

Intercambialidade e substituição de biossimilares: seria a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) um instrumento para tomada de decisão?

Interchangeability and substitution of biosimilars: is health technology assessment (HTA) a tool for decision-making?

Intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biossimilares: ¿es la evaluación de tecnologías en salud (ETS) una herramienta para la toma de decisiones?

Bruna de Oliveira Ascef^{1,2}

*Renan Gonçalves Leonel da Silva*¹

*Haliton Alves de Oliveira Júnior*²

*Patrícia Coelho De Soárez*¹

doi: 10.1590/0102-311X00087219

Introdução

A discussão sobre a intercambialidade e a substituição automática de medicamentos biológicos por seus biossimilares tem dividido opiniões entre especialistas, pacientes e gestores de saúde no Brasil e também no cenário internacional. Os chamados biossimilares são produtos biológicos que contêm um componente bioativo semelhante ao de um biológico de referência aprovado, para os quais a biossimilaridade pode ser comprovada por meio de um exercício de comparabilidade completo em nível de qualidade, pré-clínico e clínico, para garantir eficácia e segurança semelhantes^{1,2}. No entanto, a confirmação da biossimilaridade não significa que os biossimilares são intercambiáveis. Para isso, são necessários estudos clínicos que analisem se há risco adicional à segurança ou redução da eficácia durante a troca ou transição terapêutica de um biológico por biossimilar ou vice e versa^{3,4}. As principais questões em torno da discussão sobre a substituição/intercambialidade de biossimilares são apresentadas no Quadro 1.

Em 2018, três audiências públicas foram realizadas no Brasil para discutir o processo de aquisições licitatórias^{5,6,7} e a substituição e intercambialidade⁸ de biológicos de referência pelos seus biossimilares no Sistema Único de Saúde (SUS)^{5,6,7}. O Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde avaliou a possibilidade de substituir automaticamente medicamentos biológicos de referência por suas versões biossimilares^{5,6,7}. Não foram apresentados estudos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) e prevaleceram discussões em torno de questões econômicas. Na audiência sobre a regulamentação de substituição/intercambialidade⁸, mesmo sendo levantada a questão da necessidade do consentimento médico no momento da realização da troca em nível de dispensação, não foi tomada uma decisão acerca da regulamentação da substituição/intercambialidade no SUS. Assim, até o momento não há uma política regulatória que assegure que não há riscos de perda de eficácia ou segurança na transição terapêutica^{5,6,7,8}. Independentemente dessa situação, em dois anos foram registradas 39 compras públicas de biossimilares aprovados do infliximabe, etarnecepte e trastuzumabe⁹.

Diversas ações da sociedade e do Ministério da Saúde desencadearam um forte movimento para a formulação de uma Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS. Essa política visa abordar questões relacionadas à pesquisa e desenvolvimento, produção, regulação, acesso e monitoramento do uso dos biológicos fornecidos pelo SUS^{5,7,10,11}. Por isso, o atual contexto de

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Centro Internacional de Pesquisa, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil.

Correspondência

B. O. Ascef
Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
Rua Martiniano de Carvalho s/n, São Paulo, SP
01321-001, Brasil.
brunaascef16@gmail.com



Quadro 1

Principais questões em torno da discussão sobre intercambialidade e substituição de biológicos e biossimilares.

PRINCIPAIS QUESTÕES
Complexidade da molécula e do processo de fabricação (células vivas); e possíveis alterações imunogênicas 3,4,28,36
Ausência de padronização na evidência necessária para avaliação da biossimilaridade e intercambialidade pelas agências reguladoras 3,37,38
Ausência de diretrizes nacionais sobre substituição/intercambialidade 4,5,7,10,11,26,39, padronização da nomenclatura e sistemas de farmacovigilância 3,37,38
Evidência insuficiente de ensaios clínicos controlados e de dados do mundo real que suportem a substituição/intercambialidade 3,4,24,38,40,41,42
Ausência de programas de educação para médicos e pacientes sobre biossimilares e sua confiabilidade 3,4,39,41,43,44

desenho e implementação de políticas nacionais de incorporação desses medicamentos é de suma importância para se identificar quais atores e instituições participarão das deliberações na esfera federal, vis-à-vis sobre como se dará o processo de ATS de biossimilares.

