valoriza as questões de segurança, comentando que “o risco é demasiado elevado” e do perito P4MedH, para quem os PFB “devem ser de prescrição exclusiva por quem tem conhecimento e capacidade para o fazer, pelo que não podem estar acessíveis a clínicos gerais ou outras especialidades médicas não treinadas” mas que “isso não pode por em causa a acessibilidade às drogas”, o mesmo perito diz ainda que “na minha área de

especialidade (a Oncologia), as principais restrições advêm da necessidade de fazer frequentemente um processo de Autorização de Utilização Especial (AUE)<sup>16</sup> e não da restrição na prescrição”. O perito P3FmGr concorda, dizendo que apesar da “especificidade dos medicamentos em causa, como outro qualquer medicamento, é preciso que o profissional de saúde tenha conhecimento das coisas para o poder prescrever de forma correcta e para as indicações que o medicamento foi aprovado” justificando assim as restrições regulamentares impostas à prescrição de muitos dos PFB. O perito P14IF conclui dizendo que “a existência de uma Receita Médica Restrita não cria por si só restrições de acesso”.

---

<sup>16</sup> A Utilização Especial de Medicamentos carece de autorização prévia a conceder pelo Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), ao abrigo do disposto no artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, observados os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 105/CA/2007, em 01 de Março de 2007.

### 4.3 Distribuição

O tema da distribuição apresenta questões relacionadas com as características de conservação dos PFB (Q6), a exclusividade da dispensa (Q7) e heterogeneidade da disponibilidade (Q8).

---

Q6. ‘Os PFB apresentam características de conservação mais exigentes que os PFT, criando constrangimentos nos canais de distribuição farmacêuticos normais.’

---

Q7. ‘A maioria dos PFB está disponível exclusivamente em hospitais, deixando de parte outros canais de acesso ao doente, tais como as farmácias comunitárias ou clínicas médicas privadas. Este constrangimento condiciona igualmente a prescrição realizada por médicos fora dos hospitais, dificultando o acesso destas terapêuticas a muitos doentes.’

---

Q8. ‘Os PFB não estão disponíveis de forma homogênea em todos os hospitais. A sua aquisição, por parte de determinado hospital, está dependente da avaliação da comissão de farmácia e terapêutica, que tem em conta diversos factores clínicos e económicos. A indisponibilidade de PFB em determinados hospitais leva à sua não prescrição nesses locais, dificultando o seu acesso a muitos doentes.’

---

#### 4.3.1 Resultados Questão Q6

O painel mostra uma ligeira tendência concordante com os constrangimentos criados nos canais de distribuição farmacêuticos normais pelas características dos PFB dado o valor da média das respostas (média 3,43). No entanto, o desvio padrão obtido para as respostas do painel evidencia que coexistem diferentes opiniões dentro do painel de peritos (d.p. 1,016).

---

Q6	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	3,43	3,5	4	1,016	2	5

---

Tabela 9 – Resultados Q6

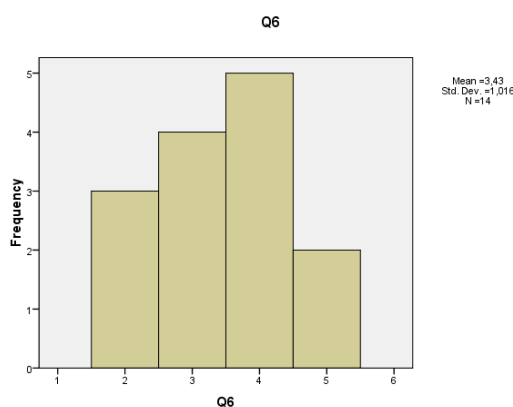


Figura 8 - Histograma Q6

O perito P5EBio comenta que “os PFB podem apresentar características de conservação exigentes, nomeadamente no que concerne à cadeia de frio” o que “pode significar a necessidade de investimentos em infra-estruturas para os quais as empresas [*de distribuição*] não estão, numa primeira fase, até haver informação sobre margens e retorno, interessadas em fazer” (P3FmGr). Apenas três peritos mostram discordância quanto à necessidade de adaptar o sistema de distribuição de produtos farmacêuticos às características dos PFB. O perito P6Fm, que revela a opinião de quem conhece as farmácias comunitárias, acredita que as farmácias portuguesas estão em condições de conservar e dispensar estes produtos de elevada especificidade e o perito P8EFm, de Estudos Farmacêuticos, comenta que “a questão relativa aos canais de distribuição não constitui um constrangimento major, na medida em que os distribuidores possuem hoje redes de frio qualificadas, bem como a capacidade de procederem à distribuição individualizada com enorme rapidez e flexibilidade”. Outro perito discordante é o médico hospitalar, P4MedH, que, apesar de reconhecer que as “características de conservação são mais exigentes de facto”, afirma que não tem experimentado nenhum problema ao nível hospitalar, comentando que “os medicamentos que prescrevo são de uso hospitalar e não me parece haver qualquer constrangimento”. Mas levanta outro problema quanto à conservação destes produtos, caso a dispensa seja efectuada em ambulatório, o perito comenta que “se desconhece a forma de conservar os medicamentos” fora das instituições farmacêuticas que compõem o sistema de distribuição farmacêutico normal o que, segundo o mesmo perito, “pode até piorar a segurança”.

### 4.3.2 Resultados Questão Q7

O painel mostra uma tendência concordante com a afirmação de que a disponibilidade exclusiva em hospitais condiciona a prescrição realizada por médicos fora dos hospitais, dificultando o acesso destas terapêuticas a muitos doentes e que a exclusão de outros canais de acesso como farmácias comunitárias ou clínicas privadas também pode contribuir para dificultar o acesso dos doentes a PFB (média 3,57; Med. 4,00; Mo. 4).

Q7	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	3,57	4	4	1,284	1	5

Tabela 10 – Resultados Q7

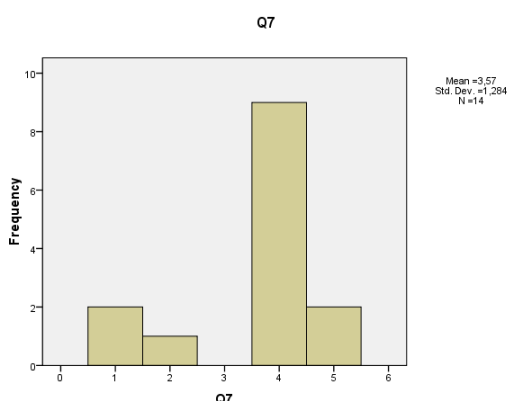


Figura 10 - Histograma Q7

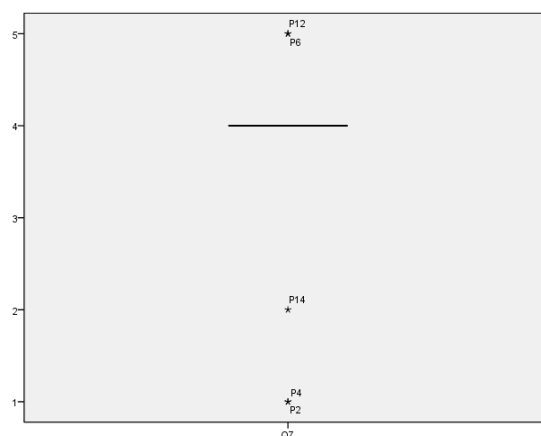


Figura 9 - Gráfico Caixa de Bigodes Q7

Esta afirmação apresentou o maior grau de dispersão de respostas (d.p. 1,284) não registrando qualquer resposta neutra, o que pode indicar que, apesar das diferentes especialidades dos peritos seleccionados para o painel, a questão da exclusividade dos locais de acesso aos PFB é valorizado por todos os peritos. A análise do gráfico de caixa de bigodes relativo a esta questão, permite ainda identificar dois outliers superiores e três inferiores. Os peritos P6Fm e P12MedG concordam totalmente com a afirmação Q7 mostrando a percepção dos profissionais de cuidados de saúde primários, com maior proximidade da comunidade e que por isso valorizam mais os efeitos negativos da indisponibilidade destes produtos fora dos hospitais, o perito P12MedG comenta mesmo que “mais uma vez se faz sentir a questão da uniformização também quanto à distribuição”. Também o perito P1Enf refere que “a própria rigidez dos sistemas de acesso, seja a comparticipação dos medicamentos, o preço alvo ou os aspectos mais

relacionados com o acesso físico são constrangimentos a considerar” e o perito P5EBio é muito claro ao afirmar que “a maioria dos PFB está disponível apenas em hospitais o que pode dificultar o acesso aos PFB”. Apesar de o painel mostrar uma clara tendência concordante com os constrangimento provocados pela disponibilidade exclusivamente hospitalar, muitos dos peritos concordantes reconhecem a necessidade da dispensa em ambiente controlado, quer pelo custo associado a estes produtos quer pela necessidade de recursos especializados para a sua dispensa e administração. O perito P7Ec, apesar de concordar com os prejuízos da exclusividade hospitalar comenta que “é justificada, dado o custo”, bem como outro perito em economia, P10Ec, para quem “os PFB requerem a presença e experiência de recursos humanos e materiais nem sempre disponíveis em todas as unidades de saúde”. O perito em Regulamentação, P9Reg, que também concorda com a afirmação proposta, refere que “a via de administração e a indicação terapêutica condicionam a distribuição em ambulatório. Esta no entanto faz-se através da farmácia hospitalar para doentes considerados elegíveis”. Outros peritos também revelam alguma preocupação com as exigências de recursos específicos dos PFB apesar de concordarem com os efeitos negativos da exclusividade da dispensa hospitalar, o perito de Estudos Farmacêuticos, P8EFm, comenta que “muitos PFB tem exigências específicas e diferenciadas de administração, que exigem um ambiente hospitalar, bem como um monitorização terapêutica próxima, mais difícil de fazer em ambulatório” e o perito P14IF acrescenta que “a complexidade de muitas destas patologias implica um acompanhamento que em muitos casos só é possível em ambiente hospitalar onde existem em permanência tecnologias e pessoal especializado e devidamente treinado”. As duas opiniões discordantes, apesar de resultarem em outliers, não revelam uma opinião qualitativa muito diferente dos peritos concordantes, parecem reflectir apenas diferentes prioridades. Estes peritos discordantes valorizam mais as questões relacionadas com a segurança dos medicamentos (preocupação demonstrada também por muitos dos peritos concordantes) embora, pela resposta do perito em Medicina Hospitalar (P4MedH), se percebe que, mesmo quem não tem dificuldades de acesso aos PFB reconhece que “o facto dos PFB serem normalmente de uso exclusivo hospitalar é uma barreira à sua indicação”.

