

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto

Intercambialidade de produtos biológicos no âmbito do SUS

Rio de Janeiro

2018

Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto

Intercambialidade de produtos biológicos no âmbito do SUS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Orientador: Dr. Marco Antonio Vargas

Rio de Janeiro

17 de dezembro de 2018

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

F383i Ferreira Neto, Paula Teixeira Pinto.
Intercambialidade de produtos biológicos no âmbito do SUS/
Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto.. -- 2018.
124 f. : il. ; tab.

Orientador: Marco Antonio Vargas.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola
Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro,
2018.

1.Intercambialidade de Medicamentos. 2.Medicamentos
Biossimilares. 3.Controle de Medicamentos e Entorpecentes.
4.Pesquisa Qualitativa. 5.Sistema Único de Saúde. 6. Brasil.
I. Título.

CDD – 23.ed. – 615.2

Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto

Intercambialidade de produtos biológicos no âmbito do SUS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Aprovada em: 17 / 12 / 2018.

Banca Examinadora:

Dr. Carlos Augusto Grabois Gadelha
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

Dra. Rosane Cuber Guimarães
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos

Dr. Marco Antonio Vargas (Orientador)
Universidade Federal Fluminense (UFF)

Rio de Janeiro

2018

Não sabendo que era impossível, foi lá e fez.

MARK TWAIN, 2009, apud WEBER.

RESUMO

Produtos biológicos revolucionaram a terapêutica mundial, mas seu alto custo compromete a sustentabilidade dos sistemas de saúde. O desenvolvimento das cópias é uma alternativa econômica e uma oportunidade de inovação e agregação de domínio científico para o SUS. Devido à complexidade dos produtos biológicos, o desenvolvimento de cópias intercambiáveis se apresenta como um desafio regulatório a ser superado. O objetivo deste trabalho foi analisar as principais implicações regulatórias e econômicas da regulamentação de medicamentos biológicos no âmbito do SUS, com ênfase na intercambialidade. Realizou-se um levantamento de dados, análise e a compreensão dos mesmos, a fim de compreender e descrever a complexidade do problema. Muitas políticas públicas foram desenvolvidas no Brasil buscando o fortalecimento da base produtiva da saúde e a atual Política para o desenvolvimento produtivo de produtos biológicos apresenta alguns pontos críticos. Preocupações relacionadas à intercambialidade de produtos biológicos incluem nomenclatura, farmacovigilância, imunogenicidade e a extrapolação das indicações terapêuticas e dos dados clínicos de produtos biológicos. Há divergências entre os posicionamentos das principais agências regulatórias do mundo sobre a intercambialidade, mas a maioria desencoraja a substituição automática de produtos biológicos. A ausência de uma designação de intercambialidade limita a economia almejada com as cópias de produtos biológicos. Embora o sucesso clínico e os benefícios econômicos com alternância de produtos biológicos tenham sido observados e incentivem a aceitação e adoção das cópias, a heterogeneidade das barreiras regulatórias para aprovação das cópias de produtos biológicos entre diferentes países e as limitações dos estudos clínicos publicados devem ser consideradas no embasamento da intercambialidade de produtos biológicos no contexto brasileiro.

Palavras-chave: Intercambialidade de Medicamentos, Produtos biológicos, Medicamentos Biossimilares, Produção de Medicamentos, Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Biological products have revolutionized global therapeutics and their high cost compromises the sustainability of health systems. The development of copies is an economical alternative and an opportunity for innovation and aggregation of scientific domain for SUS. Due to the complexity of biological products, the interchangeability of biological products presents it self as a regulatory challenge to be overcome. The objective of this study was to analyze the main regulatory and economic implications of the regulation of biological medicines within the scope of SUS with emphasis on interchangeability. Data collection, analysis and understanding were performed to understand and describe the complexity of the problem. Many public policies were developed in Brazil seeking to strengthen the productive base of health and the current Policy for the Productive Development of biological products presents some critical points. Concerns related to the interchangeability of biological products include nomenclature, pharmacovigilance, immunogenicity and extrapolation of therapeutic indications and clinical data of biological products. There are divergences between the positions of the world's leading regulatory agencies on interchangeability, but most discourage automatic substitution of biological products. The absence of an interchangeability designation limits the desired economy of copies of biological products. Although clinical success and economic benefits with switching of biological products had been observed and encourage the acceptance and adoption of copies, the heterogeneity of regulatory barriers to approval biological copies products between different countries and the limitations of published clinical studies should be considered on the basis of the interchangeability of biological products in the brazilian context.

Keywords: Interchange of Drug, Biological Products, Biosimilar Pharmaceuticals, Production of Products, Unified Health System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Método de Trabalho	13
Figura 2 - Distribuição das PDPs de produtos biológicos por fase do processo	25
Figura 3 - Distribuição das PDPs de produtos biológicos por Instituição Pública.....	26
Figura 4 - Distribuição dos projetos para a produção de anticorpos monoclonais e Etanercepte	29
Figura 5 - Distribuição dos produtos biológicos por grupo farmacológico	30
Figura 6 - Parceiros detentores de registro de medicamentos por fase do processo	33
Figura 7 - Desenvolvimento gradual de produtos biossimilares	44
Figura 8 - Vias de Registro para produtos biológicos no Brasil	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Evolução das vias de registro regulamentadas para aprovação de cópias de produtos biológicos junto a ANVISA	04
Quadro 2 - Palavras-chave utilizadas por tópico estudado	14
Quadro 3 - Marco Normativo relacionado a Política Industrial na Saúde	19
Quadro 4 - Regulamentação do uso do poder de compra do Estado na saúde	21
Quadro 5 - Regulamentação sanitária para aprovação de produtos objetos das PDPs	22
Quadro 6 - Listas de medicamentos estratégicos para o SUS no período de 2008 a 2017	23
Quadro 7 - PDPs vigentes de produtos biológicos por fase do processo	26
Quadro 8 - Produtos biológicos objetos das PDPs vigentes	30
Quadro 9 - Registros sanitários concedidos pelas ANVISA as instituições públicas de PDPs em fase III	34
Quadro 10 - CBPF das instituições envolvidas nas parcerias de produtos biológicos	35
Quadro 11 - Aquisições x obtenções dos registros sanitários dos produtos biológicos em Fase III da PDP	36
Quadro 12 - Fatores que influenciam a imunogenicidade de produtos biológicos	52
Quadro 13 - Posicionamento das principais agências regulatórias do mundo sobre a intercambialidade de produtos biológicos	59
Quadro 14 - Presença na RENAME 2017 e na Lista de medicamentos essenciais da OMS dos produtos biológicos elegíveis para apresentação de propostas de projetos de PDP	62
Quadro 15 - Presença de produtos biológicos elegíveis para apresentação de propostas de PDP nas versões anteriores da RENAME	64
Quadro 16 - Avaliação da CONITEC dos produtos biológicos elegíveis para apresentação de propostas de projetos de PDP que não constam na RENAME 2017	65
Quadro 17 - Implicações e desafios regulatórios relacionados a intercambialidade de produtos biológicos no SUS	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APAC - Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

BNDES - Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CBPF - Certificado de Boas Práticas de Fabricação

CBPFC - Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle

CEIS - Complexo Econômico-Industrial da Saúde

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

CT&I – Ciência, Tecnologia e Inovação

DCB - Denominação Comum Brasileira

DCI - Denominação Comum Internacional

DDT - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

DRM - Detentor do Registro do Medicamento

EMA - *European Medicine Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

FINEP - Financiadora de Estudos e Projetos

GPBIO - Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos

MHRA - *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PDPs - Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo

