

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE FARMÁCIA



**FARMACOVIGILÂNCIA DOS BIOSSIMILARES EM
PORTUGAL: O EXEMPLO DO INFLIXIMAB**

Sara Alexandra Graça Barbosa

Dissertação orientada pela Professora Doutora Ana Paula Martins e coorientada pela
Mestre Paula Barão

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de
Saúde

2017

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE FARMÁCIA



**FARMACOVIGILÂNCIA DOS BIOSSIMILARES EM
PORTUGAL: O EXEMPLO DO INFLIXIMAB**

Sara Alexandra Graça Barbosa

Dissertação orientada pela Professora Doutora Ana Paula Martins e coorientada pela
Mestre Paula Barão

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de
Saúde

2017

AGRADECIMENTOS

Gostaria de demonstrar o meu agradecimento à Professora Doutora Ana Paula Martins por me orientar neste projeto e à Mestre Paula Barão por coorientar o mesmo.

A todos os profissionais que se mostraram disponíveis para participar neste projeto e me ajudaram através da realização de entrevistas a realizar um dos capítulos que consta neste trabalho, o meu muito obrigada.

Um profundo agradecimento à minha família, namorado e amigos mais próximos, que sempre me apoiaram, “aturaram” e deram força ao longo de todo o processo.

Especial agradecimento aos meus pais, por me terem proporcionado a realização e conclusão deste Mestrado.

Aos que diziam que era “difícil” e “complicado” cumprir o prazo de entrega, também agradeço pois incentivaram-me a fazê-lo.

RESUMO

O biossimilar do Infliximab foi o primeiro da sua classe – anticorpos monoclonais – a surgir no mercado, daí a sua importância para ajudar a compreender o comportamento deste tipo de moléculas no contexto real, pós Autorização de Introdução no Mercado.

A concretização deste projeto teve como objetivos identificar e caracterizar as reações adversas notificadas associadas ao Infliximab (biológico de referência vs biossimilares) e ainda conhecer e analisar as atitudes dos farmacêuticos hospitalares relativamente à monitorização de segurança de medicamentos biológicos e biossimilares.

Foram então analisadas bases de dados nacionais e internacionais de notificações espontâneas relativas ao Infliximab e sempre que possível foi feita a distinção entre o original e seus biossimilares. Relativamente à monitorização de segurança de medicamentos, foram entrevistados farmacêuticos hospitalares para compreender a opinião destes em relação aos biossimilares e quais as estratégias de monitorização de segurança implementadas nas suas instituições para a vigilância de biológicos vs biossimilares.

No que concerne às notificações de reações adversas ocorridas com a utilização de Infliximab original vs seus biossimilares não se observaram diferenças consideráveis. Tanto com o medicamento original bem como com os biossimilares de Infliximab, as reações adversas mais descritas foram perturbações gerais e alterações no local de administração, afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos e infeções e infestações.

Já as entrevistas permitiram perceber que os Farmacêuticos entrevistados confiam plenamente nos biossimilares, e que de forma geral não existem mecanismos de monitorização de segurança específicos para biossimilares, com exceção do que acontece numa única instituição. Existem contudo barreiras a nível de monitorização de segurança entre as quais se incluem a falta de tempo, disponibilidade e sensibilidade dos profissionais de saúde para a notificação de reações adversas a medicamentos.

Palavras-chave: Infliximab; biossimilar; biológico; farmacovigilância; notificação espontânea; monitorização de segurança

ABSTRACT

The biosimilar of Infliximab was the first of its kind - monoclonal antibodies - to appear in the market, hence its importance to help understand the behavior of this type of molecules in the real world context, post marketing authorization.

The aim of the project was to characterize the adverse reactions associated with Infliximab and its biosimilars and to know and analyze the attitudes of pharmacists regarding the safety monitoring of biological and biosimilars medicines.

For the accomplishment of this project were analyzed national and international databases of spontaneous reports related to Infliximab and, whenever possible, the distinction was made between the original and its biosimilars. Hospital pharmacists were also interviewed to understand their opinion regarding biosimilars and what safety monitoring strategies are implemented on their institutions for the surveillance of biological vs biosimilars.

Regarding the reports of adverse reactions that occurred with the use of originator Infliximab vs its biosimilars, no significant differences were observed. The most commonly reported adverse reactions were general disorders and changes in the site of administration, affections of cutaneous and subcutaneous tissues and infections and infestations, either with the originator and its biosimilars.

The interviews revealed that the Pharmacists interviewed relied fully on biosimilars, and that in general there are no biosimilars specific safety monitoring mechanisms, except in a single institution. There are, however, barriers to safety monitoring that include the lack of time, availability and sensitivity of health professionals for the reporting of adverse drug reactions.

Key-words: Infliximab; biosimilar; biological; pharmacovigilance; spontaneous reporting; safety monitoring

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ÍNDICE DE TABELAS.....	ix
ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xi
CAPITULO I: ENQUADRAMENTO.....	13
i. Medicamentos Biológicos e Biossimilares.....	13
a. Medicamentos Biológicos.....	13
i. Imunogenicidade.....	15
ii. Plano Gestão de Risco.....	16
b. Medicamentos Biossimilares.....	19
i. Comparabilidade.....	22
ii. Questões relativas a biossimilares.....	25
Extrapolação de indicações.....	25
Permutabilidade.....	26
Denominação.....	26
c. Mercado dos Biossimilares.....	27
d. Medicamentos Biossimilares em Portugal.....	29
e. Infliximab.....	33
ii. Farmacovigilância.....	38
a. A Notificação Espontânea como método de Farmacovigilância.....	42
b. Sistema de Farmacovigilância Europeu.....	45
c. Sistema Nacional de Farmacovigilância.....	47
d. Sistema de Farmacovigilância do titular de AIM.....	49
e. Farmacovigilância de Biossimilares.....	50
CAPITULO II: OBJETIVOS.....	52
CAPITULO III: METODOLOGIA.....	53
i. Notificações Espontâneas Referentes ao Infliximab a Nível Nacional.....	53
a. Desenho do Estudo.....	53
b. Recolha e Tratamento de Dados.....	53
ii. Notificações Espontâneas Referentes ao Infliximab Presentes na Base de Dados Europeia, da OMS e Holandesa.....	55
a. Desenho do Estudo.....	55

b.	Recolha e Tratamento de Dados.....	55
iii.	Atitudes Relativas à Monitorização de Segurança de Medicamentos com Especial Atenção a Biossimilares	57
a.	Desenho do Estudo.....	57
b.	Seleção de Participantes	57
c.	Processo de Entrevista.....	58
d.	Análise de Conteúdo da Entrevista	58
CAPITULO IV: FARMACOVIGILÂNCIA DE BIOSSIMILARES – O CASO DO INFLIXIMAB		60
i.	Dados da Direção de Gestão de Risco de Medicamentos - SVIG.....	60
ii.	Dados da Organização Mundial de Saúde - VigiBase.....	67
iii.	Dados da Base de Dados Europeia de Notificações de Suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos - EudraVigilance	71
iv.	Dados do Centro de Farmacovigilância Holandês – Lareb.....	75
v.	Discussão de Resultados	79
CAPÍTULO V: BIOSSIMILARES E MONITORIZAÇÃO DE SEGURANÇA EM CONTEXTO DE FARMÁCIA HOSPITALAR		85
i.	Utilização de Biossimilares em geral e do Biossimilar do Infiximab	86
ii.	Substituição Automática	88
iii.	Continuidade de Penetração dos Biossimilares no Mercado.....	89
iv.	Notificação Espontânea.....	91
v.	Monitorização de Segurança de Biossimilares.....	94
vi.	Discussão.....	97
CAPÍTULO VI: CONSIDERAÇÕES FINAIS		102
REFERÊNCIAS		105
Apêndice I: Medicamentos sujeitos a monitorização adicional		113
Apêndice II: Planificação da entrevista.....		115
Apêndice III: Protocolo de consentimento informado - Entrevista.....		116
Apêndice IV: Guião de Entrevista Semi-estruturada		117
Apêndice VI: Tabelas de Análise das Entrevistas (unidades de registo)		136
Anexo I: Indicações Terapêuticas do Infiximab, presentes no RCM do Remicade® (adaptado)		140
Anexo II - Reações adversas do Infiximab, presentes no RCM do Remicade®.....		142

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Comparação do tamanho e complexidade da tetraciclina (medicamento de síntese química) com o interferão-alfa e um anticorpo monoclonal (biológicos).	14
Figura 2- Comparação da informação necessária para aprovação do medicamento biológico de referência versus seu biossimilar.	20
Figura 3- Infliximab	33
Figura 4- Mecanismo de ação do Infliximab.....	34
Figura 6 - Número de notificações associadas ao nome comercial por ano.....	61

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Medicamentos de síntese química versus síntese biológica	14
Tabela 2 - Plano Gestão de Risco	17
Tabela 3- Guidelines relativas a medicamentos biossimilares	21
Tabela 4 - Número de notificações por nome comercial	61
Tabela 5 – Distribuição das notificações por notificador	62
Tabela 6 - Distribuição das notificações por género	62
Tabela 7- Distribuição das notificações por faixa etária	63
Tabela 8- Distribuição das notificações por gravidade	63
Tabela 9- Distribuição das notificações relativas à substância ativa por critério de gravidade	63
Tabela 11 - Distribuição das notificações por evolução dos casos.....	64
Tabela 12- Distribuição das notificações por número de reações descritas em cada notificação	65
Tabela 13- Distribuição das reações notificadas descritas no RCM	65
Tabela 14- Distribuição das reações adversas por Grupo SOC.....	66
Tabela 15- Distribuição das notificações por ano	68
Tabela 16- Distribuição das notificações por área geográfica.....	69
Tabela 17- Distribuição das notificações por género	69
Tabela 18- Distribuição das reações adversas por Grupo SOC.....	70
Tabela 19- Distribuição das notificações por nome comercial do medicamento	71
Tabela 20- Distribuição das notificações por género e nome comercial do medicamento	72
Tabela 21- Distribuição nas notificações por área geográfica e nome comercial do medicamento.....	72
Tabela 22- Distribuição das notificações por faixa etária e nome comercial do medicamento.....	73
Tabela 23- Distribuição das reações adversas por Grupo SOC e nome comercial do medicamento.....	74
Tabela 24- Distribuição das notificações por ano da notificação	75
Tabela 25- Distribuição das notificações por ano de ocorrência da RAM.....	75
Tabela 26- Distribuição das notificações por género	76
Tabela 27- Distribuição das notificações por notificador.....	76

Tabela 28- Distribuição das notificações por faixa etária	77
Tabela 29 - Distribuição das reações adversas por grupo SOC.....	78
Tabela 30- Relação entre as Categorias e Subcategorias da análise realizada com os Tópicos do Capítulo	85

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ac	Anticorpo
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AR	Artrite Reumatoide
CE	Comissão Europeia
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHMP	Comité de Medicamentos para Uso Humano
DCI	Denominação Comum Internacional
DGRM	Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
EEE	Espaço Económico Europeu
EM	Estados Membros
EMA	Agência Europeia do Medicamento (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FI	Folheto Informativo
GVP	<i>Good Pharmacovigilance Practices</i>
ICSR	<i>Individual Case Safety Report</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IPO	Instituto Português de Oncologia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NE	Notificação Espontânea
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGR	Plano Gestão de Risco
PRAC	Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PS	Profissional de Saúde/Profissionais de Saúde
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RAM	Reação adversa a medicamentos
RCM	Resumos das Características do Medicamento
RMP	Plano de Minimização de Risco (<i>Risk Minimization Plan</i>)
SF	Serviços Farmacêuticos
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância

SNS	Serviço Nacional de Saúde
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UE	União Europeia
UMC	Uppsala Monitoring Centre
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância

CAPITULO I: ENQUADRAMENTO

i. Medicamentos Biológicos e Biossimilares

a. Medicamentos Biológicos

Desde o seu aparecimento, os medicamentos biológicos têm representado o segmento farmacêutico com maior desenvolvimento e destacam-se também pelo poder económico envolvido.

Um medicamento biológico - também conhecido como biofármaco- é aquele que possui elementos biológicos como substância ativa, podendo estes ser produzidos ou extraídos de uma fonte biológica. Fontes biológicas podem incluir microrganismos, órgãos e tecidos tanto de origem animal como vegetal, células ou fluidos de origem humana ou não humana e células desenvolvidas através de biotecnologia. (1,2)

Existem vários tipos de medicamentos biológicos, nomeadamente: proteínas, anticorpos (Ac) monoclonais, enzimas, produtos derivados do sangue, alergénios, etc.

Os primeiros biofármacos surgiram no início da década de 80 e desde então têm vindo a aumentar a sua quota de mercado dada a sua relevância no tratamento de doenças crónicas e pelo facto de constituírem respostas a lacunas terapêuticas. A insulina humana foi o primeiro medicamento biológico a aparecer, tendo sido utilizada na sua concepção a tecnologia do ADN recombinante, utilizando culturas de bactérias geneticamente modificadas. (2)

O processo de produção de medicamentos biológicos passa pela seleção e clonagem de um gene, que é transferido para a célula hospedeira através de um vetor. Após a cultura celular, fermentação, purificação e formulação, dá-se a ampliação de escala.(3)

Nos medicamentos biológicos é expectável uma pequena variabilidade – microheterogenidade – até mesmo entre medicamentos do mesmo lote dada a utilização de fontes biológicas como matéria-prima, bem como o recurso a extensos e complexos processos de produção. (2)

Tanto as condições do processo de fabrico como os materiais utilizados no decorrer do processo devem ser mantidos constantes uma vez que a mais pequena alteração pode levar a produtos diferentes. Estes parâmetros são fortemente controlados de forma a garantir os padrões de qualidade predefinidos do medicamento em questão.(4)

Em caso de alteração do processo de fabrico, esta deve ser validada, comprovando que as alterações não afetam o produto obtido tanto em termos de eficácia como segurança.

Os medicamentos biológicos diferem grandemente dos medicamentos de síntese química. As disparidades verificam-se não só nas diferentes técnicas de fabrico mas também no tamanho, complexidade molecular ou estabilidade dos compostos (Figura 1).

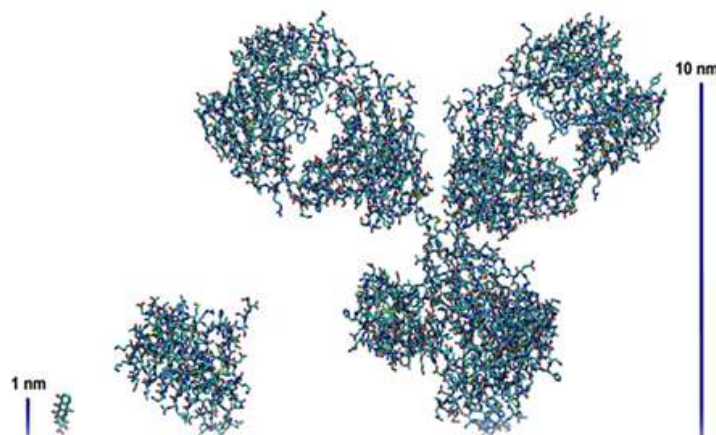


Figura 1- Comparação do tamanho e complexidade da tetraciclina (medicamento de síntese química) com o interferão-alfa e um anticorpo monoclonal (biológicos). Adaptado de Dávila, A.. *El espacio de la biotecnología en el control del cáncer: oportunidades y desafíos en Cuba*. 663, *Revista Cubana de Salud Pública*

Na Tabela 1 encontram-se resumidas as diferenças existentes entre os medicamentos de origem química e de origem biológica:(5)

Tabela 1 Medicamentos de síntese química versus síntese biológica

Medicamentos	Síntese Química	Síntese Biológica
Tamanho	Pequeno tamanho (molécula única) e peso molecular	Grande (mistura de várias moléculas) com elevado peso molecular
Estrutura	Simples e bem definida	Complexa
Produção	Processo químico previsível	Produzido por sistemas vivos
Caracterização	Pode-se produzir cópias idênticas	Impossível obter cópias idênticas
Estabilidade	Fácil e completa	Difícil e incompleta
Administração	Estável	Instável
	Geralmente por via oral	Via injetável ou perfusão

Dadas as características dos medicamentos biológicos referenciadas, é expectável que estes, em comparação com os de síntese química, possuam maior imunogenicidade – potencial para induzir uma resposta imunológica.(4,5)

No que diz respeito ao mecanismo de ação este é mais específico no caso dos biológicos, isto porque, enquanto estes possuem um alvo específico (aquele que causa a patologia), os de síntese química muitas vezes apenas tratam a sintomatologia associada, não indo à origem da doença.(4)

Medicamentos biológicos são essencialmente utilizados em meio hospitalar em áreas como a reumatologia, hematologia, dermatologia, oncologia, etc.

Atualmente, os biológicos destacam-se pelo crescente aumento de receitas que proporcionam. Estima-se que até 2020, o mercado global de medicamentos biológicos ultrapasse os 390 mil milhões de dólares, o que representará cerca de 28% do valor do mercado global de medicamentos.(6)

Apesar da sua clara mais-valia, os biofármacos apresentam um custo bastante avultado o que limita o seu acesso por parte dos doentes. Com o expirar das suas patentes, cria-se espaço para a entrada de medicamentos similares que são capazes de criar a competitividade necessária para a diminuição do preço e conseqüente aumento da acessibilidade à terapêutica biológica.(3)

A via legal para a entrada de medicamentos biológicos, incluindo também os respetivos similares no mercado da União Europeia (UE), obedece ao procedimento centralizado e dá-se através da submissão dos pedidos de autorização de introdução no mercado (AIM) à Agência Europeia do Medicamento (EMA). A EMA emite os pareceres científicos em relação aos mesmos para a Comissão Europeia (CE) que possui o poder de decisão. Caso a decisão seja favorável, a AIM é válida para todos os Estados-Membros (EM) da UE.(2)

i. Imunogenicidade

A imunogenicidade diz respeito ao potencial para induzir uma reação imunológica no organismo, e é especialmente relevante e significativa no caso dos medicamentos de origem biológica ou derivados de biotecnologia – independentemente de serem medicamentos biológicos de referência ou biossimilares - ao contrário do que acontece com os medicamentos de síntese química. (2)

Dadas as características deste tipo de medicamentos, nomeadamente o elevado tamanho molecular e composição, os medicamentos biológicos possuem maior potencial para desencadear respostas imunológicas tais como respostas inatas, formação de Ac ou ativação das células T, que podem contribuir para a ocorrência de efeitos adversos. Estes

podem ser desde efeitos adversos não-significativos, ou seja, não prejudiciais para o indivíduo, até efeitos que podem colocar em perigo a vida do doente.(2,7)

As consequências da imunogenicidade podem verificar-se a nível de eficácia, - perda da ação farmacológica ou alteração do perfil farmacocinético do medicamento – ou segurança - desde efeitos imunológicos adversos sem gravidade, como o caso reação no local da infusão, reações adversas agudas como a anafilaxia, reações tardias como mialgia, artralgia com febre, prurido, ou até mesmo autoimunidade através da reatividade cruzada com um constituinte endógeno, que pode ser mortal.(7)

A imunogenicidade pode ser influenciada por fatores relacionados quer com o doente – estado imunológico, predisposição genética, idade, sexo, imunidade previamente existente, etc. - quer com o medicamento em si – processo de fabrico, formulação, estabilidade – ou com o tratamento - nomeadamente via de administração, posologia ou medicação concomitante. (2,7)

A duração dos estudos de imunogenicidade deve ser justificada e, caso o medicamento em questão se destine a administração crónica, os doentes devem ser seguidos durante um ano.(8)

Dependendo não só do potencial imunogénico mas também da raridade da doença, é possível que os dados disponíveis até à aprovação do medicamento sejam limitados. Assim sendo, mesmo após a atribuição da AIM do medicamento é essencial que se continue a monitorizar a imunogenicidade do mesmo. Estes dados devem ser incluídos na secção relativa à segurança no Plano de Gestão de Risco (PGR) do medicamento, bem como dados alusivos à classe do produto ou ao medicamento de referência, no caso de se tratar de um biossimilar.(7,9)

ii. Plano Gestão de Risco

O reconhecimento de que os medicamentos não são desprovidos de riscos apesar de, quando estes são avaliados e colocados no mercado possuírem um ratio benefício: risco positivo, bem como a evolução na descoberta de novos fármacos e as exigências por parte da sociedade para aceder a estes numa fase precoce, levaram à evolução da farmacovigilância. (10)

Tendo em conta as limitações na avaliação de segurança dos medicamentos durante a fase antes da sua comercialização (nomeadamente as limitações dos ensaios clínicos fase III),

tornou-se necessário prever, antecipar e minimizar eventuais problemas associados aos medicamentos. (10)

Apesar da notificação espontânea continuar a ser um dos pilares da Farmacovigilância, houve a necessidade de recorrer a outros métodos que permitissem a monitorização baseada nos riscos específicos de cada medicamento e por isso mesmo, surgiu o PGR. Passou-se assim de uma abordagem essencialmente reativa para proactiva no que diz respeito a matéria de segurança dos medicamentos.(10)

O objetivo primordial do PGR é documentar o sistema de gestão de risco a implementar de forma a identificar, caracterizar e minimizar os riscos associados ao medicamento em questão. Desta forma, em traços gerais, o PGR contém:(11)

1. Identificação e caracterização do perfil de segurança do medicamento, tanto dos riscos conhecidos, riscos potenciais e informação em falta;
2. Planeamento das atividades de farmacovigilância que visam a identificação de novas reações adversas associadas ao medicamento e ainda a caracterização e quantificação de riscos clinicamente relevantes já conhecidos;
3. Planeamento e implementação de medidas para a minimização do risco e a avaliação da efetividade das mesmas;

Desde Julho de 2012, aquando a submissão de AIM de qualquer novo fármaco, os seus titulares devem apresentar à autoridade competente um PGR juntamente com o *dossier* do medicamento. No caso dos biossimilares, este é semelhante aos demais medicamentos - não contendo contudo o Módulo SI Epidemiologia das indicações e populações alvo. (11,12)

Tabela 2 - Plano Gestão de Risco

Parte I	Visão Geral do Produto
	○ Deve incluir informação pertinente sobre a composição do medicamento;
Parte II	Especificações de Segurança
M.SI	Epidemiologia das indicações e populações alvo
M. SII	Parte não clínica da especificação de segurança
M. SIII	Exposição a ensaios clínicos
M. SIV	População não estudada em ensaios clínicos

M- SV	Experiência pós-autorização
M. SVI	Requisitos adicionais da UE para a especificação de segurança
M. SVII	Riscos identificados e riscos potenciais
M. SVIII	Resumo das preocupações de segurança
Parte III	Plano de Farmacovigilância <ul style="list-style-type: none"> ○ Inclui tanto atividades de farmacovigilância de rotina como atividades adicionais. Permite a discussão de medidas a tomar pelo titular de AIM que se destinam à identificação e/ou caracterização dos riscos identificados nas “Especificações de Segurança”.
Parte IV	Planos de estudo de eficácia pós-autorização
Parte V	Medidas de Minimização de Risco <ul style="list-style-type: none"> ○ Inclui a avaliação da efetividade das atividades de minimização de risco
Parte VI	Resumo do PGR
Parte VII	Anexos

O PGR de medicamentos biossimilares é desenvolvido tendo em consideração o conhecimento e experiência obtida pelo seu medicamento originador.

Em caso de alterações no processo de fabrico que possam potencialmente impactar na relevância clínica do medicamento, o titular de AIM deve submeter uma atualização do PGR. Esta atualização está principalmente direcionada para as especificações de segurança, plano de farmacovigilância e medidas de minimização de risco. É importante que o titular seja capaz de planear atividades de farmacovigilância de rotina que permitam identificar os lotes do medicamento antes e após a mudança no fabrico. É expectável que os subsequentes relatórios periódicos de segurança aprestem maior atenção à identificação de possíveis novos riscos clínicos.(12)

b. Medicamentos Biossimilares

Com a caducidade de patentes e outros direitos de proteção de dados que protegem os primeiros medicamentos biológicos que surgiram no mercado, gerou-se espaço para o aparecimento de medicamentos biológicos similares, mais conhecidos por biossimilares.

A introdução dos medicamentos biossimilares no mercado permite uma elevada redução de encargos, não só por estes terem de ser obrigatoriamente, pelo menos, 20% mais baratos que o seu originador mas também por incitarem a concorrência no que diz respeito à competição de preços. Desta forma é também possível aumentar o acesso dos doentes aos medicamentos. Segundo um comunicado de imprensa da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.), os biossimilares permitem uma redução de despesas entre os 50 e 70%.(13,14)

A UE foi pioneira na criação de enquadramento legal e regulamentar para este “novo” tipo de medicamentos, tendo sido o conceito de “medicamentos biológicos similares” ou “biossimilares” adotado pela primeira vez em 2004 (Diretiva 2001/83/EC, emendada pela Diretiva 2003/63/EC e Diretiva 2004/27/EC). Entrou em vigor em 2005 e, posteriormente, no ano de 2006, foi aprovado e iniciou-se a comercialização do primeiro medicamento biossimilar: a somatropina, sob o nome comercial Omnitrope®.(2,15)

A EMA define um medicamento biossimilar como *um medicamento biológico que é desenvolvido para ser similar a um medicamento biológico existente (“medicamento de referência”)*.(16)

A substância ativa de um medicamento biossimilar e a do seu medicamento biológico de referência são essencialmente a mesma substância biológica, embora possam existir diferenças menores devido à sua natureza complexa e aos métodos de produção. A variabilidade e eventuais diferenças existentes não devem afetar a segurança ou eficácia do medicamento em questão. É assim expectável que o biossimilar e respetivo medicamento de referência possuam o mesmo perfil de segurança e eficácia e, sejam geralmente utilizados na mesma posologia e via de administração para o tratamento das mesmas doenças. (16)

De acordo com o Artigo 8º e ponto 4 do Artigo 10º da Diretiva 2001/83/EC, para a entrada de um medicamento biossimilar no mercado, o titular de AIM deve apresentar à Agência um *dossier* completo onde esteja comprovada a comparabilidade – biossimilaridade - deste medicamento com o medicamento biológico de referência escolhido entre os

autorizados no Espaço Económico Europeu (EEE). Os medicamentos devem ser comparáveis a nível qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia, numa lógica de caso a caso. (17)

Dadas as características específicas dos medicamentos biossimilares, estes não podem ser considerados medicamentos genéricos, pelo que, para além dos dados relativos à qualidade do medicamento, são exigidos estudos pré-clínicos e clínicos que demonstrem a sua segurança, eficácia e equidade terapêutica com o medicamento de referência. Isto não se verifica com os medicamentos genéricos, que, por sua vez, apenas têm de comprova a sua bioequivalência.(3)

A Figura 2 demonstra a informação necessária para a aprovação de um medicamento biossimilar versus o seu biológico de referência.