Na discussão desta questão, é notória a dicotomia: melhor acesso vs. menor segurança. Onde se retira que estes produtos devem ser dispensados apenas em locais que consigam garantir alguns aspectos básicos de segurança como a monitorização da

adesão à terapêutica e a conservação adequada dos medicamentos. Segundo os comentários efectuados, bem como o enquadramento legal da dispensa destes produtos, a intervenção de um ‘técnico com formação’ representa as garantias de segurança necessárias. Resumindo, o painel reconhece que a exclusividade hospitalar é uma barreira ao acesso a estes medicamentos mas que é essencial salvaguardar as questões de segurança na conservação, dispensa e monitorização da adesão à terapêutica através da intervenção de profissionais qualificados para lidar com estes produtos.

### 4.3.3 Resultados Questão Q8

Se a questão anterior apresentava um dos maiores graus de dispersão, a questão Q8 regista o menor grau de dispersão da amostra (d.p. 0,663) não apresentando nenhuma resposta discordante. Pode-se assim afirmar com alguma segurança que o painel considera que a disponibilidade heterogénea de PFB nos hospitais leva à sua não prescrição em determinados locais, dificultando o seu acesso a muitos doentes.

Q8	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	3,86	4	4	0,663	3	5

Tabela 11 – Resultados Q8

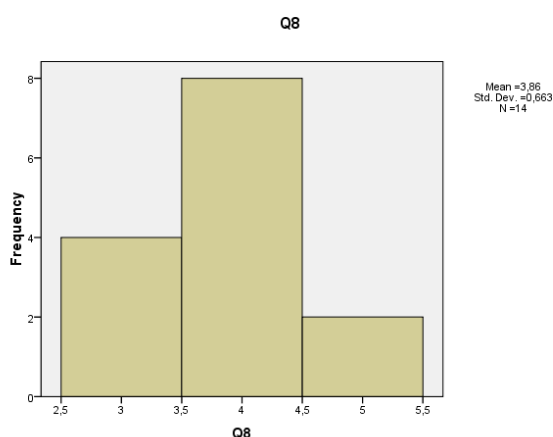


Figura 11 - Histograma Q8

O perito P4MedH, comenta mesmo ser “essa de facto a grande preocupação e a grande causa de restrição no acesso” dos doentes a PFB. Aliás, são os peritos de Medicina os que mais valorizam esta barreira, concordando totalmente com a afirmação. A justificação pode ser a dada pelo economista P7Ec quando comenta que “nem todos os hospitais têm os serviços/especialidades onde se pode esperar uma boa prescrição” de PFB. Nesta questão pode-se considerar que certos hospitais partilham características com outras entidades do sistema de distribuição farmacêutica, onde não existem os recursos necessários à correcta prescrição e dispensa de PFB, pelo que ficam excluídos do seu circuito, não de forma regulamentar como acontece com farmácias comunitárias ou clínicas privadas, mas por incapacidade própria ou de mercado, prejudicando os doentes que deles dependem.

De uma forma geral, todo o circuito de distribuição farmacêutica oferece muitas resistências às alterações impostas por novas tecnologias desenvolvidas pelos produtores, “são estruturas reactivas que por norma acompanham o que o mercado pede” comenta o perito P3FmGr e ainda acrescenta que “a pouca informação que têm sobre estes novos segmentos de inovação” aumento o tempo de resposta estrutural às inovações introduzidas pela Indústria Farmacêutica. Mas apesar de serem estruturas reactivas é nas restrições regulamentares, impulsionadas e justificadas possivelmente por questões de segurança e controlo de custos, que os vários actores da distribuição farmacêutica vêem as barreiras serem impostas ao seu desempenho óptimo no que diz respeito a PFB.

## 4.4 Prescrição

Este tema aborda questões relacionadas com as indicações de última linha dos PFB (Q9), a exclusividade de prescrição de certos PFB por parte de algumas especialidades médicas (Q10) e a necessidade de desenvolvimento de novos instrumentos de apoio à decisão terapêutica (Q11).

---

Q9.	‘Os PFB são medicamentos de última linha, indicados apenas quando as alternativas terapêuticas com PFT já não são eficazes ou adequadas, o que diminui os casos para os quais são efectivamente indicados.’
-----	---

---

Q10.	‘Alguns PFB, indicados apenas para situações específicas, são de prescrição exclusiva de algumas especialidades médicas, criando alguns bloqueios à sua prescrição por parte de outras especialidades mais generalistas, como a Medicina Geral e Familiar e Medicina Interna ou por outras especialidades em que a área de actuação se cruze com as primeiras, dificultando o acesso destes produtos a muitos doentes.’
------	---

---

Q11.	‘Os PFB actuam de forma distinta dos PFT pelo que a sua prescrição necessita de novos instrumentos de apoio à decisão.’
------	---

---

### 4.4.1 Resultados Questão Q9

Relativamente à questão Q9, a opinião do painel é, genericamente, neutra (média 2,93; Med. 3,00) mas apresenta um elevado grau de dispersão (d.p. 1,21) indicando a presença de opiniões diversas entre os peritos que compõem o painel. Pelo valor da média e da moda (Mo. 2), podemos assumir alguma tendência discordante embora não significativa.

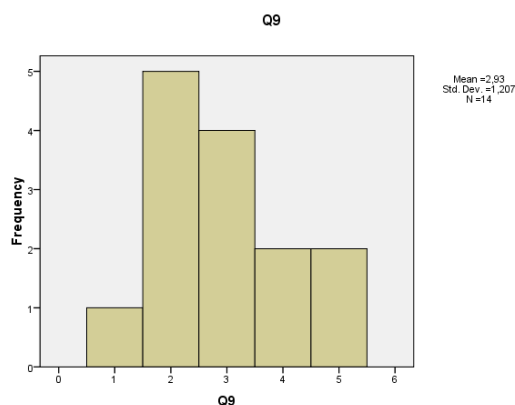
---

Q9	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	2,93	3	2	1,207	1	5

---

Tabela 12 – Resultados Q9

Tal como na questão Q1, também relacionada com as indicações terapêuticas de PFB, as opiniões dividem-se. Segundo alguns peritos, “os medicamentos biotecnológicos são muitas vezes medicamentos de primeira linha” (P4MedH) e “noutros casos são a única terapêutica disponível” (P14IF). Pela composição das respostas do painel, a questão não deve ser generalizada, pois para algumas patologias, principalmente oncológicas, são realmente a única terapêutica disponível ou de primeira linha para a sua indicação. O mesmo já não acontece para outras patologias abrangidas.



**Figura 12 - Histograma Q9**

Parece que o principal factor de discordância se relaciona com a própria forma como se detecta a oportunidade de indicação terapêutica do medicamento que, segundo o perito P9Reg, é “mais estreita pois incide em mecanismos específicos”. Por se tratar de uma tecnologia diferente, grande parte das vezes trata-se de “proteínas terapêuticas que actuam como "like" no contexto patofisiológico” (P9Reg), ao contrário dos PFT que actuam contrariando o mesmo contexto patofisiológico e de forma mais genérica. A oportunidade de indicação também difere o que pode gerar a confusão de ser de última linha mas, quando a condição patofisiológica corresponde à indicação terapêutica do PFB, este deve ser indicado em primeira linha.

Por outro lado, a questão do custo do medicamento biotecnológico pode justificar as opiniões concordantes na medida em que, a existência de alternativa terapêutica com PFT implica a perda da comparticipação de 100% do medicamento inovador, o que pode condicionar a prescrição do PFB em detrimento do PFT mais barato. Esta condicionante regulamentar, se acontecer noutros mercados para além do português, pode significar um desincentivo ao investimento da IF em terapêuticas biotecnológicas alternativas por não conseguirem concorrer em termos de preço com PFT já introduzidos no mercado, muitos deles em fases de elevada maturidade do seu ciclo de vida.

#### 4.4.2 Resultados Questão Q10

Para a questão Q10, o painel mostra uma opinião com uma ligeira tendência concordante (média 3,29; Me. 3,50; Mo. 4). O elevado grau de dispersão também indica uma diversidade significativa de opiniões entre os peritos que compõem o painel.

Q10	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	3,29	3,5	4	1,204	1	5

Tabela 13 – Resultados Q10

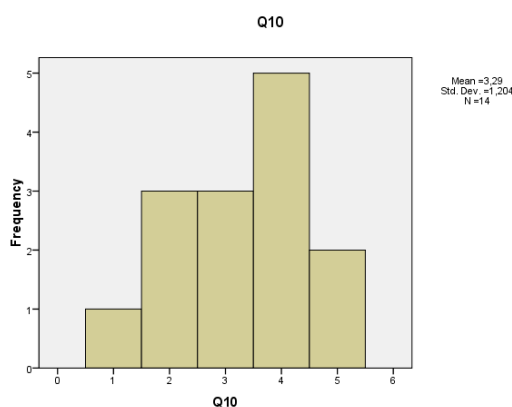


Figura 13 - Histograma Q10

Como já tinha sido abordado na questão Q5, o painel revela alguma preocupação com os prejuízos que as implicações das restrições regulamentares têm na diminuição do acesso dos doentes a terapêuticas com PFB. Apesar da ligeira tendência concordante do painel, os resultados revelam que algumas opiniões são discordantes, nomeadamente a do perito em Medicina Hospitalar (P4MedH) que comenta, relativamente aos PFB, que estes “devem ser de prescrição exclusiva por quem tem conhecimento e capacidade para o fazer, pelo que não podem estar acessíveis a clínicos gerais ou outras especialidades médicas não treinadas”. Outros peritos revelam uma opinião similar manifestando que a prescrição destes produtos deve ser efectuada por quem domina perfeitamente a patologia e a terapêutica de forma a evitar indicações menos correctas.