PHS - *Public Health Service Act*

PITCE - Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior

PNCTIS - Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde

PNI - Programa Nacional de Imunizações

PNM - Política Nacional de Medicamentos

PROCIS - Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde

RAM - Reação Adversa a Medicamentos

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RENASES - Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

SWISSMEDIC - *Swiss Agency for Therapeutic Products*

TCU - Tribunal de Contas da União

UE - União Europeia

UNICEF - Fundo das Nações Unidas para a Infância

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. PROBLEMA DA PESQUISA	6
1.1.1. Nomenclatura	7
1.1.2. Farmacovigilância	7
1.1.3. Segurança no uso clínico	8
1.1.4. Extrapolação de Indicações	8
1.1.5. Dados clínicos	9
1.2. JUSTIFICATIVA	10
1.3. OBJETIVOS	11
1.3.1. Objetivo Geral	11
1.3.2. Objetivos Específicos	12
1.4. METODOLOGIA	12
2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E A DINÂMICA DA INOVAÇÃO NO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE (CEIS)	16
2.1. POLITICA INDUSTRIAL NA SAÚDE	18
2.2. PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: PANORAMA RECENTE.	24
2.3. PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: O PAPEL DO INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS - BIO-MANGUINHOS.	38
3. PRINCIPAIS ASPECTOS RELACIONADOS À INTERCAMBIALIDADE	41
3.1. CONCEITOS E DEFINIÇÕES	41
3.1.1. Biossimilares, bioequivalência e comparabilidade.	41
3.1.2. Intercambialidade, troca e substituição automática	44
3.2. PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES RELACIONADAS À INTERCAMBIALIDADE DE PRODUTOS BIOLÓGICOS	46
3.2.1. Nomenclatura de produtos biológicos	46
3.2.2. Farmacovigilância	48
3.2.3. Segurança no uso clínico	50
3.2.4. Extrapolação de indicações	52
3.2.5. Dados clínicos	55
3.3. POSICIONAMENTO DAS PRINCIPAIS AGÊNCIAS REGULATÓRIAS DO MUNDO	56
3.4. RELEVÂNCIA ECONÔMICA DA INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	60
4. DESAFIOS REGULATÓRIOS	61
4.1. DESAFIOS REGULATÓRIOS ASSOCIADOS ÀS PDPs	61

4.1.1.	Lista de produtos estratégicos para o SUS x RENAME.....	61
4.1.2.	Diferentes parcerias para desenvolvimento e transferência de tecnologia de um mesmo medicamento como objeto.	69
4.1.3.	Registro de produtos biológicos no âmbito das PDPs.....	72
4.1.4.	Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF).....	74
4.2.	DESAFIOS REGULATÓRIOS PARA O SUS.....	76
5.	CONCLUSÃO	81
6.	REFERÊNCIAS	85
APÊNDICE A – CONSULTAS REALIZADAS PELO PORTAL DE ACESSO À INFORMAÇÃO DO GOVERNO FEDERAL		121
APÊNDICE B – RELAÇÃO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS APROVADOS NA ANVISA REFERENTES AS DCB OBJETOS DE PDPS, POR FASE DO PROCESSO.		124

1. INTRODUÇÃO

Os produtos biológicos têm revolucionado o tratamento de doenças crônicas, graves e/ou raras, muitas delas sem resposta às terapias convencionais. O uso de medicamentos biológicos aumentou drasticamente nas últimas décadas em todo o mundo, mas o acesso da população a estes medicamentos ainda representa um desafio para muitos países devido ao seu alto custo (EUROPEAN COMMISSION, 2014; WHO, 2009), que é cerca de 20 vezes maior que o dos medicamentos sintéticos tradicionais (EMERTON, 2013).

Produtos biológicos são produtos farmacêuticos, cujos princípios ativos são produzidos por organismos vivos. Em contraste com a maior parte dos medicamentos sintéticos, possuem moléculas mais complexas, muitas vezes difíceis de serem completamente caracterizadas pelos métodos analíticos convencionais. Em sua maioria são macromoléculas proteicas, com estruturas tridimensionais enoveladas (BARATA-SILVA, 2017; EUROPEAN COMMISSION, 2014; PINTO, MORETTI e CHAGAS, 2010; REVERS e FURCZON, 2010; WEISE, et al. 2011).

Além da complexidade associada à utilização de sistemas vivos como tecidos, células vegetais e animais, leveduras, bactérias e vírus, a produção dos medicamentos biológicos também exige a realização de processos industriais que envolvem alta tecnologia. A manutenção de bancos de células geneticamente modificadas, o cultivo para produção em larga escala e os processos de purificação são exemplos de etapas críticas do processo que variam entre os fabricantes. Estas variações resultam em diferenças na estrutura dos fármacos e na composição final dos medicamentos e devem ser controladas durante o processo. Em geral, cerca de 250 testes em processo são realizados para medicamentos biológicos, em comparação com cerca de 50 testes para medicamentos sintéticos (ANVISA, 2010a; EUROPEAN COMMISSION, 2014). As possibilidades de variações estruturais dos medicamentos biológicos, que também podem ser observadas lote a lote na produção de um mesmo fabricante, apresentam grande impacto para a segurança, regulação, comercialização, bem como para as questões que envolvem propriedade intelectual (EUROPEAN COMMISSION, 2014; SEKHON E SALUJA, 2011; REIS, PIERONI e SOUZA, 2010).

A participação relativa dos medicamentos biológicos no mercado tem aumentado expressivamente, alterando os padrões de competição da indústria farmacêutica global. Estima-se que representarão 50% dos 100 produtos mais vendidos em 2022. Por outro lado, o fim do período de proteção patentária de diversas moléculas vem abrindo uma importante janela de oportunidade para que países emergentes como Índia, China e Brasil produzam cópias

(EVALUATE PHARMA, 2016; VARGAS, et al. 2012; VARGAS, et al. 2013). Entende-se que as cópias possam ser uma alternativa menos onerosa aos medicamentos biológicos que perderam seus direitos de exclusividade, seguindo uma lógica semelhante àquela adotada para os medicamentos genéricos. Deste modo, a disponibilidade de cópias no mercado poderia melhorar o acesso a medicamentos biológicos e contribuir para a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde (WHO, 2009, EUROPEAN COMMISSION, 2014; SCHEINBERG, 2014). No Brasil, a produção nacional desses medicamentos também vem sendo considerada como uma oportunidade de inovação e agregação de domínio científico para promoção da incorporação de tecnologia e redução da dependência tecnológica e da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) (PERES, PADILHA e QUENTAL, 2012).

A indústria de genéricos teve sua origem em 1984, nos Estados Unidos, com a promulgação do *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (Hatch-Waxman Act)*. Antes deste marco regulatório, a necessidade de estudos clínicos e/ou a escassez de literatura sobre eficácia e segurança dos medicamentos novos dificultavam o registro de medicamentos sintéticos naquele país. Com a sua aprovação, criou-se uma via abreviada de registro (*ANDA - Abbreviated New Drug Application*) na qual o teste de bioequivalência passou a ser suficiente para o registro de cópias de medicamentos não protegidos por patente ou por outros direitos de exclusividade (KARKI, 2005; HASENCLEVER, PARANHOS e PAIVA, 2008; SANTOS, 2018).