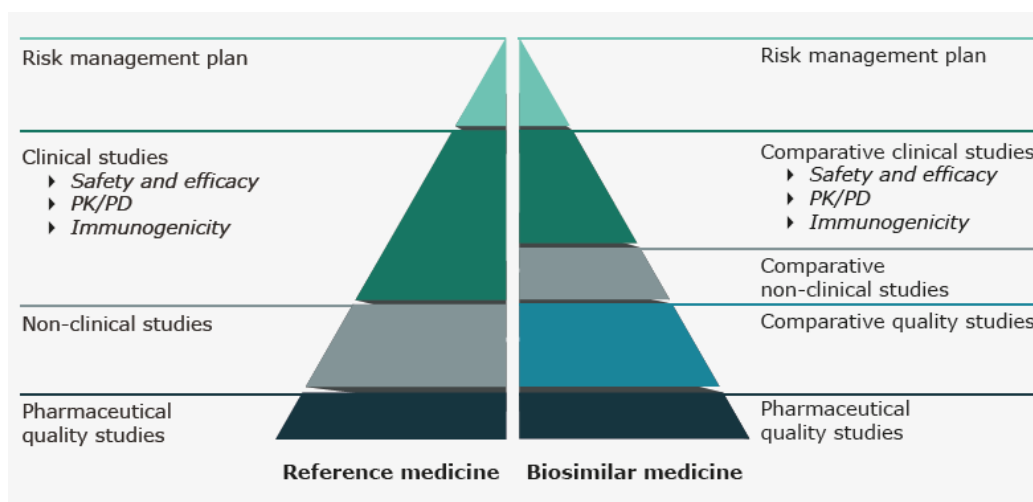


Figura 2- Comparação da informação necessária para aprovação do medicamento biológico de referência versus seu biossimilar. EMA, "Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals, p.13

Para aprovação e entrada no mercado de um medicamento biológico possuidor de uma nova substância ativa, este tem de fornecer à EMA dados que demonstrem o seu rácio benefício:risco positivo através da evidência científica. Estes dados são obtida maioritariamente em ensaios clínicos suportados por sólidos conhecimentos de qualidade e ensaios não-clínicos. Por outro lado, para o seu biossimilar, os estudos necessários baseiam-se na demonstração da sua biossimilaridade com o medicamento de referência, ou seja, através de estudos de comparabilidade com o este. Desta forma, após demonstrar a semelhança com o biológico de referência, a experiência obtida com este ultimo a nível de eficácia e segurança é extrapolável. (18)

De forma a orientar tanto fabricantes como reguladores no percurso dos biossimilares desde o seu desenvolvimento até à sua chegada ao mercado, o Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA desenvolveu um conjunto de *guidelines* relativas a esta matéria. Estão disponíveis desde *guidelines* mais gerais, até a *guidelines* específicas de produtos e ainda relativas à imunogenicidade. No *site* da EMA é então possível encontrar as seguintes *guidelines* (Tabela 3):(19)

Tabela 3- *Guidelines* relativas a medicamentos biossimilares

TIPO DE GUIDELINE	
GERAL	<ul style="list-style-type: none"> – Guideline on similar biological medicinal products; – Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: quality issues; – Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: non-clinical and clinical issues;
ESPECÍFICA	<ul style="list-style-type: none"> – Guideline on biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor; – Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins; – Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues; – Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta; – Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues; – Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins; – Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone; – Guideline on similar medicinal products containing somatropin;
OUTRAS RELACIONADAS	<ul style="list-style-type: none"> – Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues; – ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products;

- Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins;
- Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use;

O fabrico de medicamentos biossimilares deve ser realizado de acordo com o atual estado de arte e as *guidelines* adequadas. Geralmente o fabricante do biossimilar não possui toda a informação disponível relativamente ao biológico de referência, especialmente no que diz respeito ao processo de fabrico. Assim sendo, o processo habitual para obter o biossimilar consiste na purificação do originador, seguida de processos de engenharia reversa. É então expectável a existência de diferenças entre ambos. Diferenças estruturais, modificações pós-translacionais e impurezas podem ser aceites desde que devidamente justificadas; o mesmo acontece com alterações a nível dos perfis de segurança ou eficácia que necessitam de suporte não-clínico e clínico.(3,9)

i. Comparabilidade

O exercício de comparabilidade é fulcral no desenvolvimento de um medicamento biossimilar. Este é desenvolvido em três etapas:

- 1ª Etapa: comparabilidade a nível de qualidade (físico-química e biológica);
- 2ª Etapa: comparabilidade não-clínica (estudos comparativos não-clínicos);
- 3ª Etapa: comparabilidade clínica (estudos comparativos clínicos).

Na primeira fase são comparadas as propriedades físico-químicas, atividade biológica, propriedades imunoquímicas, pureza e impurezas do medicamento biossimilar com o biológico de referência. Devem ser utilizados vários e diferentes lotes do originador de forma a proporcionar informação robusta capaz de originar um perfil de qualidade representativo.(20)

A comparabilidade deve ser extensiva e sempre que possível devem ser realizados ensaios comparativos “lado a lado” entre o originador e o seu biossimilar. Sempre que seja identificado qualquer tipo de diferença, quer seja a nível quantitativo e/ou qualitativo, estas devem ser justificadas e, se relevante, demonstrar que não possuem impacto a nível

clínico. Atenção especial deve ser dada a atributos relacionados com a qualidade que podem impactar na imunogenicidade do medicamento.(20)

- Propriedades físico-químicas: Admite a determinação da composição, propriedades físicas e avaliação da estrutura primária e secundária do biossimilar e medicamento de referência, utilizando metodologias adequadas.
- Atividade biológica: Devem ser utilizados ensaios diferentes e complementares capazes de determinar a capacidade do produto em exercer o seu efeito biológico pretendido. Podem ser utilizados ensaios enzimáticos, de ligação ao recetor ou ligando, etc. tudo depende das limitações existentes.
- Propriedades imunoquímicas: Inclui normalmente a comparação da afinidade produto-alvo, testes de afinidade de ligação do Fc a recetores relevantes e comparação da capacidade de induzir funções efetoras associadas a Fab- e Fc-.
- Pureza e impurezas: Devem ser analisados os perfis de pureza e impureza tanto do biossimilar como do seu originador, no que diz respeito a quantidade e qualidade, utilizando para isso um conjunto de métodos analíticos. Deve ter-se em conta que no biossimilar é esperada a presença de impurezas derivadas do processo de manufatura diferentes do seu medicamento biológico uma vez que estes diferem um do outro.

Os dados obtidos anteriormente no estudo de comparabilidade a nível de qualidade, bem como o conhecimento relativo ao medicamento de referência no que concerne ao mecanismo de ação, imunogenicidade e até mesmo o mecanismo envolvido na patologia são importantes para o desenho dos estudos não clínicos e clínicos.(21)

Os estudos não-clínicos *in vitro* devem ser capazes de demonstrar que as diferenças encontradas a nível dos estudos de qualidade não serão relevantes a nível clínico e devem, se possível, incluir testes adequados para avaliar: (21)

- A ligação aos alvos envolvidos nos efeitos farmacotoxicológicos e/ou farmacocinéticos do medicamento de referência;
- Transdução do sinal atividade funcional das células envolvidas nos efeitos farmacotoxicológicos do medicamento de referência;

De seguida é avaliada a necessidade de realizar estudos *in vivo*. Deve ser ponderada a realização destes estudos, caso:(21)

- Existam atributos de qualidade potencialmente relevantes que não tenham sido detetados no medicamento de referência;
- Existam diferenças a nível de quantidade potencialmente significativas descobertas nos ensaios de qualidade entre o originador e o biossimilar;
- Diferenças significativas de formulação.

Estas indicações não são restritivas, pelo que pode existir outras razões para a realização de testes *in vivo*.

Em caso de necessidade da realização de estudos *in vivo*, o desenho do estudo deve estar de acordo como o Artigo 4º da Diretiva 2010/63/EU. Geralmente podem ser realizados estudos relativos à farmacodinâmica, farmacocinética, segurança, toxicidade (apenas se utilizada espécie de relevância). Estudos de imunogenicidade geralmente não são realizados uma vez que os resultados não são preditivos da ocorrência em humanos. Relativamente a testes de toxicologia reprodutiva, segurança farmacológica e carcinogenicidade estes não são necessários no caso dos biossimilares. Também os estudos de tolerância local não costumam ser necessários a não ser que o medicamento em questão possua excipientes pouco conhecidos.(21)

Por fim vêm então os estudos comparativos clínicos que se iniciam por comparar a farmacocinética, farmacodinâmica, estudos de eficácia e, finalmente, estudos de segurança. Estes estudos têm como finalidade a confirmação da biossimilaridade e a obtenção de respostas a questões que tenham sido levantadas no decorrer das etapas anteriores. (18)

O exercício de comparabilidade é realizado não só para a comprovação da biossimilaridade mas também quando se dão alterações no processo de fabrico de medicamentos biológicos. Este processo é necessário para assegurar a consistência da produção, garantindo que não existem alterações a nível de segurança e eficácia entre lotes. Geralmente neste contexto não são necessários ensaios clínicos; serão apenas requeridos caso seja antecipado um impacto a nível de segurança e eficácia devido a uma grande alteração no processo de fabrico, como por exemplo uma alteração na formulação.(18)

ii. Questões relativas a biossimilares

Extrapolação de indicações

Relativamente às indicações terapêuticas do biossimilar, a EMA prevê a extrapolação de todas as indicações aprovadas do seu biológico de referência; isto é, após a comprovação de que o biossimilar é comparável a nível de segurança e eficácia com o seu originador para uma das indicações, aceita-se, mediante justificação científica, que o biossimilar seja também utilizado nas indicações terapêuticas autorizadas do seu originador. (2)

São requisitos para a extrapolação de indicações:(2,18)

- Que os recetores envolvidos no mecanismo de ação de substância ativa sejam os mesmos na indicação inicial e na extrapolada;
- Realização de estudos abrangentes de comparabilidade que demonstrem a elevada similaridade entre biológico de referência e biossimilar (a nível de segurança, eficácia e imunogenicidade) numa indicação específica sob uma população que permita a deteção de potenciais diferenças de desempenho clinicas.

Caso as condições anteriormente mencionadas existam, a possibilidade de extrapolação de todas as indicações do medicamento originador para o seu biossimilar é avaliada numa lógica de caso a caso pela EMA (CHMP).(2)

Este tema tem sido alvo de controvérsia entre os Profissionais de Saúde (PS), não sendo apoiada por associações de médicos e farmacêuticos, como é o caso, por exemplo, da Organização Europeia da Doença de Crohn e Colite ou a Associação Britânica da Industria Farmacêutica, por exemplo. (9,22,23)

Em Portugal, uma das entidades que condena a prática de extrapolação é a APIFARMA – Associação Portuguesa da Industria Farmacêutica - justificando a inadequação da extrapolação tendo em conta fatores como a complexidade de patologias para as quais os medicamentos biológicos se destinam, características dos doentes, medicação concomitante e regimes de tratamento. Também a Sociedade Portuguesa de Reumatologia está em desacordo com a extrapolação de indicações para doenças completamente diferentes e faixas etárias não abrangidas pelos estudos pré-clínicos (24,25)

Permutabilidade

A permutabilidade refere-se à possibilidade de trocar um medicamento biológico pelo seu biossimilar, ou vice-versa, ou biossimilar por outro biossimilar, esperando-se obter o mesmo efeito terapêutico produzido pela primeira opção utilizada. Pode ocorrer de duas formas:(18,26)

- “*Switch*” - em que é o médico prescritor a decidir a ocorrência da troca, ou
- Substituição Automática – prática realizada nos serviços farmacêuticos sem a autorização prévia do prescritor, onde é alterada a dispensa do medicamento prescrito, por outro equivalente e interpermutável.

A nível regulamentar este tema tem sido alvo de alguma controvérsia, apesar da existência de vários estudos que comprovam a segurança e efetividade desta prática, como acontece, por exemplo, com o Infliximab.(27)

A EMA deixou a deliberação para cada EM, sendo no caso de Portugal, o INFARMED, I.P. o responsável pela tomada de decisão. Esta entidade, juntamente com a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) prevê a ocorrência de “switch” terapêutico apenas após um período mínimo de tempo que ressalve a rastreabilidade do medicamento. Esta informação estará disponível no Formulário Nacional do Medicamento, caso contrário nunca deverá ser inferior a seis meses. Quanto à substituição automática esta prática não está prevista. (28,29)

Denominação

Em termos legais na EU, a denominação para o medicamento biossimilar deve seguir as mesmas regras dos demais medicamentos presentes no mercado: nome comercial ou nome da substância ativa seguido do nome do titular de AIM. No entanto, dúvidas têm sido levantadas quanto a esta estratégia de identificação de biossimilares dada a importância que este fator exerce na sua rastreabilidade e farmacovigilância.(2,8)

c. Mercado dos Biossimilares

O mercado dos biossimilares tem crescido significativamente sobretudo a nível Europeu, começando apenas mais recentemente a dar cartas no continente Americano.

Enquanto o primeiro medicamento biossimilar surgiu na Europa em 2006, na América apenas foi aprovado o primeiro deste género em 2015.(15,30,31)

O mercado farmacêutico europeu representa o mais desenvolvido na área dos biossimilares. A Março de 2016 contava já com 20 medicamentos pertencentes a seis classes terapêuticas distintas disponíveis. Atualmente - Agosto de 2017 - a EMA possui 35 medicamentos biossimilares autorizados. Estima-se ainda a continuação do crescimento do mercado até 2020 dada a caducidade de patentes de medicamentos biológicos ainda protegidos por este direito legal. Este crescimento será ainda mais acentuado na América.(15,32,33)

Até ao ano de 2020, a IMS Health estima que o aparecimento de biossimilares “chave” - como o adalimumab, etanercept, insulina glargina por exemplo - irão conquistar terreno no espaço dos medicamentos biológicos que atualmente geram 40 mil milhões de euros.(13)

No ano de 2014, as vendas de medicamentos biológicos representavam 27% do mercado europeu, e espera-se que este valor aumente até 2020.(13,33)

Uma das principais vantagens associadas ao recurso a medicamentos biossimilares prende-se com motivações económicas pois constituem uma alternativa menos dispendiosa para o doente e Estado, comparativamente com o seu originador biológico. Este fator pode ser também impulsionador do acesso a terapêuticas mais avançadas por parte dos doentes, uma vez que os Sistemas de Saúde poderão estar mais disponíveis a adotar medicamentos biossimilares e genéricos.(13)

A presença dos biossimilares no mercado incentiva também os fabricantes a inovar em novos fármacos que lhes proporcionem mais lucros, dando continuidade assim o ciclo da inovação terapêutica.

A introdução dos medicamentos biossimilares no mercado pode ser dificultada pela falta de informação sobre este tipo de medicamentos tanto em doentes como PS. No que concerne à comunidade médica, esta apresenta-se ainda um pouco relutante na utilização destes medicamentos devido à persistência de dúvidas quanto à sua qualidade, segurança

e eficácia, apesar do já existente enquadramento regulamentar. Em concreto, os assuntos alvos de preocupação são: (8,22,34)

- Immunogenicidade – possibilidade dos biossimilares desencadearem um padrão de imunogenicidade diferente do seu biológico de referência;
- AIM abreviada;
- Permutabilidade;
- Extrapolação das indicações terapêutica.

d. Medicamentos Biossimilares em Portugal

Os biossimilares encontram-se no nosso mercado há cerca de dez anos e destinam-se, em traços gerais, a doenças reumáticas, do sangue ou a medicina reprodutiva.

Em Portugal já existem pouco mais de duas dezenas de medicamentos biossimilares, sendo respetivos a 7 substâncias ativas diferentes, nomeadamente: somatropina, epoetina alfa, epoetina zeta, filgrastim, folitropina alfa, infliximab e insulina glargina. No ano passado – 2016 - foram aceites pela EMA aquelas que serão a oitava e nona substância ativa a possuir um biossimilar, o etanercept e a enoxaparina sódica. Este ano -2017- a EMA já autorizou quatro novas substâncias ativas biossimilares – adalimumab, insulina lispro, rituximab e teriparatida – o que significa que brevemente também estão disponíveis no mercado. (13–15)

Em 2015, os medicamentos biológicos correspondiam a cerca de 34% dos encargos relativos a medicamentos hospitalares em Portugal. Assim sendo, e tendo em conta o seu preço avultado, a chegada dos biossimilares permite não só a poupança de encargos do Serviço Nacional de Saúde (SNS) como a melhoria do acesso dos doentes à terapêutica biológica.(35)

Com o objetivo de aumentar a utilização dos biossimilares em meio hospitalar, o INFARMED, I.P. juntamente com a ACSS, I.P libertaram uma circular normativa – Circular Normativa Conjunta n.º10/INFARMED/ACSS – que apela à implementação de medidas por parte dos hospitais e introduz um contrato-programa onde consta um indicador de desempenho dependente da poupança gerada pela utilização de biossimilares. Uma quota de utilização mínima de 20% é esperada para o presente ano, 2017.(36)

Também a CNFT emitiu, em abril de 2016, orientações alusivas a este tema de forma a potencializar o recurso aos biossimilares: (29)

- Deve ser um PS qualificado a escolher a opção de tratamento mais indicada para o doente;
- Se a escolha recair sob terapêutica biológica, deverá optar, se possível, por substância ativa que possua biossimilar;

- Relativamente à farmacovigilância, de forma a rastrear potenciais reações adversas, deve ser mantida a mesma marca de medicamento durante o tempo necessário à rastreabilidade;
- A troca entre medicamentos biossimilares deve respeitar o período mínimo mencionado no Formulário Nacional de Terapêutica, que, no caso de omissão, não deve ser inferiora seis meses;
- A troca entre marcas diferentes do mesmo medicamento deve ser articulada com os serviços clínicos envolvidos e de acordo com as indicações terapêuticas.

Atualização realizada a 7 de Março 2018:(106)

A evolução do conhecimento na área dos biossimilares, nomeadamente no que concerne à mudança entre medicamentos de referência e respetivos biossimilares levou a CNFT a atualizar as orientações supramencionadas. Desta forma a CNFT aprova:

- No caso do infliximab, etanercept e rituximab existe evidência suficiente para considerar que a alteração do medicamento de referência para um seu biossimilar não aumentará o risco de RAM ou a perda de eficácia do tratamento, no caso das indicações aprovadas.

- O facto da dispensa destes medicamentos ser realizada a nível hospitalar do SNS permite garantir um adequado controlo do processo, com registo de medicamento, nome comercial, lotes, esquemas terapêuticos e patologia do doente.

- O início do tratamento deve ser feito com o medicamento biossimilar ou biológico de referência com menor custo para a instituição.

- Em doentes que se encontrem já a realizar tratamento com um medicamento biológico, quando a avaliação das condições de aquisição entre marcas diferentes do mesmo medicamento biológico proporcionem oportunidade de redução significativa de encargos para a instituição, a medicação deve ser alterada para a de menor custo.

-Todas as instituições devem promover a mudança em todos os doentes clinicamente estáveis.

- A mudança entre o medicamento de referência e seu biossimilar, ou vice-versa, deve ter em consideração:

- O processo deve ser promovido pela CFT das instituições;

- A alteração do medicamento não se pode dar em períodos de tratamento inferior a 6 meses;
- Todos os envolvidos no programa de mudança (prescritores, enfermeiros e farmacêuticos) devem estar informados a cerca do processo e vantagens inerentes;
- A decisão de mudança deve ser explicada ao doente pelo médico prescritor, informando-o e esclarecendo-o.
- Em caso de recusa na mudança, a decisão deve ser passada aos SF e fundamentada à CFT. Até à clarificação deve ser disponibilizado o mesmo medicamento que o doente utilizava.
- Cumpridas as condições anteriores, os SF substituirão o medicamento pela alternativa mais adequada, ficando registada a data da mudança. Marca e lote do novo medicamento
- A monitorização e registo de RAM deve ser mantida mas não carece de monitorização adicional em relação aos medicamentos de referência.

Ref: Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientações - Utilização de medicamentos biossimilares e mudança de medicamento biológico de referência para um biossimilar. 2018

Dados do primeiro semestre de 2017, mostram que a penetração dos biossimilares em meio hospitalar é de 34.7%. Sendo que no ano passado, 2016, a taxa anual foi de 32.8%. O Instituto Português de Oncologia de Coimbra é aquele que, em ambos os anos possui uma taxa de utilização de biossimilares de 100%.(37)

Relativamente ao Infliximab, este foi o primeiro Ac monoclonal biossimilar a chegar ao mercado, em 2014. Desde então tem sido utilizado pelo SNS, o que já terá permitido economizar mais de oito milhões de euros. Em comparação com outros países europeus, Portugal possui uma taxa de utilização do biossimilar do Infliximab superior à média.(13,35)

Dados do primeiro trimestre de 2017, mostram que entre Janeiro e Março a utilização do biossimilar do Infliximab aumentou face ao período homólogo do ano de 2016 em todas as regiões do país, exceto no Alentejo. A quota nacional neste período foi de 34.3%. (38)

Segundo o mesmo documento, o Infliximab apresenta-se como uma das substâncias ativas que representam os maiores encargos, já tendo custado ao SNS, entre Janeiro e Março deste ano 5 629 672€, o que corresponde a um peso de 1.9% no mercado farmacêutico.(38)

Dentro da mesma área terapêutica – Artrite Reumatoide (AR) e psoríase – o Infliximab é o terceiro medicamento que mais custa ao SNS, representando no primeiro trimestre de 2017 18% dos encargos em medicamentos utilizados nestas condições. Acima deste, apenas o Adalimumab (30% dos encargos nesta área terapêutica) e Etanercept (22%) – substâncias que apenas recentemente (entre 2016 e 2017) viram aprovados os respetivos biossimilares. (38–40)

e. Infliximab

O Infliximab é um medicamento biológico imunossupressor. Trata-se de um Ac monoclonal quimérico humano-murino (Figura 2) – constituído por uma região constante humana (Fc) e uma região variável murina (Fv) - que possui alta afinidade e especificidade com o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Ou seja, é um inibidor do TNF- α que se destina ao tratamento de várias doenças autoimunes inflamatórias crónicas gastroenterológicas e reumatológicas.(41–43)

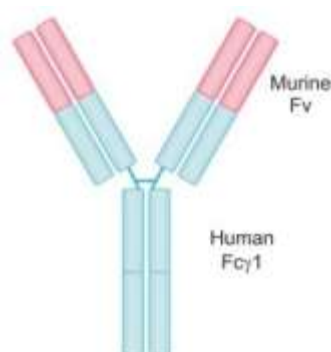


Figura 3- Infliximab, adaptado de Park, J. Current and emerging biologics for ulcerative colitis. 2015. Gut Liver. From https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC4282853_gnl-09-18f1&req=4

Os TNF- α são um grupo de citocinas com um alargado espectro de atividades. Estão presentes de forma monomérica e trimérica, apresentando-se de forma solúvel ou transmembranar. São produzidos essencialmente por macrófagos mas também por outros tipos celulares como as células linfoides, mastócitos, fibroblastos, células endoteliais, miócitos cardíacos, tecido adiposo e neural.(44)

A sua ação primária é a regulação de células imunológicas. O TNF liga-se aos recetores TNF-R1 e TNF-R2 para exercer o seu efeito biológico. O TNF-R1 está presente na maioria dos tecidos enquanto o TNF-R2 encontra-se apenas nas células do sistema imunitário. Relativamente à sua função, o TNF- α está envolvido no processo da inflamação, é um importante regulador da imunidade inata e desempenha um papel fundamental na regulação da resposta imunitária contra certas infeções virais e bactérias intracelulares.(42,44,45)

A presença de TNF- α em resposta à infeção ou lesão é benéfica, no entanto a sua desregulação, ou seja, a sua presença em quantidade excessiva - pode levar à ocorrência de patologias inflamatórias como é o caso da AR, Espondilite Anquilosante, Doença de Crohn, Colite Ulcerosa, Artrite Psoriática, etc. (42,44)

Em indivíduos com AR, por exemplo, o excesso de TNF na corrente sanguínea provoca o aumento da inflamação e destruição das articulações, associados a sintomatologia. Os medicamentos Anti-TNF, como o Infliximab, exercem a sua ação através da sua ligação à citocina TNF- α , impedindo-a de comunicar com os seus recetores, neutralizando desta forma a atividade biológica do TNF- α . Assim, é possível o controlo do processo inflamatório nas articulações, pele e trato gastrointestinal, através da rápida redução de células no local da inflamação, alterando assim a patologia. (42,45) (Figura 4)

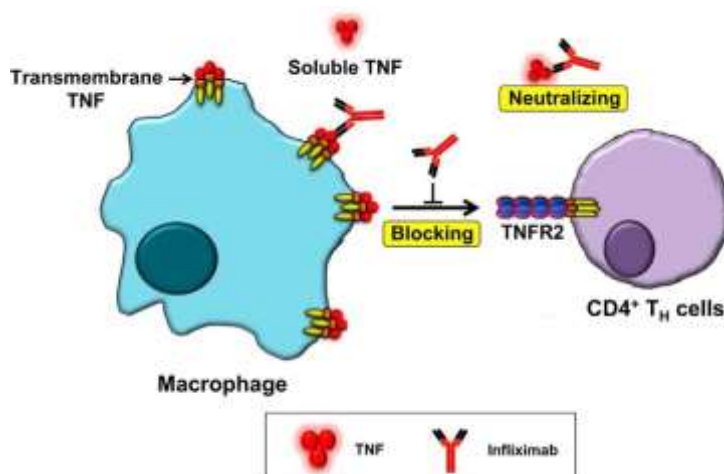


Figura 4- Mecanismo de ação do Infliximab. Adaptado de Dubé, P. et al. .Redeeming an old foe: protective as well as pathophysiological roles for tumor necrosis factor in inflammatory bowel diseases, 165, AJP-Gastrointest Liver Physiol

Medicamentos que contêm Infliximab como substância ativa estão indicado na AR, doença de Crohn em adultos e crianças, espondilite anquilosante, Artrite Psoriática, Psoríase e Colite Ulcerosa, tanto em adultos como juvenil. No entanto, esta substância não representa geralmente o tratamento de primeira linha nas doenças anteriormente indicadas. (44,46) (Anexo I)

O Infliximab está presente no mercado europeu desde 1999, tendo sido aceite pela EMA a 13 de agosto de 1999, sob o nome comercial Remicade®. Catorze anos depois, em 2013, foi aprovado pela mesma entidade o seu primeiro biossimilar, conhecido como CT-P13, cujos nomes comerciais são Remsima® e Inflectra®. Em 2016, mais um biossimilar foi autorizado pela EMA sob o nome comercial Flixabi®. (9,41,47,48)

Como primeiro medicamento contendo Infliximab como substância ativa no mercado, para a sua introdução, o Remicade® efetuou estudos clínicos para todas as indicações, onde demonstrou ser mais efetivo do que o seu comparador em cada caso. Nestes estudos foram observados os seguintes benefícios da sua utilização: (46)

- Doentes que fizeram Remicade® em combinação com metotrexado para a AR em vez de administração exclusiva de metotrexato apresentaram uma redução de sintomas bem como menos danos articulares e melhorias na função física;
- Adultos com Doença de Crohn em tratamento com Remicade® apresentaram melhoria de sintomas, cura de fístulas em mais pessoas e aumento do tempo em que continuaram a responder ao tratamento comparando com placebo;
- Crianças com Doença de Crohn apresentaram redução de sintomas quando adicionado Remicade® ao seu tratamento atual;
- Administração exclusiva de Remicade® e em associação com azatioprina foi mais eficaz do que azatioprina isolada;
- Verificou-se a redução de sintomas em doentes adultos com Colite Ulcerativa, Artrite Psoriásica e Espondilite Anquilosante que fizeram Remicade®, comparando com placebo;
- Em crianças com Colite Ulcerativa, 73% destas responderam ao tratamento em oito semanas;
- Na Psoríase Remicade® apresentou melhoria dos sintomas comparativamente com placebo.

No que concerne ao biossimilar, o fabricante deste, a Celltrion, realizou um estudo – estudo PLANETAS - de fase I randomizado, duplamente cego, multicentro com grupos paralelos para a comparação da farmacocinética, eficácia e segurança do CT-P13 com o Remicade® em 250 doentes com Espondilite Anquilosante. O sucesso dos resultados levou à realização de outro estudo, com as mesmas características mas desta vez fase III – estudo PLANETRA – em 606 doentes com AR ativa, a quem foi coadministrado CT-P13 ou Remicade® com metotrexato de forma a demonstrar a equivalência a nível de eficácia e segurança. Através da demonstração de que não existem diferenças clinicamente significativas em termos de eficácia, segurança e do perfil farmacocinético entre o medicamento biológico e seu biossimilar, o CT-P13 foi aprovado pela EMA nas indicações estudadas, bem como para as restantes indicações constantes no Resumo de Características do Medicamento (RCM) do Remicade®.(44,45)

A forma farmacêutica que contém como substância ativa o Infliximab, independentemente de ser o medicamento originador ou o biossimilar, apresenta-se como um pó (100 mg Infliximab/vial) para reconstituição em 10 mL de água esterilizada e deve

ser posteriormente diluído em 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0.9% para infusão.(44)

O Infiliximab é administrado por infusão intravenosa, geralmente num período de 2 horas. Dependendo da indicação, é geralmente realizado um regime posológico de 3 ou 5 mg/Kg às 0, 2 e 6 semanas, podendo seguir-se um regime de manutenção da mesma dose a cada 6 ou 8 semanas.(44)

Tal como qualquer outro medicamento, existem riscos associados à terapêutica com Infiliximab. Os efeitos secundários mais frequentemente associados (ocorrem em mais de 1 em 10 doentes) são reações associadas à administração, infeções virais, como gripe ou herpes labial, dores de cabeça, náuseas, dores abdominais, infeções do trato respiratório superior. Por outro lado, os efeitos severos de ocorrência rara (1 a 10 doentes em 10 000) podem incluir: a ocorrência de linfoma, meningite, vasculite, alterações imunitárias que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfático, crescimento ou inchaço anormal dos tecidos, derrame pericárdico, melanoma, cancro do colo do útero, etc. (46)

Em anexo (Anexo II) encontra-se uma tabela detalhada com os efeitos adversos associados presente no RCM do medicamento.