Mais uma vez é difícil generalizar uma questão que foca diferentes produtos para diferentes patologias. Não se trata apenas de produtos para patologias oncológicas, onde a prescrição por especialista em oncologia é assumida mesmo empiricamente, mas também de anti-inflamatórios ou proteínas de substituição como darbepoetina para a anemia, por exemplo. Assim, o painel concorda que a prescrição destes produtos deva

ser efectuada por quem domine conhecimento específico acerca dos PFB a prescrever mas que não deve haver restrições regulamentares neste sentido pois corre-se o risco de por em causa a acessibilidade dos doentes aos medicamentos em questão.

### 4.4.3 Resultados Questão Q11

O painel mostra uma das composições de respostas mais homogênea do estudo (d.p. 0,829) em torno de uma tendência concordante (média 3,93) quanto à necessidade de desenvolvimento de novos instrumentos de apoio à decisão terapêutica.

Q11	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	3,93	4	4	0,829	2	5

Tabela 14 – Resultados Q11

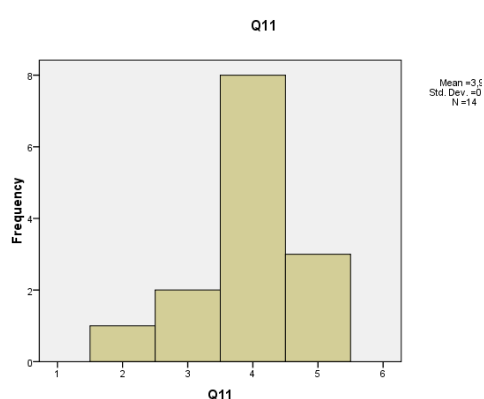


Figura 15 - Histograma Q11



Figura 14 - Gráfico Caixa de Bigodes Q11

A análise do gráfico de caixa de bigodes evidencia três outliers inferiores e três superiores. Destes, há apenas uma resposta discordante, do perito P3FmGr, para quem a prescrição de PFB está bem suportada pelos instrumentos de apoio à decisão existentes. Por outro lado, três peritos concordam totalmente com esta necessidade, o perito P1Enf, P2Ec e P4MedH, este último perito comenta que “os mecanismos de acção são de facto diferentes e há a necessidade de determinar a presença de marcadores específicos para a sua prescrição”. Também o perito P12MedG refere que “a difusão e o desenvolvimento destes produtos tem que se fazer acompanhar da divulgação dos referidos instrumentos de apoio à decisão clínica”.

A falta de instrumentos de apoio à decisão terapêutica não será uma barreira directa como as representadas por aspectos considerados noutras questões mas por criar dificuldades na prescrição (indicação terapêutica) representa também uma barreira importante na difusão de PFB.

## 4.5 Administração

Este tema aborda questões relacionadas com administração injectável do PFB e dependência de um profissional de saúde (Q12) e a necessidade de desenvolver novas formas de administração para reduzir o desconforto e dependência da forma de administração injectável (Q13).

---

Q12. ‘A maioria dos PFB exigem uma administração injectável, mais desconfortável que a forma de administração *per os* dominante nos PFT, o que obriga a um maior nível de aprendizagem para a correcta administração, pelo que esta fica, muitas vezes, sob a responsabilidade de um profissional de saúde, o que cria problemas no acesso e adesão à terapêutica.’

---

Q13. ‘O desenvolvimento de formas de administração mais confortáveis para o doente diminui a dependência destes face aos profissionais de saúde, o que pode melhorar o acesso dos doentes aos PFB.’

---

### 4.5.1 Resultados Questão Q12

O painel revela uma opinião com uma tendência concordante pouco significativa (média 3,21; Med. 3,00; Mo. 3/4) quanto aos constrangimentos criados pela forma de administração dos PFB, geralmente mais desconfortável e dependente de um profissional de saúde, por ser injectável.

---

Q12	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	3,21	3	3/4	1,051	1	5

---

Tabela 15 – Resultados Q12

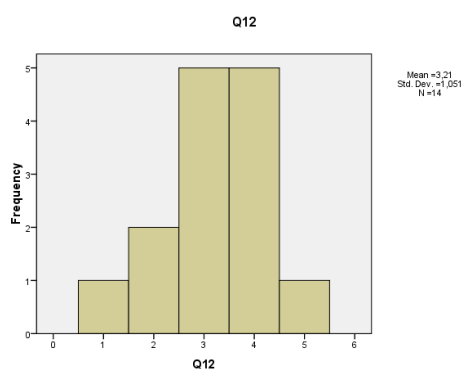


Figura 17 - Histograma Q12

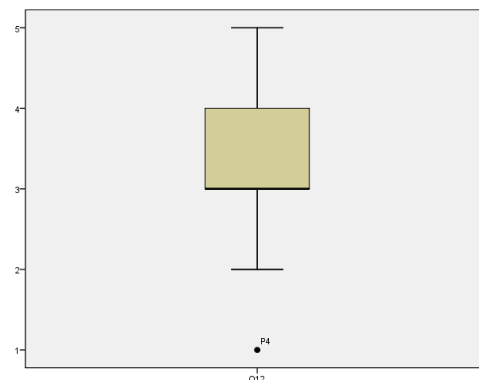


Figura 16 - Gráfico Caixa de Bigodes Q12

A análise do gráfico de caixa de bigodes identifica a resposta totalmente discordante do perito P4MedH como um outlier.

A resposta geral do painel pode indicar que, embora se reconheça as inconveniências de uma administração injectável e dependente de um profissional de saúde, pelo valor partilhado da moda (Mo. 3/4) parece encontrar justificações para estas exigências. As duas respostas extremadas reflectem esta dicotomia de opiniões do painel. O perito P1Enf, o profissional com contacto mais directo com a actividade de administração de medicamentos, reforça a sua total concordância, comentando que “a forma de administração por via oral é de facto mais cómoda para os doentes, facilitando não só o acesso por parte do doente como também a adesão ao plano terapêutico sobretudo nos tratamentos de doença prolongada”. Valorizando o papel que uma forma de administração mais cómoda e autónoma tem na adesão à terapêutica dos doentes, já o perito P4MedH, esclarece a sua total discordância comentando que “o facto de ser necessário administrar os medicamentos por um técnico com formação não deve diminuir o acesso, antes pelo contrario, deve constituir uma salvaguarda à segurança do doente” valorizando mais os aspectos ligados à segurança do doente e reforça dizendo que “é muito problemática a administração oral de alguns destes medicamentos, não só porque se não sabe qual a adesão à toma como se desconhece a forma de conservar os medicamentos. Isso não quer necessariamente dizer que o acesso melhora. Pode é piorar a segurança”.

Outras opiniões mostram a mesma dicotomia ao referirem que por um lado, “o facto de a administração ser injectável cria problemas adicionais” mas que por outro “não é uma barreira mas uma característica associada ao produto” acrescentando que por isso “é de todo apropriado que esteja sob a responsabilidade de um profissional de saúde” (P6Fm), no mesmo sentido, o perito P3FmGr comenta que “caso o mesmo [PFB] seja efectivamente necessário, não será por causa da sua forma de administração que o medicamento não será prescrito e utilizado” concluindo que “neste contexto, se confunde necessidade com conforto, sendo que em casos de efectiva indicação, a primeira impõe-se sobre a segunda” corroborado pelo perito P2Ec quando diz que “a adesão à terapêutica nestes medicamentos não depende significativamente da forma de administração. A percepção pelo doente da essencialidade do consumo é, de longe, o factor mais importante”. Por outro lado, comenta-se que “como em todos os outros medicamentos, a forma de administração condiciona um pouco a utilização do

medicamento e, em alguns casos, a acessibilidade ao mesmo” (P3FmGr) pois “os PFB requerem a presença e experiência de recursos humanos e materiais nem sempre disponíveis em todas as unidades de saúde” (P10Ec), o perito P9Reg resume dizendo que “a via de administração e a indicação terapêutica condicionam a distribuição em ambulatório” concluindo o perito P12MedG que “este factor também limita os locais onde o doente pode ter acesso ao tratamento, tornando a utilização destes produtos mais restrita”. Mais uma vez se regista a dicotomia da acessibilidade vs. segurança, colocando sobre os recursos disponíveis o factor crítico para a dispensa e administração de PFB.

## 4.5.2 Resultados Questão Q13

O painel mostra uma tendência concordante quanto à importância do desenvolvimento de formas de administração mais confortáveis para a melhoria do acesso dos doentes aos PFB (média 3,64; Med. 4,00).

Q13	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	14	0	3,64	4	4	1,216	1	5

Tabela 16 – Resultados Q13

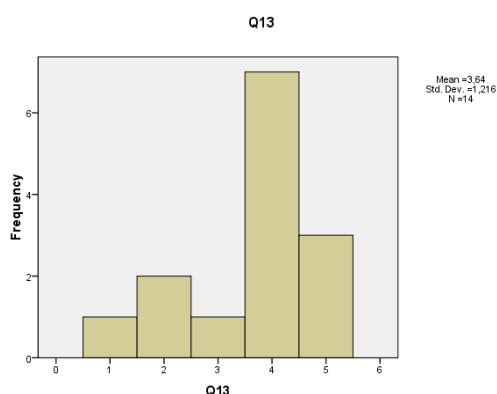


Figura 19 – Histograma Q13

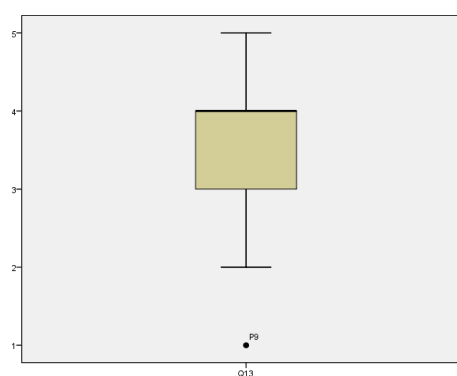


Figura 18 – Gráfico de Caixa de Bigodes Q13

É notória alguma diversidade de opiniões, pelo elevado grau de dispersão (d.p. 1,216), identificando-se mesmo um outlier através da análise do gráfico de caixa de bigodes (resposta de nível 1 do perito P9Reg) justificando que “o facto de serem proteínas limita a sua administração por via oral, p. ex.”. Já três peritos concordam totalmente com a necessidade de desenvolvimento de novas formas de administração mais confortáveis e autónomas, designadamente o perito P1Enf mais directamente relacionado com as questões operacionais da administração de medicamentos, perito P12MedG com melhor percepção das necessidades da comunidade servida em ambulatório, e perito P13EBio especialista da área de desenvolvimento de medicamentos.