Devido à complexidade inerente aos medicamentos biológicos, o conceito de medicamento genérico não se aplica às suas cópias. As moléculas não são idênticas e a equivalência terapêutica dos produtos não pode ser comprovada somente por estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência. Muito se tem discutido sobre a forma ideal de abreviação da via de registro das cópias de produtos biológicos. Como a resposta clínica pode ser muito influenciada por pequenas variações estruturais e pelo processo de produção, estudos clínicos adicionais são necessários para estabelecer a segurança e a eficácia destes medicamentos. Além disso, a escolha da população mais adequada para a realização do estudo clínico comparativo (ex. não-inferioridade) constitui-se em etapa crítica, avaliada caso a caso, pois esta deve ser suficientemente representativa para garantir a extrapolação dos resultados de eficácia e segurança para as outras indicações do medicamento que não foram testadas na via abreviada (BRASIL, 1999b; GARCIA, 2016; PINTO, MORETTI e CHAGAS, 2010; WEISE, et al. 2011; WHO, 2009).

A partir do ano 2000, diversos termos surgiram em diferentes partes do mundo para nomear as cópias dos medicamentos biológicos, incluindo “*biosimilar products*” (produtos

biossimilares), “*follow-on biologicals*” (biológicos de segmento), “*subsequent-entry biologicals*” (biológicos de entrada subsequente), “*similar biopharmaceuticals*” (biofarmacêuticos similares), “*biotherapeutics*” (bioterapêuticos), “*biogenerics*” (biogênicos) ou “*noninnovator proteins*” (proteínas não inovadoras). Ao mesmo tempo, diferentes definições utilizadas para estas cópias em diferentes locais do mundo geraram problemas de terminologia no contexto global (WEISE, et al. 2011; OPAS, 2011). Dentre estes problemas, destacam-se as variações de exigências das agências regulatórias em relação ao nível de semelhança que deve ser alcançado entre as cópias e seus respectivos medicamentos comparadores (produtos registrados com dossiê completo, que aqui denominaremos como produtos biológicos novos) para que o registro seja concedido.

A União Europeia foi a primeira região do mundo a estabelecer um quadro jurídico e uma via regulamentar para as cópias de medicamentos biológicos. A *European Medicine Agency* (EMA) desenvolveu diretrizes científicas abrangentes e também específicas para cada classe de produto, criando um processo regulatório considerado robusto para concessão de registro de medicamentos biossimilares e que tem sido utilizado como referência para outras agências em todo o mundo (EUROPEAN COMMISSION, 2014).

Em 2009 a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretrizes, intituladas “*Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products*” a fim de fornecer normas e padrões aceitos globalmente para a avaliação e garantia da qualidade, segurança e eficácia destes produtos. O documento aponta uma série de questões importantes que precisam ser definidas pelas autoridades regulatórias nacionais, incluindo a intercambialidade entre as cópias e seus respectivos produtos biológicos novos (WHO, 2009).

Até o momento, apenas a legislação americana prevê o registro de produtos biológicos intercambiáveis. Havendo interesse, os detentores destes registros poderão cumprir requisitos adicionais que demonstrem que o produto produz o mesmo resultado clínico que o produto biológico novo em qualquer paciente. Para produtos biológicos que são usualmente administrados mais de uma vez nos pacientes, o risco em termos de segurança ou diminuição da eficácia da alternância entre a cópia e o produto biológico novo não pode ser maior do que o risco de usar o produto novo sem essa alternância ou troca (FDA, 2017b).

No Brasil, após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999 (BRASIL, 1999a), a primeira resolução que tratou dos requisitos para registro de produtos biológicos foi a Resolução RDC nº 80, de 18 de março de 2002. Essa RDC constituiu o primeiro marco normativo da regulamentação dos produtos biológicos no Brasil, sendo posteriormente sucedida pela RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005 e depois pela RDC nº 55, de 16 de

dezembro de 2010, em vigor atualmente (ANVISA, 2002; 2005; 2010b). Em 2011, a ANVISA publicou a RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011, que dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências. Esta resolução propôs novos requisitos para a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamento de registro de produtos biológicos (ANVISA, 2011a).

Conforme mostrado no Quadro 1, inicialmente havia apenas uma única via para o registro de biológicos, na qual estudos pré-clínicos e clínicos eram exigidos para todos os medicamentos. Para produtos biológicos (cópias), no entanto, havia a possibilidade de abreviação do processo em casos “excepcionais”. A partir da publicação da RDC nº 315 / 2005 (ANVISA, 2005), o tipo de estudo de fase III exigido para o registro de cópias passou a ser do tipo comparativo, de não-inferioridade. Com a publicação da RDC nº 55/2010 (ANVISA, 2010b), foram criadas duas vias de registro para as cópias. A primeira, denominada via de desenvolvimento por comparabilidade, assemelha-se ao modelo proposto pelo EMA para o registro de biossimilares, que exige a realização de estudos comparativos com o respectivo produto novo desde o início do desenvolvimento. A segunda, denominada via de desenvolvimento individual, exige estudos comparativos somente na fase III, que podem ser dos tipos não-inferioridade, equivalência clínica ou superioridade. A RDC nº 55/2010 também incluiu a questão da imunogenicidade para embasar a avaliação da segurança dos medicamentos biológicos.

Art. 2º, XII - Imunogenicidade: é a habilidade de uma substância ativar uma resposta ou reação imune, tais como o desenvolvimento de anticorpos específicos, respostas de células T, reações alérgicas ou anafiláticas;

Art. 19, §4º: A segurança e a imunogenicidade do produto biológico devem estar suficientemente caracterizadas.

Art. 28. Independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa deverá apresentar relatório do estudo de imunogenicidade.

Quadro 1 – Evolução das vias de registro regulamentadas para aprovação de cópias de produtos biológicos junto a ANVISA.

RDC ANVISA	Preâmbulo	Via(s) de registro para cópias
80/2002	Regulamento Técnico de Registro, Alterações e Inclusão Pós-Registro e Revalidação dos produtos Biológicos	Todos os Produtos Biológicos devem ser analisados para Registro como "Produtos Biológicos Novos". Excepcionalmente, o solicitante do Registro de Produto Biológico pode requerer a ANVISA que os estudos clínicos (fases II e III) sejam substituídos por documentos comprobatórios de sua segurança e eficácia clínica.

Quadro 1 – Evolução das vias de registro regulamentadas para aprovação de cópias de produtos biológicos junto a ANVISA (continuação).

RDC ANVISA	Preâmbulo	Via(s) de registro para cópias
315/2005	Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados	Estudos clínicos de não inferioridade, como demonstração da atividade terapêutica e segurança.
55/2010	Registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos.	Via de desenvolvimento por comparabilidade: exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador. A extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas dos produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade será estabelecida por meio de guias específicos
		Via de desenvolvimento individual: A extensão dos estudos não-clínicos poderá ser reduzida, considerando fatores como complexidade da molécula, grau de caracterização da estrutura, extensão da caracterização do grau de impureza do produto, mecanismo de ação do produto, potencial de toxicidade e índice terapêutico. Os estudos clínicos de fases I e II, quando necessários, não serão obrigatoriamente comparativos. Os estudos clínicos de fase III serão sempre necessários e deverão ser comparativos (não-inferioridade, equivalência clínica ou superioridade). Não será possível a extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas.

Fonte: Autoria própria.