O Infiliximab está contraindicado em situações de hipersensibilidade à substância ativa, a proteínas de ratinho ou qualquer outro excipiente do medicamento. É ainda contraindicado em doentes com tuberculose, insuficiência cardíaca moderada a grave ou na presença de qualquer tipo de infeção grave.(46)

De acordo com a Portaria n.º. 48/2016, de 22 de Março, o Infiliximab é uma das substâncias ativas abrangidas pelo Despacho n.º.18419/2010, de 2 de Dezembro, que determina um regime especial de comparticipação de medicamentos destinados ao tratamento de doentes com AR, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriática, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Psoríase em placas. A dispensa do Infiliximab é exclusivamente hospitalar e possui uma comparticipação de 100% do seu valor pelo SNS, pelo que o medicamento não apresenta qualquer custo para o doente.(49)

De acordo com a mesma Portaria, aquando da dispensa do Infiliximab (ou outro medicamento incluído no Anexo I deste documento) nos serviços farmacêuticos (SF) hospitalares do SNS, deve ser realizado o “registo mínimo” que permite o controlo da efetividade e o acompanhamento da adesão à terapêutica. (49)

A dispensa dos medicamentos biológicos deve ser acompanhada do registo dos mesmos de forma a acompanhar e monitorizar o historial terapêutico dos doentes por parte das farmácias hospitalares e nas bases de dados da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.(49)

A nível nacional, desde 2006, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia disponibiliza uma plataforma que permite a monitorização clínica de doentes reumáticos através do seu registo a nível nacional em Reuma.pt. De acordo com o relatório de execução do ano passado – 2016 – estavam registados a 31 de Dezembro desse mesmo ano 16 278 doentes. Destes, 4 284 indivíduos (o correspondente a cerca de 26.3%) encontravam-se no momento a realizar terapêutica com agentes biológicos. Quanto ao Infliximab, foram contabilizados 415 doentes a quem estava a ser administrado este medicamento no momento. Contam-se na totalidade, 1 045 doentes reumáticos a quem foi administrado até ao final do ano de 2016 Infliximab. (50)

ii. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como *a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outro tipo de problemas associados a medicamentos*. Em termos gerais, esta atividade visa a proteção tanto de doentes com da saúde pública. (51,52)

Surgiu como resposta ao desastre provocado pela talidomida no início da década de 60, e hoje em dia o seu espectro de atuação foca-se não só nos medicamentos de origem química mas também em medicamentos biológicos, vacinas, dispositivos médicos, produtos derivados do sangue, medicamentos à base de plantas, tradicionais ou provenientes de medicinas complementares. (53,54)

Relativamente aos objetivos da Farmacovigilância, estes passam por: melhorar a segurança dos doentes em relação à utilização de medicamentos e intervenções médicas ou paramédicas, proteger a saúde pública no contexto de utilização de medicamentos, contribuir para a avaliação do risco, benefício e efetividade dos medicamentos e promover a sua compreensão e educação. (53)

A Farmacovigilância desempenha um papel de extrema importância no ciclo de vida do medicamento uma vez que, quando estes são colocados no mercado, não é conhecido o seu comportamento na população real e total; isto é, os ensaios clínicos pelos quais o medicamento teve de passar possuem limitações que apenas podem ser colmatadas na utilização do medicamento em contexto real. Por exemplo, num ensaio clínico:(55)

- São excluídas crianças, idosos e grávidas pelo que não se pode concluir sobre a segurança do medicamento nestes grupos;
- Não são realizados estudos em doentes polimedicados o que impossibilita o conhecimento de interações medicamentosas;
- O número de doentes em estudo é relativamente reduzido o que impossibilita tomar conhecimento de efeitos adversos raros;
- O mesmo acontece com a duração do ensaio, como a duração é reduzida, não é possível inferir sobre efeitos adversos crónicos.

Atualmente a Farmacovigilância tem como “objeto de estudo” não só os eventos e reações adversas mas também erros de medicação, ineficácia, utilização incorreta, abuso de medicamentos, exposição ocupacional, interações medicamentosas e medicamentos

falsificados ou de pouca qualidade. Todas estas vertentes de risco associadas à utilização de medicamentos foram introduzidas no ano de 2012, através da nova legislação de farmacovigilância – Diretiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010. (53,54,56)

Na Europa, a Farmacovigilância envolve diversas entidades como é o caso das autoridades competentes em cada EM, a EMA, que possui o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) e a CE. Estão ainda sujeitos a obrigações legais relativas a atividades de farmacovigilância os titulares de AIM.(50)

A “nova legislação” da Farmacovigilância, veio fortalecer e aumentar a monitorização de segurança de medicamentos através do um quadro regulamentar que incita a recolha de dados após a entrada do medicamento no mercado, incluindo ainda o conceito de monitorização adicional para determinados medicamentos (Apêndice I). Outra das medidas implementadas por esta nova Diretiva foi a inclusão da população em geral na rede de farmacovigilância; não só através do reporte de notificações espontâneas mas também possuindo um lugar nas mesas de decisão do PRAC. Esta atualização legislativa foi fundamental para reforçar a farmacovigilância e aumentar a transparência e comunicação entre todas as partes envolvidas.(57,58)

No Plano de Farmacovigilância presente no PGR do medicamento, estão descritas as atividades de farmacovigilância a adotar. Dos tipos de atividades existentes, estas podem ser consideradas atividades de rotina; que incluem a notificação espontânea (NE) de reações adversas e a submissão de Relatórios Periódicos e Segurança (*Periodic Security Update Report*, PSUR); e as atividades adicionais de farmacovigilância que incluem: a concretização de estudos de segurança pós-AIM, registos de doentes, entre outros. Estas últimas devem ser consideradas em caso de necessidade, ou seja, caso tenham sido identificados potenciais riscos ou esteja em falta informação relevante. (55)

Os métodos de farmacovigilância podem ainda ser caracterizados como descritivos ou analíticos. Os métodos descritivos incluem a NE de reações adversas, a monitorização intensiva e casos descritos em literatura. Por outro lado, os estudos observacionais epidemiológicos (de coorte, caso controlo, etc.), ensaios clínicos de fase IV e as bases de dados constituem métodos de farmacovigilância analíticos. Esta caracterização baseia-se na sua capacidade de gerar questões e respostas: ou seja, enquanto um método descritivo

levanta hipóteses sobre a segurança/benefício-risco do medicamento em questão, os métodos analíticos, tentam dar resposta, ou seja, alcançar uma conclusão/confirmação através da análise dos dados.(59)

As atividades de farmacovigilância podem apresentar um impacto significativo uma vez que os seus resultados podem ser determinantes para uma possível alteração no perfil de segurança do medicamento. Perante novos dados pode ser identificada a necessidade de adoção de medidas de minimização de risco, que consoante o caso em questão, podem ser : (55)

- Atividades de rotina - têm como objetivo diminuir a probabilidade de ocorrência de reações adversas ao medicamento (RAM) ou pelo menos, de diminuir a sua gravidade:
 - Alteração do RCM e Folheto Informativo (FI);
 - Alteração da embalagem (acondicionamento primário e secundário) do medicamento;
- Atividades adicionais - permitem a redução do risco através da informação/educação e controlo do acesso ao medicamento:
 - Medidas educativas e informativas a PS e/ou doentes;
 - Controlo do acesso ao medicamento através da alteração do seu estatuto legal (p.e. de Medicamento Não Sujeito a Receita Médica para Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM) ou de MSRM para MSRM restrita);
 - Controlo de prescrição ou dispensa do medicamento;
 - Registo de doentes;
 - Etc.

A EMA desenvolveu um conjunto de Boas Práticas de Farmacovigilância (GVP, *Good Pharmacovigilance Practices*) que constituem medidas desenvolvidas para facilitar o exercício da Farmacovigilância na EU, devendo estas ser tidas em consideração tanto pelos titulares de AIM como pelas entidades reguladoras nacionais pertencentes aos EM e pela própria EMA.(60)

As GVP surgiram para suportar a implementação da nova legislação da Farmacovigilância em 2012, ficando no lugar do documento existente até então *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the EU*. Foram desenvolvidas por

grupos de *experts* da Agência e dos EM e estão organizadas por dois tipos de capítulos; Módulos de Processos de Farmacovigilância e Considerações Específicas de Produtos ou População. Desde o Modulo I ao XVI estão descritos os principais processos de farmacovigilância enquanto nas Considerações estão contemplados temas específicos, nomeadamente medicamentos biológicos e vacinas.(61)

a. A Notificação Espontânea como método de Farmacovigilância

A NE representa o método de Farmacovigilância mais utilizado a nível global, permitindo a vigilância do medicamento na fase pós-comercialização, em contexto real.

A NE de uma RAM consiste num relato voluntário e simplificado de uma ocorrência – evento adverso - associada a um medicamento suspeito, que terá sido utilizado por um indivíduo (que já poderia encontra-se doente ou que terá adoecido devido à RAM). O notificador pode ser o próprio ou um terceiro - podendo ser, ou não um PS. (62–64)

Qualquer suspeita de RAM deve ser notificada, com especial atenção a: RAM graves (causa de morte, hospitalização, incapacidade, que coloque em risco a vida ou que seja causa de malformações ou anomalias congénitas, ou situações consideradas clinicamente importantes); RAM inesperadas – aquelas que não estão contempladas no RCM do medicamento; outras como a ausência de eficácia, medicamentos sujeitos a monitorização adicional ou interações medicamentosas. (64)

De qualquer forma, é importante notificar todas as suspeitas de RAM. A informação obtida após o tratamento das notificações reveste-se de grande importância não só para a promoção da segurança do medicamento mas também para a monitorização do seu impacto a nível de Saúde Pública, uma vez que pode ocorrer alteração na frequência, natureza ou extensão destas que importa apurar.(64)

A informação fornecida numa NE deve, sempre que possível, conter o maior número de dados de forma a facilitar a avaliação do caso pela equipa especialista designada para a função. Contudo, constituem dados mínimos para ser considerada uma notificação válida: a descrição da reação adversa; identificação de pelo menos um medicamento suspeito; informação sobre quem sofreu a reação e contactos do notificador.

A notificação pode ser realizada tanto para as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF), como para a Direção Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) – INFARMED, I.P – por via telefónica, através do correio, *fax* ou correio eletrónico – envio dos impressos Ficha de Notificação para PS ou Ficha de Notificação para Utentes preenchidos – ou via eletrónica, nos *sites* das URF ou no Portal RAM criado pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) para este efeito. Também pode realizar uma NE para o titular de AIM do medicamento suspeito.(63–65)

Todas as notificações recebidas a nível nacional são registadas no SVIG – uma base de dados que se encontra sob a alçada da DGRM - e partilhadas, posteriormente, com a EMA e a OMS, o que irá permitir uma análise a nível europeu e global.(65)

Após a receção da notificação, esta é tratada por uma equipa de médicos e farmacêuticos especialistas que executam as seguintes etapas:(65)

- Validação: verificação da existência das quatro informações mínimas indispensáveis – RAM, medicamento suspeito, doente e notificador;
- Processamento: análise e introdução dos dados no SVIG;
- Follow-up: contacto com o notificador para esclarecer ou completar aspetos do caso;
- Análise: análise das variáveis do caso (dependentes do doente ou do medicamento em questão);
- Relatório: execução do Relatório de Imputação de Causalidade que será analisado por um perito clínico;
- Causalidade: o perito executa um julgamento clínico onde verifica a possibilidade de existência de relação causa-efeito entre medicamento e reação adversa. O resultado daqui obtido é transmitido ao INFARMED I.P., e ao notificador.

De acordo com a OMS a probabilidade do medicamento ter causado determinada reação adversa pode ser: definitiva, provável, possível, improvável, condicional/não classificada ou não classificável.(62)

A imputação de causalidade é baseada em critérios de:(62)

- Temporalidade: relação temporal entre a administração do medicamento e a ocorrência da possível reação adversa;
- Dose-resposta: relação entre dose e gravidade da reação;
- Efeito de suspensão: relação entre a suspensão da administração do medicamento e a evolução da reação adversa;
- Efeito de reintrodução: relação entre a reintrodução do medicamento em questão e a possível recorrência da reação após;
- Efeito de contacto prévio: Ocorrência prévia de RAM em contato anterior;
- Mecanismo de ação do fármaco; possibilidade da reação adversa ser explicada pelo mecanismo farmacológico do medicamento.

- Efeito de classe: ocorrência de reação adversa prévia perante substância semelhante ou do mesmo grupo farmacoterapêutico;
- Ausência de causas alternativas; Inexistência de outros fatores explicativos da reação para além do medicamento suspeito.

Tal como qualquer outro método utilizado em Farmacovigilância, a NE apresenta vantagens e desvantagens. As vantagens são elas:(62,64)

- Método rápido e de cobertura alargada no que diz respeito à população, tipos de problemas e medicamentos - todos os medicamentos e sob todo o ciclo de vida do medicamento - permitindo a identificação de RA raras;
- Económico
- Não interfere com os hábitos de prescrição do PS, evitando desta forma a existência de viés;
- Permite a identificação de fatores de risco:
- Origina sinais de forma precoce.

Por outro lado, entre as desvantagens encontra-se a subnotificação, a dificuldade na identificação de algumas reações devido a períodos de latência prolongada ou por a reação apresentar um quadro clínico semelhante à própria patologia, fraca qualidade da informação disponibilizada pelo notificador e a dificuldade na avaliação da exposição (que leva à subsequente dificuldade em estimar o risco).(62,64)

b. Sistema de Farmacovigilância Europeu

A EMA é a responsável pela coordenação da farmacovigilância a nível europeu, executando serviços e processos de acordo com a legislação. Possui um sistema de farmacovigilância próprio cujo propósito primordial é a monitorização da segurança dos medicamentos sob sua alçada e a deteção e confirmação de qualquer alteração no seu rácio benefício/risco. (66,67)

A este nível, entre outras funções, são tarefas da EMA:(67)

- Realização de inspeções de farmacovigilância;
- Sistema de gestão de risco;
- PSUR – consoante o Módulo VII – e ainda gestão da lista EURD e manutenção do repositório de PSUR;
- Recolha e gestão de reações adversas de medicamentos bem como fornecimento de ajuda na análise de dados;
- Gestão de sinais;
- Gestão de incidentes e questões de segurança emergentes;
- Estudos pós-autorização;
- Gestão da lista de medicamentos sob monitorização adicional, lista de medicamentos retirados do mercado e lista de medicamentos comercializados na UE;
- Monitorização da *compliance* dos titulares de AIM;
- Melhoria e manutenção da base de dados EudraVigilance e da rede de tratamento de dados;
- Emissão de comunicações de segurança;
- Monitorização da literatura médica.

A grande maioria das tarefas acima mencionadas é concretizada pelo PRAC cuja responsabilidade recai na avaliação e monitorização da segurança de medicamentos de uso humano. Este é um comité de trabalho formado *experts* representantes de cada autoridade nacional dos EM, bem como *experts* científicos e representantes dos PS e dos doentes. (66)

O PRAC faz ainda recomendações sobre os medicamentos ao CHMP ou ao CMDh consoante o tipo de autorização de AIM do medicamento – no caso dos biológicos e

biossimilares estes têm de ser autorizados a nível central pelo que, o comité em questão é apenas o CHMP. Relativamente à Agência em si, o PRAC aconselha no que diz respeito a *guidelines* e emite normas sobre os aspetos operacionais da farmacovigilância na UE.(67)

Em matéria de farmacovigilância a EMA colabora com entidades internacionais como é o caso da OMS e da *Food and Drug Administration* (FDA) partilhando com estes organismos informação relevante. (66)

c. Sistema Nacional de Farmacovigilância

Em Portugal o SNF surgiu no ano de 1992, anunciado pelo despacho normativo nº107/92 de 27/06/1992.

Atualmente o SNF é coordenado pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos – unidade orgânica do INFARMED, I.P. - e conta com oito URF: Porto, Lisboa, Coimbra, Setúbal e Santarém, Guimarães, Beira Interior e Algarve e Alentejo. Os Açores, Madeira, alguns Concelhos de Lisboa e Leiria, são monitorizados pela Unidade Regional sediada no próprio INFARMED/DGRM do INFARMED.(68)

De acordo com o Anexo II do Decreto-Lei 128/2013, de 5 de setembro, as URF são *entidades especialmente vocacionadas para a área da farmacologia e da farmacoepidemiologia* e podem estar alocadas a estabelecimentos universitários e hospitalares, unidades prestadoras de serviços de saúde primários ou a outras entidades associadas.(69)

O SNF funciona essencialmente com base na NE de suspeitas de RAM.

De forma a tornar mais acessível a notificação, o INFARMED desenvolveu o *site* Portal RAM que permite a notificação online de suspeitas de reações adversas quer por PS quer por utentes, oferecendo desta forma uma alternativa às fichas de notificação em papel.(70)

Os dados derivados das NE ficam registados na base de dados a nível nacional, SVIG, sendo posteriormente enviados à base de dados da EU, Eudravigilance e ainda à base de dados dos países pertencentes à OMS – VigiBase.

Cabe ainda ao Sistema, segundo o Artigo 166º do Estatuto do Medicamento, – Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto - a implementação de medidas de segurança com o objetivo de minimizar d riscos associados a medicamentos e ainda a comunicação e divulgação de informações pertinentes ao público, incluindo doentes e PS.(71)

De acordo com o Número 2 do Anexo II do Decreto-Lei nº128/2003, de 5 de setembro, - diploma que altera o Decreto-Lei nº176/2006- o INFARMED, I.P., como coordenador do Sistema, possui as seguintes funções:(69)

- Receção, avaliação e emissão de informação relativa a suspeitas de RAM;
- Criação e desenvolvimento de sistemas de informação e bases de dados do SNF
- Validar a informação contida nas bases de dados;
- Coordenação das atividades das URF e dos delegados de farmacovigilância;

- Colaboração com centros nacionais farmacovigilância de outros países, nomeadamente pertencentes aos EM, com a Agência e a OMS;
- Realização e coordenação de estudos relativos a segurança de medicamentos;
- Troca de informação entre organismos internacionais e representação do SNF perante essas entidades;
- Informar titulares de AIM sobre notificações de RAM que digam respeito aos seus medicamentos;
- Promoção da formação em farmacovigilância;
- Colaboração com entidades públicas ou privadas em atividades relevantes para a área.

d. Sistema de Farmacovigilância do titular de AIM

Também as empresas titulares de AIM têm a obrigação jurídica de promover as atividades de farmacovigilância contínua dos seus medicamentos. Desta forma, devem possuir um sistema de farmacovigilância próprio cujo intuito é monitorizar a segurança e a relação benefício-risco dos seus medicamentos. (71,72)

O sistema de farmacovigilância do titular de AIM deve incluir uma pessoa qualificada responsável pela monitorização da farmacovigilância e os meios necessários para a notificação de reações adversas ocorridas em qualquer um dos países dos EM onde o medicamento esteja a ser comercializado. Existem períodos específicos para a transmissão de informações relativas a farmacovigilância às autoridades, no entanto, qualquer outra preocupação emergente deve ser transmitida imediatamente de forma a serem tomadas as medidas adequadas (58,71,72)

No que concerne aos medicamentos biológicos e biossimilares, segundo o descrito no documento “*Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products*” das GVP cabe ao titular de AIM:(12)

- Submeter o PGR aquando o pedido de AIM, bem como submeter a alteração deste caso o processo de fabrico sofra alterações significantes. Neste ultimo caso deve ainda proceder a uma análise de risco;
- Relatar reações adversas suspeitas, incluindo toda a informação disponível sobre as mesmas, e indicar sempre que possível o nome e o lote do medicamento;
- Gestão de sinal consoante o descrito no Modulo IX das BPF;
- A responsabilidade sob a monitorização adicional do medicamento;
- Concretizar comunicações de segurança durante todo o ciclo de vida do medicamento;
- Realização de PSUR com informação relevante sobre os lotes dos medicamentos e países de destino dos mesmos durante o período em questão.

e. Farmacovigilância de Biossimilares

Os requisitos de farmacovigilância para os medicamentos biossimilares são os mesmos que enquadram os medicamentos biológicos.

O requerimento legal da existência um PGR realizado “à medida” do medicamento em questão, quer seja biológico ou seu biossimilar, onde está presente o respetivo plano de farmacovigilância bem como as medidas para minimização de risco, representa uma mais-valia que funciona como ferramenta para a monitorização de segurança pós-AIM do medicamento, uma vez que implementa um sistema proactivo de deteção, identificação e minimização do risco associado ao medicamento.

Uma vez que os dados de estudos clínicos pré-AIM são geralmente insuficientes para identificar todas as potenciais diferenças do perfil de segurança ente o biossimilar e seu originador - no que concerne à natureza, severidade e incidência de reações adversas - a monitorização pós introdução no mercado torna-se então fundamental para identificar alterações no balanço benefício-risco do biossimilar ou na identificação de reações adversas raras - daí a importância da monitorização de segurança a longo termo.

Apesar dos receios quanto aos biossimilares, a verdade é que a EU conta já com cerca de 10 anos de experiência na sua monitorização sem terem sido identificados quaisquer diferenças significativas a nível de severidade, natureza ou frequência de reações adversas de medicamentos biossimilares versus o seu originador. Não existem por isso preocupações acrescidas referentes a biossimilares.(18,73)

No entanto, vários autores propõem a existência de um sistema de rastreabilidade eficiente no que concerne os medicamentos biossimilares de forma a manter um sistema de farmacovigilância adequado e de boa qualidade; isto é, para além da identificação da substância ativa do medicamento - identificação por Denominação Comum Internacional (DCI) - aquando o preenchimento de uma NE, deve ser também incluído o nome comercial e o lote do medicamento em questão.(58,73)

No que concerne à farmacovigilância, o titular de AIM de um medicamento biossimilar deve: assegurar a monitorização constante do medicamento em questão; reportar os resultados obtidos às autoridades competentes; tomar as ações necessárias para a minimização de risco associado a tal medicamento e maximizar os seus benefícios; manter a informação do medicamento atualizada e sempre que necessário comunicar a existência de novos dados.(58)

Quanto às autoridades competentes dos EM, as GVP indicam que estas:(12)

- Devem ter em consideração as informações disponíveis do medicamento de referência aquando a avaliação do PGR do biossimilar em questão;
- Quando avaliam a informação do PSUR de determinado medicamento, devem fazê-lo paralelamente com os dados de segurança do medicamento de referência;
- Devem assegurar a implementação de medidas adequadas à clara identificação do medicamento biológico prescrito – nome do medicamento e respetivo lote.
- Devem assegurar, para além do formato *on-line*, a existência de meios alternativos para reporte de reações adversas suspeitas acessíveis tanto a PS como à população em geral e otimizar as ferramentas disponíveis para encorajar a indicação do lote do medicamento em questão e nome comercial;

Tendo em consideração o enquadramento teórico desenvolvido, surgem as seguintes questões de investigação:

- As reações adversas notificadas diferem entre o medicamento de referência de Infliximab e seus biossimilares?
- Existe diferença na monitorização de segurança entre medicamentos biológicos de referência e seus biossimilares?

CAPITULO II: OBJETIVOS

Os objetivos gerais deste projeto passam por:

- Identificar e caracterizar as reações adversas notificadas associadas ao Infliximab (biológico de referência vs biossimilares) presentes na base de dados nacional (SVIG), na base de dados Europeia (EudraVigilance), da OMS (VigiBase) e base de dados Holandesa (Lareb);
- Conhecer e analisar as atitudes dos farmacêuticos hospitalares relativamente à monitorização de segurança de medicamentos biológicos e biossimilares.

CAPITULO III: METODOLOGIA

i. Notificações Espontâneas Referentes ao Infiximab a Nível Nacional

a. Desenho do Estudo

De acordo com os objetivos do projeto, optou-se pela realização de um estudo observacional descritivo de orientação transversal, através da análise das NE recebidas pelo SNF relativas ao Infiximab.

b. Recolha e Tratamento de Dados

A informação de interesse para a concretização deste estudo consiste nas NE de RAM enviadas ao SNF e presentes na base de dados SVIG relativas à substância ativa Infiximab, recebidas entre 2011 e 2016 (6 anos), com especial interesse para o período posterior a 2014, ano em que chegou ao mercado português o primeiro biossimilar do Infiximab.

Os dados aqui utilizados foram disponibilizados pelos serviços competentes do INFARMED, através do fornecimento de um ficheiro em Excel cujo conteúdo correspondeu aos requisitos solicitados: NE recebidas pelo Sistema relativas à substância ativa Infiximab, com nome comercial do medicamento em questão se disponibilizado pelo notificador e dados demográficos do doente.

Variáveis de Estudo:

- i. Número de casos notificados por ano
- ii. Identificação do medicamento – nome comercial - associado às RAM
- iii. Identificação da origem de notificação
- iv. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM - por DCI e nome comercial
 - Idade
 - Género
- v. Caracterização do tipo de RAM notificada – por DCI e nome comercial
 - Grau de gravidade (grave, não grave);
 - Critério de gravidade;

- Reação descrita no RCM;
- Tipo de efeito/órgão afetado (SOC-MedDRA)

A classificação das RAM foi codificada por SOC (System Organ Class) de acordo com o dicionário MedDRA 19.1.

ii. Notificações Espontâneas Referentes ao Infiximab Presentes na Base de Dados Europeia, da OMS e Holandesa

a. Desenho do Estudo

Estudo observacional descritivo de orientação transversal pela análise dos dados disponíveis nas bases de dados Europeia – EudraVigilance-, da OMS – Vigibase- e base de dados do Centro de Farmacovigilância Holandês – Lareb - no que diz respeito à substância ativa Infiximab e, sempre que possível, aos respetivos medicamentos diferenciados por nome comercial – Remicade®, Remsima® e Inflectra®.

b. Recolha e Tratamento de Dados

Os dados foram recolhidos das respetivas plataformas *online*: EudraVigilance (http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html); VigiBase (<http://www.vigiaccess.org/>) e Centro de Farmacovigilância Holandês Lareb (<https://www.lareb.nl/en/databank/>).

No site da base de dados de suspeitas de RAM europeia foi possível fazer uma pesquisa diferenciada por nome comercial dos medicamentos ou por substância ativa. Independentemente desse facto, as informações recolhidas em ambos os casos foram:

- Número de Notificações total (por substância ativa e por nome comercial);
- Distribuição por grupo etário e género;
- Distribuição das notificações recebidas por área geográfica (dentro/fora do Espaço Economico Europeu);
- RAM codificadas por grupo SOC.

Na VigiBase – com acesso pela plataforma VigiAccess - apenas é possível consultar os dados por substância ativa, não permitindo a diferenciação dos dados por nome comercial do medicamento. Nesta plataforma consta:

- Número de notificações de RAM recebidos por ano (desde 1999);
- Distribuição geográfica das notificações recebidas;
- Distribuição por grupo etário e género dos indivíduos afetados;
- RAM codificadas por grupo SOC.