## 4.6 Segurança

Este tema aborda questões relacionadas com os efeitos secundários (Q14) e contra-indicações (Q15) dos PFB.

---

Q14. 'Existe a percepção de que os PFB têm mais efeitos secundários do que os PFT.'

---

Q15. 'Existe a percepção de que os PFB têm mais contra-indicações do que os PFT.'

---

### 4.6.1 Resultados das questões Q14 e Q15

O painel mostra uma ligeira discordância relativamente à percepção de maiores problemas de segurança nos PFB que nos PFT.

	Valid	Missing	Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Q14	14	0	2,86	3	3	1,231	1	5
Q15	14	0	2,93	3	3	0,997	1	5

Tabela 17 – Resultados Q14 e Q15

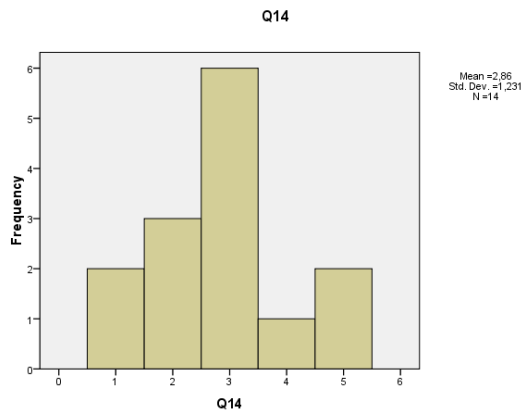


Figura 22 – Histograma Q14

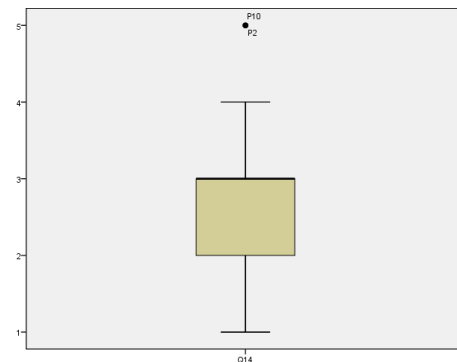


Figura 23 – Gráfico de Caixa de Bigodes Q14

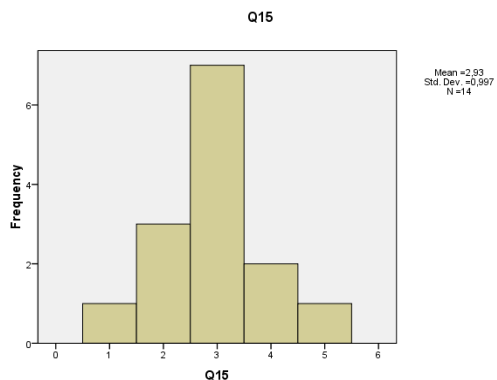


Figura 21 – Histograma Q15

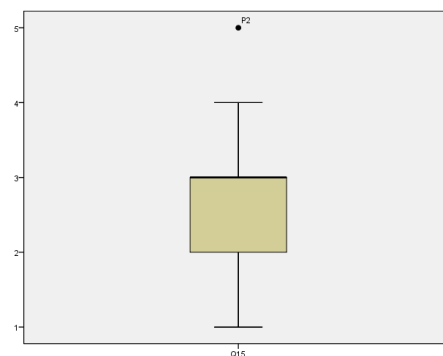


Figura 20 – Gráfico de Caixa de Bigodes Q15

Pelo elevado grau de semelhança entre as duas questões de segurança a análise das respostas será feita em conjunto.

A análise dos respectivos gráficos de caixa de bigodes evidencia outliers em ambas as questões, a resposta do perito P2Ec em ambas e do perito P10Ec apenas na questão Q14. Os dois economistas são os peritos que mais valorizam as questões de segurança, o perito que revela a maior ênfase neste tema, P2Ec, afirma mesmo que “este é o factor fundamental juntamente com o custo”. Porém, em áreas específicas de actuação dos PFB, por exemplo a oncologia, o perito P4MedH refere que “o que existe é a percepção de que eles [PFB] são menos tóxicos e têm menos contra-indicações”. Porém, dois peritos revelam, através dos seus comentários, um factor que pode justificar a quase neutralidade da opinião emitida pelo painel para estas questões de segurança. Para o perito P3FmGr não existe “essa percepção na comunidade de saúde e nos próprios doentes” mas “há algum desconhecimento global sobre estes medicamentos” que é evidente quando o perito em Medicina Geral e Familiar (P12MedG) refere: “não tenho informação suficientemente actualizada para responder mais concretamente a estas questões”.

Os peritos em Economia consideram que existe a percepção de que os PFB são menos seguros que os PFT, evidenciando o “Síndrome da Talidomida” (P2Ec) supostamente instalado nas percepções de quem trabalha com medicamentos inovadores, sejam na sua regulamentação ou na sua prática clínica. Embora sem condições para generalizar as opiniões deste painel, dada a elevada percentagem de respostas neutras provavelmente devido a falta de informação, alguns dos peritos com maior informação técnica acerca destes produtos (P1Enf, P3FmGr, P4MedH, P5EBio, P9Reg) discordam desta percepção característica do “Síndrome da Talidomida”, o que pode significar que a informação acerca destes produtos pode melhorar a percepção de segurança relativamente a PFB. Esta percepção negativa está mais reflectida na regulamentação associada a medicamentos inovadores que na percepção dos profissionais de saúde que trabalham com os produtos.

Mais uma vez, é realçado o papel da informação como um factor importante para a difusão de medicamentos inovadores, informação de características técnicas e sobretudo de evidências clínicas dos produtos.

## 4.7 Outras Barreiras

Alguns peritos identificaram ainda outras questões relevantes na difusão de inovações biofarmacêuticas.

Com o foco no custo elevado de PFB , o perito P10Ec afirma que a “relação de custo-efectividade é geralmente pouco vantajosa”, uma questão também levantada por outros peritos como o perito P2Ec, ao propor que “a avaliação económica de medicamentos deveria ter um papel mais importante na escolha terapêutica” articulando o factor preço com factores regulamentares. O perito P8EFm vai de encontro à mesma temática dos peritos anteriores e acrescenta que a “política do medicamento é incoerente e focalizada nos custos directos de cada exercício, não incluindo na análise de custos os custos indirectos de médio e longo termo, quer terapêuticos, quer económicos (ex. ausências por doença no emprego), quer sociais (ex. determinadas patologias são responsáveis por importantes limitações na integração e socialização dos cidadãos)”.

Outro problema identificado ao longo desta análise é concretizado pelo perito P3FmGr quando refere que é efectuada ”pouca divulgação junto dos profissionais de saúde” o que dificulta uma recepção eficiente dos medicamentos inovadores por parte do mercado e dos seus actores.

## 4.8 Ranking de Barreiras na Difusão de Inovações Biofarmacêuticas

Para além das medidas estatísticas tradicionais e de forma a reflectir o número de citações de cada item na valorização dada por cada perito elaborou-se um ‘indicador de intensidade das barreiras’ (IIB)<sup>17</sup> ponderando cada posição do *ranking* na tabela 18.

Barreiras	N		Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Range	Minimum	Maximum	Sum	Indicador de Intensidade das Barreiras (IIB)	Classificação
	Valid	Missing										
Preço elevado	13	1	2,00	2,00	1	1,15	3	1	4	26	52	1º
Oferta para poucas indicações terapêuticas	8	6	2,25	2,00	2	1,04	3	1	4	18	30	2º
Falta de disponibilidade fora dos hospitais	8	6	2,63	3,00	1	1,41	3	1	4	21	27	3º
Falta de novos instrumentos de apoio à decisão terapêutica	8	6	3,75	4,50	5	1,58	4	1	5	30	18	4º
Disponibilidade heterogénea nos hospitais	5	9	2,60	2,00	2	1,34	3	1	4	13	17	5º
Regulamentação desadequada	5	9	3,40	4,00	2	1,34	3	2	5	17	13	6º
Apresentar mais efeitos secundários que os PFTs	3	11	2,67	2,00	1	2,08	4	1	5	8	10	7º
Prescrição limitada a determinadas especialidades médicas	4	10	3,75	3,50	3	0,96	2	3	5	15	9	8º
Forma de administração desconfortável	4	10	3,75	3,50	3	0,96	2	3	5	15	9	8º
Características de conservação desvantajosas para a distribuição	2	12	2,00	2,00	1	1,41	2	1	3	4	8	10º
Forma de administração dependente de profissional de saúde	5	9	4,40	5,00	5	0,89	2	3	5	22	8	11º
Oferta maioritariamente para patologias de nicho	2	12	3,50	3,50	2	2,12	3	2	5	7	5	12º
Medicamentos indicados em ‘última linha’	3	11	4,33	5,00	5	1,15	2	3	5	13	5	13º
Apresentar mais contra-indicações que os PFTs	1	13	2,00	2,00	2		0	2	2	2	4	14º

**Tabela 18 – Resultados Q16**

Nos casos de pontuação igual no IIB, utilizou-se o valor da média absoluta para distinguir as classificações.

O painel considerou que as cinco principais barreiras à difusão de inovações biofarmacêuticas são, em primeiro lugar, o preço elevado, depois a oferta para poucas indicações terapêuticas, a falta de disponibilidade fora dos hospitais, a falta de novos instrumentos de decisão terapêutica e a disponibilidade heterogénea nos hospitais. Assim, o painel identifica as barreiras mais importantes nas áreas de oferta, distribuição e prescrição que coincidem com as principais fases do percurso do medicamento no mercado.