A questão da intercambialidade de medicamentos biológicos foi abordada pela ANVISA (2017a) na Nota de Esclarecimento nº 03 da Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO). A Agência afirmou que a intercambialidade está mais diretamente relacionada à prática clínica do que a um status regulatório. Portanto, deve ser definida pelos médicos prescritores e pelo Ministério da Saúde (MS). No caso da utilização de produtos biossimilares e produto biológico comparador de forma intercambiável, a GPBIO entende ser essencial a avaliação e o acompanhamento pelo médico responsável, que poderá decidir sobre

o produto ideal a ser utilizado em cada situação e de acordo com a resposta individual de cada paciente e entende que não são adequadas múltiplas trocas entre produtos biossimilares e o produto biológico comparador, ficando a rastreabilidade e monitoramento do uso bastante dificultados nestes casos. A agência, no entanto, não fez menção às cópias de medicamentos biológicos registradas pela via de desenvolvimento individual, o que reforça a necessidade de uma regulamentação específica para intercambialidade entre medicamentos biológicos no país, dado que as compras e prescrições de medicamentos em âmbito público são embasadas pela Denominação Comum Brasileira (DCB) (ANVISA, 1999). Além disso, modelos de registro como o da via individual, no qual o exercício da comparabilidade não é exigido, são criticados por especialistas e não são aceitos em países com arcabouços regulatórios robustos (WHO, 2009; WEISE, et al., 2011).

O objeto desta dissertação é a análise das principais implicações regulatórias e econômicas relacionadas a intercambialidade dos medicamentos biológicos no SUS.

1.1. PROBLEMA DA PESQUISA

No Brasil, há inúmeras cópias de medicamentos biológicos disponíveis. Todavia, poucos são os produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, evidenciando que a maioria das cópias disponíveis no país não podem ser consideradas biossimilares (BRASIL, 2017a).

Segundo recomendações de WHO (2009), cópias de medicamentos biológicos originais que não demonstrem ser biossimilares através do exercício da comparabilidade com o produto de referência conforme diretrizes internacionais, não devem ser descritos como tal e deveriam ser registrados por meio de dossiê completo e serem tratados como produtos novos.

Weise, et al. (2011) reforçam que uma cópia de um produto biológico que não tenha sido avaliada de acordo com os princípios estritamente comparativos contra o medicamento de inovador, não deve ser denominada biossimilar. De acordo com ele, não é possível inferir que estas cópias não possuem qualidade, eficácia ou segurança, mas não se pode qualificá-las como biossimilares nos termos da União Europeia ou dos Estados Unidos, sendo importante que haja uma distinção clara entre os diferentes produtos.

No Brasil, o uso do termo biossimilar é um gerador de confusão entre as diferentes cópias de medicamentos biológicos que estimula a alternância entre medicamentos inovadores e cópias, incluindo aquelas que não realizaram o exercício da comparabilidade.

Outras preocupações relacionadas as cópias de produtos biológicos incluem a nomenclatura, a farmacovigilância, a imunogenicidade, a extrapolação de indicações e dados clínicos, conforme descrito a seguir.

1.1.1. Nomenclatura

Independentemente da via regulatória utilizada para o registro de uma cópia de medicamento biológico junto à ANVISA, a DCB do seu medicamento comparador é adotada, tal como ocorre com medicamentos genéricos e similares e seus respectivos medicamentos de referência. A DCB é definida como denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovado pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária (BRASIL, 1999b).

No âmbito do SUS, temos o agravante da obrigatoriedade de adoção da DCB para as aquisições públicas de medicamentos sob qualquer modalidade de compra, bem como nas prescrições médicas e odontológicas. Ao se utilizar simplesmente a DCB, não são consideradas as diferenças entre os medicamentos biológicos, mencionadas anteriormente (BRASIL, 1999b).

Uma vez que as cópias de medicamentos biológicos não são réplicas exatas do medicamento comparador, o uso da mesma DCB transmite essa premissa de forma inapropriada, dificulta a identificação de produtos biológicos não biossimilares por profissionais de saúde e pacientes, e esta pode levar à substituição inadvertida e alternância entre medicamentos biológicos não intercambiáveis entre si (FDA, 2017a; SCHEINBERG, 2014).

1.1.2. Farmacovigilância

O monitoramento de segurança pós-comercialização tem sido outra preocupação, principalmente quando consideramos a entrada de várias cópias de medicamentos biológicos no mercado. Como já exposto, uma vez que as cópias não são réplicas exatas do medicamento comparador, o uso da mesma DCB dificulta a identificação de produtos biológicos por profissionais de saúde e pacientes (FDA, 2017a; SCHEINBERG, 2014).

Acrescenta-se a isso, a possibilidade de que uma alteração na fabricação dos medicamentos biológicos, mesmo dos inovadores, possa ter consequências clínicas sérias, ainda que não intencionais. Um exemplo muito citado na literatura é a alteração na formulação da forma acabada de eritropoietina (comercialmente denominada Eprex/Erypo[®]), que apesar de

não envolver nenhuma alteração na fabricação do princípio ativo, acentuou a imunogenicidade do medicamento (BOVEN, 2005).

Na ocasião, haviam duas eritropoetinas sendo utilizadas na Europa, não ficando imediatamente evidente se o problema era específico da classe de eritropoetinas ou somente da Eprex/Erypo[®]. Todavia, a determinação do produto específico responsável foi facilitada porque o outro produto de eritropoetina, de nome comercial NeoRecormon[®] apresentava uma denominação comum distinguível, eritropoetina beta. A identificação do Eprex/Erypo[®] como o produto específico responsável proporcionou a resolução do problema de forma efetiva pela empresa responsável e confirmou que os pacientes tratados com eritropoetina beta não estavam em risco de apresentar aplasia pura de série vermelha, ficando esta última como uma opção de tratamento disponível para pacientes. Portanto, sistemas de farmacovigilância devem ser sensíveis o suficiente para detectar problemas entre produtos relacionados, sejam eles cópias ou produtos inovadores já estabelecidos no mercado (SCHEINBERG, 2014).

1.1.3. Segurança no uso clínico

Quanto à segurança das cópias de medicamentos biológicos, a principal preocupação é o risco potencial de imunogenicidade. Este potencial para induzir uma reação imunológica no organismo é um ponto crucial para medicamentos biológicos. As vacinas, por exemplo, exploram especificamente o seu potencial imunogênico, provocando uma resposta imune que reconhece e "combate" uma substância "invasiva". No entanto, para alguns medicamentos biológicos, aumentar a resposta imune é considerado indesejável. Em alguns casos, as reações imunes indesejadas podem levar a efeitos graves e prejudiciais na saúde do paciente (EUROPEAN COMMISSION, 2014).

1.1.4. Extrapolação de Indicações

Outro ponto relevante é a extrapolação das indicações para as cópias de medicamentos biológicos. Os medicamentos biológicos são frequentemente autorizados a tratar mais de uma condição clínica, ou seja, possuem mais de uma indicação. A decisão de ampliar os dados de eficácia e segurança das cópias incluindo condições para as quais somente o produto novo foi aprovado, é conhecido como "extrapolação". Diretrizes claras devem orientar quanto a esta possibilidade incluindo comprovação de mesmo mecanismo de ação e provas conclusivas de

segurança e eficácia semelhantes em pelo menos uma indicação do medicamento comparador (EUROPEAN COMMISSION, 2014).

Em casos de compartilhamento de denominações comuns por medicamentos biológicos inovadores e suas cópias, exatamente como ocorre no SUS, é possível que as cópias sejam utilizadas na prática clínica não apenas para as indicações para as quais receberam aprovação das agências regulatórias, mas também sejam utilizadas para outras indicações que apenas o produto comparador possui aprovação. Este uso para indicações sem aprovação, conhecido como uso *off-label*, pode gerar risco adicional aos pacientes (SCHEINBERG, 2014).

1.1.5. Dados clínicos

Mais um aspecto relacionado às denominações compartilhadas entre os medicamentos biológicos comparadores e suas cópias, é a preocupação com os dados clínicos. No Brasil, os medicamentos são incorporados ao SUS pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). É responsabilidade da CONITEC, assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de novas tecnologias em saúde para o SUS, incluindo medicamentos, bem como na constituição e alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, considerando necessariamente as evidências científicas sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do medicamento objeto da análise. A CONITEC utiliza dados de ensaios clínicos para apoiar suas decisões, sem considerar em suas avaliações a adequação (ou inadequação) de extrapolar as conclusões dos estudos realizados com os produtos biológicos novos para as cópias, incluindo aquelas que não realizaram o exercício da comparabilidade (BRASIL, 2011d).