O mesmo acontece na base de dados Holandesa Lareb. Nesta plataforma consta:

- Número de notificações para o Infiximab (total)
- Número de notificações graves;

- Distribuição por grupo etário e género;
- Distribuição das notificações recebidas por períodos definidos de 5 em 5 anos;
- Identificação dos notificadores;
- RAM codificadas por grupo SOC.

iii. Atitudes Relativas à Monitorização de Segurança de Medicamentos com Especial Atenção a Biossimilares

a. Desenho do Estudo

Atendendo ao objetivo de avaliar as atitudes relativas à monitorização de segurança de medicamentos biológicos e biossimilares, optou-se por realizar um estudo qualitativo de recolha de dados com recurso a entrevista semi-estruturada a farmacêuticos hospitalares.

Segundo os autores Moser e Kalton a entrevista trata-se de uma conversa entre o entrevistador e o entrevistado que visa extrair determinada informação ao entrevistado. Este é um dos métodos mais diretos para a recolha de informação sobre um determinado fenómeno; consiste na formulação de questões a indivíduos que, de algum modo, estão envolvidos no mesmo.(74,75)

A entrevista semi-estruturada foi orientada por um guião previamente elaborado composto por questões geralmente abertas. Desta forma houve flexibilidade e foi possível ampliar os temas abordados à medida que estes foram sendo mencionados pelo entrevistado.(76)

Em apêndice (Apêndice II) encontra-se o planeamento da entrevista.

b. Seleção de Participantes

Foram convidados a participar neste projeto cerca de 8 indivíduos a exercer funções no Serviço de Farmácia Hospitalar de instituições públicas, privadas e público-privadas. Destes, quatro mostraram-se disponíveis e interessados em colaborar no projeto. Idealmente, segundo os autores Guest, Bunce, e Johnson (2006) o número de entrevistas deveria ser 12 tendo por base a saturação - “ponto no qual nova informação ou temas são observados nos dados já obtidos”. (77)

A seleção dos participantes foi realizada utilizando o modelo de amostragem por conveniência, o que permite a seleção dos participantes considerados mais acessíveis. Os critérios para inclusão neste estudo foram: o contacto com medicamentos biológicos e biossimilares na execução da sua atividade profissional; disponibilidade para a concretização da entrevista e acessibilidade a nível geográfico – área geográfica da Grande Lisboa preferencialmente.

O convite para a participação neste projeto foi enviado via *e-mail* aos indivíduos que cumpriam os requisitos previamente estabelecidos. Foi ainda disponibilizada toda a informação relativa ao projeto, objetivos, forma como iria desenvolver-se a coleta de dados, e como seria mantida a sua confidencialidade e anonimato.

c. Processo de Entrevista

Após o envio do convite e a concordância dos convidados em participar no projeto, foi agendada a data, horário e local com os mesmos.

As entrevistas foram realizadas nas instalações das instituições em que o entrevistado exerce funções.

No início da entrevista procedeu-se à apresentação do entrevistador, enquadramento da entrevista, apresentação dos objetivos etc. Foi também referido o facto de a entrevista ser anónima.

O consentimento informado foi obtido através da leitura e assinatura do documento executado para este fim (Apêndice III).

Os tópicos previamente estabelecidos no guião para a entrevista foram sendo abordados através das questões estabelecidas, existindo contudo flexibilidade consoante o discurso do entrevistado. Em apêndice (Apêndice IV) encontra-se o guião utilizado para a entrevista.

A entrevista foi gravada em formato áudio para posterior transcrição. A utilização de gravador, ou outro instrumento que permita a gravação de áudio, numa entrevista é fundamental para preservar o conteúdo original e aumentar o poder de registro e captação de elementos de comunicação como pausas de reflexão, mudança de entonação da voz, dúvidas, etc.(78)

d. Análise de Conteúdo da Entrevista

Segundo Bardin a análise de conteúdo trata-se de *um conjunto de técnicas de análise das comunicações visando obter por procedimentos sistemáticos e objetivos de descrição do conteúdo das mensagens indicadores (quantitativos ou não) que permitam a inferência de conhecimentos relativos às condições de produção/recepção (variáveis inferidas) destas mensagens*. Esta técnica permite analisar o que está explícito no texto da transcrição de forma a obter indicadores que permitam fazer inferências.(79)

Após a realização das entrevistas, estas foram transcritas na íntegra e analisadas de forma qualitativa através da leitura dos transcritos para a identificação categorias, subcategorias e unidades de registo e contexto. Segundo Bardin e Carmo & Ferreira a grelha/tabela de análise de conteúdo deve ser constituída por:(79,80)

- Categorias: onde se inserem temas que rodearam a entrevista;
- Subcategorias: que especificam os temas explícitos nas categorias, sendo hierarquicamente inferiores às categorias;
- Unidades de registo: onde constam as ideias apresentadas pelo entrevistado;
- Unidade de contexto: segmento mais longo de conteúdo considerado para a caracterização da unidade de registo.

Por questões de conveniência foram desenvolvidas dois tipos de tabela de análise de conteúdo: no Apêndice V estão disponíveis tabelas de análise de conteúdo que contempla categorias, subcategorias, unidades de contexto e pontos de convergência e divergência entre os entrevistados, enquanto o Apêndice VI possui sumariamente as unidades de registo de cada entrevistado relativamente a cada subcategoria.

CAPITULO IV: FARMACOVIGILÂNCIA DE BIOSSIMILARES – O CASO DO INFLIXIMAB

i. Dados da Direção de Gestão de Risco de Medicamentos - SVIG

Entre 2011 e o final do ano de 2016 foram registados 347 casos de RAM relacionados com o Infiximab em Portugal. Deste número, 209 registos ocorreram no período 2014-2016 – anos que já contam com a presença dos biofarmacos do Infiximab no mercado. Deste último número, 4 casos são provenientes da informação presente em estudos, enquanto os restantes 205 provêm de NE.

Em 2014 deram entrada no Sistema 70 registos, no ano seguinte 77 e em 2016, 62. Já nos anos anteriores ao surgimento do biofarmaco, contaram-se, respetivamente 53, 41 e 44 registos anuais. (Figura 4)

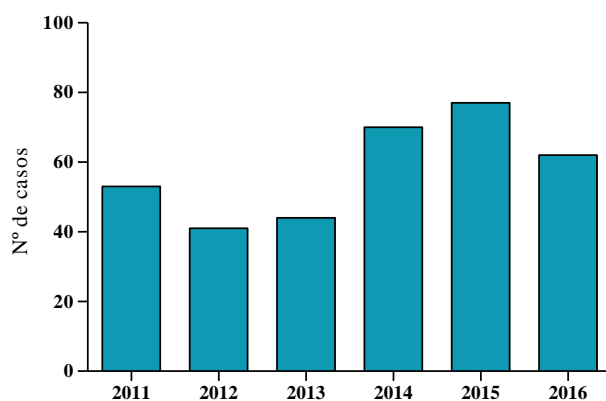


Figura 4- Número de casos relacionados com Infiximab em Portugal

Relativamente ao consumo do Infiximab, em 2011, foram consumidas 39 069 unidades deste nos Hospitais do SNS e em 2014 50 551 unidades.(81)

Desde 2014 estão presentes no mercado farmacêutico português três medicamentos cuja substância ativa é o Infiximab: Remicade®, o biológico de referência que foi aceite pela EMA em 1999, tendo vindo a entrar no nosso mercado pouco tempo depois disso; Remsima® e Inflectra®, dois biossimilares aceites a Setembro de 2013 e chegados a Portugal em 2014. Das notificações registadas a nível nacional, no período anteriormente descrito: 145 notificações (o correspondente a 69.4%) foram provenientes de acontecimentos possivelmente relacionados com o Remicade®; 26 (12.4%) com o Inflectra®; 7 associadas ao Remsima® (3.3%) e 31 (14.8%) onde não foi identificado o nome comercial do medicamento em questão. (Tabela 4)

Tabela 2 - Número de notificações por nome comercial

Nome Comercial	Número de notificações	Percentagem (%)
Inflectra®	26	12.4%
Remicade®	145	69.4%
Remsima®	7	3.3%
Não identificado	31	14.8%
Total	209	100%

Nos anos em que tanto o medicamento de referência como os respetivos biossimilares se encontram no mercado, a distribuição das notificações aconteceu como demonstrado na Figura 5, apresentada de seguida:

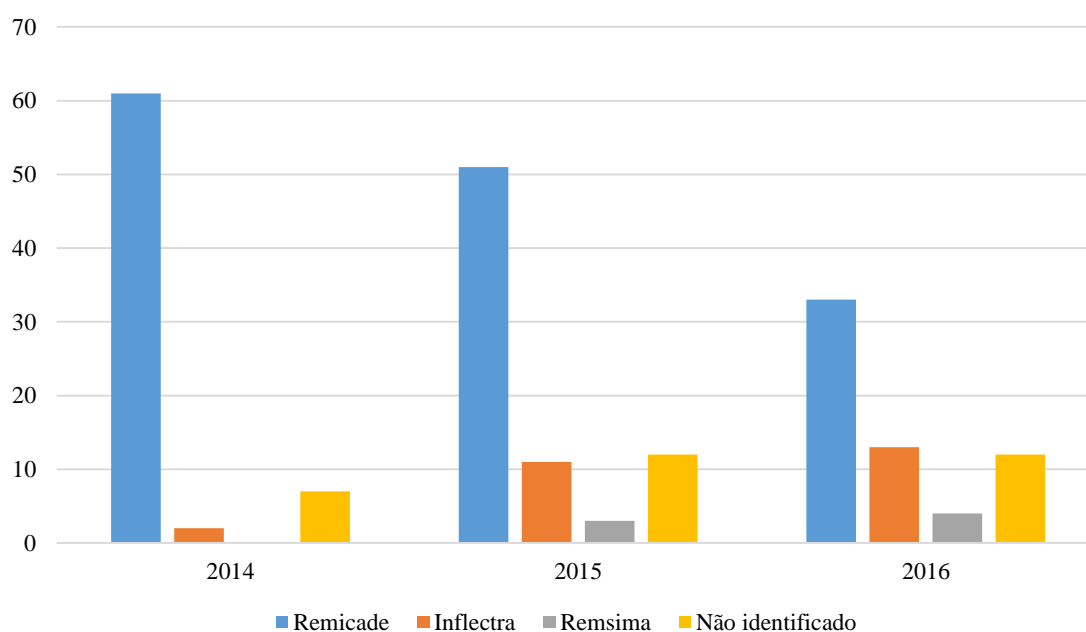


Figura 5 - Número de notificações associadas ao nome comercial por ano

Relativamente à origem das notificações, estas na sua maioria, foram provenientes de médicos – 185 casos, o correspondente a 88.5%. Foram ainda recebidas 11 NE por parte de médicos dentistas, e com menor expressão, notificações provenientes de Farmacêuticos, Enfermeiros e Utentes ou outro não-profissional de saúde. Uma das identificações de notificador foi considerada nula uma vez que indicava duas das opções: médico e médico dentista. (Tabela 5)

Tabela 3 – Distribuição das notificações por notificador

Notificador	Número	Percentagem (%)
Enfermeiro	4	1.9%
Farmacêutico	6	2.9%
Médico	185	88.5%
Médico dentista	11	5.3%
Utente ou outro não-profissional de saúde	2	0.9%
Nulo	1	0.5%
Total	209	100%

Independentemente do notificador, o remetente da NE pode ser o indivíduo em nome próprio, isto é enfermeiros médicos, utentes, submeterem diretamente a NE às Unidades de Farmacovigilância, p.e., ou podem enviar primeiramente à Indústria, sendo então esta o remetente da NE para a o SNF. Assim sendo, contam-se 72 NE cujo remetente foi a Indústria e as restantes 137 foram submetidas diretamente.

Quanto ao género dos sujeitos que sofreram as possíveis RAM (Tabela 6) associadas ao Infiximab, 54.5% ocorreram em indivíduos do sexo feminino vs. 44% no sexo masculino.

Tabela 4 - Distribuição das notificações por género

Género	Número de notificações	Percentagem (%)
Feminino	114	54.5%
Masculino	92	44%
Não identificado	3	1.4%
Total	209	100%

A faixa etária dos indivíduos em questão está descrita na Tabela 7. Dos 209 casos notificados, apenas 9 não possuíam indicação da idade ou faixa etária. A faixa etária com maior expressão – onde estão 78% dos indivíduos - é a correspondente entre os 18 e 64 anos inclusive.

Dos casos que para além da faixa etária apresentavam ainda a respetiva idade (195 NE), a idade mínima mencionada foi 3 e a máxima 85. A média de idades foi de 44.8 anos, com um desvio padrão de 17.2. A mediana foi 45 anos.

Tabela 5- Distribuição das notificações por faixa etária

Faixa Etária	Nome Comercial				Infliximab	Percentagem (%)
	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Não ident.		
[3-12anos[4	1	-	1	6	2.9%
[12-18 anos[4	-	-	1	5	2.4%
[18-64 anos]	114	24	6	19	163	78%
>= 65 anos	19	-	1	6	26	12.4%
Não identificado	4	1	-	4	9	4.3%
Total	145	26	7	31	209	100%

No que diz respeito à ocorrência de RAM consideradas graves, as frequências encontram-se descritas na Tabela 8. Verifica-se que a maioria – 76.1% - nas NE descreviam pelo menos uma RAM grave.

Tabela 6- Distribuição das notificações por gravidade

Gravidade	Nome Comercial				Infliximab	Percentagem (%)
	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Não ident.		
Sim	107	18	4	30	159	76.1%
Não	38	8	3	1	50	23.9%
Total	145	26	7	31	209	100%

Os critérios de gravidade das 159 notificações que justificam a classificação das RAM ocorridas como graves é apresentado nas Tabelas seguintes (Tabela 9 e Tabela 10). De notar que, em cada NE, mais do que uma RAM pode ser descrita e considerada grave.

Tabela 7- Distribuição das notificações relativas à substância ativa por critério de gravidade

Critério de Gravidade	Número	Percentagem (%)	
		De Respostas	De Casos
Incapacitante	7	4.1%	4.4%
Hospitalização	27	15.9%	17%
Risco de vida	11	6.5%	6.9%
Morte	3	1.8%	1.9%

Outra	122	71.8%	76.7%
Total	170	100%	106.9%

Tabela 8 - Distribuição das notificações relativas ao nome comercial por critério de gravidade

Critério de Gravidade	Nome Comercial			
	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Não ident.
Incapacitante	6	-	-	1
Hospitalização	20	2	-	5
Risco de vida	10	-	-	1
Morte	1	-	-	2
Outra	77	16	4	25
Total	114	18	4	34

Dos casos notificados, sempre que possível estes são seguidos de forma a tomar conhecimento da sua evolução. As informações relativas à evolução do caso encontram-se na Tabela 11.

Tabela 9 - Distribuição das notificações por evolução dos casos

Evolução dos Casos	Nome Comercial				Infliximab	Percentagem (%)
	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Não ident.		
Em recuperação	15	3	2	-	20	9.6%
Cura	53	15	3	3	74	35.4%
Cura com sequelas	2	1	-	-	3	1.4%
Morte	1	-	-	-	1	0.5%
Persiste sem recuperação	3	-	-	1	4	1.9%
Desconhecida	34	-	1	-	35	16.7%
Informação indisponível	37	7	1	27	72	34.4%
Total	145	26	7	31	209	100%

Foram descritas 419 reações adversas nas 209 notificações espontâneas recebidas pelo SNF. O que dá uma média de 2 reações por notificação; a distribuição do número de reações por notificação recebida está disponível na Tabela 12.

Tabela 10- Distribuição das notificações por número de reações descritas em cada notificação

Número de reações em cada notificação	Número	Percentagem (%)
1	127	60.8%
2	29	13.9%
3	21	10%
4	13	6.2%
Mais de 4	19	9.1%
Total	209	100%

A maioria das reações notificadas encontram-se já descritas no RCM do medicamento cuja substância ativa é o Infiximab (Tabela 13). No entanto, dos dados disponibilizados, 13 delas não se encontram mencionadas.

Tabela 11- Distribuição das reações notificadas descritas no RCM

Reações descritas no RCM	Número	Percentagem (%) De Respostas
Sim	254	60.6%
Não	13	3.1%
Não identificado	152	36.3%
Total	419	100%

A Tabela 14 apresenta as reações adversas reportadas agrupadas por grupo SOC. É possível verificar que os casos mais descritos encontram-se no grupo “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com 75 registos, seguido de “Infeções e infestações” com 74 e “Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” – 51 reações reportadas. Por outro lado “Afeções congénitas, familiares e genéticas”, “Afeções do ouvido e do labirinto”, “Doenças endócrinas” e “Situações na gravidez”, entre outras, não apresentam qualquer tipo de reação notificado.

Tabela 12- Distribuição das reações adversas por Grupo SOC

Reação Adversas por Grupo SOC	Nome Comercial				Infliximab
	Remicade®	Inflectra®	Remsima®	Não ident.	
Doenças do sangue e do sistema linfático	10	3	1	2	16
Cardiopatias	2	-	1	1	4
Afeções congénitas, familiares e genéticas	-	-	-	-	-
Afeções do ouvido e do labirinto	-	-	-	-	-
Doenças endócrinas	-	-	-	-	-
Afeções oculares	2	-	-	-	2
Doenças gastrointestinais	22	2	4	5	33
Perturbações gerais e alterações no local de administração	32	2	1	3	38
Afeções hepáticas e hepatobiliares	2	2	-	12	16
Doenças do sistema imunitário	8	4	-	2	14
Infeções e infestações	59	4	-	11	74
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	14	2	1	6	23
Exames complementares de diagnóstico	8	-	1	3	12
Doenças do metabolismo e da nutrição	-	-	-	-	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	12	2	1	1	16
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	7	-	-	10	17
Doenças do sistema nervoso	7	1	1	-	9
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	-	-	-	-	-
Perturbações do foro psiquiátrico	1	-	-	-	1
Doenças renais e urinárias	-	-	-	-	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	2	-	-	-	2
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	37	7	2	5	51
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	44	28	2	1	75
Circunstâncias sociais	-	-	-	-	-
Procedimentos cirúrgicos e médicos	-	-	-	-	-
Vasculopatias	8	1	3	2	14
Relacionadas com o produto	-	-	-	-	-

ii. Dados da Organização Mundial de Saúde - VigiBase

A VigiBase é a maior base de dados a nível global de relatórios de casos individuais de segurança (Individual Cases Safety Reports, ICSRs) – casos de suspeitas de reações adversas devido a medicamentos - em funcionamento desde a década de 60. Possui como fim a comunicação e deteção de potenciais perigos de segurança de medicamentos – sinais.(82–84)

Em termos históricos, um ano após o desastre da talidomida em 1961, foi emitida uma proposta para a criação de um sistema internacional de monitorização de efeitos adversos de medicamentos durante a World Health Assembly de forma a prevenir a ocorrência de tragédia semelhante. Quatro anos após esta data - 1968-, o mesmo encontro, levou à formação do Programa da OMS para a Monitorização Internacional de Medicamentos. Este é formado por um grupo de mais de 150 países que unem esforços para a utilização segura de medicamentos, trabalhando a nível nacional e depois colaborando entre si, prosperando a ideia de segurança dos doentes(85,86)

Após um projeto piloto nos Estados Unidos da América, a VigiBase passou para a sede da OMS em Génova. Foi no ano de 1978 que a base de dados veio a conhecer a sua última e atual morada em Uppsala, onde deste então é gerida e mantida essencialmente pelo Uppsala Monitoring Centre (UMC).(86)

O UMC é responsável pela gestão técnica e científica da rede de farmacovigilância da OMS. Após a submissão dos ICSRs pelos países membros – que atualmente são 127 – o Centro é responsável pela revisão e análise dos dados, partilhando posteriormente os resultados e conclusões a nível internacional.(86)

Atualmente a VigiBase conta já com mais de 15 milhões de notificações de suspeitas de efeitos adversos de cerca de 100 000 medicamentos diferentes.(83,84)

Relativamente ao Infiximab - independentemente de ser medicamento biológico de referência ou biossimilar – a VigiBase conta com mais de 117 mil (117 714 a 20 de Julho de 2017) notificações de reações adversas associadas a esta substância ativa. Deve no entanto salientar-se que o número total de notificações pode ser influenciado pela existência de notificações duplicadas, apesar dos esforços realizados no sentido para que tal não aconteça.

Nesta base de dados não é possível a diferenciação entre biológico de referência e os seus biossimilares disponíveis no mercado isto porque a pesquisa apenas permite a identificação das notificações relativas à substância ativa.

Na VigiBase existem, relativamente ao Infliximab, registo de Notificações de possíveis RAM associadas a esta substância ativa desde 1999, ano em que surgiu no mercado farmacêutico global. É de notar um aumento do número de notificações nos últimos anos, isto é, principalmente de 2011 adiante. (ver Tabela 15)

Tabela 13- Distribuição das notificações por ano

Anos	Número	Percentagem (%)
2017	5 931	5
2016	26 378	22
2015	11 788	10
2014	7 306	6
2013	8 438	7
2012	12 038	10
2011	10 685	9
2010	5 778	5
2009	6 639	6
2008	5 851	5
2007	213	0
2006	2 972	3
2005	4 739	4
2004	2 479	2
2003	3 188	3
2002	1 664	1
2001	868	1
2000	757	1
1999	2	0
Total	117 714	100%

A Tabela 16 possui os dados relativos à área geográfica onde são registadas mais RAM possivelmente associadas ao Infliximab. De notar uma maior notificação na América – que conta com 73% das notificações – seguida da Europa – 22%.

Tabela 14- Distribuição das notificações por área geográfica

Continente	Número	Percentagem (%)
África	463	0
América	85 703	73
Ásia	4 409	4
Europa	25 611	22
Oceânia	1 528	1
Total	117 714	100%

No que concerne ao género dos indivíduos a que as notificações dizem respeito, verifica-se uma maior incidência no sexo feminino – 57% contra 38% do sexo masculino. (Tabela 17)

Tabela 15- Distribuição das notificações por género

Género	Número	Percentagem (%)
Feminino	66 998	57
Masculino	44 223	38
Não identificado	6 493	6
Total	117 714	100%

Foram registadas 236 014 reações adversas das 117 714 notificações presentes na VigiBase, o que perfaz uma média de 2 reações descritas por NE.

A distribuição das reações adversas descritas, agrupadas por grupo SOC está disponível na Tabela 18. O grupo SOC com maior número de reações descritas é “Perturbações gerais e alterações no local de administração” com 31 602 reações reportadas, seguido de “Infeções e Infestações” com 28 068 reações ocorridas. Por outro lado ocorreram menos reações adversas associadas ao produto (252) e reações de Afeções congénitas, familiares e genéticas - 355.

Tabela 16- Distribuição das reações adversas por Grupo SOC

Reação Adversas por Grupo SOC	Número
Doenças do sangue e do sistema linfático	2 975
Cardiopatias	6 574
Afeções congénitas, familiares e genéticas	355
Afeções do ouvido e do labirinto	759
Doenças endócrinas	434
Afeções oculares	3 149
Doenças gastrointestinais	24 088
Perturbações gerais e alterações no local de administração	31 602
Afeções hepáticas e hepatobiliares	2 393
Doenças do sistema imunitário	5 694
Infeções e infestações	28 068
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	18 930
Exames complementares de diagnóstico	11 751
Doenças do metabolismo e da nutrição	3 092
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	15 133
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	10 961
Doenças do sistema nervoso	13 192
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	1 256
Perturbações do foro psiquiátrico	3 321
Doenças renais e urinárias	3 208
Doenças dos órgãos genitais e da mama	1 289
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	14 678
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	16 013
Circunstâncias sociais	565
Procedimentos cirúrgicos e médicos	7 373
Vasculopatias	8 909
Relacionadas com o produto	252

iii. Dados da Base de Dados Europeia de Notificações de Suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos - EudraVigilance

Nesta base de dados é possível consultar as notificações por nome comercial do medicamento bem como por substância ativa para os medicamentos autorizados centralmente, o que acontece com o Infiximab. Para os medicamentos com AIM descentralizada, é apenas possível consultar as notificações possivelmente associadas a medicamentos por substância ativa. A última atualização do sítio foi realizada em Junho de 2017.

Na Tabela seguinte (Tabela 19) é possível verificar as frequências das RAM notificadas por nome comercial do medicamento bem como por substância ativa (“Total”). Das 65 674 notificações relativas ao Infiximab, 8 264 (12.6% aproximadamente) não identificaram o nome comercial do medicamento em questão.

Tabela 17- Distribuição das notificações por nome comercial do medicamento

	Número	Percentagem (%)
Remicade®	56 018	85.3%
Remsima®	557	0.8%
Inflectra®	835	1.3%
Não ident.	8 264	12.6%
Total	65 674	100%

Como é possível verificar na tabela anterior, a maioria das notificações nas quais se identificou o nome comercial do medicamento provêm do Remicade®, sendo que este se trata do medicamento de referência, sendo por isso o único no mercado desde 1999. Tanto o Remsima® como o Inflectra® apenas apareceram em 2014.

A Tabela 20 apresenta a distribuição das notificações por género. É possível verificar, que independentemente do nome comercial ou nos dados por substância ativa, a percentagem de ocorrência de RAM em mulheres é aproximadamente de 60% em todos os casos e de cerca de, aproximadamente 38% nos homens.

Tabela 18- Distribuição das notificações por género e nome comercial do medicamento

Género	Nome Comercial						Infliximab	
	Remicade®		Remsima®		Inflectra®		N	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
Feminino	32 942	58.8	338	60.7	482	57.7	38 332	58.4
Masculino	21 092	37.7	215	38.6	334	40.0	24 611	37.5
Não ident.	1 984	3.5	4	0.7	19	2.3	2 731	4.2
Total	56 018	100	557	100	835	100	65 674	100

Relativamente à origem das NE a maioria é proveniente de fora do EEE (69.5%). No entanto, avaliando por nome comercial, verifica-se que tanto o Remsima® como o Inflectra® apresentam mais NE dentro do EEE – sendo 90.8% e 64.4% das NE provenientes deste Espaço, respetivamente. (Tabela 21)

Tabela 19- Distribuição nas notificações por área geográfica e nome comercial do medicamento

Origem	Nome Comercial						Infliximab	
	Remicade®		Remsima®		Inflectra®		N	(%)
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
Espaço Económico Europeu	16 246	29	506	90.8	538	64.4	20 000	30.5
Fora do Espaço Ec. Europeu	39 772	71	51	9.2	297	35.6	45 674	69.5
Não identificado	0	-	0	-	0	-	0	-
Total	56 018	100	557	100	835	100	65 674	100

No que concerne à distribuição das NE recebidas por faixa etária, verifica-se uma maior incidência no grupo 18-64 anos seguida do grupo 65-85 anos; isto verifica-se não só quanto ao Infliximab como substância ativa mas também na segregação por nome comercial (Tabela 22).

Tabela 20- Distribuição das notificações por faixa etária e nome comercial do medicamento

Faixa Etária	Nome Comercial		Infliximab					
	Remicade®	Remsima®	Inflectra®					
	N	(%)	N	(%)	Número	(%)	N	(%)
0-1 meses	86	0.2	1	0.2	0	-	97	0.1
2 meses – 2 anos	160	0.3	0	-	1	0.1	198	0.3
3 – 11 anos	483	0.9	4	0.7	7	0.8	606	0.9
12 – 17 anos	1 517	2.7	23	4.1	12	1.4	1 839	2.8
18 – 64 anos	35 986	64.2	422	75.8	648	77.6	41 910	63.8
65 – 85 anos	9 613	17.2	68	12.2	112	13.4	11 609	17.7
>85 anos	223	0.4	1	0.2	2	0.2	283	0.4
Não identificado	7 950	14.2	38	6.8	53	6.3	9 132	13.9
Total	56 018	100	557	100	835	100	65 674	100

A distribuição das reações adversas, agrupadas por grupo SOC ocorridas por nome comercial do medicamento e substância ativa está disponível na Tabela 23.

Relativamente às reações “totais”, ou seja, do Infliximab, os grupos SOC que contam com mais notificações são “Infeções e infestações” - 16 835 - e “Perturbações gerais e alterações no local de administração” -15 168. O mesmo acontece no Remicade® com 13 758 e 13 227 respetivamente. Quanto ao Remsima®, com maior número de relatos surge “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” -168 - e “Perturbações gerais e alterações no local de administração” – 150. Por fim o Inflectra® conta com 345 “Perturbações gerais e alterações no local de administração” e 223 “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”.