Nas duas primeiras posições do IIB estão barreiras relacionadas com as características da oferta de PFB, preço e indicação terapêutica. Este facto pode indicar que existem problemas importantes a jusante da introdução das inovações biofarmacêuticas no

<sup>17</sup> Forma de cálculo no capítulo ‘Metodologia’ (ver página 29)

mercado, estes poderão estar instalados nos processos de I&D das inovações biofarmacêuticas que acabam por ter repercussões nas características da oferta das inovações, designadamente no preço elevado e nas poucas indicações terapêuticas.

Outra fase do percurso de um medicamento, onde o painel identifica importantes factores de difícil acesso dos doentes a terapêuticas inovadoras com PFB, é a fase da distribuição farmacêutica. O sistema de distribuição parece apresentar algumas características que podem impor barreiras importantes na difusão de inovações biofarmacêuticas, nomeadamente ao nível da dispensa por ser, para grande parte dos PFB, exclusivamente hospitalar e muito dependente de recursos estruturais, humanos e equipamentos, recursos estes não disponíveis de forma homogénea nos hospitais em Portugal.

A falta de novos instrumentos de apoio à decisão terapêutica também é referida como uma das mais importantes barreiras à difusão de inovações biofarmacêuticas, com o painel a considerar que as práticas de prescrição podem ter dificuldades em acompanhar a mudança de tecnologia dos medicamentos por falta de instrumentos de apoio à decisão adequados às suas características terapêuticas, distintas dos PFT.

Outras barreiras consideradas relevantes pelo painel incluem a área regulamentar, nomeadamente a desadequação da regulamentação e as restrições de prescrição a determinados especialistas e a área das características do produto, como o perfil de segurança e características de administração e conservação.

No final da classificação ficam questões que se podem considerar secundárias a outras identificadas antes. Quanto às características de administração, a dependência de um profissional de saúde é menos valorizada que o desconforto, a oferta maioritariamente para patologias de nicho ou a indicação em última linha menos valorizadas que a oferta para poucas indicações terapêuticas e as contra-indicações menos valorizadas que os efeitos secundários no perfil de segurança destes produtos.

# 5. Conclusões e indicações decorrentes do estudo efectuado

---

## 5.1 Principais conclusões do inquérito realizado

Os resultados do inquérito efectuado ao painel de peritos mostram alguns dos principais temas para a discussão da difusão da bioinovação farmacêutica e a acessibilidade dos doentes a terapêuticas inovadoras, especialmente biotecnológicas, em Portugal. As características de oferta dos PFB, preço elevado e indicação terapêutica estreita, são consideradas as barreiras mais relevantes à difusão de PFB. Este estudo revela também a dicotomia entre melhor acessibilidade ou maior segurança, presente não apenas na opinião dos peritos mas também na regulamentação do sector, que ganha maior importância nas questões relacionadas com a prescrição, distribuição e administração de PFB. A opinião expressa pelos peritos neste estudo, mostra que a segurança tem prevalecido sobre a acessibilidade e que é necessário reequilibrar as prioridades, dando mais importância à acessibilidade sem prejudicar as condições de segurança em toda a cadeia do medicamento. Os peritos permitem também perceber que o sucesso dos PFB depende do desenvolvimento de tecnologias complementares, como instrumentos de apoio à decisão terapêutica e novas formas de administração de produtos biotecnológicos.

### 5.1.1 Oferta - O problema do desenvolvimento de inovações biofarmacêuticas

A biotecnologia não é uma tecnologia dominante pelo que assume ainda uma pequena parte das indicações terapêuticas disponíveis. O mercado de PFB tem crescido progressivamente e não apenas para doenças raras e medicamentos órfãos. Porém, e apesar do painel considerar não estarem indicados apenas para doenças raras ou patologias de nichos, as características dos PFB implicam mecanismos terapêuticos diferentes da maioria dos PFT, tornando as indicações terapêuticas mais estreitas e com populações alvo mais reduzidas quando comparadas com as de PFT, o que se reflecte em menores benefícios que o esperado. Por ainda representarem um mercado menor, estes produtos estão sujeitos aos entraves colocados a novas tecnologias com restrições e cuidados excepcionais na sua utilização, baseados na menor previsibilidade da qualidade da sua utilização.

A análise efectuada identificou como principais barreiras na difusão de inovações biofarmacêuticas as características da oferta de PFB, nomeadamente, preço elevado e poucas indicações terapêuticas, em que o preço representa, para o painel, a barreira mais relevante.

Este resultado coloca a principal responsabilidade do atraso na difusão destas inovações a jusante da sua introdução no mercado, indo ao encontro dos problemas identificados pela FDA. Segundo a FDA, o problema do atraso na promessa da biotecnologia não parece estar na sua difusão no mercado ou em aspectos relacionados com a procura. A FDA direcciona a sua atenção para o problema a jusante da oferta no mercado, no processo de *pipeline*, no desenvolvimento dos PFB. Segundo a FDA, depois do impulso inicial, no início da década de 1990, os medicamentos que passam a fase de desenvolvimento são cada vez menos e cada vez mais caros, pelo que o crescimento da oferta destes produtos tem diminuído na última década. A competição tecnológica ainda se encontra na fase de desenvolvimento dos medicamentos com um deficit de investimentos em mais e melhores instrumentos adequados à nova tecnologia, o que atrasa e diminui a eficácia deste processo. Isto torna o desenvolvimento de novas terapias ainda mais dispendioso. Se o preço dos medicamentos é considerado uma das maiores barreiras à sua difusão, deve-se concentrar a atenção e o investimento em baixar os seus custos. Por isso se justifica, e de acordo com a perspectiva da FDA, o investimento no desenvolvimento de novas ferramentas e processos para otimizar a fase de desenvolvimento de novas terapias de forma a diminuir os custos de I&D, directos e de oportunidade, permitindo baixar o preço de introdução destas inovações no mercado.

A importância do preço dos PFB como barreira à difusão de bioinovação farmacêutica é agravada pela necessidade actual de diminuir fortemente a despesa pública com medicamentos.

### **5.1.2 Regulamentação – Garantia de segurança ou controlo da despesa**

O mercado farmacêutico é dos mais regulamentados pelo que, em todas as fases do medicamento estão presentes condicionantes regulamentares que pretendem estabelecer as melhores práticas em cada processo. Estas condicionantes regulamentares, não representam barreiras significativas *per se*, funcionando antes como mecanismos de protecção à potencial utilização incorrecta dos medicamentos. Contudo, também podem

desempenhar um papel importante na promoção das adaptações dos vários intervenientes da cadeia de valor do medicamento no sentido de tornar mais acessíveis as terapêuticas inovadoras. Porém, a regulamentação em Portugal apresenta um enquadramento reactivo que parece condicionar as várias partes do sistema biofarmacêutico impondo restrições que revelam algum ‘Síndrome da Talidomida’, criando mais entraves que seguranças à introdução de novos produtos biofarmacêuticos no mercado.

Segundo o painel, as diferenças regulamentares entre EUA e UE e os dados de farmacovigilância disponíveis não apresentam problemas significativos à difusão de bioinovação farmacêutica.

As restrições na prescrição de PFB, por um lado, parecem não criar, por si só, problemas na difusão das inovações e são até consideradas justificadas pela necessidade de especialização na sua prescrição. Por outro lado, reconhece-se que a falta de disponibilidade destes produtos fora dos hospitais é uma das principais barreiras na difusão de inovações biofarmacêuticas. Assim, as restrições têm implicações tanto na prescrição como na dispensa, o foco regulamentar está, principalmente, no local das actividades de prescrição e dispensa e não nas actividades em si, limitando o acesso de muitas terapêuticas inovadoras exclusivamente a hospitais.

### **5.1.3 Distribuição – A exclusividade da dispensa e a heterogeneidade dos recursos**

O sistema de distribuição não está, de facto, adaptado aos PFB. Por um lado existe a necessidade de melhorar o acesso dos doentes a estes produtos, por outro é necessário garantir que este acesso é mediado por recursos especializados que não podem estar disponíveis em todo o país. A dispensa exclusiva em hospitais restringe o acesso a estes medicamentos, mas os recursos essenciais à sua dispensa segura e eficaz não estão disponíveis noutros locais mas também não estão disponíveis em todos os hospitais. A exclusividade da dispensa hospitalar não cria incentivos para outras entidades do sistema de distribuição farmacêutico criarem condições de segurança e eficácia de forma a melhorar a acessibilidade dos doentes a estes produtos, mesmo que os hospitais em Portugal não consigam assegurar uma disponibilidade homogénea destes produtos.

As dificuldades existentes para o sistema de distribuição se adaptar às inovações introduzidas pela indústria farmacêutica representam uma barreira ao acesso de doentes

a produtos inovadores e ainda mais a produtos que representem novas tecnologias como a biotecnologia. Nas necessidades de adaptação devem ser consideradas as diversas vertentes do sistema de distribuição farmacêutico, a distribuição propriamente dita por grosso e retalho, a distribuição que culmina na dispensa nos hospitais, a própria dispensa em si, com características muito diferentes dos outros mercados, mas também a forte componente regulamentar que afecta este sector do mercado farmacêutico. Como diz o economista P2Ec, “o mercado dos medicamentos, em especial os biotecnológicos, não é um mercado como outro qualquer”. Pode concluir-se que a exclusividade dos hospitais na dispensa e a heterogeneidade da oferta na rede hospitalar portuguesa são, juntamente com o preço elevado, as principais barreiras ao acesso dos doentes a estas terapêuticas inovadoras.

Este regime de exclusividade e heterogeneidade na dispensa dos produtos farmacêuticos biotecnológicos poderá ser, de alguma forma, compensado com um bom desempenho do sistema de referência dos cuidados médicos primários para os secundários. O bom desempenho de tal sistema dependeria de uma circulação efectiva de informação sobre produtos farmacêuticos biotecnológicos que diminuísse as diferenças de informação existentes actualmente e notadas neste estudo. A falta de dados é impeditiva de considerações maiores sobre este assunto.

#### **5.1.4 Prescrição – Conhecimento especializado e instrumentos de apoio à decisão terapêutica**

As práticas de prescrição de PFB acompanham a necessidade de recursos especializados, neste caso de conhecimento e instrumentos de apoio à decisão terapêutica.