Este artigo visa contextualizar a situação brasileira no debate internacional sobre incorporações de medicamentos biossimilares no rol dos sistemas de saúde, apontando para as perspectivas de uso de estudos de ATS, sobretudo no que diz respeito aos desafios relacionados à intercambialidade e substituição de biossimilares.

Intercambialidade e substituição de biológicos e biossimilares

Pacientes que utilizam biológicos e biossimilares podem enfrentar diferentes situações durante o tratamento medicamentoso. É possível que os pacientes substituam não apenas o biológico de referência por um biossimilar, mas também um biossimilar por outro, ou um biossimilar por outro biológico de classe diferente¹². Essa substituição pode ocorrer por razões médicas (p.ex.: para minimizar reações adversas) ou por razões não médicas (p.ex.: redução dos custos), também conhecida como substituição automática, na qual não há o consentimento do médico ou paciente na decisão¹³. Há ainda a intercambialidade, que é quando o biológico de referência pode ser substituído pelo biossimilar sem a consulta do prescritor, pois há comprovação de que a troca repetida entre estes medicamentos não representa risco adicional à segurança ou redução da eficácia^{14,15}.

A demonstração de intercambialidade não é requisito para o registro do medicamento, ficando a critério de cada agência reguladora. Portanto, as definições adotadas diferem entre os países^{15,16}. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou uma nota de esclarecimento sobre a intercambialidade e substituição entre biossimilares e o biológico de referência, destacando que a intercambialidade está mais diretamente relacionada à prática clínica do que a um status regulatório¹⁷, assim, envolvendo aspectos mais amplos, como estudos específicos, dados de literatura, avaliação médica em cada caso e questões relacionadas à rastreabilidade e farmacovigilância. Portanto, a Anvisa assume o seu papel como agência reguladora responsável por certificar o registro dos novos biossimilares no Brasil, mas, quanto à regulação da intercambialidade, a mesma informou ser competência do Ministério da Saúde e dos médicos prescritores¹⁷. Ressalta-se que, embora o número de biossimilares registrados para comercialização nas agências reguladoras seja representativo^{18,19,20}, nenhuma agência reguladora no mundo aprovou algum biossimilar como intercambiável^{14,15,21}.

Ainda que tais agências tenham o papel de autorizar a comercialização desses medicamentos, o registro não garante a incorporação ou cobertura e/ou o reembolso dos medicamentos pelos sistemas de saúde. Tal mecanismo é essencial para garantir o acesso a medicamentos eficazes e seguros para a

população e custo-efetivos para os sistemas de saúde. Para isso, existem agências ou organizações de ATS responsáveis por conduzir e avaliar estudos de ATS, visando, principalmente, informar a tomada de decisão em saúde ²².

Organizações de ATS como a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), no Brasil, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE), no Reino Unido, e a Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde (CADTH), no Canadá, usam os estudos de ATS (revisões rápidas, mini-ATS e ATS completa ²³) nos processos de tomada de decisão. O processo de ATS é uma avaliação sistemática sobre as propriedades e efeitos de uma tecnologia em saúde, visando informar a tomada de decisão, para racionalizar a incorporação das tecnologias nos sistemas de saúde de modo seguro, eficaz e custo-efetivo, com o objetivo de prover sustentabilidade aos sistemas ²². Além de avaliar a equivalência ou não-inferioridade e segurança/imunogenicidade, os estudos de ATS de biossimilares podem avaliar também se há algum risco na transição terapêutica por meio da síntese da evidência de estudos de substituição/intercambialidade e análises de custo-efetividade da transição terapêutica entre biológicos e biossimilares ^{13,24}.

Agências de ATS têm adotado diferentes estratégias para desenvolver estudos de ATS de biossimilares ¹⁶. Por exemplo, agências na Nova Zelândia e na França utilizam o mesmo processo de avaliação dos benefícios clínico e econômico de um novo medicamento; outras agências, como a do Reino Unido, adotam uma avaliação customizada. Agências no Canadá e na Austrália adotam as duas abordagens. Outras agências conduzem estudos de ATS somente se o biológico de referência não tiver sido avaliado ou, se tiver sido avaliado, não for reembolsável. Agências na Alemanha e na Holanda não realizam estudos de ATS de biossimilares ¹⁶.