No total, foram contabilizadas 140 296 reações associadas ao Infliximab. Destas, 123 933 relativas ao Remicade®, 1 282 ao Remsima® e 2 217 ao Inflectra®. As restantes 14 864 não indicaram o nome comercial do medicamento em questão.

Calculando o número médio de reações adversas indicadas por notificação, para o Infliximab o valor é de 2 (aproximadamente 2.1). Quanto aos valores respetivos aos medicamentos por nome comercial, a média também é de 2 no caso do Remicade® e Remsima® (aproximadamente 2.2 e 2.3, respetivamente). No entanto, quando ao Inflectra®, a média sobe para 3 (aproximadamente 2.6) reações por notificação.

Tabela 21- Distribuição das reações adversas por Grupo SOC e nome comercial do medicamento

Reação Adversas por Grupo SOC	Nome Comercial			Infliximab
	Remicade®	Remsima®	Inflectra®	
Doenças do sangue e do sistema linfático	2 059	21	26	2 462
Cardiopatias	4 086	48	51	4 782
Afeções congénitas, familiares e genéticas	206	2	1	271
Afeções do ouvido e do labirinto	391	6	9	436
Doenças endócrinas	274	0	4	323
Afeções oculares	1 759	29	47	1 991
Doenças gastrointestinais	9 726	76	201	11 207
Perturbações gerais e alterações no local de administração	13 227	150	345	15 168
Afeções hepáticas e hepatobiliares	1 515	21	30	1 861
Doenças do sistema imunitário	4 264	129	107	4 996
Infeções e infestações	13 758	63	182	16 835
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	10 597	78	97	11 859
Exames complementares de diagnóstico	6 291	65	166	7 012
Doenças do metabolismo e da nutrição	1 472	8	19	1 702
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	7 943	60	160	8 867
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	6 206	18	17	7 453
Doenças do sistema nervoso	7 702	74	156	8 650
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	772	2	1	910
Perturbações do foro psiquiátrico	1 729	18	29	1 898
Doenças renais e urinárias	1 686	6	8	1 912
Doenças dos órgãos genitais e da mama	552	2	7	625
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	9 017	146	173	10 235
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	8 550	168	223	9 774
Circunstâncias sociais	292	1	9	321
Procedimentos cirúrgicos e médicos	2 728	8	7	2 951
Vasculopatias	5 066	68	129	5 699
Relacionadas com o produto	65	15	13	96

iv. Dados do Centro de Farmacovigilância Holandês – Lareb

Tal como acontece na base de dados da OMS, VigiBase, também os dados disponibilizados pelo sítio *online* do Centro de Farmacovigilância Holandês Lareb estão apresentados apenas por substância ativa e não permite a segregação em nome comercial, o que não possibilita diferenciar as notificações possivelmente associadas ao medicamento de origem ou aos seus biossimilares.

O mais recente *update* do sítio – a 18 de Julho de 2017 – conta com 888 notificações de RAM possivelmente associadas ao Infiximab. As notificações de possíveis RAM foram recebidas no Centro de Farmacovigilância Lareb por submissão direta a esta entidade ou através da indústria farmacêutica.(87)

Nesta plataforma é possível consultar não só o ano da notificação mas também o ano da ocorrência da RAM. Relativamente ao ano de notificação, verifica-se uma maior ocorrência no período 2011-atualidade, contanto com quase metade das notificações realizadas -48.9%. (Tabela 24)

Tabela 22- Distribuição das notificações por ano da notificação

Ano da Notificação	Número	Percentagem (%)
1996 - 2000	6	0.7%
2001 - 2005	215	24.2%
2006 - 2010	232	26.1%
2011- atualidade	435	48.9%
Total	888	100%

Quanto ao ano de ocorrência das RAM, verifica-se que esta informação muitas vezes é “desconhecida” – 29.7% - ou ocorreu principalmente após o ano 2000. (Tabela 25)

Tabela 23- Distribuição das notificações por ano de ocorrência da RAM

Ano de ocorrência da RAM	Número	Percentagem (%)
1996 - 2000	23	2.6%
2001 - 2005	157	17.7%
2006 - 2010	182	20.5%
2011- atualidade	261	29.4%
Desconhecido	264	29.7%
Total	888	100%

A frequência das NE distribuídas por género está disponível na Tabela 26. A maioria das RAM terá então ocorrido a mulheres – 66% dos casos notificados.

Tabela 24- Distribuição das notificações por género

Género	Número	Percentagem (%)
Feminino	588	66%
Masculino	252	28%
Não identificado	48	5%
Total	888	100%

Relativamente à origem da notificação, estas foram enviadas principalmente pela Indústria Farmacêutica – 40.8%. Os “utentes ou outro não profissional de saúde” surgem como maiores notificadores do que médicos e farmacêuticos – originaram 8% contra 1.2% e 1.4% das notificações, respetivamente. (Tabela 27)

Tabela 25- Distribuição das notificações por notificador

Notificador	Número	Percentagem (%)
Farmacêutico	12	1.4%
Indústria Farmacêutica	362	40.8%
Médico	11	1.2%
Não identificado	206	23.2%
Outro Profissional de Saúde	226	25.5%
Utente ou outro não-profissional de saúde	71	8%
Total	888	100%

Quanto à faixa etária verifica-se que os grupos 41-50 ano e 51-60 anos foram os mais afetados pelas RAM – 17.8% e 17.6% respetivamente – no entanto também está presente uma grande percentagem de casos em que a faixa etária não foi identificada – 19.6%. (Tabela 28)

Não foram notificados casos de RAM associadas ao Infiximab em crianças com idade igual ou inferior a 4 anos.

Tabela 26- Distribuição das notificações por faixa etária

Faixa Etária	Número	Percentagem (%)
0 – 1 ano	-	-
2 – 4 anos	-	-
5 – 10 anos	2	0.2%
11 – 20 anos	43	4.8%
21 – 30 anos	91	10.2%
31 – 40 anos	90	10.1%
41 – 50 anos	158	17.8%
51 – 60 anos	156	17.6%
61 – 70 anos	115	13%
71 ou mais anos	58	6.5%
Não identificado	174	19.6%
Total	888	~100%

Quanto à distribuição das RAM por grupo SOC, verifica-se uma maior ocorrência de “Perturbações gerais e alterações no local de administração” e “Infeções e Infestações”- 217 e 216 casos reportados, respetivamente. Por outro lado, não foram notificados casos de RAM pertencentes ao grupo de “Afeções congénitas, familiares e genéticas” e “Doenças endócrinas”. (Tabela 29)

Tabela 27 - Distribuição das reações adversas por grupo SOC

Reação Adversas por Grupo SOC	Número
Doenças do sangue e do sistema linfático	32
Cardiopatias	58
Afeções congénitas, familiares e genéticas	-
Afeções do ouvido e do labirinto	2
Doenças endócrinas	-
Afeções oculares	42
Doenças gastrointestinais	125
Perturbações gerais e alterações no local de administração	217
Afeções hepáticas e hepatobiliares	24
Doenças do sistema imunitário	67
Infeções e infestações	216
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	47
Exames complementares de diagnóstico	85
Doenças do metabolismo e da nutrição	15
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	117
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	136
Doenças do sistema nervoso	148
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	15
Perturbações do foro psiquiátrico	38
Doenças renais e urinárias	16
Doenças dos órgãos genitais e da mama	10
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	115
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	177
Circunstâncias sociais	1
Procedimentos cirúrgicos e médicos	15
Vasculopatias	65
Relacionadas com o produto	-

v. Discussão de Resultados

Em Portugal, para o período em análise, 2011 a 2016, foram identificadas 347 notificações espontâneas cujo medicamento (ou um dos medicamentos) suspeito de provocar reações adversas foi o Infiximab. Por comparação com período homólogo, a Lareb, base de dados Holandesa, possui 435 notificações, o correspondente a , 48.9% da totalidade de NE relativas ao Infiximab registadas desde o ano de 1996. Não podendo contudo esquecer o facto de este valor já possuir NE recebidas no presente ano – 2017- o que não acontece nos dados do SVIG. No mesmo período, 2011-2016, a VigiBase contabilizou 76 633 NE associadas ao Infiximab, verificando-se precisamente no primeiro ano deste período um aumento de notificações comparativamente a anos anteriores - por exemplo, 10 685 notificações recebidas em 2011 vs. 5 778 em 2010.

O ano que conta com maior número de NE relativas ao Infiximab, segundo a base de dados da OMS foi o ano passado, 2016. Somente neste ano foram registadas 26 378 notificações. Em Portugal o ano com maior número de notificações foi o de 2015 – 77 no total.

O aumento de notificações recebidas a partir de 2011 pode dever-se a diversos fatores, entre os quais merece destaque a implementação da “nova legislação da Farmacovigilância” entre os anos 2010 e 2012 através da Diretiva 2010/84/EU e o Regulamento (EU) No 1235/2010. Logo no segundo artigo referente à Farmacovigilância na Diretiva 2010/84/EU- Artigo 102 - pode ler-se que os EM devem tomar medidas para encorajar médicos e outros PS a notificar a ocorrência de reações adversas. Também a criação e desenvolvimento de plataformas *online* acessíveis a qualquer cidadão para notificar reações adversas e consultar informação relevante – Artigo 25 e Artigo 26 do Regulamento anteriormente mencionado- permitem uma melhor acessibilidade e consciencialização da importância da notificação. O mesmo papel na área da consciencialização é também pretendido através da monitorização adicional de medicamentos. Neste caso, apenas os biossimilares do Infiximab terão essa indicação, uma vez que o medicamento de referência já se encontra comercializado desde 1999.(57,88)

Em todas as bases de dados que permitem a diferenciação das NE por nome comercial do medicamento, verifica-se um maior reporte de RAM relativas ao Remicade®. Este facto não é de estranhar uma vez que este é o medicamento de referência, encontrando-se no

mercado desde 1999, ao contrário do que acontece com o Inflectra® e Remsima®, apenas aprovados em 2013.

Na EudraVigilance 85.3% das notificações indicaram o Remicade® como medicamento suspeito. Também em Portugal, no período 2014-2016, 69.4% das NE indicaram o mesmo. Existe contudo uma grande taxa de notificações em que não é identificado o nome comercial do medicamento; 12.6% e 14.8% respetivamente. Mais esforços devem ser feitos de forma a incentivar a identificação do nome comercial do medicamento em questão bem como do respetivo lote. Um estudo realizado por Cutroneo, na base de dados italiana de NE diz que apenas 8.6% das NE relativas a medicamentos biológicos apresenta indicação do lote dos medicamentos em questão. A indicação do nome comercial do medicamento e lote reveste-se de extrema importância para a identificação de problemas de segurança relacionados com os medicamentos numa fase inicial, incluindo a identificação de problemas associadas ao lote do medicamento como a contaminação ou existência de impurezas. (89)

Os dados da SVIG foram analisados no período 2014 até à atualidade (final de 2016) uma vez que as opções biossimilares do Infliximab apenas entraram no mercado português neste primeiro ano. Desta forma, é possível fazer uma comparação entre as NE dos diferentes medicamentos de forma apropriada.

Das opções disponíveis no mercado português, o Remsima® é aquela que apresenta menor número de NE em sistema – apenas 7. Na EudraVigilance a taxa de ocorrência também é a mais baixa: 0.8%.

Em Portugal verifica-se no período selecionado o aumento ao longo dos anos de NE relativas aos biossimilares do Infliximab e o contrário em relação ao medicamento de referência, Remicade® (Figura 6). Estas alterações podem dever-se essencialmente ao aumento da penetração destes biossimilares no mercado português; por exemplo, no ano de 2016 a taxa de utilização dos biossimilares do Infliximab foi de 28% e este ano, já vai nos 34%. Estudos já publicados constatarem também este padrão de notificação de RAM relativamente a outros medicamentos - existe maior notificação nos primeiros anos de comercialização do medicamento, seguidos de um decréscimo. (37,90)

A VigiBase é, entre as bases de dados avaliadas, a de maior dimensão, abrangendo quase a totalidade do globo a nível de registos de NE. Segundo os dados aqui disponibilizados, 73% das notificações relativas ao Infliximab provêm da América, contra 22% da Europa.

Esta diferença deve ser analisada tendo em conta que a população no continente Americano é superior à europeia. Também a EudraVigilance aponta uma maior taxa de notificação fora do EEE; 69.5% vs 30.5%. No entanto, tendo em conta esta última base de dados, uma vez que disponibiliza a consulta das NE por nome comercial do medicamento, verifica-se que, para os biossimilares, as taxas diferem: 90.8% para o Remsima® e 64.4% para o Inflectra® dentro do EEE. Esta diferença deve-se ao facto dos biossimilares do Infliximab terem sido autorizados e comercializados primeiro na Europa, no ano de 2014. Por outro lado, na América, as duas maiores Agências Reguladoras apenas autorizaram estes biossimilares mais tarde. A ANVISA – entidade reguladora brasileira – apenas autorizou o primeiro biossimilar do Infliximab em 2015 e a FDA no ano passado – 2016.(91–93)

No que concerne ao notificador, as bases de dados nacionais, SVIG e a Lareb, são as únicas que disponibilizam esta informação. Em Portugal verifica-se uma maior prevalência do médico como notificador – 88.5% - enquanto na Holanda 40.8% das notificações são oriundas da Indústria Farmacêutica. NE realizadas por enfermeiros, farmacêuticos ou utentes ou outro não-profissional de saúde, representam apenas 1.9%, 2.9% e 0.9% respetivamente, em Portugal. Já na Holanda, os utentes realizaram 8% das notificações, 1.2% foram dirigidas por médicos e 1.4% por farmacêuticos; 23.2% não possuíam identificação.

Independentemente do notificador, o remetente da NE pode ser o indivíduo em nome próprio, isto é enfermeiros médicos, utentes, submeterem diretamente a NE às Unidades de Farmacovigilância, p.e., ou podem enviar primeiramente à Indústria, sendo então esta o remetente da NE para a o SNF. Assim sendo, contam-se 72 NE cujo remetente foi a Indústria e as restantes 137 foram submetidas diretamente.

Investigadores italianos também identificaram uma maior notificação de RAM relacionadas com medicamentos biológicos por médicos, justificando este acontecimento pela utilização e mais abrangente e monitorização apertada deste tipo de medicamentos num contexto hospitalar.(89)

Dos dados disponibilizados sobre o indivíduo que sofreu a RAM, o género prevalente é o feminino – 54.5% na SVIG, 57% na VigiBase, 58.4% na EudraVigilance e 66% na Lareb. Quanto à faixa etária, as bases de dados que fornecem esta informação fazem-se agrupando as idades, nem sempre da mesma forma. Assim sendo, na SVIG e

EudraVigilance, a faixa etária em que se verificam as RA com maior expressão é a 18-64 com 78% e 63.8% respetivamente. Já na Lareb a faixa 41-50 e 51-60 apresentam 17.8% e 17.6% respetivamente. Relativamente à não identificação da faixa etária, Portugal apresenta uma taxa inferior às demais bases de dados: 4.3% vs 19.6% na Lareb e 13.9% na EudraVigilance.

Em Portugal 159 NE indicam que a/as RAM são graves, o correspondente a 76.1% do total das notificações. Avaliadas pelos critérios de gravidade incapacidade, hospitalização, risco de vida, morte ou outra, verifica-se com menor taxa de ocorrência, 3 casos de morte – 1.8% - e por outro lado, “Gravidade outra” obteve a maior taxa, 71.8% dos casos, ou seja 122.

Relativamente à descrição das RAM no RCM do medicamento em questão, verifica-se que a maioria destas já se encontrava descrita -254 reações. No entanto há que salientar o facto de grande número delas não terem sido identificadas como descritas ou não no RMC do respetivo medicamento. Entre as reações não descritas encontra-se: prostatite, desequilíbrio, distúrbio de marcha, erisipela, úlcera da pele, estridor, hipoxia, disfonia, entre outros.

Com exceção de um dos casos, todas as reações não descritas ocorreram com Remicade®, sendo apenas uma relativa a Remsima®, e considerada não grave. Das restantes, é difícil avaliar se foram consideradas graves ou não uma vez que foram descritas mais do que uma reação adversa, estando estas já descritas.

Em todas as bases de dados verifica-se uma média de 2 RAM notificadas por NE. No entanto a moda, consoante os dados do SVIG é notificar apenas 1 reação.

As RAM presentes em todas as bases de dados encontram-se agrupadas de acordo com o sistema MedDRA em Grupos SOC.

Na SVIG, em relação à substância ativa, o grupo SOC com maior número de registos é “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com 75 reações ocorridas, seguido de “Infeções e infestações” com 74. A Lareb por sua vez conta com 217 reações pertencentes ao grupo “Perturbações gerais e alterações no local de administração” e 216 “Infeções e infestações”.

No que diz respeito às bases de dados internacionais, a EudraVigilance possui 16 835 casos respeitantes a “Infeções e infestações” seguido de 15 169 casos de “Perturbações

gerais e alterações no local de administração”. O contrário acontece na VigiBase; “Perturbações gerais e alterações no local de administração” possui 31 602 ocorrências e “Infeções e infestações” 28 068.

O Infliximab é administrado por via intravenosa, o que explica em parte a vasta ocorrência de reações relacionadas com a infusão, nomeadamente em termos de local de administração e afeções cutâneas. A ocorrência de infeções é inerente ao mecanismo de ação dos anti TNF-alfa, pelo que este tipo de reações, para além de representarem um dos maiores riscos associados a estes fármacos, têm uma grande expressão como RAM.(89)

Analisando as RAM por nome comercial do medicamento em questão em Portugal verifica-se uma maior ocorrência de “Infeções e infestações” com o Remicade®, 51 casos; com o Inflectra® o grupo SOC com mais registos é “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com 28 ocorrências e com o Remsima® foram registados 4 casos de “Doenças gastrointestinais”. Na base de dados europeia também o Remicade® conta com uma maior ocorrência de “Infeções e infestações” – 13 758 casos. Por outro lado o Inflectra® possui mais casos de “Perturbações gerais e alterações no local de administração” – 345 no total – e com o Remsima® terão ocorrido mais “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” – 168 casos.

Após os primeiros anos de comercialização do Remicade® (2000-2004), surgiram dados tanto da investigação clínica como da experiência da comercialização que apontaram preocupações até então desconhecidas deste medicamento. As maiores preocupações a nível de segurança incluíam infeções sérias como a tuberculose, reações relacionadas com a infusão do medicamento, nomeadamente reações anafiláticas, desenvolvimento de anticorpos, agravamento de insuficiência cardíaca, doenças neurológicas, doenças do sangue, possível aumento do risco de malignidades e o facto das consequências a longo termo deste tratamento serem desconhecidas. Com este novo conhecimento, foram, na altura, adicionadas disposições no Resumo das Características do Medicamento que devem ser respeitadas. (94)

A informação constante no documento “Remicade: EPAR – Scientific Discussion” publicado em 2005, diz que nos primeiros anos de comercialização deste medicamento, as infeções foram o efeito adverso mais reportado associado ao medicamento. Por outro lado, também se verificaram vários casos de fenómenos mediados imunologicamente como a criação de anticorpos para o Infliximab, reações anafiláticas na infusão, reações

de hipersensibilidade retardada e ainda a possibilidade de graves reações não-anafiláticas.(94)

CAPÍTULO V: BIOSSIMILARES E MONITORIZAÇÃO DE SEGURANÇA EM CONTEXTO DE FARMÁCIA HOSPITALAR

Para a concretização deste capítulo foram entrevistados quatro farmacêuticos a exercer atividade nos SF de quatro instituições diferentes. F1 e F3 exercem em unidades públicas, F2 numa instituição privada e F4 exerce numa instituição público-privada – gestão privada que realiza serviço público.

Da análise às entrevistas realizadas foram identificadas três categorias gerais e doze subcategorias que deram origem a cinco tópicos do presente Capítulo. Na tabela a baixo apresentada, encontra-se a relação entre estes elementos.

Tabela 28- Relação entre as Categorias e Subcategorias da análise realizada com os Tópicos do Capítulo

Categorias da análise	Subcategorias da análise	Tópicos do Capítulo
Biossimilares	Familiaridade com medicamentos biossimilares	i. Utilização de Biossimilares em geral e do Biossimilar do Infiximab
	Utilização de Infiximab biossimilar	
	Opinião Substituição Automática	ii. Substituição Automática
	Opinião Continuidade da Penetração dos Biossimilares no Mercado	iii. Continuidade de Penetração dos Biossimilares no Mercado
Farmacovigilância - NE	Já notificou reações adversas a medicamentos, nomeadamente biológicos e biossimilares	iv. Notificação Espontânea
	Como é realizada a NE	
	Importância da indicação do lote numa NE de um biossimilar	
	Responsabilidade pela NE	
	O doente e a NE	
Farmacovigilância – Métodos de monitorização de segurança de medicamentos biológicos vs biossimilare	Monitorização de segurança	v. Monitorização de Segurança de Biossimilares
	Barreiras na aplicação de métodos de monitorização de segurança	
	Como ultrapassar as barreiras	

i. Utilização de Biossimilares em geral e do Biossimilar do Infiximab

Apesar de os Farmacêuticos entrevistados estarem, todos eles, familiarizados com o conceito de medicamento biossimilar, este tipo de medicamento apenas faz parte do quotidiano dos SF em instituições hospitalares públicas e público-privadas. No caso da instituição privada incluída neste estudo, a Farmacêutica admitiu apenas ter um biossimilar disponível no seu Serviço, podendo no entanto, adquirir qualquer outro medicamento quer seja biológico de referência ou biossimilar através de requisito por prescrição médica. Esta situação não é de estranhar, uma vez que, como a mesma indica

F2: (...) regra geral este tipo de biológicos como são comparticipados a 100% pelo Estado são utilizados em hospital público e não aqui. Como não temos nenhum acordo com o SNS eles aqui não são comparticipados.

O facto de existir comparticipação estatal na sua totalidade pelo SNS faz com que os doentes sejam canalizados para as instituições públicas, e aí sejam dispensados ou administrados praticamente na sua totalidade salvo raras exceções. Por outro lado, em caso de dispensa ou administração de terapêuticas biológicas numa instituição privada, é o doente, ou a sua seguradora, responsável pelo pagamento de todos os custos envolvidos.

Mais concretamente no caso do Infiximab, as instituições públicas e a público-privada possuem tanto o medicamento original como um biossimilar - nos três casos, todas elas possuem como opção ao original Remicade®, Inflectra®. Independentemente da existência de uma outra opção no mercado, os hospitais geralmente só lidam com um dos biossimilares por questões de conveniência. Relativamente à instituição público-privada, a Farmacêutica admitiu que neste momento estaria a ser mais utilizado o biológico de referência ao invés do biossimilar (isto é, em doentes naïve a iniciação à terapêutica dá-se com o original, enquanto os restantes doentes mantêm a terapêutica que estão a fazer, com biológico ou biossimilar)

F4: Porque basicamente sendo uma parceria público-privada alguns destes medicamentos podem não ser comparticipados logo imediatamente pela ARS, nós tentamos fazer uma redução de custo

Neste caso, dada a circunstância praticamente excepcional da relação com o SNS, os SF terão de adquirir os medicamentos antes de serem reembolsados pela ARS, pelo que o

fator “preço do medicamento” é de extrema importância. Neste caso o preço de compra de Remicade® ao laboratório pelos SF deste hospital fica mais barato do que a compra do seu biossimilar, daí o original ser a opção atualmente mais utilizada. Relativamente à instituição privada, a terapêutica com Infiximab não é comum. A Farmacêutica referiu ter apenas conhecimento de um único caso em que este medicamento foi utilizado, tendo sido utilizado o medicamento prescrito pelo médico – que optou pelo original.

Nas instituições públicas, no que diz respeito ao caso do Infiximab, tem ocorrido gradualmente *switch* terapêutico do original para o biossimilar nas diversas áreas em que este é utilizado.

F1: (...) switch, já temos alguns serviços que estão a fazer.

F3: por exemplo na reumatologia nós mudámos todos. Na gastro houve alguns que mantivemos, houve um pedido de quatro ou cinco para manter. Pronto muitas vezes não tem muito a ver com uma característica técnica, mas como os doentes estão muito estabilizados, doentes que psicologicamente são difíceis e complicados e estar a fazer uma alteração pode até motivar alguma alteração psicossomática.

Quanto aos doentes naïve, todos eles iniciam independentemente da área de terapêutica, salvo raras exceções, com o biossimilar do Infiximab – tanto na instituição de F1 como na de F3.

ii. Substituição Automática

Quando questionados sobre a opinião pessoal relativamente à substituição automática entre medicamento biológicos e biossimilares, as respostas foram unânimes; qualquer alteração da medicação do doente deve passar pelo clínico responsável; e que é de extrema importância que o médico esteja informado sobre o medicamento que o doente está a fazer.

F1: Eu penso que neste momento ainda não há dados, não há evidência que suporte uma substituição que não passe por uma decisão clínica e depois validada pelo farmacêutico

F2: Eu acho que nestas situações mais críticas os médicos devem ser informados e devemos pedir o parecer médico, eu acho que é importante e deve ser a CFT a decidir, não a Farmácia sozinha.

F3: Eu penso que isso, a substituição automática é algo que neste momento não se pode aplicar

F4: Com substituição automática acho que é um bocado perigoso fazer-se sem avisar o clínico

Alguns dos inquiridos contudo apresentaram uma esperança de quiçá, no futuro, seja uma prática exequível com o surgimento de novos dados de evidência científica de suporte.

F3: Eventualmente com, digamos, o crescimento de biológicos biossimilares no futuro, quiçá será outra postura.

iii. Continuidade de Penetração dos Biossimilares no Mercado

Todos os Farmacêuticos se demonstraram bastante positivos e otimistas quanto à continuidade da penetração de medicamentos biossimilares no mercado. Sendo o preço o principal facto de diferenciação entre um medicamento biológico original e o seu biossimilar, a atitude em relação a estes últimos é bastante positiva, pois permitirá redução de custos o que proporciona o aumento da acessibilidade do medicamento ao doente.

F2: Eu acho que não, não deve haver receio, se de facto os fármacos são mais baratos e se com eles podermos aumentar o acesso ao medicamento...

Para além deste fator, todos confirmaram que confiam plenamente nos medicamentos biossimilares baseando-se em questões regulamentares e na confiança da origem (laboratórios) de que provem o biossimilar.

F1: os biossimilares, tendo em conta o carácter, o escorinho regulamentar que é feito previamente à entrada no mercado, acho que tem muito menos pontos de duvida do que por exemplo um genérico

F2: Sim, é assim eu acho que o que há é falta e informação relativamente...porque a aprovação dos biossimilares é muitas vezes mais exigente do que a própria aprovação do biológico e eu acho que há uma política de desinformação relativamente a esta situação

F3: O grande problema dos biossimilares é não constituírem inovação terapêutica; o biossimilar é exatamente a mesma coisa que o biológico de referência (...)não há uma coisa nova; isto faz confusão aos prescritores.

F4: Vieram para ficar quase de certeza, os biossimilares que estão a surgir estão a surgir de empresas de biotecnologia que sabem muito bem o que é que estão a fazer e às vezes vêm com moléculas com muito maior atividade e muito melhores...

De salientar que dos exemplos de excertos apresentados a cima, dois dos entrevistados referem a existência de uma “política de desinformação” e “confusão aos prescritores”.

Foi ainda referido que “o biossimilar é exatamente a mesma coisa que o biológico de referência” (F3). Esta ideia é partilhada pelos demais entrevistados, tendo em consideração o carácter de um medicamento biológico e o seu biossimilar e o processo de fabrico de ambos.

F2: o próprio biológico quando é produzido, o mesmo lote tem proteínas diferentes, ou seja o mesmo lote tem “biossimilares” do original, não sei se me estou a fazer entender?

F3: Isto é mais uma maneira de produzir mais economicamente uma mesma molécula com menos tempo...(…) Mas a evidência é vastíssima na segurança de utilização destes medicamentos;

F4: além de que se formos à EMeA, no último ano quais foram os originais biotecnológicos que tiveram mudanças drásticas na cadeia de produção, que é aquilo que pode ser imunogénico, quase todos tiveram. Portanto quase todos são biossimilares da sua molécula original.

iv. Notificação Espontânea

De um modo geral todos os Farmacêuticos entrevistados já notificaram ao longo do exercer da sua profissão reações adversas a medicamentos, não necessariamente a medicamentos biossimilares.