Muitas vezes, o conhecimento especializado nos PFB é do domínio dos prescritores da especialidade de indicação de determinado PFB, não estando facilmente acessível a outras especialidades médicas, quer por restrições regulamentares quer por constrangimentos da prática clínica. Estas restrições podem prejudicar a acessibilidade dos doentes a terapêuticas com PFB.

Os instrumentos de apoio à decisão terapêutica existentes são, maioritariamente, os utilizados para terapêuticas tradicionais havendo necessidade de desenvolver outros mais adequados às características dos medicamentos biotecnológicos inovadores. A produção de novas terapêuticas biotecnológicas parece não estar a ser acompanhada pela produção de instrumentos de apoio à decisão terapêutica adequados à nova

tecnologia. O desenvolvimento de novos recursos nesta área poderá ter um efeito positivo nas práticas de prescrição, tanto ao nível da eficácia como nas especialidades médicas aptas a identificar oportunidades de indicação terapêutica para PFB.

### **5.1.5 Administração – Desconforto e falta de autonomia**

A administração de PFB é mais desconfortável e menos autónoma que a de PFT. Implica, muitas vezes, a necessidade de recursos especializados que, como referido antes, condiciona a disponibilidade e dispensa dos PFB. Dadas as características tecnológicas dos PFB dificilmente se conseguirá desenvolver formas de administração *per os*, semelhantes à maioria dos PFT. Porém, o desenvolvimento de novas formas de administração mais cómodas e menos dependentes de profissionais de saúde poderá influenciar outras áreas, por exemplo, alterando as premissas que justificam algumas das regras de exclusividade na dispensa e, assim, melhorar o acesso destes produtos. Porém, não devem ser negligenciadas as questões relacionadas com a adesão à terapêutica e monitorização dos tratamentos que beneficiam, actualmente, da intervenção directa de um profissional de saúde qualificado.

### **5.1.6 Segurança – ‘Síndrome da Talidomida’ ou falta de informação**

Embora se verifique alguma preocupação com as questões de segurança dos PFB, estas vão diminuindo à medida que aumenta a informação disponível sobre os produtos. Nesta área, o problema da informação disponível é muito relevante por permitir perceber que a utilização correcta do medicamento está associada a um perfil de segurança similar à maioria dos PFT.

### 5.1.7 Outras conclusões

Os produtos biotecnológicos não conseguem competir pelo preço com alternativas tradicionais e dado que a despesa com saúde, em particular com medicamentos, assume grande importância nos orçamentos dos Estados, tal pode significar uma desvantagem para os PFB, mesmo que representem uma melhor alternativa em termos de perfil de segurança, terapêutico ou em outras componentes. Dado que o preço é o factor mais importante segundo o painel de peritos deste estudo, a competição tecnológica baseada no preço pode estar a sentir-se no mercado farmacêutico onde só se verificam vantagens relativas (Rogers, 2003) na adopção de terapêuticas inovadoras com PFB que sejam indicados para patologias onde não existem alternativas ou para situações específicas de determinada patologia onde já existe alternativa com PFT que, por o PFT apresentar uma abordagem terapêutica menos específica possa ser ultrapassado pelo PFB para a indicação específica em causa.

No sector farmacêutico, é evidente a competição inter-tecnológica, dominada por grandes investimentos quer em termos de capital físico e intelectual quer em 'time to market', o que torna o processo de mudança de paradigma tecnológico muito lento. Segundo Rogers (2003), a relação custo/benefício da adopção de uma inovação é uma das principais variáveis do potencial de uma inovação. No caso das inovações biofarmacêuticas, esta relação é penalizada pelos aspectos relacionados com o custo e complexidade da sua adopção que, como refere Hall (2004), exige investimentos complementares muitas vezes assumidos como custos fixos para as empresas responsáveis pela nova tecnologia. Neste caso, a biotecnologia parte de pressupostos desvantajosos em termos de preço, regras e normas de mercado. Enquanto as empresas biotecnológicas têm investimentos avultados a pagar, as empresas sustentadas nas tecnologias mais antigas já recuperaram, muitas delas, os investimentos e podem simplesmente competir pelo preço, adoptando uma postura *wait and see*. Parece estar a verificar-se na tecnologia farmacêutica o mesmo que noutras tecnologias, como aconteceu, por exemplo, com a introdução do barco a vapor, com os produtos farmacêuticos tradicionais a continuarem a apresentar inovações incrementais enquanto mantêm a capacidade de reduzir os preços. O custo de adoptar esta nova tecnologia não se restringe aos elevados custos em I&D (0,8 a 1,7 mil milhões de dólares) nem à elevada complexidade de industrialização da biotecnologia, também inclui necessidades de aprendizagem e reorganização de muitos processos que lidam directamente com

estes medicamentos como práticas clínicas, de distribuição, dispensa e administração. Estes factores levam a que se verifique uma maior lentidão na adopção de PFB inovadores (Trusheim, 2010).

CARACTERÍSTICA	QUÍMICA	BIOTECNOLÓGICA
DOMINÂNCIA TECNOLÓGICA	TRADICIONAL DOMINANTE	INOVADORA ALTERNATIVA
PREÇO	BAIXO	ELEVADO
MERCADO PRINCIPAL	PATOLOGIAS DE MAIOR PREVALÊNCIA	PATOLOGIAS NÃO ABRANGIDAS POR PFT
COMPLEXIDADE	BAIXA	ELEVADA
REGRAS E NORMAS DE MERCADO	AJUSTADAS	DESJUSTADAS
INOVAÇÃO	INCREMENTAL A BAIXOS CUSTOS	INVESTIMENTOS INICIAIS E COMPLEMENTARES ELEVADOS (CAPITAL FÍSICO, INTELLECTUAL E <i>TIME-TO-MARKET</i> )
SISTEMA FARMACÊUTICO	ADAPTADO	NECESSITA DE APRENDIZAGEM E REORGANIZAÇÃO DE PROCESSOS (PRÁTICAS CLÍNICAS, DISTRIBUIÇÃO, DISPENSA E ADMINISTRAÇÃO)
NECESSIDADE DE NOVAS TECNOLOGIAS COMPLEMENTARES	BAIXA (INCREMENTAL)	ELEVADA (I&D, DECISÃO TERAPÊUTICA, ADMINISTRAÇÃO)
CUSTOS DE PRODUÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E CONSERVAÇÃO	BAIXOS	ELEVADOS
NÍVEL DE INFORMAÇÃO DISPONÍVEL	ELEVADO	BAIXO

**Tabela 19 – Competição inter-tecnológica no sector farmacêutico**

Segundo Freeman e Perez (1988), uma mudança de paradigma tecno-económico envolve a mudança de diversos sistemas tecnológicos. A biotecnologia e os seus produtos também eles dependem da evolução de outras tecnologias para se difundirem e se tornarem de utilização comum, revelando mais uma vez a sua elevada complexidade. No caso dos PFB, verifica-se, por exemplo, a necessidade de desenvolver novos instrumentos de apoio à I&D e decisão terapêutica, de melhorar a forma de administração, de diminuir os custos inerentes à produção, distribuição e conservação deste tipo de produtos e, como manifestado por alguns dos peritos neste estudo, a necessidade de elevar os níveis de informação acerca destes produtos junto da comunidade adoptante destas inovações.

Trusheim (2010) observa que, ao contrário dos PFT, os PFB manifestam crescimento de receitas em fases tardias do ciclo de produto que poderá ser devido a aumentos no número de indicações terapêuticas e de prescrições mas também devido a menores taxas de substituição do produto. Desta forma, nas inovações biofarmacêuticas pode não se verificar o proposto por Metcalfe quanto à natural diminuição dos preços com o

aumento da difusão de inovações. Este comportamento atípico de uma inovação pode estar relacionado com a baixa competição intra-tecnológica dos PFB, por oferecer poucos produtos dada a imaturidade da tecnologia ou mesmo devido às características da biotecnologia farmacêutica, com produtos mais difíceis de imitar e introduzir no mercado.

Para além das características do produto, Hall (2004) refere que a estrutura de mercado também pode condicionar a decisão de adopção de inovações através do comportamento do vendedor ou do comprador e Rogers (2003) aponta que as diferenças entre processos de decisão individuais e colectivos reflectem-se no potencial de adopção de uma inovação. No caso do mercado farmacêutico, o processo de decisão de adopção é caracterizado pela contribuição de diferentes intervenientes na cadeia do medicamento em que o consumidor final da inovação, embora seja quem beneficia directamente das vantagens da inovação, não é o responsável pela decisão de adopção. O Estado é responsável pela primeira avaliação custo/benefício da inovação farmacêutica na sua qualidade de regulador e principal pagador, definindo as condições de introdução no mercado e de acessibilidade da inovação farmacêutica. Os distribuidores, por sua vez, avaliam as condições e normas impostas pelos reguladores e produtores para decidir a viabilidade e vantagem da sua distribuição. Por fim, os prescritores, decidem as condições finais de acessibilidade das inovações farmacêuticas pela decisão terapêutica efectuando nova avaliação custo/benefício da inovação farmacêutica, considerando, principalmente, variáveis de custos e benefícios clínicos. Assim, a complexidade do processo de decisão de adopção também pode estar a atrasar a difusão de inovações biofarmacêuticas.

PROCESSO DE DECISÃO DE ADOÇÃO					DOENTE / CONSUMIDOR FINAL
	PRODUTOR	ESTADO	DISTRIBUIDORES	PRESCRITORES	
<b>AVALIAÇÃO CUSTO / BENEFÍCIO</b>	I&D	1. FINANCEIRA, SISTÉMICA / SAÚDE PÚBLICA	2. ECONÓMICA	3. CLÍNICA	4. CONFORTO / EMOCIONAL, ADESÃO À TERAPÊUTICA
<b>CONDICIONANTES DE ACESSIBILIDADE</b>	1. CONDIÇÕES DE ADOÇÃO	2. CONDIÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO	3. CONDIÇÕES DE DISTRIBUIÇÃO NO MERCADO	4. CONDIÇÕES DE DECISÃO DE ADOÇÃO (1)	5. CONDIÇÕES DE DECISÃO DE ADOÇÃO (2)

Figura 24 – Processo de decisão de adopção de inovação farmacêutica

Hall (2004) também refere a importância do ambiente da indústria e especialmente do ambiente regulamentar como factores importantes na difusão de inovações. No sector farmacêutico, as medidas regulamentares condicionam significativamente a difusão de inovações (Aitken, 2009), especialmente de inovações biofarmacêuticas que, pela sua novidade, estão sujeitas a restrições particulares. Estas restrições regulamentares à prescrição e dispensa de PFB, têm implicações significativas em Portugal, p.e., no sistema de distribuição que, segundo o painel de peritos deste estudo, apresenta problemas no acesso dos doentes a estas inovações terapêuticas.