A CADTH tem uma política institucionalizada, com diretrizes para submissão de avaliação de biossimilares, na forma de uma mini-ATS, incluindo a avaliação do risco da transição terapêutica ²⁵. No Reino Unido, representantes de agências reguladoras e de ATS públicas, da associação da indústria farmacêutica e especialistas de ATS se reuniram para discutir o papel da ATS para os biossimilares. A visão da maioria dos participantes era que as organizações deveriam ter maior flexibilidade na escolha dos processos e métodos para considerar se os biossimilares devem ou não ser avaliados sob a perspectiva da economia da saúde ²⁶. Apesar de a ATS estar consolidada como prática científica e tecnológica e da expansão da sua influência entre os tomadores de decisão, ainda não há uma posição hegemônica do seu papel no caso dos biossimilares. Em uma pesquisa com associações nacionais de empresas farmacêuticas de 32 países da Europa, 24 países (75%) afirmaram que o processo de ATS não se aplica ao caso de biossimilares ²⁷. De acordo com essas associações, somente a evidência fornecida para registro de comercialização e questões relacionadas ao custo do medicamento podem ser suficientes para a incorporação de biossimilares ^{16,26,28}.

Aplicação da ATS de biossimilares no contexto brasileiro

As sociedades médicas e de pacientes têm se posicionado a favor da introdução de biossimilares no Brasil, desde que os parâmetros científicos estejam adequados ^{29,30}. Ademais, enfatizam a necessidade de atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) por parte da CONITEC, com relação aos biossimilares fornecidos pelo SUS, e o fornecimento de provas de eficácia e segurança dos biossimilares, especialmente no caso de anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, por meio de estudos com margens de equivalência adequadas capazes de detectar diferenças clínicas significativas ³¹.

Até o momento não existe uma regulamentação da Anvisa sobre substituição/intercambialidade de quaisquer medicamentos biológicos e biossimilares, assim como não há estudos de ATS desenvolvidos no Brasil para apoiar a intercambialidade/substituição de quaisquer biossimilares aprovados no país. A *Lei nº 12.401* de 2011 ³² estabelece que a ATS de tecnologias submetidas à CONITEC deve considerar, necessariamente, as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade, a segurança, e ainda análises econômicas comparativas dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas no SUS ³³.

Em uma busca realizada no Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (SISREBRATS) e relatórios de recomendação da CONITEC, fica claro que a temática dos biossimilares nos produtos da CONITEC é recente e não há um entendimento padronizado sobre

as definições e processos de decisão envolvendo biossimilares. A CONITEC tem representação no Grupo de Trabalho que está participando do desenho da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS, mas ainda não informou oficialmente se aplicará o processo de ATS para avaliações de biossimilares³⁴. No ano de 2018, o Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde participou de quatro reuniões, incluindo um diálogo deliberativo. No entanto, até o momento nenhum produto fruto das discussões foi disponibilizado ao público³⁵.

Considerando os aspectos discutidos, seria recomendável um posicionamento da CONITEC quanto ao processo de ATS exigido para os biossimilares. Seria desejável que o órgão indicasse o tipo de estudo de ATS a ser realizado para os biossimilares ou se a incorporação desses agentes poderia ser respaldada apenas na evidência requerida no momento do registro do biossimilar, o que não inclui a avaliação do risco da substituição/intercambialidade.

Conclusões

No âmbito internacional, os estudos de ATS de biossimilares ainda não estão padronizados, e as políticas de regulação e incorporação estão em fase de desenho e implementação para atender aos aspectos de intercambialidade e substituição de biossimilares²⁸. No Brasil, está em andamento a construção da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS, que poderá contribuir para o processo transparente de incorporação de biossimilares. No entanto, com o crescimento da oferta dos medicamentos biossimilares nos mercados, torna-se essencial que exista uma posição mais consolidada das agências de ATS sobre os processos de avaliação dos biossimilares. Este tema reacende o debate sobre a regulamentação baseada em evidências de terapias biológicas e biossimilares nos sistemas de saúde contemporâneos, que seja capaz de preservar a eficácia e segurança do tratamento, e ao mesmo tempo garantir sistemas de saúde mais eficientes e economicamente sustentáveis.