Entre as diversas instituições existem diferentes formas de realizar a notificação de RAM, isto é, cada uma possui um sistema intrínseco à sua instituição para a concretização de NE. Por exemplo, na instituição privada existe um portal interno para notificação de reações adversas, onde o enfermeiro ou médico insere os dados sobre a reação adversa e requisitam ao farmacêutico a notificação da RAM, sendo este depois este o responsável pela notificação no Portal RAM do INFARMED.

Já numa das unidades hospitalares públicas, utilizam um formulário próprio “*porque é mais prático*” (F3).

F3: preenchemos, fala-se com o médico, fala-se com o enfermeiro, com as circunstâncias todas e põe-se qual é a suspeita de, associada a quê, dizemos quais foram neste caso os ritmos de perfusão, a dose, etc. e segue para Farmacovigilância.

Segundo F3, o formulário próprio e em papel motiva a notificação de RAM

F3: É assim, nós criamos um formulário próprio no Centro todo, no fundo para motivar também a notificação. Porque muitas vezes nós identificamos reações adversas, não necessariamente só nos biossimilares, em todos os medicamentos que não eram notificadas; então nós preenchemos o formulário, vamos ao médico...e pronto, nós no fundo, os farmacêuticos é que motivam um pouco essa componente.

Estes formulários de notificação são posteriormente enviados via *fax* ou correio ao INFARMED apesar da existência do Portal RAM online. A utilização do Portal *online* apresenta alguma resistência

F3: Eu por acaso [acho que] é muito mais prático a folha, ainda não fiz nenhuma diretamente no sistema mas há quem diga que aquilo é lento (o portal RAM do Infarmed)

No Hospital de F4 também existe um sistema interno de notificação de RAM; e é obrigatório o registo, normalmente quem regista é o profissional que vê. A notificação pode ser conjunta, pode ser com o profissional que vê, envolvendo um membro da farmácia que consiga discriminar tudo o que foi feito naquele doente, os timings e os lotes que foram gastos naqueles doentes, se isso for exequível de nós sabermos.

Quando questionados sobre a importância da indicação do lote numa NE de medicamento biossimilar, F2, F3 e F4 possuem opinião semelhante em relação a este tema, justificando que é um método de rastreabilidade dos SF; dar saída dos medicamentos por lote, quer para ambulatório quer para administração em hospital dia.

F3: Sim. É relevante quer o biológico de referencia quer o biossimilar, saber qual é o lote que está associado ao doente. Nós damos sempre saída por lote, isso é determinante. Imagine que há um problema com um lote e não houve com o outro? Isso é La Palice, ai é num biológico como é num comprimido.

F4: É. É importante, se um lote é um processo de fabrico não é? Se houver algum ponto naquela cadeia naquele lote de fabrico que tenha sido mal controlado – a temperatura...sei lá – com certeza hão de haver RAM “a torto e a direito” e não há de ser a minha única

Já F1 possui uma opinião divergente dos demais colegas:

F1: Sinceramente acho que não. Acho que não apesar de haver uma variabilidade interlote mas que existe em qualquer medicamento biológico, penso que a variabilidade interlote como método de produção reprodutível deveria ser menos importante do que a variabilidade interbiossimilar porque podem ter métodos de produção totalmente diferentes.

Idealmente, para todos os farmacêuticos entrevistados, a NE deveria ser realizada conjuntamente entre médicos/enfermeiros e farmacêuticos.

F1: Deveria ser um serviço de proximidade da farmácia com os serviços, mas quem acaba por ser, e que se calhar é quem vai ser mais vezes será sempre o médico por causa da questão de proximidade. Penso que o farmacêutico - se funcionássemos num sistema de proximidade com os serviços - seria a pessoa indicada porque tem mais know how específico relativamente ao fármaco: ou quanto muito uma notificação vá la conjunta entre os dois profissionais de saúde.

F2: (...) situações o farmacêutico deve ser o complemento. (...) Deveria ser farmacêutico/médico ou enfermeiro/farmacêutico.

F4: Portanto a notificação, para mim, é uma coisa conjunta. Nós aqui tentamos fazer conjuntamente.

E o doente? Dois dos farmacêuticos entrevistados afirmaram que o doente apesar de poder notificar, não o deve fazer sozinho:

F1: porque os doentes por si só não têm formação suficiente para lidar com esse tipo de situação. Por isso penso que terá sempre de ser um trabalho de equipa entre o médico ou o farmacêutico e o doente – entre o PS e o doente – para em conjunto tentar chegar à conclusão se há algum motivo de notificação ou não, se não depois também há o risco de sobrenotificação

F2: até porque eu acho que o doente, não sei se ele consegue perceber, identificar – imagine, a não ser que nós o alertemos para essa situação ele sozinho não sei se consegue perceber que passou uma reação deste tipo, digo eu, até porque há pessoas mais informadas – mas convém sempre a ajuda do PS para esse tipo de notificação sim.

v. Monitorização de Segurança de Biossimilares

As técnicas de monitorização de segurança de medicamentos são intrínsecas a cada unidade hospitalar.

Na unidade em que F3 exerce, é realizada por um período definido farmacovigilância ativa *“para alguns fármacos, quer pelo seu potencial de toxicidade, quer por tempo de introdução no mercado, geralmente como são fármacos que também têm um valor económico associado - mas muito mais por causa de introdução recente no mercado”*, onde neste caso se irão inserir os biossimilares recentemente chegados ao mercado. Não existe contudo uma monitorização especial por se tratar de um medicamento biossimilar. Durante este período é preenchido em Hospital Dia (ou é entregue ao doente, em caso deste realizar tratamento em ambulatório) um formulário próprio onde constam *“as RAM comuns, raras e pouco frequentes; e nós perguntamos se ele teve alguma dessas, o que é que sentiu, o que é que não sentiu, se houve alguma coisa fora do normal e registamos nessa folha”*. Depois deste registo, é realizada uma avaliação após 6 meses ou um ano *“conforme o fármaco”*. É avaliado o que foi notificado e *“notificamos aquilo que achamos que devemos notificar, muitas dessas, as muito frequentes muitas vezes não notificamos, acontece é que se essas muito frequentes forem 5% e 100% dos meus doentes tiveram-na nós notificamos, depois é avaliado”*. Após o período definido para o exercício de farmacovigilância ativa, caso não apareça *“nada transcendente passa para a notificação espontânea”*.

Na instituição de F1, quanto aos biológicos que já estão amplamente disseminados no hospital, não existe nenhum método específico de monitorização para além da NE aquando da ocorrência de RAM (tal como acontece com F3). Relativamente a novos biossimilares com introdução recente no mercado, F1 afirma *“temos o objetivo de implementação de planos de gestão de risco na medida das nossas capacidades, que nos permitam fazer uma diferenciação de circuitos e que nos permitam alertar o PS que contacta com o fármaco para a necessidade de notificação, mas não existe um programa de farmacovigilância que parta da farmácia diretamente, o objetivo é mais aumentar ou garantir a rastreabilidade do fármaco do que funcionar proactivamente como um detetor de reações adversas”*. Nesta instituição existe um circuito do medicamento distinto entre o Infliximab original e o seu biossimilar, implementado pelo sistema de gestão de risco, o que não se verifica nas demais instituições.

F1: No caso do Infliximab [biossimilar] é um caso em que introduzimos uma série de mecanismos de, não tanto de farmacovigilância, mas de gestão de risco; organizámos em conjunto com a Comissão de Farmácia e Terapêutica [(CFT)]um plano de gestão de risco de introdução do biossimilar no hospital, (...) e introduzimos a obrigatoriedade de preparação centralizada na farmácia sempre que um novo doente iniciasse Inflectra®.

F1: a nível de prescrição existe inicialmente também uma obrigatoriedade de notificação à CFT e pedido de autorização à CFT caso um médico queira prescrever o Remicade®. (...) O switch também carece de autorização pela CFT porque tem de haver uma preocupação adicional se o doente (...) que a patologia fosse completamente estável e controlada há mais de seis meses com Remicade®, por isso neste caso tem de haver uma justificação que comprove este status para que haja depois o switch para o biossimilar.

Na instituição de F2, apesar de não ser utilizado Infliximab, a Farmacêutica admite que a monitorização seria igual quer para o biológico original quer para o biossimilar pois “*são os dois biológicos (...) ocorrência de reações de imunogenicidade que pode acontecer na mesma com o biológico, o original (...)por isso acho que a farmacovigilância é igual para ambas as moléculas.*”

Nesta instituição, bem como na de F4, o processo de monitorização é muito semelhante quando se trata de um medicamento administrado em Hospital Dia

F2: há uma vigilância, a administração é feita no hospital dia, o doente está sempre em observação, em vigilância e não sai logo apos a administração, principalmente apos as primeiras administrações – a primeira administração é mais importante, se bem que há casos de reação tempo depois de contacto com o fármaco mas a primeira é sempre mais critica e o que fazemos normalmente é o doente fica mais uma hora, depende dos anticorpos, há anticorpos que o doente chega a ficar duas horas depois da administração da primeira administração.

Em relação a medicamentos dispensados para ambulatório, ai F4 diz que “*nós conseguimos fazer a farmacovigilância ativa quando damos o medicamento no ambulatório. Portanto de x em x tempo pode-se fazer uma consulta e perguntar: então e isto sentiu e isto? E isto?...e ai conseguimos fazer um perfil mais concreto daquilo que nós estamos à espera. Tudo que é medicação endovenosa, que o doente não passa sequer pela farmácia, fica sempre centrado em hospital dia, essa farmacovigilância tem de ser feita pelo médico assistente.*”

Relativamente às barreiras atualmente existentes à monitorização de segurança de medicamentos biossimilares foram apontadas vários fatores, nomeadamente: disponibilidade para a notificação e perceção na necessidade de notificação pelo PS; falta de tempo; pouco contacto farmacêutico – doente.

F1: Baixa perceção, tempo limitado, recursos limitados igual a subnotificação, obvio.

F3: Não tendo esse contacto com o doente limita-nos um bocado o trabalho que nós poderíamos fazer. Idealmente, no espetacular, nós estaríamos aqui a fazer, enviávamos o saco lá para cima e depois havia lá um farmacêutico a fazer...pronto a falar com o doente, a explicar o tratamento, o que é que faz e o que não faz

Como forma de ultrapassar estas barreiras, os Farmacêuticos sugeriram: aumento de recursos humanos e fundo monetário; maior sensibilização das pessoas/PS (*awareness*); campanhas internas para a necessidade de farmacovigilância e de notificação sobretudo em áreas específicas, medicamentos de monitorização adicional e biossimilares e existência de sistemas fluidos de notificação (relativamente ao facto do Portal RAM possuir algumas imperfeições). Uma outra sugestão passou pela concretização de consultas farmacêuticas após a consulta com o médico:

F4: (...) poderíamos efetivamente colmatar barreiras em certos e determinados fármacos, portanto, todos estes que necessitam de farmacovigilância ativa terem obrigatoriamente uma consulta farmacêutica. Assim como nós damos a consulta farmacêutica a medicamentos que dispensamos, porque são tomas via oral, deveríamos ter uma consulta farmacêutica, isso já se faz em alguns países em que a consulta médica é feita e depois o doente sai e entra na consulta farmacêutica só para tirar dúvidas sobre a medicação, não sobre a patologia.

vi. Discussão

A utilização de métodos qualitativos é muitas vezes – e erradamente - apenas associada à investigação em ciências sociais. Aos olhos de investigadores científicos a nível médico ou das ciências naturais estes métodos eram regularmente considerados “não científicos”, pelo que não possuíam grande destaque e utilização nestas áreas, contudo o cenário tem vindo a mudar ao longo dos anos. (95)

Para a concretização do presente capítulo foram realizadas entrevistas semiestruturadas. Este método analítico qualitativo reveste-se tanto de vantagens como de desvantagens. As vantagens associadas à concretização da entrevista semiestruturada passam pela: sua flexibilidade – que permite ao entrevistador oportunidades de esclarecimentos, adaptando o roteiro ao teor da informação disponibilizada pelo entrevistado; obtenção de grande riqueza informativa – contextualizada através da perspectiva do entrevistado e das palavras utilizadas e a possibilidade de captar diferenças na tonalidade de voz e expressões faciais/corporais. Quanto às suas limitações, pode existir falta de motivação por parte do entrevistado para participar, a inadequada compreensão do significado das questões, probabilidade do entrevistado (consciente ou inconscientemente) fornecer respostas falsas, falta de precisão nas informações fornecidas, possível existência de questões que direcionam a resposta, etc. (78,96)

O método de seleção dos entrevistados foi a amostragem por conveniência, que permitiu a seleção dos participantes considerados mais acessíveis. Este método possui como principal vantagem a facilidade operacional que proporciona, não permitindo contudo realizar afirmações gerais com rigor a nível estatístico.(97)

De acordo com Guest, Bunce, e Johnson (2006), o número de entrevistas necessárias baseia-se no conceito de *saturação*, ou o “ponto no qual nova informação ou temas são observados nos dados já obtidos”. Segundo o estudo que estes autores desenvolveram, a saturação ocorre após as primeiras 12 entrevistas em grupos homogêneos (neste caso, profissionais com o mesmo cargo). Contudo, para assegurar que existe saturação, é necessário ultrapassar este ponto, pelo que geralmente um mínimo de 15 entrevistas é o utilizado. Por motivos de indisponibilidade de possíveis participantes e outros fatores, não foi possível realizar este número de entrevistas.(98,99)

Através da realização da entrevista à amostra disponível, apesar de não se poder generalizar a informação daqui obtida, é bastante interessante observar as semelhanças e

divergências entre o discurso dos entrevistados, não só quanto a opiniões pessoais mas também relativamente ao emprego de métodos em cada unidade hospitalar em que exercem funções, tendo apenas em consideração que cada unidade hospitalar possui as suas próprias características, nomeadamente a nível de meios financeiros, recursos humanos, população (doentes) abrangida, etc.

Os hospitais públicos e público-privados são aqueles que, estando ao serviço do SNS, realizam a maioria dos tratamentos com Infiximab, uma vez que esta substância ativa é 100% comparticipada pelo SNS para as indicações licenciadas. De forma a reduzir custos é promovida a utilização do biossimilar, uma vez que este possui um preço mais reduzido do que o seu original de referência. Em todas as unidades hospitalares que possuem o biossimilar do Infiximab, todas estas optaram por utilizar o medicamento com nome comercial Inflectra®, apesar da existência de uma outra opção no mercado (Remsima®).
(36)

Com a existência da opção biossimilar, mais económica e igualmente segura e eficaz, os doentes naïve que surjam nestas instituições irão iniciar terapêutica com o biossimilar do Infiximab e, os doentes a quem foi inicialmente administrado o medicamento original, realizam, sempre que possível, *switch* terapêutico para o biossimilar, sob supervisão médica. Isto, contudo, não ocorre atualmente na instituição público-privada, pois esta possui um acordo diferente com o SNS, tendo que suportar inicialmente os custos de compra do medicamento e posteriormente é que recebe o reembolso do SNS. Desta forma, a esta instituição, através de contrato com o laboratório, fica mais em conta o original do Infiximab, pelo que, qualquer doente a iniciar terapêutica com Infiximab, fá-lo com Remicade®.

Num dos hospitais públicos, o *switch* tem sido realizado de forma gradual, de serviço em serviço uma vez que a preparação do Infiximab biossimilar é realizada nos SF ao contrário do que acontece com o seu original que é preparado na enfermaria. Esta distinção no circuito do medicamento não ocorre nas demais instituições. A preparação do Infiximab biossimilar nos SF, segundo o entrevistado apesar de neste momento ser dificultada por falta de recursos humanos e por se tratar de uma preparação relativamente morosa é benéfica para o doente pois segundo o mesmo, o biossimilar tem estudos de estabilidade superior ao Remicade®, o que permite realizar uma preparação antecipada, reduzindo o tempo de espera dos doentes. Para além disso permite ainda fazer reaproveitamento sequencial, diminuindo os custos de produção do fármaco.

De acordo com o documento “Posicionamento da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares para os biossimilares dos anticorpos terapêuticos” a reconstituição de medicamentos biológicos e biossimilares deveria ser “realizada por técnicos com formação adequada e supervisionada por farmacêuticos” e tendo como local de reconstituição os “serviços farmacêuticos onde há condições técnicas de assepsia”.(100) Isto, tal como mencionado acontece apenas numa das instituições em que os farmacêuticos entrevistados exercem. No cenário ideal, qualquer medicamento que possua Ac monoclonais como substância ativa, quer seja o medicamento original quer seja biossimilar, deveria ser preparado nos SF dos hospitais.

Quanto à substituição automática todos os entrevistados demonstraram atualmente estar em desacordo com esta prática dada a escassez de evidência científica. A decisão de realizar substituição automática é tomada a nível nacional pelas Agências locais. No caso de Portugal, o INFARMED, I.P. é contra a substituição automática mas outros países europeus permitem esta prática sob condições restritas ou não possuem de todo qualquer recomendação/legislação sobre esta prática, o que eventualmente pode permitir que esta ocorra.(101)

Todos os farmacêuticos entrevistados demonstraram-se confiantes e sem receios em relação aos biossimilares, admitindo que estes são iguais aos seus originadores, não existindo por isso receios no que concerne à ocorrência de mais, ou mais “perigosas” reações adversas. A verdade é que tanto o medicamento original, como o seu biossimilar, possuem igualmente imunogenicidade, estando este fator muitas vezes relacionado com fatores relacionados com o doente, patologia, administração, armazenamento e logística da preparação, etc. e não com o facto de ser o medicamento original ou biossimilar.(100)

Contudo, alguns referiram que persiste uma “política de desinformação” e “que os biossimilares podem causa “confusão aos prescritores”. Estas afirmações vão ao encontro de artigos publicados onde é afirmado que é necessária uma educação baseada em evidências sobre biossimilares para os médicos prescritores isto porque, apesar de a maioria já ter ouvido falar de biossimilares, muitos não possuem conhecimentos a cerca da sua definição, biossimilaridade, comparação a nível de segurança, imunogenicidade e eficácia, etc.(102)

No campo da Farmacovigilância, todos os entrevistados ao longo da sua carreira já efetuaram NE de RAM. Em cada instituição existe um sistema próprio para a realização

de NE adaptado às suas características e necessidades. As técnicas para promover a notificação vão desde a existência de portais online internos de partilha de informação para o preenchimento final de uma NE, de forma conjunta entre PS, até ao preenchimento de um formulário impresso em folha de papel. Todas estas técnicas são concretizadas de forma a incentivar a notificação de uma ou mais RAM e possibilitam uma notificação conjunta entre médico/enfermeiro e farmacêutico, de forma a completar o máximo possível todos os campos necessários e relevantes de uma notificação. A notificação conjunta entre PS seria sem dúvida o cenário ideal no que concerne ao preenchimento de NE.

Segundo a maioria dos entrevistados, a identificação do medicamento em questão numa NE deve ser feita por nome comercial e a indicação do lote do medicamento é de extrema importância. No entanto, segundo um estudo realizado por autores italianos, o lote do medicamento é a informação que geralmente está em falta numa NE. (89) Mais uma vez, aqui se verifica a importância de executar uma notificação conjunta, uma vez que o farmacêutico é o profissional que mais facilmente terá acesso a esta informação.

Relativamente ao papel do doente, apesar de este poder notificar RAM, os entrevistados são da opinião que pode fazê-lo, mas não sozinho; deve estar sempre um PS envolvido, de forma a ajudá-lo e completar uma NE corretamente

Também as formas de monitorização de segurança dos medicamentos são intrínsecas a cada instituição e estão dependentes do tipo de medicamento em questão e do modo de dispensa; isto é, se o medicamento é administrado no hospital ou dispensado para ambulatório. Em traços gerais o que se verifica é uma farmacovigilância ativa nos medicamentos recentemente introduzidos no mercado ou em medicamentos que careçam deste tipo de monitorização por questões de toxicidade ou outras. Desta forma, caso o medicamento seja de dispensa para ambulatório, o próprio farmacêutico durante este ato pode realizar um pequeno questionário ao doente sobre as RAM, enquanto, caso o medicamento seja administrado nas instalações hospitalares, o farmacêutico perde este contacto e terá de ser outro PS a realizar esta função. Neste último caso, também mais vigilância é dispensada nas primeiras administrações do fármaco, pois o primeiro contacto é aquele que mais provavelmente pode despoletar a ocorrência de RAM. Após o período estipulado para farmacovigilância ativa é realizada uma avaliação e caso não existe nada transcendente, passa-se apenas NE de RAM caso estas ocorram.

Apenas uma unidade hospitalar introduzir mecanismos de gestão de risco diferenciativos entre, neste caso, o Infiximab biológico e o seu biossimilar. Apesar destes mecanismos não terem como objetivo primordial a farmacovigilância do biossimilar vs biológico de referência, a verdade é que executa uma monitorização mais apertada sob o biossimilar, estando por isso mais alerta em relação a este fármaco e realizando um circuito do medicamento próximo do ideal, consoante o já mencionado no documento “Posicionamento da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares para os biossimilares dos anticorpos terapêuticos”.

No que diz respeito às barreiras existentes na monitorização de segurança dos medicamentos biossimilares a maioria dos entrevistados indicou a falta de tempo e disponibilidade bem como a baixa sensibilidade (perceção de necessidade) para a notificação de RAM. Foi ainda referido o escasso contacto farmacêutico-doente; sendo este o profissional que dispõe de mais conhecimento sobre a terapêutica seria importante que este tivesse mais contacto com o doente, daí a sugestão que surgiu da realização da consulta farmacêutica. Para colmatar as demais barreiras mencionadas, seria importante a disponibilidade de mais recursos humanos, implementar formas de sensibilização dos PS para a farmacovigilância e NE, em especial atenção em relação aos medicamentos sob monitorização adicional e biossimilares.

CAPÍTULO VI: CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até à data, só no presente ano de 2017, a EMA autorizou 14 novos medicamentos biossimilares para entrada no mercado farmacêutico. Estes são respetivos a seis substâncias ativas diferentes, entre as quais se encontram o Adalimumab e Rituximab, que, tal como o Infiximab, correspondem a Ac monoclonais. (15)

Sendo o Infiximab o primeiro Ac monoclonal a possuir biossimilar e a estar disponível no mercado, este revestiu-se de extrema importância para compreender a relação biológico original vs biossimilar deste tipo de moléculas.

Através da análise de diversas bases de dados nacionais – SVIG e Lareb - e internacionais – VigiBase e EudraVigilance – de registo de NE de RAM ocorridas com o Infiximab (realizando a diferenciação entre biológico de referência e biossimilar sempre que possível) não se observaram diferenças consideráveis entre os dados disponíveis.

Nas bases de dados que permitem a segregação por nome comercial verificou-se que o Remicade® era o que possuía maior número de NE e o Remsima® o menor número de registos. Tendo em consideração que o Remicade® se encontra no mercado desde 1999, os seus biossimilares desde 2014 e as informações disponibilizadas nas entrevistas aos Farmacêuticos de SF hospitalares; este facto não é estranho, tendo em consideração que, todos os Farmacêuticos que possuíam o biossimilar do Infiximab admitiram que possuíam o Inflectra® em vez de Remsima®. Daqui podemos eventualmente tirar a ilação de que o Remsima® é menos utilizado que o Inflectra®, também por isso possuindo menos NE.

Tendencialmente, e como se verificou na análise da base de dados nacional (SVIG), quando um medicamento entra no mercado, nos primeiros anos da sua comercialização é quando se observa o maior número de NE, havendo depois uma diminuição deste número; verifica-se uma diminuição de relatos de RAM relacionadas com o Remicade® e aumento de NE dos seus biossimilares. Esta observação é devida não só ao aumento da penetração destes biossimilares no mercado mas também ao facto de, quando estes aparecerem estarem sujeitos a monitorização adicional, carecem de maior vigilância por parte dos PS e, de uma forma geral, são colocados sob farmacovigilância ativa nas instituições hospitalares em que são dispensados/administrados, tal como referiram os Farmacêuticos entrevistados.

A nível de análise das bases de dados de NE, verificou-se que o médico é o notificador mais comum, possivelmente por questões de proximidade com o doente e pela necessidade de realização de uma avaliação clínica das reações adversas ocorridas. Contudo, idealmente, e como os entrevistados referiram, o preenchimento da notificação deveria ser realizado de forma conjunta, isto é; a colaboração entre médico ou enfermeiro e farmacêutico é de extrema importância aquando o preenchimento de uma notificação uma vez que à partida o médico não disponibilizará de informação relativa ao medicamento, como é o caso do lote, p.e.

No que concerne às reações adversas ocorridas, estas não variam entre medicamento biológico ou biossimilar. Em ambos os casos verificou-se a prevalência de reações a nível de “Perturbações gerais e alterações no local de administração” e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” – muito possivelmente devido ao facto de ser um medicamento de administração endovenosa, é comum a ocorrência deste tipo de reações – e “Infeções e infestações”, que em traços gerais se podem justificar pelo mecanismo de ação do fármaco. Da base de dados que permite a avaliação da ocorrência de RAM descritas e não descritas no RCM verificou-se que salvo raras exceções as RAM ocorridas se encontram enumeradas neste documento.

Os sistemas de monitorização de segurança de medicamentos biossimilares nas instituições hospitalares não são os ideais mas são os possíveis. Idealmente toda a preparação de Ac monoclonais deveria ser realizada no SF do hospital e não nas enfermarias como ainda comumente se observa. Para além de garantir uma maior estabilidade do medicamento, seria também um ponto importante para a sua rastreabilidade.

É importante que todos os PS estejam sensibilizados para a notificação de RAM pois a vigilância pós-AIM de medicamentos reveste-se de extrema importância permitindo a observação de possíveis alterações no ratio benefício: risco do medicamento, uma vez que apenas após a sua introdução no mercado é que os medicamentos estão presentes em contexto real.

Uma vez que neste projeto apenas foi avaliada a perceção e visão dos Farmacêuticos hospitalares, seria interessante analisar também a perspetiva de enfermeiros a exercer em Hospital Dia e de médicos que prescrevam este tipo de medicamento biossimilar. Esta

parte estaria também contemplada neste projeto, no entanto por limitações de disponibilidade, não foi possível de concretizar.