Neste estudo, o “muito regulado” mercado farmacêutico apresenta barreiras à difusão de produtos farmacêuticos biotecnológicos embora não representem, na maior parte das situações, bloqueios mas sim dificuldades no acesso a estas terapêuticas. O mercado farmacêutico parece ainda não estar preparado para assumir a biotecnologia como uma tecnologia dominante, p.e., por falta de informação e recursos especializados adequados a lidar com produtos biotecnológicos em todo o território nacional. Porém, a maior barreira à sua difusão está na capacidade de os Estados pagarem os produtos, de manterem as terapêuticas e de implementarem um novo paradigma tecnológico. Só garantindo o investimento necessário na introdução destas inovações será possível criar condições favoráveis para adaptar eficazmente todo o sistema farmacêutico, nomeadamente a componente da distribuição, a esta nova tecnologia melhorando o acesso dos doentes a terapêuticas biotecnológicas inovadoras.

## **5.2 Indicações normativas**

O papel dos reguladores tem sido mais restritivo do que promotor de inovações farmacêuticas. Esta postura tem dificultado os investimentos necessários nas tecnologias complementares e processos associados à utilização da tecnologia biofarmacêutica. Embora a decisão final quanto à introdução de um determinado produto farmacêutico inovador deva ser do principal pagador, o Estado, deve ser permitido e incentivado que o sistema de saúde tenha a flexibilidade necessária para evoluir no sentido de melhorar as condições de adopção de inovações biofarmacêuticas. Se realmente assistimos a uma mudança de paradigma tecnológico, o foco dos reguladores deve estar, não só na avaliação do custo/benefício de determinada inovação, mas também na criação de condições de mudança tecnológica que permita melhorar progressivamente a relação custo/benefício das inovações biofarmacêuticas.

O foco regulamentar deve incidir menos na restrição do acesso a medicamentos inovadores e mais na definição de critérios claros quanto aos processos e recursos materiais e humanos essenciais às boas práticas associadas à distribuição e dispensa destes produtos de forma a permitir que os vários intervenientes no sistema de saúde criem as condições adequadas para a adopção de inovações biofarmacêuticas. Assim, o acesso a medicamentos inovadores poderá ser melhorado através de mecanismos regulamentares distintos para a prescrição e para a dispensa destes produtos, que definam os critérios essenciais às boas práticas de prescrição e dispensa de terapêuticas inovadoras. Estas práticas, de prescrição e dispensa, não deverão estar limitados a um determinado local, devendo essa restrição física estar implícita na regulação da actividade de cada um dos intervenientes do sistema, mas a condições que garantam a qualidade da prescrição, da conservação, da dispensa e a monitorização da adesão à terapêutica através de profissionais qualificados. Ou seja, deverá ser permitida a prescrição e dispensa de terapêuticas inovadoras em qualquer local, previamente autorizado a prescrever medicamentos ou a dispensar produtos farmacêuticos, que verifique as condições previstas nos mecanismos regulamentares desenvolvidos para o efeito. Garante-se assim, segurança na indicação e na dispensa, através da definição de critérios de qualidade, tal como melhor acesso a terapêuticas inovadoras permitindo que outras unidades de saúde criem as condições necessárias à correcta prescrição ou dispensa destes produtos.

Aconselha-se também a uniformização da classificação dos medicamentos com o mesmo princípio activo e indicação terapêutica quanto à sua prescrição dado que as diferenças notadas tem consequências ao nível da acessibilidade, preço e comparticipação do produto.

Dada a necessidade de novos instrumentos de apoio aos processos de I&D e à decisão terapêutica, devem ser criados incentivos para o seu desenvolvimento no sistema científico e tecnológico. A I&D e a produção destes instrumentos, para além de revelar oportunidades para grupos de investigação e empresas com actividade biotecnológica, poderá também ter um impacto positivo na difusão da biotecnologia farmacêutica.

No seguimento da opinião do perito P11IF, que identifica três principais medidas com potencial para melhorar a difusão de inovações biofarmacêuticas, propõe-se “um maior envolvimento dos doentes nas fases de desenvolvimento e decisão”, estimulando grupos de doentes mais interventivos e participativos. O mesmo perito refere também a necessidade de “facilitar o acesso através de autorizações condicionais” e a “importância de serem criados incentivos para os primeiros medicamentos em novas classes”.

De forma a melhorar as condições de adopção de inovações biofarmacêuticas é também necessário desenvolver melhores instrumentos para monitorizar e melhorar a aceitação social da biotecnologia, começando pela generalidade dos profissionais de saúde.

Este estudo revelou também a necessidade de melhorar a informação disponível acerca do mercado biofarmacêutico ou mercado de medicamentos inovadores, esta deve estar segmentada de forma a melhorar a sua monitorização e análise.

Devido aos elevados custos das inovações biofarmacêuticas e dado que o principal benefício da inovação é do consumidor mas este não é o pagador, a avaliação económica dos medicamentos deve ser efectuada considerando os benefícios indirectos das terapêuticas inovadoras de forma a obter uma valorização real do medicamento. Para além de uma avaliação mais justa da inovação, podem criar-se melhores oportunidades para a mudança efectiva de paradigma tecnológico permitindo que, com a nova tecnologia estabelecida, os custos baixem mantendo os benefícios criados com a inovação.

## 6. Crítica e Sugestões de investigação adicional

---

O estudo apresenta algumas limitações que podem ter implicações na qualidade dos resultados obtidos.

A composição do painel pode criar algumas distorções na respectiva opinião geral devido ao desequilíbrio de algumas especialidades, como por exemplo a de enfermagem ou regulamentar. Para compensar estes enviesamentos seria necessário incluir, pelo menos, mais um enfermeiro, um perito regulamentar, mais um médico hospitalar e um médico de clínica geral e dois farmacêuticos hospitalares.

A opinião dos peritos é muito condicionada pela sua experiência pessoal. Economistas, farmacêuticos, médicos, não têm, a maior parte das vezes, opiniões consonantes. Porém, peritos de diferentes profissões por vezes concordam nas questões revelando uma exposição semelhante ao problema desta investigação, por exemplo, farmacêuticos comunitários e médicos de medicina geral e familiar, ambos desempenham funções de cuidados de saúde primários muito próximas das comunidades locais. Para evitar este possível enviesamento, o painel deveria ter um número superior de peritos com pelo menos três peritos de cada especialidade representada.

Dada a novidade destes produtos, o mercado reduzido que representam e a falta de uma indústria biofarmacêutica relevante em Portugal, é difícil identificar peritos das áreas pretendidas que apresentassem contacto directo com os PFB.

A falta de informação segmentada para estes produtos prejudica significativamente a análise, já que o comportamento dos produtos e dos diversos actores envolvidos difere significativamente dos PFT.

Identificadas as principais barreiras do lado da oferta e no sentido das preocupações apresentadas pela FDA, interessava aprofundar as questões ligadas aos processos de desenvolvimento de inovações biofarmacêuticas. De qualquer forma deve advertir-se que em Portugal esse estudo seria prejudicado pela dimensão reduzida da sua indústria biofarmacêutica.

As inovações biofarmacêuticas são maioritariamente comercializadas por empresas multinacionais. Embora a presença global das empresas multinacionais fizesse prever uma introdução global destas inovações, os tempos de introdução em cada país, com diferentes enquadramentos regulamentares, regras e normas, com diferentes ‘níveis críticos’ (modelo probit) para a adopção da inovação, levam a diferentes tempos de introdução de inovações biofarmacêuticas no mercado. Assim, seria relevante para futuras investigações perceber com maior detalhe as diferenças no tempo e custos de introdução de inovações biofarmacêuticas em diversos países e quais as principais características que influenciam o nível de dificuldade de introdução destas inovações.

Também surgiram dúvidas quanto a processos internos de algumas instituições que poderiam ter efeitos sobre a análise dos resultados. Não são claros os critérios das comissões de farmácia e terapêutica para a escolha e aquisição de medicamentos nem alguns critérios do Infarmed utilizados na classificação dos PFB quanto a restrições à sua prescrição. Interessa, por isso, perceber de forma mais detalhada as regras e normas do sistema de saúde português no que diz respeito à introdução de novas terapêuticas. Por exemplo, qual o grau de liberdade de cada unidade hospitalar em desenvolver competências e recursos para facilitar a introdução de medicamentos inovadores, o grau de independência orçamental destas unidades para adquirir novos medicamentos, de que forma o diagnóstico é influenciado pelas restrições nas terapêuticas disponíveis e como podem os médicos propor novas terapêuticas.

Outro tema que interessa aprofundar é o sistema de referenciação entre cuidados primários e secundários. Se as exclusividades e restrições continuarem a dominar a lógica dos reguladores farmacêuticos, o conhecimento sobre este sistema que permite encaminhar um doente para o especialista e local onde possa aceder a estas terapêuticas inovadoras deve ser aprofundado de forma a optimizá-lo, para que nenhum doente com indicação fique sem a terapêutica adequada.

Por fim, sugere-se a comparação dos processos de difusão de inovações de produtos farmacêuticos tradicionais e biotecnológicos, pois pode ajudar a compreender melhor a generalidade dos processos de difusão no mercado farmacêutico e melhorar a percepção das barreiras à difusão de inovações biofarmacêuticas.

# Anexos

---

## **Anexo I - Questões incluídas no questionário aplicado aos peritos**

### ***Oferta***

Q1. ‘Ainda existem poucas oportunidades de indicação de PFB, surgindo estas, geralmente, para patologias de nicho, como doenças raras, para as quais a IF tem poucos incentivos para desenvolvimento.’