Ainda que o assunto seja demasiadamente complexo, a discussão sobre terminologia, normas regulatórias para as cópias de medicamentos biológicos e intercambialidade entre cópias e seus comparadores, precisa avançar de forma que medicamentos biológicos de menor custo, sem prejuízo de qualidade, eficácia e segurança, possam ser disponibilizados a população, concretizando os preceitos constitucionais de universalidade, integralidade e equidade (BRASIL, 1988).

1.2. JUSTIFICATIVA

Como parte essencial da Política Nacional de Saúde, a Política Nacional de Medicamentos (PNM) constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações de promoção da assistência à saúde da população. Seu propósito é garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. A PNM destaca a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) como um instrumento imprescindível de ação do SUS e contempla um elenco de produtos necessários ao tratamento e controle da maioria das doenças prevalentes na população. Os medicamentos integrantes da RENAME devem estar continuamente disponíveis para a sociedade e a lista deve ser utilizada como uma relação nacional de referência para o direcionamento da produção farmacêutica e para o desenvolvimento científico e tecnológico (BRASIL, 2001).

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) publicada em 2017, vigente no âmbito do SUS, possui 96 produtos biológicos entre os medicamentos disponibilizados por meio de políticas públicas para os tratamentos das doenças e agravos que acometem a população brasileira (BRASIL, 2017c).

Além da adoção de RENAME, a regulamentação sanitária de medicamentos, incluindo questões relativas ao registro de medicamentos, o desenvolvimento científico e tecnológico e a promoção da produção de medicamentos no país também estão contempladas nas diretrizes da PNM, visando assegurar o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, ao menor custo possível. (BRASIL, 2001).

Entre as estratégias adotadas pelo país buscando o fortalecimento da produção nacional e desenvolvimento tecnológico do país, estão as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs). As PDPs são parcerias firmadas entre instituições públicas ou entre instituições públicas e entidades privadas, com o objetivo de internalizar e desenvolver novas tecnologias estratégicas e de valor agregado elevado, para atendimento às demandas do SUS. Produtos biológicos ou biotecnológicos de origem humana ou animal foram incluídos nas diretrizes para o estabelecimento das PDPs (BRASIL, 2014a).

O estabelecimento das PDPs está pautado na lista de produtos estratégicos para o SUS, que consiste em uma relação de produtos necessários para o SUS considerados relevantes para a produção pública. A lista de produtos estratégicos para o ano de 2017, estabelecida pela Portaria nº 704, de 8 de março de 2017, possui 56 produtos elegíveis para apresentação de propostas de PDPs e outras formas de transferência de tecnologia, sendo 23 produtos

biotecnológicos (41%), além dos 21 produtos biotecnológicos (37,5%) já contemplados na lista de 56 produtos não elegíveis por já estarem contempladas em PDPs e outras formas de transferência de tecnologia em anos anteriores.

Diante do exposto, vemos que é necessário garantir o acesso a medicamentos biológicos seguros, eficazes e de qualidade, com menor custo possível, no âmbito do SUS.

Hoje, as cópias de medicamentos biológicos são uma realidade, assim como a redução dos custos para os sistemas de saúde que elas representam. Todavia, essas alternativas terapêuticas trazem consigo questionamentos ainda não totalmente elucidados, alguns não contemplados pela regulamentação brasileira, trazendo insegurança não somente quanto ao uso aos profissionais de saúde e pacientes, mas também quanto ao rumo da produção desses medicamentos no país.

A preocupação com as cópias de medicamentos biológicos e a intercambialidade entre medicamentos inovadores e suas cópias, estão em discussão no país e no mundo. No Brasil, o tema foi pauta recente de audiências públicas no Senado Federal e na Câmara dos Deputados e o Ministério da Saúde sinalizou o desenvolvimento de uma Política Nacional de Medicamentos Biológicos no SUS, sem previsão de datas (BRASIL, 2017a).

A relevância da discussão sobre a intercambialidade de medicamentos biológicos é reforçada pela carência de estudos sobre o tema voltado para o SUS.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo Geral

Analisar as principais implicações regulatórias e econômicas da regulamentação de medicamentos biológicos no âmbito do SUS com ênfase na intercambialidade entre as cópias e seus respectivos medicamentos comparadores.

1.3.2. Objetivos Específicos

- 1) Apresentar a relevância das cópias de medicamentos biológicos no contexto da política industrial, o panorama recente das parcerias para o desenvolvimento produtivo de produtos biológicos e o papel de um dos principais laboratórios públicos de base biotecnológica do SUS;
- 2) Analisar as principais preocupações relacionadas à intercambialidade de produtos biológicos e sua importância econômica no SUS;
- 3) Demonstrar os posicionamentos das principais agências regulatórias de medicamentos do mundo quanto a intercambialidade de medicamentos biológicos;
- 4) Identificar os principais desafios regulatórios a serem superados no tocante à intercambialidade de produtos biológicos no âmbito do SUS.

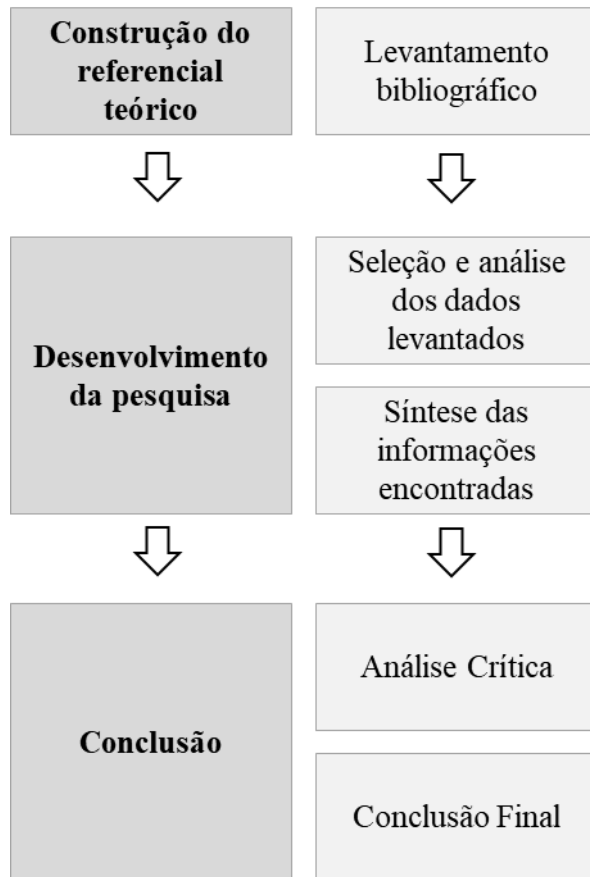
1.4. METODOLOGIA

Para investigação do problema proposto, a pesquisa desenvolvida delineou-se por meio de uma análise do **tipo bibliográfica e documental**. A análise documental tem como objetivo representar de forma condensada a informação para consulta e armazenamento (BARDIN, 2016).

Foi realizado um levantamento de dados, análise e a compreensão dos mesmos, buscando desta forma descrever e entender a complexidade do problema, tratando-se de um estudo descritivo quanto aos objetivos, com abordagem qualitativa. Quanto a natureza, trata-se de pesquisa aplicada por buscar novos conhecimentos para a prática (DALFOVO, LANA e SILVEIRA, 2008).