Colaboradores

B. O. Ascef contribuiu para a concepção, desenho e elaboração do trabalho, análise e interpretação de dados; e acordou para prestar contas de todos os aspectos do trabalho, garantindo as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho. R. G. L. Silva e H. A. Oliveira Júnior contribuíram com a análise e revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovou a versão final a ser publicada. P. C. De Soárez orientou a concepção do desenho do trabalho, revisou criticamente o conteúdo intelectual e aprovou a versão final a ser publicada.

Informações adicionais

ORCID: Bruna de Oliveira Ascef (0000-0002-2744-3974); Renan Gonçalves Leonel da Silva (0000-0001-9679-6389); Haliton Alves de Oliveira Júnior (0000-0002-0289-4947); Patrícia Coelho De Soárez (0000-0001-8383-0728).

1. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products. Geneva: World Health Organization; 2009.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União 2010; 17 dez.
3. Azevedo VF, Babini A, Caballero-Urbe CV, Castañeda-Hernández G, Borlenghi C, Jones HE. Practical guidance on biosimilars, with a focus on Latin America: what do rheumatologists need to know? *J Clin Rheumatol* 2019; 25:91-100.
4. O'Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75:1-11.
5. BioredBrasil. Conheça o posicionamento e questionamentos da Biored Brasil ao Departamento de Logísticas do Ministério da Saúde. <https://www.bioredbrasil.com.br/wp-content/uploads/2018/01/Biored-Brasil-ques-tionamentos-DLOG-SE-MS-16-01-2018.pdf> (acessado em 25/Jan/2018).

6. BioréBrasil. Ministério da Saúde debate compra de trastuzumabe mesmo sem saber como será realizada a dispensação. <https://www.biorébrasil.com.br/ministerio-da-saude-discuti-compra-de-trastuzumabe-mesmo-sem-saber-como-sera-realizada-dispensacao/> (acessado em 25/Jan/2019).
7. Torres P. Ministério da Saúde manifesta a intenção de troca automática de medicamento biológico originador por biossimilar. Blog Artrite Reumatóide 2018; 17 jan. <https://artrite.reumatóide.blog.br/ministerio-da-saude-manifesta-a-intencao-de-troca-automatica-de-medicamento-biologico-originador-por-biossimilar/>.
8. Câmara dos Deputados. Debater sobre a Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA na regulação da intercambialidade entre o produto originador e o produto biossimilar. <https://edemocracia.camara.leg.br/audiencias/sala/807> (acessado em 02/Dez/2018).
9. Banco de Preços em Saúde. Compras públicas (SIASG) de infliximabe, etarnecepte e trastuzumabe no período de 07/05/2017 a 07/05/2019. <http://bps.saude.gov.br/> (acessado em 07/Mai/2019).
10. Oliveira P. Troca de medicamentos biológicos por biossimilares divide opiniões na saúde. Senado Notícias 2017; 15 ago. <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2017/08/15/troca-de-medicamentos-biologicos-por-biossimilares-divide-opinioes-na-saude>.
11. Ministério da Saúde. 9º Fórum Latino-Americano de Biossimilares: Portal do Ministério da Saúde. <http://portalms.saude.gov.br/sctie/boletim-decit-em-acao/43953-mural-news-9-forum-latino-americano-de-biossimilares> (acessado em 25/Ago/2018).
12. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16:1445-53.
13. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19:37.
14. Food and Drug Administration. Biosimilar and interchangeable products. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products> (acessado em 02/Dez/2018).
15. Garcia R. Intercambiabilidade entre medicamentos biológicos. *J Bras Econ Saúde* 2016; 8:61-4.
16. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Biosimilars – regulatory, health technology assessment, reimbursement trends, and market outlook. Ottawa: The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota de Esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA-REVISADA. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017++Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c> (acessado em 02/Nov/2018).
18. GABI online. Biosimilars approved in Europe. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe> (acessado em 02/Jun/2019).
19. GABI online. Biosimilars approved in the US. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-the-US> (acessado em 02/Jun/2019).
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Primeiro medicamento biológico por comparabilidade é registrado pela Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/noticias> (acessado em 02/Dez/2018).
21. Garcia R, Araujo DV. The regulation of biosimilars in Latin America. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18:16.
22. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Glossary HTA 2018. <http://htaglossary.net> (acessado em 15/Dez/2018).
23. Merlin T, Tamblyn D, Ellery B. What's in a name? Developing definitions for common health technology assessment product types of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30:430-7.
24. Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49:31-40.
25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pan-Canadian oncology drug review submission guidelines for biosimilars. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pCODR%27s%20Drug%20Review%20Process/pcodr-submission-guidelines-biosimilars.pdf> (acessado em 02/Dez/2018).
26. Mestre-Ferrandiz J, Towse A. What is the role of HTA for biosimilars? London: Office of Health Economics; 2014. (Briefing, 54).
27. Reiland J, Freischem B, Roediger A. What pricing and reimbursement policies to use for off-patent biologicals in Europe? Results from the second EBE biological medicines policy survey. *GaBi J* 2017; 6:61-78.
28. Stewart A, Aubrey P, Belsey J. Addressing the health technology assessment of biosimilar pharmaceuticals. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:2119-26.
29. Fernandes GS, Sternberg C, Lopes G, Chammass R, Gifoni MAC, Gil RA, et al. The use of biosimilar medicines in oncology – position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). *Braz J Med Biol Res* 2018; 51:e7214.