REFERÊNCIAS

1. EC. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001. Off J Eur Communities. 2001;
2. Comissão Europeia. O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares. 2013;48.
3. F, Vaz A, Alcobia A, F. Ribeiro C, G. Pinto C, Canhão H, A. da Silva J, et al. Reuniões de reflexão da revista portuguesa de farmacoterapia - Medicamentos Biossimilares. Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 2013;208–15.
4. American Autoimmune Related Diseases Association. Biologics & Biosimilars [Internet]. 2016. 1 p. Available from: <http://www.phrma.org/advocacy/research-development/biologics-biosimilars>
5. GaBI Online. Small molecule versus biological drugs [Internet]. Generics and Biosimilars Initiative. 2012. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Small-molecule-versus-biological-drugs>
6. IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines: The Role of Functioning Competitive Markets Introduction. IMS Inst Healthc Informatics. 2016;(March):40.
7. Agency EM. Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Strategy. 2015;44(0):1–23.
8. F, Vaz A, Alcobia A, F. Ribeiro C, G. Pinto C, Canhão H, A. da Silva J, et al. Medicamentos Biossimilares. Reuniões de Reflexão da Revista Portuguesa de Farmacoterapia. Oeiras; 2013 May;
9. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. Eur J Cancer, Suppl. 2013;11(3):1–11.
10. Sampaio C, Pinheiro L, Vaz IR, Andrade LG, Arriegas M, Boaventura I, et al. Medicamentos E Planos De Gestão De Risco – Diferentes Perspectivas. Rev Port Farmacoter [Internet]. 2012;4:29–43. Available from: <file:///C:/Users/telma/Downloads/76-120-1-SM.pdf>
11. European Medicines Agency. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module V Risk management systems. 2014;44(April):1–6.
12. European Medicines Agency. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) - Product or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. 2014;44(April):1–6.
13. IMS Health. The Impact of Biosimilar Competition [Internet]. 2016. 1-29 p. Available from: <http://www.medicinesforeurope.com/docs/IMS-Impact-of-Biosimilar-Competition-2016.pdf>
14. INFARMED. Medicamentos biossimilares. 2016.
15. European Medicines Agency - Find medicine - European public assessment reports [Internet]. [cited 2017 Feb 17]. Available from:

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&keyword=biosimilar&searchType=atc&alreadyLoaded=true&status=Authorised&status=Withdrawn&jsenabled=false&searchGenericType
16. European Medicines Agency. Perguntas e respostas sobre medicamentos biossimilares (medicamentos biológicos similares). 2012;44(0).
 17. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014;44(CHMP/437/04 Rev 1):1–7. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
 18. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals. 2017;1–38. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
 19. European Medicines Agency. European Medicines Agency - Multidisciplinary - Multidisciplinary: biosimilar [Internet]. 2016 [cited 2017 May 5]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true
 20. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins As Active Substance: Quality Issues. EMA Publ [Internet]. 2006;44(February):1–8. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf
 21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014;44(May):1–16.
 22. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):26–34.
 23. Industry G, Agency EM, Commission E, Union E, States M. Position on Biologic Medicines , Including Biosimilar Medicines. 2015;(May 2015):1–7.
 24. Valv SV. Position paper, Biossimilares. Apifarma. 2013;43.
 25. Fonseca JE, Gonçalves J, Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Canhã H, et al. The portuguese society of rheumatology position paper on the use of biosimilars. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(1):60–71.
 26. Fernandes JP. SEGURANÇA E EFICÁCIA CLÍNICA NA SUBSTITUIÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES : AVALIAÇÃO CRÍTICA. 2005;7–27.
 27. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;44(4):257–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.03.006>

28. Oliveira R, Aires T. Biossimilares : Velhas Questões, Novos Desafios. *Gaz Médica*. 2016;3:106–11.
29. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientações sobre biossimilares. 2016;(Cimi):800.
30. Brazil Approves First Biosimilar - PharmaAsia [Internet]. [cited 2017 Sep 3]. Available from: <https://www.pharmaasia.com/2015/06/brazil-approves-first-biosimilar/>
31. Office of the Commissioner. Press Announcements - FDA approves first biosimilar product Zarxio. Office of the Commissioner; [cited 2017 Sep 3]; Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm436648.htm>
32. US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020 [Internet]. GaBI Online. 2012 [cited 2017 Sep 3]. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>
33. Rémuzat C, Dorey J, Cristeau O, Ionescu D, Radière G, Toumi M. Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe. *J Mark Access Heal Policy* [Internet]. Routledge; 2017;5(1):1272308. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20016689.2016.1272308>
34. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohn's Colitis*. 2016;1–4.
35. Furtado C. A realidade dos medicamentos biossimilares em Portugal. *Infarmed Notícias*. 2016;18–9.
36. Infarmed A. Circular Normativa Conjunta n.º 10/INFARMED/ACSS.
37. Medicamentos biossimilares - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2017 Aug 10]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/farmacia-hospitalar/medicamentos-biossimilares>
38. Infarmed. Monitorização mensal do consumo de medicamentos em Meio Hospitalar do SNS. *Infarmed*. 2017;22.
39. EMA - European public assessment reports - Etanercept [Internet]. [cited 2017 Aug 10]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=etanercept
40. EMA - European public assessment reports - Adalimumab [Internet]. [cited 2017 Aug 10]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=adalimumab
41. Mantzaris GJ. Anti-TNFs: Originators and Biosimilars. *Dig Dis*. 2016;34(1-2):132–9.

42. Silva LC, Ortigosa LC, Benard G. Anti-TNF α agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases : mechanisms of action and pitfalls R eview. *Immunotherapy*. 2010;2(6):817–33.
43. Braun J, Kudrin A. Progress in biosimilar monoclonal antibody development: the infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of rheumatic diseases. *Immunotherapy*. 2015;7(2):73–87.
44. EMA. Inflectra Assessment Report [Internet]. Inflectra Assessment report. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf
45. Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors - state of knowledge. *Arch Med Sci* [Internet]. 2014;10(6):1175–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624856> \n <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4296073>
46. EMA. Resumo do EPAR destinado ao público - Remicade (Infliximab). 2002;44(0):1–23. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm107716.pdf>
47. Papamichael K, Van Stappen T, Jairath V, Gecse K, Khanna R, D’Haens G, et al. Review article: Pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1158–69.
48. European Medicines Agency - Find medicine - Flixabi [Internet]. [cited 2017 Sep 10]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004020/human_med_001980.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
49. Ministério da Saúde. Portaria 48/2016, de 22 de Março. *Diário da República*. 2016;6394–7.
50. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Relatório de Execução 2016 - Reuma.pt. 2016.
51. WHO | Pharmacovigilance. WHO. World Health Organization; 2015;
52. EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). 2014;44(April):1–6.
53. WHO. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products. Who [Internet]. 2002;1–52. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>
54. WHO. WHO Pharmacovigilance Indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems. 2015.
55. Ferreira PBS. Introduction to Pharmacovigilance - Safety Data. 2016.
56. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O Sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Med Port*. 2012;25(4):241–9.
57. European Parliament. Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho. *Off J Eur Union* [Internet]. 2010;74–99. Available from:

- http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf
58. Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: Considerations for biosimilars. *Drug Saf.* 2014;37(1):9–18.
 59. Ferreira PBS. *Introduction to Pharmacovigilance - Safety Data.* 2016.
 60. European Medicines Agency - Pharmacovigilance - Good pharmacovigilance practices [Internet]. [cited 2017 May 5]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp#section2
 61. Medicines Agency E. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) - Introductory cover note, last updated with revision 3 of module VIII on PASS, revision 1 of module IX on signal management and its addendum on methods finalised post-public consultation, revision 1 of module XV on safety communication and related templates finalised post-public consultation, revision 4 of annex I on definitions and an updated annex V on abbreviations. 2017 [cited 2018 Apr 4]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2017/10/WC500236404.pdf
 62. Neres AT, Barão P. Farmacovigilância e Notificação Espontânea. Unidade de Farmacovigilância do Sul [Internet]. 2015. Available from: http://www.ff.ul.pt/ufs/files/2015/09/FormacaoRegional_2015.pdf
 63. Notificação Espontânea - Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém [Internet]. [cited 2017 Aug 13]. Available from: <http://www.ff.ul.pt/ufs/notificacao/fluxograma-da-ne/>
 64. Vaz I. Sistema Nacional de Farmacovigilância Notificação Espontânea de RAM. Unidade de Farmacovigilância do Norte [Internet]. 2015. Available from: http://ofporto.org/upload/documentos/903428-Farmacovigilancia__05-05-2012_PDF.pdf
 65. Tratamento da Notificação Espontânea - Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém [Internet]. [cited 2017 Aug 13]. Available from: <http://www.ff.ul.pt/ufs/notificacao/curso-da-notificacao-espontanea/>
 66. European Medicines Agency - Overview - Pharmacovigilance [Internet]. [cited 2017 May 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp
 67. European Medicines Agency. EMA pharmacovigilance system manual. 2014;44(June):1–26.
 68. Farmacovigilância - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia
 69. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. *Diário da República.* 2013;1ª série(171):5524–626.

70. INFARMED. Portal RAM [Internet]. [cited 2017 Aug 12]. Available from: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>
71. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto [Internet]. Diário da República. 2006 [cited 2016 May 10]. Available from: https://placentrans.infarmed.pt/documentacao/Circulares/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf
72. Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas - Monitorização na UE [Internet]. [cited 2017 Aug 12]. Available from: http://www.adrreports.eu/pt/monitoring_EU.html
73. Tsiftoglou AS, Trouvin JH, Calvo G, Ruiz S. Demonstration of biosimilarity, extrapolation of indications and other challenges related to biosimilars in Europe. *BioDrugs*. 2014;28(6):479–86.
74. Bell J. Como Realizar um Projecto de Investigação. Gradiva, editor. Lisboa; 2008.
75. Tuckman BW. Manual de Investigação em Educação. Gulbenkian FC, editor. 2000.
76. Belei RA, Gimenez-Paschoal SR, Nascimento EN, Matsumoto PHVR. O uso de entrevista, observação e videogravação em pesquisa qualitativa. *Cad Educ - FaE/PPGE/UFPel Pelotas* [Internet]. 2008;30:187–99. Available from: <http://www.periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/caduc/article/view/1770/1645>
77. Guest G, Bunce A, Johnson L. How Many Interviews Are Enough? *Field methods* [Internet]. 2006 Feb 21 [cited 2018 Mar 11];18(1):59–82. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1525822X05279903>
78. Blackstone A. Principles of Sociological Inquiry: Qualitative and Quantitative Methods. 2002;236. Available from: http://catalog.flatworldknowledge.com/bookhub/reader/3585?e=blackstone_1.0-ch07_s02%5Cninternal-pdf://13/Principles of Sociological Inquiry Qualitative an.html
79. Bardin L. Análise de Conteúdo [Internet]. *Revista Educação*. 2004. 223 p. Available from: http://books.google.com/books?id=AFpxPgAACAAJ\nhttp://cliente.argo.com.br/~mgos/analise_de_conteudo_moraes.html#_ftn1
80. Carmo H, Ferreira MM. Metodologia da Investigação: guia para auto-aprendizagem. Aberta U, editor. 1998.
81. Infarmed I.P. Dashboard 2/2015 - Consumo de medicamentos biológicos para a Artrite Reumatóide e restantes indicações do Despacho n.º 18419/2010, de 2 dezembro. [cited 2018 Apr 3]; Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Edicao+2_2015+-+Artrite+Reumat%C3%B3ide+--+Nacional.pdf/eb6128e6-cae4-44a7-a9ef-b01ec65d3317
82. UMC | VigiBase: signalling harm and pointing to safer use [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>

83. Lareb Database [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?drug=INFLECTRA%28INFLIXIMAB%29&formGroup=Infuus&atc=L04AB02>
84. UMC | VigiBase [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
85. UMC | WHO Programme [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/>
86. UMC | The story of UMC and the WHO Programme [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>
87. Lareb Database [Internet]. [cited 2017 Jul 21]. Available from: <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=L04AB02&drug=REMICADE+%28INFLIXIMAB%29>
88. European Parliament. Regulation (EU) no 1235/2010 of the European Parliament and of the Council. Off J Eur Union [Internet]. 2010;(726):1–16. Available from: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf
89. Cutroneo PM, Isgrò V, Russo A, Ientile V, Sottosanti L, Pimpinella G, et al. Safety Profile of Biological Medicines as Compared with Non-Biologicals: An Analysis of the Italian Spontaneous Reporting System Database. *Drug Saf.* 2014;37(11):961–70.
90. Weber J. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Inflamm Res.* 1984;1–7.
91. Press Announcements - FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. [cited 2017 Aug 18]; Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm494227.htm>
92. European Medicines Agency - News and Events - European Medicines Agency recommends approval of first two monoclonal-antibody biosimilars [Internet]. [cited 2017 Aug 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
93. Primeiro medicamento biológico por comparabilidade é registrado pela Anvisa - Notícias [Internet]. [cited 2017 Aug 23]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/primeiro-medicamento-biologico-por-comparabilidade-e-registrado-pela-anvisa/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR
94. Remicade: EPAR – Scientific Discussion.
95. Pope C, Mays N. Qualitative Methods in Health Research. *Qual Res Heal Care* [Internet]. 2007;(January 2015):1–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470750841.ch1>

96. Britto Júnior ÁF De, Feres Júnior N. A utilização da técnica da entrevista em trabalhos científicos. *Evidência*. 2011;7(7):237–50.
97. Amostragem não probabilística: Amostra por conveniência [Internet]. [cited 2017 Oct 11]. Available from: <https://www.netquest.com/blog/br/blog/br/amostra-conveniencia>
98. Guest G, Bunce A, Johnson L. How Many Interviews Are Enough? *Field methods* [Internet]. Sage PublicationsSage CA: Thousand Oaks, CA; 2006 Feb 21 [cited 2018 Mar 11];18(1):59–82. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1525822X05279903>
99. Crouch M, McKenzie H. The logic of small samples in interview-based qualitative research. *Soc Sci Inf* [Internet]. 2006 Dec 29 [cited 2018 Mar 11];45(4):483–99. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0539018406069584>
100. Gonçalves J, Batista A, Feio J, Machado F, Aperta J, Ascensão I, et al. Posicionamento da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares para os biossimilares dos anticorpos terapêuticos . :1–16.
101. Biosimilar substitution in Europe / Reports / Home - GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: <http://gabionline.net/Reports/Biosimilar-substitution-in-Europe>
102. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther* [Internet]. Springer Healthcare; 2017;33(12):2160–72. Available from: "<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-016-0431-5>
103. European Medicines Agency. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional. 2013;44(October):3.
104. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module X – Additional monitoring. Ema/169546/2012 [Internet]. 2013;(April):27. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c
105. European Medicines Agency. European Medicines Agency - Pharmacovigilance - Periodic safety update reports [Internet]. [cited 2017 Mar 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp
106. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientações - Utilização de medicamentos biossimilares e mudança de medicamento biológico de referência para um biossimilar. 2018;(5):4–6.

Apêndice I: Medicamentos sujeitos a monitorização adicional

À exceção do medicamento biológico de referência do Infliximab - Remicade®- todos os seus biossimilares aprovados até à data estão sujeitos a “monitorização adicional”. A monitorização adicional de medicamentos foi uma medida introduzida através da nova legislação de Farmacovigilância – Diretiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010 - que entrou em vigor em 2012 e visa uma monitorização mais atenta e intensiva de medicamentos que:(15,103,104)

- Contenham uma nova substância ativa autorizada na UE após 1 de janeiro de 2011;
- Sejam biológicos (autorizados após 1 de janeiro de 2011);
- Lhes tenha sido concedida uma autorização condicional ou tenham sido autorizados sob circunstâncias excecionais;
- A empresa que os comercializa esteja obrigada a realizar e apresentar resultados de estudos adicionais;
- Lhes seja recomendada este tipo de monitorização por parte do PRAC.

Os medicamentos sujeitos a monitorização adicional estão identificados no respetivo FI e RCM por um triângulo preto invertido (▼), a frase “Este medicamento está sujeito a monitorização adicional” e uma pequena frase explicativa. Isto acontece em todos os EM da UE. (103,104)

A monitorização adicional tem como fim: a recolha de informação o mais cedo possível para realizar uma melhor análise do rácio benéfico/risco; melhorar o conhecimento sobre os riscos do medicamento em contexto de prática clínica e contribuir para o uso mais seguro e efetivo do medicamento.(58)

Ao passar dos ensaios clínicos – onde persevera um contexto de condições controladas (onde é utilizado um número relativamente pequeno de doentes com características específicas, durante um tempo também limitado) - para o contexto real, podem ocorrer certos efeitos secundários menos frequentes que apenas se verificam durante a utilização prolongada do medicamento ou num maior número de pessoas. (103)

Desde a implementação da nova legislação da Farmacovigilância, existe uma lista europeia de medicamentos sujeitos a monitorização adicional disponibilizada pela EMA e revista mensalmente pelo PRAC. Os medicamentos podem ser aqui incluídos aquando

a sua aprovação para entrada no mercado ou em qualquer altura do seu ciclo de vida. A monitorização adicional mantém-se durante cinco anos ou até decisão do PRAC em retirar o medicamento em questão da lista. Aos medicamentos presentes nesta lista o seu titular de AIM deve obrigatoriamente apresentar um PGR e PSUR (103,104)

Os PSUR são documentos de comunicação periódica onde consta a avaliação do rácio benefício-risco de um medicamento. Os titulares de AIM devem apresentar PSUR em determinadas alturas, no período de pós-autorização, conforme o acordado na AIM. Estes documentos devem conter informação relativa aos benefícios e riscos, bem como os resultados de todos os estudos efetuados com medicamento em questão. Cabe à Agência analisar os dados e determinar se foi identificado um novo risco ou se o rácio benefício-risco sofreu alguma alteração. Em caso afirmativo, medidas serão tomadas com o intuito de proteger a população do risco identificado.(105)

Os PSUR e os PGR funcionam de forma complementar entre si, embora existam alguns tópicos sobrepostos entre ambos. Os objetivos primordiais de ambos são diferentes; se por um lado o objetivo do PSUR, sendo retrospectivo, passa pela avaliação benefício/risco pós-autorização, o PGR trata-se de um plano e gestão do rácio benefício/risco de forma prospetiva antes e após-AIM.(11)

Apêndice II: Planificação da entrevista

	Descrição
Enquadramento	Dissertação de Mestrado do Mestrado de Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde da Faculdade de Farmácia de Lisboa, sob o título “Farmacovigilância de Biossimilares em Portugal – o Exemplo do Infliximab”
Definição de objetivos	Avaliar as atitudes relativas à monitorização de segurança de medicamentos biológicos e biossimilares.
Entrevistados	- Farmacêuticos a exercer em Farmácia Hospitalar;
Período	4 de Setembro a 13 de outubro
Meio de comunicação	Oral – entrevista semi-estruturada, com gravação áudio Espaço – a designar, ou via Skype Momento – a acordar com entrevistado
Tempo da entrevista	30-40 min

Apêndice III: Protocolo de consentimento informado - Entrevista

Eu, _____ aceito participar de livre vontade neste estudo integrado na dissertação de mestrado intitulada “Farmacovigilância dos Biossimilares em Portugal: o exemplo do Infiximab” realizado por Sara Barbosa, aluna do Mestrado de Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, orientado pela Professora Doutra Ana Paula Martins e co-orientado pela Mestre Paula Barão.

Declaro que me foi explicado e compreendo o objetivo principal deste estudo e entendi e aceito responder a uma entrevista relativa a atitudes tomadas quanto à monitorização de segurança de medicamentos biológicos e biossimilares

Compreendo que a minha participação neste estudo é voluntária, podendo desistir a qualquer momento, sem que essa decisão se reflita em qualquer prejuízo para mim.

Entendo, ainda, que toda a informação obtida neste estudo será confidencial e que a minha identidade nunca será revelada.

Nome _____

Assinatura _____

Data ___/___/___

Apêndice IV: Guião de Entrevista Semi-estruturada

Atitudes relativas à monitorização de segurança de medicamentos com especial atenção a biossimilares

Determinação dos blocos	Objetivos específicos	Formulação de questões	Observações
Enquadramento	<p>Informar sobre o tema e objetivos do trabalho</p> <p>Solicitar a colaboração do entrevistado</p> <p>Assegurar o anonimato</p> <p>Solicitar para gravação da entrevista</p>	<p>Encontro-me aqui na qualidade de aluna do mestrado de Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde da Faculdade de Farmácia de Lisboa, sob o tema de dissertação “Farmacovigilância dos Biossimilares em Portugal – o exemplo do Infliximab”. O objetivo desta entrevista será compreender atitudes relativas à monitorização de segurança de medicamentos biológicos e biossimilares.</p> <p>Gostaria de poder contar com a sua colaboração, uma vez que se encontra a exercer num cargo privilegiado, em contacto com medicamentos biológicos e biossimilares.</p> <p>O anonimato e confidencialidade do conteúdo da entrevista será assegurado uma vez que os dados serão codificados.</p>	

	Consentimento informado	<p>Gostaria de obter da sua parte autorização para o registo da entrevista em formato áudio.</p> <p>Alguma questão?</p> <p>Em caso de concordância com a informação transmitida – assinar documento de consentimento informado.</p>	
Biossimilares	<p>Familiaridade com medicamentos biossimilares</p> <p>Hábitos de prescrição</p> <p>Opinião</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conhece o conceito de “medicamento biossimilar” e qual a relação com “medicamento biológico”? 2. No exercer da sua profissão, tem por hábito prescrever/administrar/dispensar medicamentos biossimilares? 3. Quais os obstáculos ou fatores que o impedem de prescrever biossimilares a doentes naive ou de realizar uma substituição do medicamento de referência pelo biossimilar? 4. Conhece o conceito de “substituição automática”? <ol style="list-style-type: none"> a. Se sim, qual a opinião relativa à substituição automática? 	<p>Questão apenas para médicos.</p>

	<p>Monitorização de segurança de medicamentos biológicos vs biossimilares</p>	<p>10. Está familiarizado com o conceito de “Monitorização adicional”?</p> <p>11. Que medidas toma perante a prescrição/ administração/ distribuição de um medicamento sujeito a monitorização adicional?</p> <p>12. Esta a par dos métodos de monitorização de segurança de medicamentos biológicos vs seus biossimilares nesta instituição?</p> <p style="padding-left: 40px;">a. Pode explicar sucintamente em que consistem?</p> <p>13. Existem barreiras na aplicação destes métodos?</p> <p style="padding-left: 40px;">a. Se sim, quais e como poderiam ser ultrapassadas?</p>	<p>Quanto à imunogenicidade? Quanto a efeitos adversos imediatos?</p>
<p>Finalização</p>	<p>Agradecimento</p>	<p>Dou esta entrevista por terminada, agradeço a sua disponibilidade e participação neste projeto.</p>	

Apêndice V: Tabelas de Análise das Entrevistas

Categoria: Biossimilares			
Subcategoria	Unidades de Contexto	Indicadores	
		Pontos de Convergência	Pontos de Divergência
Familiaridade com medicamentos biossimilares	F1: Sim, estou bastante familiarizado. Aqui no hospital já lidamos com biossimilares e medicamentos biológicos já há algum tempo	- F1 e F3 (hospitais públicos) utilizam medicamentos biológicos e biossimilares no seu dia-a-dia. - F4 também utiliza medicamentos biológicos e biossimilares, a escolha recai sobre fator preço e manter o mesmo medicamento na continuidade da terapêutica.	- F2 (Hospital privado) utiliza a nível excepcional medicamentos biológicos e biossimilares. Único biossimilar que possui nos Serviços Farmacêuticos é filgrastim.
	F2: Nós como hospital privado não somos um bom exemplo nesse tipo de terapêuticas, porque são terapêuticas muito caras e ou o doente tem uma boa seguradora ou tem muito dinheiro. Percebe? (F2: Mas posso-lhe dizer que temos o biossimilar, que se calhar é mesmo o único que temos, é o filgrastim.)		
	F3: Sim, sim. (resposta à pergunta “se está familiarizada com o conceito de medicamento biossimilar”) E: Utilizam ambos aqui no Hospital? F3: hum, hum (consentimento)		
	E: Aqui no Hospital, sendo uma instituição público-privada usam à mesma medicamentos biológicos e biossimilares? F4: Sim E: Já está familiarizada com o conceito de ambos... F4: Sim (risos)		

Opinião Substituição Automática	<p>F1: Eu penso que neste momento ainda não há dados, não há evidência que suporte uma substituição que não passe por uma decisão clínica e depois validada pelo farmacêutico, acho que ainda é muito cedo e se calhar nunca vamos chegar lá,</p>	<p>- F1, F2, F3 e F4 concordam que não deve ser feita substituição automática</p> <p>- F1 e F3 preveem eventualmente uma mudança do cenário no futuro</p> <p>- F1, F2, F3 e F4 concordam que os médicos devem estar informados sobre o medicamento que o doente está a fazer</p>	
	<p>F2: Eu acho que nestas situações mais críticas os médicos devem ser informados e devemos pedir o parecer médico, eu acho que é importante e deve ser a CFT a decidir, não a Farmácia sozinha.</p>		
	<p>F3: Eu penso que isso, a substituição automática é algo que neste momento não se pode aplicar. Eventualmente com, digamos, o crescimento de biológicos biossimilares no futuro, quiçá será outra postura. (...) por isso sou contra a substituição automática, porque o médico que prescreve tem que saber que está a prescrever aquilo, aqueloutro, aqueloutro.</p>		
	<p>F4: Com substituição automática acho que é um bocado perigoso fazer-se sem avisar o clínico, como é óbvio não é? O clínico tem de estar... se é um biossimilar e pode haver bem ou mal algumas mudanças na formulação e na molécula que possam induzir à criação de anticorpos ou reações cruzadas, temos sempre de avisar o clínico, não é o mesmo fármaco, é um biossimilar; são dois fármacos diferentes, têm dois CHMs não é?</p>		

<p>Opinião Continuidade da Penetração dos Biossimilares no Mercado</p>	<p>F1: Eu acho que é elevada. Eu acho que a tendência é que ...pessoalmente, ao contrario do que as pessoas pensam a minha opinião é que os biossimilares, tendo em conta o character, o escortino regulamentar que é feito previamente à entrada no mercado, acho que tem muito menos pontos de duvida do que por exemplo um genérico.</p>	<p>- F1, F2, F3 e F4 concordam com a importância e continuidade da penetração de biossimilares no mercado - Confiam plenamente nos biossimilares</p>	
	<p>F2: Sim, é assim eu acho que o que há é falta e informação relativamente...porque a aprovação dos biossimilares é muitas vezes mais exigente do que a própria aprovação do biológico e eu acho que há uma politica de desinformação relativamente a esta situação (...) Eu acho que não, não deve haver receio, se de facto os fármacos são mais baratos e se com eles podemos aumentar o acesso ao medicamento...</p>		
	<p>F3: Eu acho que é importante a penetração porque nos vai permitir tratar mais doentes, vai baixar o custo; obviamente que tem de ser um biológico de origem fidedigna. O grande problema dos biossimilares é não constituírem inovação terapêutica; o biossimilar é exatamente a mesma coisa que o biológico de referencia e portanto vai tratar as mesmas indicações, as mesmas...não há um inovador, não há um mecanismo de ação novo, não há uma coisa nova; isto faz confusão aos prescritores.</p>		
	<p>F4:Sou a favor, toda a favor (risos) F4: Vieram para ficar quase de certeza, os biossimilares que estão a surgir estão a surgir de empresas de biotecnologia que sabem muito bem o eu é que estão a fazer e as vezes vêm com moléculas com muito maior atividade e</p>		

	<p>muito melhores do que realmente a molécula original, além de que se formos à EMeA, no último ano quais foram os originais biotecnológicos que tiveram mudanças drásticas na cadeia de produção, que é aquilo que pode ser imunogénico, quase todos tiveram. Portanto quase todos são biossimilares da sua molécula original.</p> <p>F4: O preço (risos). O preço, a acessibilidade do doente muito mais facilmente a um tratamento que pode fazer a diferença.</p>		
<p>Utilização de Infiximab biossimilar</p>	<p>F1: (...) já temos alguns procedimentos específicos, sobretudo relativamente ao Infiximab biossimilar</p> <p>F1: É o Inflectra da Hospira</p>	<p>- F1 e F2, utilizam vastamente o biossimilar do Infiximab. Em ambos os casos com o nome comercial Inflectra®.</p> <p>- F4 também utiliza Inflectra®</p>	<p>- F3, a única vez que utilizou Infiximab, foi através de uma compra pontual, requerido o medicamento de referência pelo médico prescriptor.</p> <p>- A escolha para o medicamento a iniciar a terapêutica em F4 recai sobre o fator preço uma vez que é uma entidade privada que realiza serviço público, pelo que, as participações da ARS são pagas após tratamento. Neste momento o Remicade® sai mais barato aos SF de F4.</p>
	<p>F2: Neste caso não porque - não lhe sei dizer porque é que não se comprou o biossimilar porque foi uma compra pontual e eu acho que o médico pediu especificamente esse e nós comprámos. (Remicade)</p>		
	<p>F3: Também temos o biossimilar. Neste momento temos o Inflectra</p>		
	<p>F4: (pensativa) Neste momento eu não lhe sei precisar mas acho que estamos com mais com o original, com o Remicade.</p> <p>F4: Porque basicamente sendo uma parceria público-privada alguns destes medicamentos podem não ser comparticipados logo imediatamente pela ARS, nós tentamos fazer uma redução de custo e neste momento como também já temos a informação oficial de a transição de biossimilar para outro em gastro é igual ao litro – já está escrito...</p>		