O estudo foi desenvolvido conforme ilustrado na Figura 1 a seguir.

Figura 1 – Método de Trabalho.



Fonte: Autoria própria.

O levantamento dos dados foi realizado a partir de artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado, livros, textos de legislação e sítios eletrônicos oficiais da internet.

Os artigos científicos foram oriundos das bases de dados indexadas: *Pubmed*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Repositório Institucional da Fiocruz (ARCA). Foram priorizadas as publicações mais recentes. As palavras-chave empregadas na busca nas bases de dados foram selecionadas de acordo com o tópico estudado conforme Quadro 2.

Todas as informações obtidas através do portal de Acesso à Informação do Governo Federal estão disponíveis para o público na opção “Busca de pedidos e respostas” do site, onde é possível buscar por palavra-chave as respostas dadas a todos os pedidos de informação realizados. Também é possível encontrar as informações utilizando filtros específicos como o número do protocolo do pedido, órgão para o qual o pedido foi direcionado, data do pedido, data da resposta, entre outros (BRASIL, 2017a). Todas as consultas realizadas estão compiladas no Apêndice A deste trabalho.

Quadro 2 - Palavras-chave utilizadas por tópico estudado.

Tópico	Palavras-chave
Medicamentos biológicos e a dinâmica da inovação no CEIS.	Complexo Econômico Industrial da Saúde (<i>Health Economic Industrial Complex</i>); Sistema de Inovação em Saúde no Brasil (<i>Health Innovation System in Brazil</i>); Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (<i>Production Development Partnerships</i>).
Intercambialidade de produtos biológicos.	Intercambialidade (<i>Interchangeability</i>); Biossimilaridade (<i>Biosimilarity</i>); Biossimilares (<i>Biossimilars</i>); Substituição automática (<i>Non-Medical Switching</i>); Imunogenicidade dos biossimilares (<i>Immunogenicity of biosimilars</i>); Extrapolação de indicações dos biossimilares (<i>Extrapolation of indications of biosimilars</i>); Farmacovigilância dos biossimilares (<i>Pharmacovigilance of biosimilars</i>).
Importância econômica da Intercambialidade de produtos biológicos.	Economia dos biossimilares (<i>Biosimilars economy</i>); custo dos biológicos (<i>Biosimilars cost</i>); mercado de biossimilares (<i>Biosimilars Market</i>).
Posicionamentos das agências regulatórias do mundo sobre a intercambialidade	Biossimilares na Europa (<i>Biosimilars in Europe</i>); Biossimilares nos EUA (<i>Biosimilars in USA</i>); Biossimilares no Canadá (<i>Biosimilars in Canada</i>); Biossimilares no mundo (<i>Biosimilars in the world</i>);

Fonte: Autoria própria.

A partir dos dados obtidos, as informações foram selecionadas e analisadas, sendo apresentadas neste trabalho divididas em três capítulos, além desta introdução.

O primeiro capítulo apresenta a relevância das cópias de medicamentos biológicos no contexto da política industrial, o panorama recente das parcerias para o desenvolvimento produtivo vigentes firmadas para produtos biológicos e o papel de um dos principais laboratórios públicos de base biotecnológica do SUS.

No segundo capítulo foram abordados os principais aspectos relacionados a intercambialidade de medicamentos, apresentados os posicionamentos das principais agências regulatórias de medicamentos do mundo sobre o tema e discutida a relevância econômica relacionada a intercambialidade de produtos biológicos.

Por fim, no terceiro capítulo foram percorridos os principais desafios regulatórios identificados referentes à intercambialidade de produtos biológicos no âmbito do SUS.

Neste trabalho, foram assumidos como produtos biológicos todos aqueles que se enquadram na definição de produtos biológicos da ANVISA, conforme a RDC nº 55/2010 (ANVISA, 2010b).

2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E A DINÂMICA DA INOVAÇÃO NO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE (CEIS)

O papel estratégico da saúde na agenda de desenvolvimento nacional e seu protagonismo na geração de inovação, bem como o potencial do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) para a autonomia do país, vem sendo estudado e discutido por Gadelha e colaboradores (GADELHA, 2006; GADELHA, 2012; GADELHA, COSTA e MALDONADO, 2012; GADELHA e COSTA, 2013; GADELHA e BRAGA, 2016). Os autores enfatizam o crescente déficit da balança comercial do setor e destacam ainda a relevância do papel do Estado como fomentador do desenvolvimento tecnológico e produtivo da saúde e direcionador das estratégias de inovação para as necessidades da população.

Muitos países cresceram impulsionados pela inovação mediante adoção de políticas visionárias orientadas para um crescimento sustentável e inclusivo a longo prazo. E quanto mais exigentes os desafios de inovação, como pobreza ou problemas de saúde, maior é a importância de políticas eficazes. Um exemplo que ilustra a importância do Estado na geração de inovações no campo da saúde, foram os projetos desenvolvidos durante a década de 1970 pela *Medical Research Council*, fundação financiada pelo setor público no Reino Unido, que levaram à descoberta de anticorpos monoclonais, agora responsáveis por um conjunto de novos tratamentos (MAZZUCATO e CAETANO, 2015).

No Brasil, a produção nacional de medicamentos biológicos tem sido vista como uma oportunidade de inovação e agregação de domínio científico para promoção da incorporação de tecnologia e redução da dependência tecnológica e da vulnerabilidade do SUS (PERES, PADILHA e QUENTAL, 2012).

A ausência de uma base produtiva nacional forte de insumos estratégicos é apontada como um dos fatores responsáveis pelo aumento da vulnerabilidade do SUS (REZENDE, 2016). O Brasil possui uma base produtiva ainda frágil que prejudica a prestação universal dos serviços de saúde (VARRICHIO, 2017). Atualmente o país depende da importação de mais de 90% em média dos insumos farmacêuticos ativos, resultando no desabastecimento de medicamentos considerados essenciais (RODRIGUES, COSTA e KISS, 2018). Como um exemplo específico de produtos biológicos, podemos citar o caso do desabastecimento da L-asparaginase, indicado para leucemia linfocítica aguda em pacientes pediátricos, que evidenciou uma grave crise no sistema de saúde nacional (REZENDE, 2016).

Uma vez reconhecida que a necessidade de superação da dependência e vulnerabilidade do SUS requeria a construção de uma capacidade estratégica no Estado, uma das vertentes da

política brasileira passou a ser a internalização da produção de produtos de saúde no país, inclusive de medicamentos biológicos, mediante o estabelecimento das PDPs (GADELHA e BRAGA, 2016).

Como já apresentado na justificativa deste trabalho, tratam-se de parcerias envolvendo instituições públicas e privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia de produtos estratégicos para o SUS (BRASIL, 2014a).

Além de promover o fortalecimento da produção pública, as PDPs estão associadas ao aumento das atividades de inovação de produto, processo e inovações organizacionais em instituições públicas, com o aumento da receita pela venda de produtos de maior valor agregado ao Ministério da Saúde (REZENDE, 2016).

O uso do poder de compra governamental é utilizado como fator de estímulo à inovação na saúde. As transferências de tecnologias permitem a introdução de produtos no mercado durante os processos de transferência a preços menores para o Estado. Assim, as parcerias permitem, simultaneamente, a redução de preços dos produtos envolvidos e a aquisição de plataformas tecnológicas consideradas estratégicas para o país (GADELHA e BRAGA, 2016; VARGAS, ALMEIDA e GUIMARÃES, 2017; VARRICHIO, 2017).