Q2. ‘Regra geral, os PFB são medicamentos significativamente mais caros que os PFT mesmo quando competem para a mesma indicação, criando barreiras ao acesso e constrangimentos na prescrição.’

### ***Regulamentação***

Q3. ‘A regulamentação de PFB apresenta diferenças significativas na Europa (EMEA) e nos EUA (FDA), dificultando a introdução simultânea nos dois mercados.’

Q4. ‘Por falta de dados de farmacovigilância, a regulamentação dos PFB ainda não está perfeitamente adequada à sua realidade terapêutica.’

Q5. ‘Grande parte dos PFB está sujeita a restrições na sua prescrição (Receita Médica Restrita), o que dificulta o acesso de muitos doentes a esta terapêutica.’

### ***Distribuição***

Q6. ‘Os PFB apresentam características de conservação mais exigentes que os PFT, criando constrangimentos nos canais de distribuição farmacêuticos normais.’

Q7. ‘A maioria dos PFB está disponível exclusivamente em hospitais, deixando de parte outros canais de acesso ao doente, tais como as farmácias comunitárias ou clínicas médicas privadas. Este constrangimento condiciona igualmente a prescrição realizada por médicos fora dos hospitais, dificultando o acesso destas terapêuticas a muitos doentes.’

Q8. ‘Os PFB não estão disponíveis de forma homogénea em todos os hospitais. A sua aquisição, por parte de determinado hospital, está dependente da avaliação da comissão de farmácia e terapêutica, que tem em conta diversos factores clínicos e económicos. A indisponibilidade de PFB em determinados hospitais leva à sua não prescrição nesses locais, dificultando o seu acesso a muitos doentes.’

### **Prescrição**

Q9. ‘Os PFB são medicamentos de última linha, indicados apenas quando as alternativas terapêuticas com PFT já não são eficazes ou adequadas, o que diminui os casos para os quais são efectivamente indicados.’

Q10. ‘Alguns PFB, indicados apenas para situações específicas, são de prescrição exclusiva de algumas especialidades médicas, criando alguns bloqueios à sua prescrição por parte de outras especialidades mais generalistas, como a Medicina Geral e Familiar e Medicina Interna ou por outras especialidades em que a área de actuação se cruze com as primeiras, dificultando o acesso destes produtos a muitos doentes.’

Q11. ‘Os PFB actuam de forma distinta dos PFT pelo que a sua prescrição necessita de novos instrumentos de apoio à decisão.’

### **Administração**

Q12. ‘A maioria dos PFB exigem uma administração injectável, mais desconfortável que a forma de administração *per os* dominante nos PFT, o que obriga a um maior nível de aprendizagem para a correcta administração, pelo que esta fica, muitas vezes, sob a responsabilidade de um profissional de saúde, o que cria problemas no acesso e adesão à terapêutica.’

Q13. ‘O desenvolvimento de formas de administração mais confortáveis para o doente diminui a dependência destes face aos profissionais de saúde, o que pode melhorar o acesso dos doentes aos PFB.’

### **Segurança**

Q14. ‘Existe a percepção de que os PFB têm mais efeitos secundários do que os PFT.’

Q15. ‘Existe a percepção de que os PFB têm mais contra-indicações do que os PFT.’

### **Resumo**

Q16. Coloque por ordem de importância, da mais importante (1) para a menos importante (5), as 5 causas que considera mais relevantes para o difícil acesso dos doentes a PFB.

- Oferta para poucas indicações terapêuticas
- Oferta maioritariamente para patologias de nicho
- Preço elevado

- Regulamentação desadequada
- Características de conservação desvantajosas para a distribuição
- Falta de disponibilidade fora dos hospitais
- Disponibilidade heterogénea nos hospitais
- Medicamentos indicados em ‘última linha’
- Prescrição limitada a determinadas especialidades médicas
- Falta de novos instrumentos de apoio à decisão terapêutica
- Forma de administração desconfortável
- Forma de administração dependente de profissional de saúde
- Apresentar mais efeitos secundários que os PFT
- Apresentar mais contra-indicações que os PFT

Q17. Identifica outras possíveis barreiras ao acesso dos doentes a PFB?

# Bibliografia

---

Aitken M, Berndt ER, Cutler D. *Prescription Drug Spending Trends In The United States: Looking Beyond The Turning Point*. *Health Affairs*, 2009;28:w151-w160.

Alexander GC, Sehgal NL, Moloney RM, Stafford RS. *National Trends in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, 1994-2007*, *Archives of Internal Medicine*, 2008;168:2088-2094.

Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), 2008. *A Indústria Farmacêutica em Números: Edição 2008*, 2008, APIFARMA.

Associação Portuguesa de Bioindústrias (APBio), 2006. *Portuguese biotechnology*, 2006, APBio.

Beuzekom, B., Arundel, A. (2009). *OECD Biotechnology Statistics 2009*, Organisation For Economic Co-Operation And Development (OECD).

Buckley, B. (2004). *Biotechnology drugs face high hurdles in suppliers' bid for broader distribution*, *Drug Store News*, Setembro de 2004, <http://www.drugstorenews.com>.

Carrez, D., Soetsert, W. (2006). *Industrial or White Biotechnology - A driver of sustainable growth in Europe*, 2006, EuropaBio.

Commission of the European Communities, 2007. *Communication from the Commission to the Council, the European Parliament, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions - on the mid term review of the Strategy on Life Sciences and Biotechnology*, 2007, European Commission.

Cooper, C. (1994). *Technology and Innovation in the International Economy*, 1994, Edward Elgar Publishing.

D'Este, P. , Costa, J. (2007). *BioPolis - Inventory and analysis of national public policies that stimulate research in biotechnology, its exploitation and commercialisation by industry in Europe in the period 2002–2005 - National Report of Portugal*, 2007, TNO (NL), Fraunhofer (DE) and SPRU (UK).

Diário da República, *Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, 1.ª série* — N.º 168 — 31 de Agosto de 2007.

Dolata, U. (2009). *Technological innovations and sectoral change Transformative capacity, adaptability, patterns of change: An analytical Framework*, Research Policy 38, pp. 1066–1076.

Dosi, G. (1982). *Technical paradigms and technological trajectories – a suggested interpretation of the determinants and directions of technical change*, Research Policy, vol. 11, nº3, pp. 147-162.

European Commission 2005. *Special EUROBAROMETER 225 “Social values, Science & Technology”*, June 2005, EUC.

European Commission 2009. *Pharmaceutical Sector Inquiry: Final Report*, July 2009, EUC.

European Medicines Agency (EMA), 2004. *Regulamento (CE) N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos*, Official Journal of the European Union, pp. 1-51.

European Medicines Agency (EMA), 2007. *Innovative Drug Development Approaches*, March 2007, EMA.

European Medicines Agency (EMA), 2007. *Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*, Official Journal of the European Union, 10-12-2007, pp. 121-137.

Fagerberg, J., Verspagen, B. (2009). *Technology-gaps, innovation-diffusion and transformation: an evolutionary interpretation*, Research Policy 31, pp. 1291–1304.

Fagerberg, Mowery e Nelson (eds) (2005). *The Oxford Handbook of Innovation*, Oxford University Press.

Farrel, G. (1954). *The demand for motor-cars in the United States*, Journal of the Royal Statistical Society, Series A, vol. 117, pp. 171-190.

- Food and Drug Administration (FDA), 2004. *Innovation or Stagnation? - Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*, 2004, FDA.
- Freeman, C., Soete, L. (1997) *The Economics of Industrial Innovation (3<sup>a</sup> ed.)*, Routledge.
- Geroski, P.A. (2000). *Models of technology diffusion*, Research Policy 29, pp. 603–625.
- Hopkins, M. M., et al. (2007). *The myth of the biotech revolution: An assessment of technological, clinical and organisational change*, Research Policy 36, pp. 566–589.
- Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), 2009. *Estatística do Medicamento 2008*, INFARMED.
- Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), 2010. Infomed, INFARMED, <http://www.infarmed.pt/infomed>.
- Metcalf, J.S. (1981), *Impulse and diffusion in the study of technological change*, Futures, vol. 13, pp. 347-359.
- Metcalf, J. S. (1994), *Evolutionary Economics and Technology Policy*, The Economic Journal, Vol. 104, No. 425. (Jul., 1994), pp. 931-944.
- Ministério da Economia e Inovação (2003). *Programa de Incentivos à Modernização da Economia (PRIME)*, 2003, Ministério da Economia e Inovação.
- Nelson, R., Winter, S. (1977). *In search of a useful theory of innovation*, Research Policy, vol. 6, nº1, pp. 36-76.
- Perez, C., Soete, L. (1988). *Catching up in technology: entry barriers and Windows of opportunity*, in Dosi, G. et al. (eds) *Technical Change and Economic Theory*, London, Pinter, pp. 458-479.
- Philipson T, Berndt ER, Gottschalk AHB, Sun E. *Cost-Benefit Analysis of the FDA: The Case of the Prescription Drug User Fee Acts*, Journal of Public Economics. 2008;92:1306-1325.
- Rogers, E. M. (2003). *Diffusion of Innovations (5<sup>a</sup> ed.)*, Free Press.

Shohet, S., Wood, G. (2002). *Delivering biotherapeutics – technical opportunities and strategic trends*, Journal of Commercial Biotechnology, Vol. 9, (1), September 2002, Henry Stewart Publications, pp.59–66.

Stafford RS, Drieling RL, Hersh AL. *National Trends in Osteoporosis Visits and Osteoporosis Treatment, 1988-2003*, Archives of Internal Medicine, 2004;164:1525-1530.

Suchanek, D. (2005). *The Rise And Role Of Specialty Pharmacy*, Biotechnology Healthcare, Outubro de 2005, [www.allhealth.org](http://www.allhealth.org)

Trusheim R., Murray L. Aitken, and Ernst R. Berndt (2010). *Characterizing Markets for Biopharmaceutical Innovations: Do Biologics Differ from Small Molecules?*, Forum for Health Economics & Policy: Vol. 13: Iss. 1 (Frontiers in Health Policy Research), Article 4.

Van Brunt, J., (2010). *Biotech Drug Approvals: A Year of Firsts*, Signals Magazine, <http://www.recap.com/signalsmag.nsf>