Categoria: Farmacovigilância - NE			
Subcategoria	Unidades de Contexto	Indicadores	
		Pontos de Convergência	Pontos de Divergência
Já notificou reações adversas a medicamentos, nomeadamente biológicos e biossimilares	F1: De biossimilares não E: e de qualquer outro medicamento? F1: Sim, isso já mas são casos muito pontuais porque maioria das reações adversas acabam por acontecer na enfermaria ou nos hospitais de dia e normalmente o sistema de notificação funciona melhor a partir daí.	- Todos os Farmacêuticos entrevistados já realizaram no exercer da sua atividade notificações RAM.	
	F2: E nós temos uma atividade de farmacovigilância ativa, nós notificamos – como temos oncologia, nós temos muitos doentes que têm reações alérgicas a medicamentos biológicos e a citotóxicos e nós reportamos sempre. Por isso neste caso com os biossimilares reportaríamos também, mas não houve necessidade.		
	F3: Muitas		
	F4: Sim, sim		
Como é realizada a NE	-	- F2 e F4 possuem um portal online interno para notificação	- F2 utiliza Portal RAM - F3 utiliza formulário impresso em folha
	F2: Fazemos no Portal RAM do Infarmed. (...)os enfermeiros não têm muito essa postura: notificam no nosso portal interno – nós temos um portal interno para notificação de reações adversas – eles notificam no nosso portal interno e pedem-nos para notificar ao Infarmed e é o que fazemos.		
	F3: Nós temos um formulário próprio porque é mais prático. Usamos um formulário próprio, que preenchemos, que fala-se com o médico, fala-se com o enfermeiro, com as circunstâncias todas e põe-se qual é a suspeita de, associada		

	<p>a quê, dizemos quais foram neste caso os ritmos de perfusão, a dose, etc. e segue para Farmacovigilância.</p>		
	<p>F4: (...) Se alguém sabe de uma reação, nós temos um sistema interno também de notificação de reações adversas ao medicamento e é obrigatório o registo, normalmente quem regista é o profissional que vê. A notificação pode ser conjunta, pode ser com o profissional que vê, envolvendo um membro da farmácia que consiga discriminar tudo o que foi feito naquele doente, os <i>timings</i> e os lotes que foram gastos naqueles doentes, se isso for exequível de nós sabermos.</p>		
<p>Importância da indicação do lote numa NE de um biossimilar</p>	<p>F1: Sinceramente acho que não. Acho que não apesar de haver uma variabilidade inter-lote mas que existe em qualquer medicamento biológico, penso que a variabilidade inter-lote como método de produção reprodutível devesse ser menos importante do que a variabilidade interbiossimilar porque podem ter métodos de produção totalmente diferentes,</p>	<p>- F2, F3 e F4 concordam com a importância de fornecer o lote do medicamento em questão numa NE</p>	<p>- F1 é o único que não acha relevante a indicação do lote numa NE de medicamento biossimilar</p>
<p>F2: Sim, sim. Fazemos registo de todos os medicamentos que saem aqui para administração injetável no hospital dia ou até em ambulatório – porque há biológicos que fazem em ambulatório...doentes com esclerose múltipla – registamos sempre o lote. Sempre, sempre, sempre.</p>			
<p>E: E portanto no portal RAM...</p>			
<p>F2: Colocamos essa informação, sim, sim...</p>			
<p>F3: Sim. É relevante quer o biológico de referência quer o biossimilar, saber qual é o lote que está associado ao doente. Nós damos sempre saída por lote,</p>			

	<p>isso é determinante. Imagine que há um problema com um lote e não houve com o outro? Isso é <i>La Palice</i>, ai é num biológico como é num comprimido.</p> <p>F4: é. É importante, se um lote é um processo de fabrico não é? Se houver algum ponto naquela cadeia naquele lote de fabrico que tenha sido mal controlado – a temperatura...sei lá – com certeza hão de haver RAM a torto e a direito e não há-de ser a minha única, mas é importante porque senão não sabemos qual foi o ponto da cadeia, onde é que se chegou ao erro – e numa coisa de biotecnologia deve ser a pior coisa que pode acontecer é haver muitas RAM no mesmo lote (risos)</p>		
<p>Responsabilidade pela NE</p>	<p>F1: Deveria ser um serviço de proximidade de farmácia com os serviços, mas quem acaba por ser, e que se calhar é quem vai ser mais vezes será sempre o médico por causa da questão de proximidade. Penso que o farmacêutico - se funcionássemos num sistema de proximidade com os serviços - seria a pessoa indicada porque tem mais <i>know how</i> específico relativamente ao fármaco: ou quanto muito uma notificação vá la conjunta entre os dois profissionais de saúde.</p> <p>F2: Ou seja, eu acho que em ambas as situações o farmacêutico deve ser o complemento – o que acontece atualmente é que somos nós que praticamente fazemos essa notificação do início ao fim, e não deveria ser, deveria ser farmacêutico/médico ou enfermeiro/farmacêutico.</p> <p>F3: É assim, qualquer pessoa pode notificar. O doente no seu espaço, o enfermeiro no seu espaço, o médico no seu, o farmacêutico.</p>	<p>- Concordam com uma entreaajuda entre PS para a notificação de RAM</p>	

	<p>F4: Depende da reação...(...) Depende do critério de avaliação. Uma coisa é um doente chegar aqui “ah tenho uma toxicidade cutânea” e a gente faz a avaliação ver o que ele andou a fazer e o que não andou a fazer; e normalmente estes doentes, nós não os vemos. Portanto eu estar a notificar uma reação que eu não vi, é um diz que disse. Portanto quando houve dúvidas sobre o que é que aconteceu efetivamente e qual foi o timing e as sequencias, eu não vou saber responder. Portanto a notificação, para mim, é uma coisa conjunta. Nós aqui tentamos fazer conjuntamente. Se alguém sabe de uma reação, nós temos um sistema interno também de notificação de reações adversas ao medicamento e é obrigatório o registo, normalmente quem regista é o profissional que</p>		
<p>O doente e a NE</p>	<p>F1: (...) Mas creio que o PS que acompanha é a pessoa indicada porque os doentes por si só não têm formação suficiente para lidar com esse tipo de situação. Por isso penso que terá sempre de ser um trabalho de equipa entre o médico ou o farmacêutico e o doente – entre o PS e o doente – para em conjunto tentar chegar à conclusão se há algum motivo de notificação ou não, se não depois também há o risco de sobrenotificação (...)</p>	<p>- NE deve ser feita por PS, esta é a pessoa indicada</p>	
	<p>E: Certo. Então em termos de farmacovigilância, não incitam o doente a notificar – pois os doentes podem notificar..</p> <p>F2: Pois, sim, sim</p> <p>E: mas é então o enfermeiro a faze-lo</p> <p>F2: até porque eu acho que o doente, não sei se ele consegue perceber, identificar – imagine, a não ser que nós o alertemos para essa situação ele sozinho não sei se</p>		

	<p>consegue perceber que passou uma reação deste tipo, digo eu, até porque há pessoas mais informadas – mas convém sempre a ajuda do PS para esse tipo de notificação sim.</p>		
	<p>F3: É assim, qualquer pessoa pode notificar. O doente no seu espaço, o enfermeiro no seu espaço, o médico no seu, o farmacêutico.</p>		

Categoria: Farmacovigilância- Métodos de monitorização de segurança de medicamentos biológicos vs biossimilares			
Subcategoria	Unidades de Contexto	Indicadores	
		Pontos de Convergência	Pontos de Divergência
Monitorização de segurança	<p>F1: (...)nos biológicos que já estão amplamente disseminados no hospital, eu diria que não existe nenhum método específico, que a notificação é espontânea, sempre. A nível de biossimilares que estejam a ser introduzidos temos o objetivo de implementação de planos de gestão de risco na medida das nossas capacidades, que nos permitam fazer uma diferenciação de circuitos e que nos permitam alertar o PS que contacta com o fármaco para a necessidade de notificação, mas não existe um programa de farmacovigilância que parta da farmácia diretamente, o objetivo é mais aumentar ou garantir a rastreabilidade do fármaco do que funcionar proactivamente como um detetor de reações adversas. E a nível de fármacos biológicos introduzidos pela primeira vez, não existe nenhum programa específico, apenas existe um maior alerta e cuidados que habitualmente temos de informação aos PS e no esclarecimento da necessidade de notificação mas não existe propriamente um programa proactivo, que eu sei que deveria existir mas infelizmente não conseguimos chegar para tudo</p> <p>E: Então no caso dos biológicos será apenas a notificação espontânea e nos biossimilares a criação destes circuitos internos.</p> <p>F1: sim, de gestão do risco que depois poderão funcionar, não tanto diretamente, mas como indiretamente, poderão funcionar de uma forma proactiva como uma</p>		- Métodos de monitorização de segurança de medicamentos são intrínsecos a cada instituição

	<p>forma de escortinar as reações adversas mas o objetivo deles, primário, não é esse. Ou seja na realidade, a verdade nua e crua, se calhar não temos nenhum programa de farmacovigilância verdadeiro para nenhum dos fármacos. A gestão de risco é que indiretamente acaba por nos proporcionar essa situação – monitorização adicional</p>		
	<p>F2: Não porque são os dois biológicos. Isso, só pelo facto de serem biológicos carecem de monitorização. Não é, existem muitas questões com o biossimilar por causa da possibilidade de ocorrência de reações de imunogenicidade que pode acontecer na mesma com o biológico, o original. (...) por isso acho que a farmacovigilância é igual para ambas as moléculas.</p> <p>F2: (...) é assim há uma vigilância, a administração é feita no hospital dia, o doente está sempre em observação, em vigilância e não sai logo apos a administração, principalmente apos as primeiras administrações – a primeira administração é mais importante, se bem que há casos de reação tempo depois de contacto com o fármaco mas a primeira é sempre mais critica e o que fazemos normalmente é o doente fica mais uma hora, depende dos anticorpos, há anticorpos que o doente chega a ficar duas horas depois da administração depois da primeira administração</p>		
	<p>F3: Nós fazemos um período de farmacovigilância ativa. A partir do momento em que chegamos a esse período, fazemos uma análise e o que aparece não há nada transcendente passa para a notificação espontânea, só se aparecer.</p> <p>F3: O processo de monitorização intensiva, ou farmacovigilância ativa neste caso é um processo em que sempre que aquele doente vem à farmácia durante aquele</p>		

	<p>período de tempo é-lhe aplicado aquele questionário, ou seja, em que nós diretamente perguntamos aquelas coisas...Isto é perguntado e depois é avaliado. Eu não tenho vantagens em manter um sistema em que aparecem RAM só comuns, percebes? Depois, a partir do momento – normalmente é seis meses a um ano, depende do medicamento – em que se verifica que não há vantagem – todos os anos a minha colega faz uma avaliação dos fármacos que é para encerrar o processo de farmacovigilância ativa – e se encerram, depois passam para a monitorização espontânea; que é no caso de aparecer um doente que tenha uma RAM eu notifico, aliás notifico naturalmente</p>		
	<p>F4: (...) nós perguntamos diretamente ao doente se teve as coisas. Muitas vezes nós fazemos monitorizações adicionais para ver resposta a terapêutica e toxicidades, uma avaliação da resposta...passa três ciclos, tem toxicidade, não tem toxicidade. Mas são coisas diferentes.</p> <p>F4: Depende do fármaco. Depende do que é efeito adverso expectável do fármaco. Quando é uma primeira administração toda a gente sabe que é uma primeira administração; normalmente eles têm todos uns anti-histamínico, sempre um carro de urgência ao pé, têm todas as condições se houver realmente uma anafilaxia grave ao biossimilar. Mas de resto, depois da primeira administração que é, e da segunda, que são as duas mais problemáticas; em princípio, se não houve uma anafilaxia (...)</p> <p>Nós conseguimos fazer a farmacovigilância ativa quando damos o medicamento no ambulatório. Portanto de x em x tempo pode-se fazer uma consulta e perguntar:</p>		

	então e isto sentiu e isto? E isto?e ai conseguimos fazer um perfil mais concreto daquilo que nós estamos à espera. Tudo que é medicação endovenosa, que o doente não passa sequer pela farmácia, fica sempre centrado em hospital dia, essa farmacovigilância tem de ser feita pelo médico assistente.		
Barreiras na aplicação de métodos de monitorização de segurança	F1: Disponibilidade para a notificação e perceção na necessidade de notificação pelos PS, também dos farmacêuticos ma sobretudo de enfermeiro e médicos e tempo. Tempo recursos, normalmente são as barreiras do costume. Baixa perceção, tempo limitado, recursos limitados igual a subnotificação, obvio. Acho que são as principais barreiras.	- Falta de perceção da necessidade de notificar - Falta de tempo/disponibilidade - Recursos limitados	
	-		
	F3: É como eu lhe digo, as barreiras que existem é no caso da notificação espontânea as pessoas não terem tempo para fazer, não estarem para fazer etc.		
	F4: Há medicamentos que pela sua segurança e complexidade convém que sejam preparados nos SF, mas o facto é que todo o resto de contacto com o doente nós não temos. Não tendo esse contacto com o doente limita-nos um bocado o trabalho que nós poderíamos fazer. Idealmente, no espetacular, nós estaríamos aqui a fazer, enviávamos o saco lá para cima e depois havia lá um farmacêutico a fazer...pronto a falar com o doente, a explicar o tratamento, o que é que faz e o que não faz; neste momento esse papel está a ser feito pelas enfermeiras com a formação que tiverem e o ideal é nós formarmos as enfermeiras embora seja um bocadinho... estarmos nós a dar a nossa formação a uma enfermeira que a vai transmitir da melhor maneira que ela efetivamente souber, não necessariamente		

	da melhor maneira se ele tiver duvidas (risos) mas pronto, são limitações, não podemos estar em todos os lados ao mesmo tempo infelizmente		
Como ultrapassar as barreiras	F1: (risos) recursos humanos e dinheiro, essa é fácil. Obviamente que não seria suficiente, era preciso também haver uma maior sensibilização das pessoas e campanhas internas para a necessidade de farmacovigilância e de notificação sobretudo em áreas específicas, medicamentos de monitorização adicional e biossimilares.	<ul style="list-style-type: none"> - Recursos humanos - Capital - Maior sensibilização dos PS - Sistemas fluidos de notificação - Consulta Farmacêutica 	
	-		
	F3: Muito <i>awareness</i> , é os profissionais estarem mais vocacionados para isso, haver sistemas fluidos de notificação...Eu por acaso é muito mais prático a folha, ainda não fiz nenhuma diretamente no sistema mas há quem diga que aquilo é lento (o portal RAM do Infarmed). Pronto, mas eu acho que a nível dos profissionais é no fundo <i>awareness</i> .		
F4: Se tivéssemos um matagal de gente como têm os estados Unidos poderíamos efetivamente colmatar barreiras em certos e determinados fármacos, portanto, todos estes que necessitam de farmacovigilância ativa terem obrigatoriamente uma consulta farmacêutica. Assim como nós damos a consulta farmacêutica a medicamentos que dispensamos, porque são tomas via oral, deveríamos ter uma consulta farmacêutica, isso já se fazem em alguns países em que a consulta			

	médica é feita e depois o doente sai e entra na consulta farmacêutica só para tirar dúvidas sobre a medicação, não sobre a patologia		
--	--	--	--

Apêndice VI: Tabelas de Análise das Entrevistas (unidades de registo)**Categoria: Biossimilares**

Subcategoria		Unidades de registo
Familiaridade com medicamentos biossimilares	F1	- Biossimilares são vastamente utilizados e desde há bastante tempo - Familiaridade com o conceito
	F2	- Instituição privada não realiza terapêuticas biológicas devido ao seu elevado custo e por estas serem comparticipadas pelo SNS em hospitais públicos - Familiaridade com o conceito
	F3	- Utilizam biossimilares - Está familiarizada com o conceito
	F4	- Utilizam biossimilares - Está familiarizada com o conceito
Substituição Automática	F1	- Não concorda pois não existe evidência científica suficiente
	F2	- Médicos devem estar informados sobre a medicação que está a ser administrada ao doente - Decisão também deve passar pela CFT
	F3	- Neste momento não é exequível, mas poderá acontecer no futuro - Médico prescriptor tem de estar a par da medicação do doente
	F4	- Clínico tem de estar informado sobre a medicação que o doente faz - Não deve ser feita a substituição automática
Continuidade da Penetração dos Biossimilares no Mercado	F1	- Continuarão a entrar no mercado - Considera o biossimilar seguro tendo em conta a vasta avaliação regulamentar pela qual passa
	F2	- Existe falta de informação relativamente aos biossimilares - Reações de imunogenicidade ocorrem tanto com medicamento de referência como com o biossimilar - Biossimilar é igual ao biológico de referência - Opinião positiva quanto à continuidade de penetração dos biossimilares do mercado; pelo facto de serem mais baratos permitirão maior acesso a doentes
	F3	- Importante a sua entrada no mercado -Perimir maior acesso e redução de custo -Biossimilar é igual a biológico, sem inovação - Confusão a prescritores
	F4	- Continuidade de penetração no mercado - Confiança no fabricante - Biológicos sofrem alterações no processo de fabrico, já “não são os mesmos” - Preço é importante

Utilização do biossimilar de Infliximab	F1	- Utiliza Inflectra® em doentes naïve e já houve Serviços a fazer switch
	F2	- Única vez que utilizou Infliximab foi o biológico de referência pois foi este que o médico prescreveu
	F3	- Utiliza Inflectra®, Serviços já fizeram switch e doentes naïve iniciam com biossimilar
	F4	- Utiliza Remicade® (biológico de referência) em doentes naïve

Categoria: Farmacovigilância - NE

Subcategoria		Unidades de registo
Já notificou reações adversas a medicamentos, nomeadamente biológicos e biossimilares	F1	- Já notificou RAM, de Biossimilares não
	F2	- Sim
	F3	- Sim, muitas
	F4	- Sim
Como é realizada a NE	F1	x
	F2	- Reportam RAM no Portal RAM - Existe um portal interno para notificar RAM onde médicos e enfermeiros reportam e os farmacêuticos completam e notificam à Autoridade
	F3	- Possui formulário próprio em papel - Farmacêutico vai diretamente falar com medico/enfermeiro sobre a RAM, envia depois para Farmacovigilância
	F4	- Possui sistema interno de notificação - Quem regista é o PS que observa a RAM - NE pode ser conjunta, PS que vê mais Farmacêutico que possui informações como p.e. lote do medicamento
Importância da indicação do lote numa NE de um biossimilar	F1	- Não relevante - Variabilidade inter-lote existe em qualquer biológico
	F2	- Relevante indicação do lote
	F3	- Relevante
	F4	- Relevante
Responsabilidade pela NE	F1	- Deveria ser um serviço de proximidade Farmácia com restantes PS - Neste sistema ideal, o Farmacêutico seria a pessoa indicada para notificar; ou notificação conjunta
	F2	- O ideal para realizar a NE seria uma notificação conjunta
	F3	- Qualquer pessoa pode notificar
	F4	- Depende da reação - Deve ser o PS que vê a reação mais farmacêutico
O doente e a NE	F1	- Doente não tem formação suficiente para notificar sozinho -Deve ser doente juntamente com PS
	F2	- Doente não tem conhecimento para realizar uma NE sozinho, deve ter auxílio de um PS
	F3	- Qualquer pessoa pode notificar
	F4	x

Categoria: Farmacovigilância - Métodos de monitorização de segurança de medicamentos biológicos vs biossimilares

Subcategoria		Unidades de registo
Monitorização de segurança	F1	- Biológicos amplamente usados apenas fazem NE quando há RAM - Biossimilares a ser introduzidos pretendem implementar planos de gestão de risco com diferenciação de circuitos, altera dos PS para a notificação - Não existe programa mesmo de farmacovigilância, há rastreabilidade do fármaco e plano de gestão de risco
	F2	- Deve ser igual tanto para biológicos como para Biossimilares - Administrações feitas em Hospital Dia, há vigilância do doente durante e horas após a administração, principalmente nas primeiras vezes
	F3	- Período de farmacovigilância ativa e depois passa para NE caso não exista nada transcendente em relação a esse fármaco - Durante o período de farmacovigilância ativa fazem perguntas sobre RAM ao doente
	F4	- Na primeira administração em Hospital Dia há vigilância durante administração e após - Com os medicamentos dispensados para ambulatório o farmacêutico faz farmacovigilância ativa com perguntas - No hospital dia, a farmacovigilância ativa tem de ser feita pelo médico assistente
Barreiras na aplicação de métodos de monitorização de segurança	F1	- Disponibilidade dos PS - Baixa perceção - Recursos limitados
	F2	x
	F3	- Pouca disponibilidade/tempo
	F4	- Preparação de medicamentos deveria ser feita nos SF - Falta de contacto SF/doente
Como ultrapassar as barreiras	F1	- Recursos humanos e recursos monetários - Maior sensibilização das pessoas para notificação de RAM, sobretudo em áreas específicas, Biossimilares e medicamentos sob monitorização adicional
	F2	x
	F3	- Awareness dos PS - Sistemas fluidos de notificação
	F4	- Consulta farmacêutica - Recursos humanos

Anexo I: Indicações Terapêuticas do Infliximab, presentes no RCM do Remicade® (adaptado)

Artrite reumatoide

Infliximab, em associação com o metotrexato, é indicado para a redução de sinais e sintomas, bem como melhoria da função física em:

- Doentes adultos com doença ativa que apresentaram uma resposta inadequada a fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal incluindo o metotrexato.
- Doentes adultos com doença grave, ativa e progressiva, que não receberam previamente tratamento com metotrexato ou outros fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal.

Doença de Crohn em adultos

Infliximab está indicado para:

- Tratamento da doença de Crohn ativa, moderada a grave, em doentes adultos que não apresentaram resposta mesmo após um ciclo completo e adequado de um tratamento com um corticosteroide e/ou um imunossupressor; ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas.
- Tratamento da doença de Crohn ativa, com formação de fístulas, em doentes adultos que não apresentaram resposta mesmo após um ciclo completo e adequado de um tratamento convencional (incluindo antibióticos, drenagem e terapêutica imunossupressora).

Doença de Crohn pediátrica

Infliximab está indicado para o tratamento da doença de Crohn ativa, grave, em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, que não apresentaram resposta à terapêutica convencional, incluindo um corticosteroide, um imunomodulador e terapêutica de nutrição primária; ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas.

Infliximab foi apenas estudado em associação com terapêutica imunossupressora convencional.

Colite ulcerosa

Infliximab está indicado para o tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave em doentes adultos que não responderam adequadamente à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que apresentam intolerância ou contra-indicações a estas terapêuticas.

Colite ulcerosa pediátrica

Infliximab está indicado para o tratamento da colite ulcerosa ativa grave, em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-MP ou AZA, ou que apresentam intolerância ou contra-indicações a tais terapêuticas.

Espondilite anquilosante

Infliximab está indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa grave, em doentes adultos que não responderam adequadamente a terapêuticas convencionais.

Artrite psoriática

Infliximab está indicado para o tratamento da Artrite Psoriática ativa e progressiva em doentes adultos quando apresentaram uma resposta inadequada a uma terapêutica prévia com DMARD. Infliximab deve ser administrado

- em associação com o metotrexato
- ou em monoterapia, em doentes que demonstraram intolerância ao metotrexato ou para os quais o metotrexato está contra-indicado

Psoríase

Infliximab é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que não apresentaram resposta, ou que têm uma contra-indicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato ou PUVA.

Anexo II - Reações adversas do Infliximab, presentes no RCM do Remicade®

Tabela 1

Reações adversas nos estudos clínicos e durante a experiência pós-comercialização

<i>Infeções e infestações</i>	
Muito frequentes:	Infeção viral (p. ex., gripe, infeção por vírus do herpes).
Frequentes:	Infeções bacterianas (p. ex., sépsis, celulite, abscesso).
Pouco frequentes:	Tuberculose, infeções fúngicas (p. ex., candidíase).
Raros:	Meningite, infeções oportunistas (tais como infeções fúngicas invasivas [pneumocistose, histoplasmose, aspergilose, coccidioidomicose, criptococose, blastomicose], infeções bacterianas [micobacteriose atípica, listeríose, salmonelose] e infeções virais [citomegalovírus]), infeções parasitárias, reativação da hepatite B.
Desconhecido:	Infeção ligada à vacina (após exposição a infliximab no útero)*.
<i>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)</i>	
Raros:	Linfoma, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin, leucemia, melanoma, cancro do colo do útero.
Desconhecido:	Linfoma hepatoesplênico de células T (primariamente em adolescentes e adultos jovens com doença de Crohn e colite ulcerosa), carcinoma de células Merkel.
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Frequentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatia.
Pouco frequentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitose.
Raros:	Agranulocitose (incluindo em crianças expostas a
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Frequentes:	Sintoma alérgico respiratório.
Pouco frequentes:	Reação anafilática, síndrome semelhante ao lúpus, doença do soro ou reação semelhante à doença do soro.
Raros:	Choque anafilático, vasculite, reação do tipo sarcoide.
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes:	Depressão, insónia.
Pouco frequentes:	Amnésia, agitação, confusão, sonolência, nervosismo.
Raros:	Apatia.
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes:	Cefaleias.
Frequentes:	Vertigens, tonturas, hipostesia, parestesia.
Pouco frequentes:	Convulsão, neuropatia
Raros:	Mielite transversa, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (doença semelhante a esclerose múltipla e nevrite ótica), doenças desmielinizantes periféricas (tal como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia inflamatória crónica desmielinizante e neuropatia motora multifocal).

<i>Afeções oculares</i>	
Frequentes:	Conjuntivite.
Pouco frequentes:	Queratite, edema peri-orbital, hordeólo.
Raros:	Endoftalmite.
Desconhecido:	Perda transitória de visão que ocorre durante ou nas 2 horas após a perfusão.
<i>Cardiopatias</i>	
Frequentes:	Taquicardia, palpitação.
Pouco frequentes:	Insuficiência cardíaca (aparecimento ou agravamento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raros:	Cianose, derrame pericárdico.
Desconhecido:	Isquemia do miocárdio/enfarte do miocárdio.
<i>Vasculopatias</i>	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, equimose, afrontamentos, rubor.
Pouco frequentes:	Isquemia periférica, tromboflebite, hematoma.
Raros:	Falência circulatória, petéquias, vasospasmo.
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Muito frequentes:	Infeção do aparelho respiratório superior, sinusite.
Frequentes:	Infeção do aparelho respiratório inferior (ex.: bronquite, pneumonia), dispneia, epistaxis.
Pouco frequentes:	Edema pulmonar, broncospasmo, pleuresia, derrame pleural.
Raros:	Doença pulmonar intersticial (incluindo doença de progressão rápida, fibrose pulmonar e pneumonite).
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes:	Dor abdominal, náuseas.
Frequentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dispepsia, refluxo gastro-esofágico, obstipação.
Pouco frequentes:	Perfuração intestinal, estenose intestinal, diverticulite, pancreatite, queilite.
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes:	Função hepática anormal, aumento das transaminases.
Pouco frequentes:	Hepatite, lesão hepatocelular, colecistite.
Raros:	Hepatite autoimune, icterícia.
Desconhecido:	Falência hepática.
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes:	Aparecimento ou agravamento de psoríase, incluindo psoríase pustulosa (principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea, prurido, hiperidrose, pele seca, dermatite fúngica, eczema, alopecia.
Pouco frequentes:	Erupção bolhosa, onicomicose, seborreia, rosácea, papiloma da pele, hiperqueratose, pigmentação anormal da pele.
Raros:	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson eritema polimorfo, furunculose.
Desconhecido:	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite.
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Frequentes:	Artralgias, mialgias, dor dorsal.
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Frequentes:	Infeção do trato urinário.
Pouco frequentes:	Pielonefrite.
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes:	Vaginite.
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Muito frequentes:	Reação relacionada com a perfusão, dor.
Frequentes:	Dor torácica, fadiga, febre, reação no local da injeção, arrepios, edema.
Pouco frequentes:	Cicatrização deficiente.
Raros:	Lesão granulomatosa.
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Pouco frequentes:	Auto-anticorpo positivo.
Raros:	Irregularidades do fator de complemento.

* incluindo tuberculose bovina (infeção BCG disseminada), ver secção 4.4