Característica importante das parcerias, a concentração da demanda e a centralização das compras no Ministério da Saúde, como parte dos acordos de transferência de tecnologia, propicia reduções significativas nos preços dos medicamentos envolvidos (MORAES, OSORIO-DE-CASTRO e CAETANO, 2016). Segundo dados disponíveis no portal do Ministério da Saúde, a economia em aquisições no âmbito das PDPs foi de R\$ 4,68 bilhões, entre os anos de 2011 a 2017 (BRASIL, 2018a).

Uma lista de medicamentos estratégicos para o SUS foi elaborada pelo Ministério da Saúde com o objetivo de definir prioridades para as propostas de projetos das PDPs, considerando como “produtos estratégicos para o SUS” aqueles necessários para ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde, com aquisições centralizadas ou passíveis de centralização pelo Ministério da Saúde e cuja produção nacional e de seus insumos farmacêuticos ativos sejam relevantes para o CEIS. No entanto, embora a legislação defina os critérios para a seleção de medicamentos estratégicos para o SUS (BRASIL, 2014a), a lista tem sido questionada por alguns autores quanto a incompatibilidade com a Política Nacional de Medicamentos, a ser discutido posteriormente (FIGUEIREDO, SCHRAMM e PEPE, 2017; OSORIO-DE-CASTRO, 2017).

Até o final de 2014, existiam 103 parcerias para o desenvolvimento produtivo e tecnológico estabelecidas entre 19 instituições públicas e 55 empresas privadas, nacionais e

estrangeiras, com 33 produtos registrados na ANVISA (GADELHA e BRAGA, 2016). Segundo a relação mais recente das PDPs vigentes divulgada pelo Ministério da Saúde (2018), atualmente são 102 parcerias firmadas entre 14 instituições públicas e 40 empresas privadas, nacionais e estrangeiras.

Neste capítulo iremos mostrar a inserção da saúde no contexto da política industrial e a evolução da regulamentação sanitária com foco na PDPs de produtos biológicos. Será mostrado o panorama recente das PDPs vigentes firmadas para produtos biológicos e finalizaremos o capítulo discorrendo sobre a relevância de um dos laboratórios públicos de base biotecnológica do SUS.

2.1. POLITICA INDUSTRIAL NA SAÚDE

Desde 1988, a **Constituição Federal** instituiu a saúde como um direito de todos e dever do Estado que deve ser garantido mediante políticas sociais e econômicas. Cabe ao Estado promover e incentivar o desenvolvimento científico, a pesquisa, a capacitação científica e tecnológica e a inovação voltado para a solução dos problemas brasileiros e para o desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional. Compete ao SUS, participar da produção de medicamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos de saúde e incrementar o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação, em sua área de atuação. Além disso, a Constituição instituiu o mercado interno como integrante o patrimônio nacional que deve ser incentivado de modo a viabilizar o desenvolvimento cultural e socioeconômico, o bem-estar da população e a autonomia tecnológica do País (BRASIL, 1988).

A importância de reativação do papel do Estado na política industrial foi reconhecida em 2003 com o lançamento da **Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE)**. A partir de então, foram publicadas uma série de políticas públicas voltadas para o fortalecimento da base produtiva da saúde, destacando a intensificação do uso do poder de compra do Estado e a transferência de tecnologia para os laboratórios nacionais, materializadas nas PDPs (COSTA, METTEN & DELGADO, 2016; GADELHA, 2016).

O Quadro a seguir descreve os principais marcos normativos relacionados à política industrial na saúde, destacando os trechos relacionados a produtos biológicos, foco deste estudo.

Quadro 3. Marco Normativo relacionado a Política Industrial na Saúde

Ano	Normativa	Destaque
2003	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE)	Fármacos e medicamentos entre as opções estratégicas para fomentar o desenvolvimento nacional; Estímulo à produção de genéricos, de medicamentos de impacto na saúde pública (doenças negligenciadas, DST/Aids e alto custo), vacinas, radio fármacos e hemoderivados; Incentivos a biotecnologia e exploração da biodiversidade. Biotecnologia considerada uma das “tecnologias portadoras de futuro”, porém a prioridade era desenvolvimento de produtos relacionados à energia renovável (SALERNO, 2004; ABDI, 2006).
2004	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS).	Criação do Sistema Nacional de Inovação em Saúde para fortalecimento da autonomia nacional e a superação do atraso tecnológico; Produção de vacinas, imunobiológicos e tecnologias para diagnóstico consideradas como “nichos com potencial elevado de sucesso”. Pesquisa e desenvolvimento de fármacos, medicamentos e hemoderivados entre as áreas de interesse (BRASIL, 2008a).
2005	Portaria nº 2.438: Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos	Estratégias para a racionalização da produção pública adequada às necessidades do SUS, garantia do suprimento regular de matérias-primas e de insumos e capilarização das iniciativas de fomento ao desenvolvimento tecnológico (BRASIL, 2005). Revogada em 2008.
2007	Política de Desenvolvimento da Biotecnologia	Estímulo a produção nacional de produtos estratégicos na área de saúde humana para posicionar competitivamente a bioindústria brasileira na comunidade internacional, a fim de gerar novos negócios, expandir suas exportações, integrar-se à cadeia de valor e estimular novas demandas por produtos e processos inovadores, levando em consideração as políticas de Saúde. Vacinas e hemoderivados entre as áreas priorizadas (BRASIL, 2007a).
2007	Plano de Ação de CT&I para o Desenvolvimento Nacional 2007-2010	Incentivo as atividades de pesquisa, desenvolvimento e transferência de tecnologia e estímulo ao controle de qualidade da produção nacional de fármacos, medicamentos e de insumos estratégicos, além do estímulo à produção nacional dos hemoderivados e vacinas para uso humano (BRASIL, 2007b).
2007	“Mais Saúde: Direito de Todos”	Diretrizes para a redução da vulnerabilidade da política social brasileira mediante o fortalecimento do CEIS e o aumento da competitividade em inovações das empresas e produtores públicos e privados da saúde. Previa investimentos nos Laboratórios Oficiais para a produção pública de vacinas e a transferência de tecnologia de farmoquímicos estratégicos (BRASIL, 2010a).

Quadro 3. Marco Normativo relacionado a Política Industrial na Saúde (continuação).

Ano	Normativa	Destaque
2008	Política de Desenvolvimento Produtivo 2008-2010	Fortalecimento da base produtiva da saúde, a intensificação do uso do poder de compra do Estado e incentivo as transferências de tecnologia para laboratórios nacionais, principalmente através das PDPs (COSTA, METTEN & DELGADO, 2016; GADELHA e BRAGA, 2016).
2008	Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no CEIS.	Fortalecimento e a modernização dos laboratórios públicos de medicamentos e imunobiológicos de relevância estratégica para o SUS. Os objetivos específicos estabelecidos para a área de biotecnologia incluíam os biofármacos, imunobiológicos, hemoderivados e reagentes para diagnóstico (BRASIL, 2008b).
2012	Plano Nacional de Saúde de 2012-2015	Fortalecimento do CEIS como vetor estruturante da agenda nacional de desenvolvimento econômico, social e sustentável. Manutenção das PDPs e investimentos nos laboratórios públicos, destacando a Hemobrás, Fiocruz, o Instituto Butantã e a Fundação Ezequiel Dias (BRASIL, 2011b).
2012	Estratégia Nacional de CT&I 2012-2015	Fortalecimento da indústria nacional de fármacos e outros produtos para a saúde visando garantia do acesso da população brasileira (BRASIL, 2012a).
2012	Programa para o Desenvolvimento do CEIS e seu Comitê Gestor (PROCIS)	Convênios e contratos de transferências de recursos da União para instituições produtoras de fármacos, biofármacos, medicamentos e imunobiológicos destinados aos programas estratégicos de saúde pública (BRASIL, 2012b).
2012	Portaria nº 837	Iniciada a formalização política do processo de estabelecimento das diretrizes e dos critérios para a regulamentação das PDPs (BRASIL, 2012c).
2013	Programa Inova Saúde	Fomento a projetos que fossem contribuir para a diminuição da dependência tecnológica do País no âmbito do CEIS. Voltado para empresas e instituições públicas ou privadas do País que atuassem nas linhas temáticas estabelecidas, que incluía os biofármacos, farmoquímicos e medicamentos (FINEP, 2018).
2016	Estratégia Nacional de CT&I 2016-2022.	Promoção da pesquisa para fortalecimento da prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis e de doenças infecciosas e diminuição da dependência externa de produtos e tecnologias. Entre as estratégias destaca-se a articulação voltada para o desenvolvimento de fármacos, biofármacos e imunobiológicos (BRASIL, 2016a).