30. Torres P, Kos IA, Isaac A, Oliveira NR, Silva MI, Oliveira AP, et al. Consenso brasileiro multi-institucional de pacientes sobre medicamentos biossimilares. *J Bras Econ Saúde* 2017; 9:39-43.
31. Azevedo VF, Meirelles ES, Kochen JA, Meirelles AC, Miszputen SJ, Teixeira FV, et al. Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease – focus on clinical evaluation of monoclonal antibodies and fusion proteins used in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14:769-73.
32. Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União* 2011; 29 abr.
33. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
34. Ministério da Saúde. Enquete pública: medicamentos biológicos. <http://portalms.saude.gov.br/gt-de-biologicos/participe-das-consultas> (acessado em 02/Set/2018).
35. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Medicamentos biológicos. *Revista Ciências SUS* 2018; (2). <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/26/Revista-cienciaSUS-Edicao2.pdf>.
36. Endrenyi L, Declerck PJ, Chow S-C. Biosimilar drug product development. Boca Raton: CRC Press; 2017.
37. Castañeda-Hernández G, Sandoval H, Coindreau J, Rodriguez-Davison LF, Pineda C. Barriers towards effective pharmacovigilance systems of biosimilars in rheumatology: a Latin American survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 28:1035-44.
38. Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, Barton B, Schreitmüller T. Monoclonal antibody biosimilars in oncology: critical appraisal of available data on switching. *Clin Ther* 2018; 40:798-809.
39. Hastier-De Chelle A, Cluzeau V, Condat J, Arab N, Hebuterne X, Filippi J. Impact of patient education on switch acceptance in IBD patients in remission, with infliximab originator switched for an infliximab biosimilar: a prospective study. *Gastroenterology* 2019; 156(6 Suppl 1):S955-6.
40. McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, et al. Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review. *BioDrugs* 2018; 32:27-52.
41. Yoo DH, Choe JY, Shim SC, Suh CH. Switching to biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14:557-71.
42. Jacobs I, Ewesuedo R, Lula S, Zacharchuk C. Biosimilars for the treatment of cancer: a systematic review of published evidence. *BioDrugs* 2017; 31:1-36.
43. Giuliani R, Taberero J, Cardoso F, McGregor KH, Vyas M, de Vries EG. Knowledge and use of biosimilars in oncology: a survey by the European Society for Medical Oncology. *ESMO Open* 2019; 4:e000460.
44. Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:165-74.

Recebido em 07/Mai/2019

Versão final reapresentada em 19/Jul/2019

Aprovado em 05/Ago/2019