Fonte: Autoria própria.

O Quadro 3 demonstra um arcabouço regulatório que foi construído ao longo de mais de uma década e evidencia que a produção de medicamentos biológicos ganhou destaque na política industrial nos últimos anos.

Analisando o marco normativo é possível perceber que o uso do poder de compra do Estado esteve presente em várias dessas políticas. Visando a regulamentação do uso do poder de compra através das demandas do SUS, algumas normativas específicas foram elaboradas e outras já existentes foram alteradas, conforme Quadro 4 a seguir.

Quadro 4. Regulamentação do uso do poder de compra do Estado na saúde.

Ano	Normativa	Destaque
2008	Portaria Interministerial nº 128	Estabelece diretrizes para a contratação pública de medicamentos e fármacos pelos órgãos e entidades integrantes do SUS, sendo dada preferência as licitações de âmbito nacional, nas aquisições de medicamento acabado (BRASIL, 2008d).
2010	Lei nº 12.349	Estabelece margem de preferência para produtos fabricados nacionalmente, com margem de preferência adicional para aqueles fabricados nacionalmente e resultantes de desenvolvimento e inovação tecnológica realizados no País (BRASIL, 2010c).
2012	Decreto nº 7.713	Estabelece a aplicação de margem de preferência nas licitações realizadas no âmbito da Administração Pública Federal na aquisição dos fármacos e medicamentos específicos. Contemplava 22 biofármacos com produção tecnológica integrada no país ou os medicamentos nacionais que utilizassem em sua formulação esses biofármacos. Aplicadas nos processos licitatórios até 30 de março de 2017 (BRASIL, 2012d).
2012	Lei nº 12.715	Tornou dispensável de licitação as contratações em que houver transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o SUS, incluindo a aquisição destes produtos durante as etapas de absorção tecnológica (BRASIL, 2012g).
2016	Lei nº 13.243	Dispõe sobre estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação. Tornou dispensável de licitação a aquisição ou contratação de produto para pesquisa e desenvolvimento (BRASIL, 2016c).

Fonte: Autoria própria.

Quanto à aplicação de margem de preferências nas aquisições públicas, cabe informar, que além do Brasil, outros países como Estados Unidos, Canadá, Austrália e Nova Zelândia possuem margens de preferência explícitas previstas por uma legislação específica. Em outros casos, como na Europa e Japão, são adotados ainda outros mecanismos de preferência (BRASIL, 2015).

Em paralelo a tudo isso, foram realizadas ainda alterações na legislação sanitária a fim de promover celeridade ao processo de aprovação dos produtos resultantes das transferências de tecnologia firmadas para fortalecimento da base produtiva, conforme exposto no Quadro 5 a seguir.

Quadro 5. Regulamentação sanitária para aprovação de produtos objetos das PDPs.

Ano	Normativa	Destaque
2010	RDC nº 47	Implementou critérios e procedimentos para a participação da ANVISA no acompanhamento e análise das petições relacionadas a medicamentos, no que concerne ao desenvolvimento, produção, registro e pós-registro, que contemplem parcerias público-público e público-privado, com ou sem transferência de tecnologia (ANVISA, 2010c). Revogada pela RDC nº 02/2011.
2011	RDC nº 02	Atualizou os procedimentos no âmbito da ANVISA para acompanhamento, instrução e análise dos processos de registro e pós-registro, dos medicamentos produzidos mediante parcerias público-público ou público-privado e transferência de tecnologia de interesse do SUS (ANVISA, 2011b).
2012	RDC nº 50	Instituiu o registro de produtos em processo de desenvolvimento. Específico para registro de produtos em processo de desenvolvimento ou de transferência de tecnologias objetos das parcerias (ANVISA, 2012).
2014	RDC nº 31	Estabelece o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos que estejam vinculados o relatório técnico e clínico de uma petição matriz (ANVISA, 2014a).
2014	RDC nº 43	Dispõe sobre a desvinculação dos registros concedidos por meio do procedimento simplificado estabelecido pela RDC 31/2014, para medicamentos decorrentes de processos de PDPs ou de transferências de tecnologia visando a internalização da produção de medicamentos estratégicos (ANVISA, 2014b).
2017	RDC nº 204	Enquadrou na categoria prioritária da ANVISA os medicamentos da lista de produtos estratégicos que fossem objeto das PDPs, bem como vacinas ou soros hiper imunes a serem incorporados no Programa Nacional de Imunização (PNI), no tocante as petições de registro e pós-registro de medicamentos (ANVISA, 2017b). Os prazos máximos para a decisão final nos processos de registro e alteração pós-registro reduziram de 365 (trezentos e sessenta e cinco) e 180 (cento e oitenta) dias, respectivamente, para 120 (cento e vinte) e 60 (sessenta) dias, respectivamente, a partir da data de protocolo de registro (ANVISA, 2016).

Fonte: Autoria própria.

Outro ponto observado durante a evolução do arcabouço regulatório, foram as normativas relacionadas a lista de medicamentos estratégicos para o SUS ao longo dos anos. Considerando o papel do Estado de direcionador das políticas que impactam o desenvolvimento econômico e social brasileiro, o Ministério da Saúde assumiu a responsabilidade de elaborar a lista de produtos estratégicos no âmbito do SUS, bem como os critérios para sua elaboração. A revisão e atualização da lista se daria a cada 2 (dois) anos, podendo excepcionalmente, serem realizadas a qualquer tempo (BRASIL, 2008c). O Quadro a seguir mostra as atualizações realizadas desde então.

Quadro 6. Listas de medicamentos estratégicos para o SUS no período de 2008 a 2017.

Ano	Normativa	Destaque
2008	Portaria nº 978	Estabeleceu a lista de produtos estratégicos. Composta por diversos produtos biológicos como insulina humana, hormônios, filgrastima, betainterferon, toxina botulínica, anticorpos monoclonais, novas biomoléculas voltadas para doenças virais, negligenciadas e neoplasias, além de vacinas, soros e hemoderivados (BRASIL, 2008c).
2010	Portaria nº 1.284	Alterou a relação proposta na Portaria nº 978/2008 e estabeleceu critérios de seleção e classificação dos produtos estratégicos (BRASIL, 2010b). Revogada em 2013 pela Portaria nº 3.089.
2013	Portaria nº 3.089	Redefiniu a lista de produtos estratégicos para o SUS, bem como as regras e critérios para sua definição. Acrescentou soros hiperimunes e outros três grupos na relação: produtos oncológicos priorizados pelo SUS, fitoterápicos e antibióticos (BRASIL, 2013). A portaria foi revogada no ano seguinte, com a publicação da Portaria nº 2.531.
2014	Portaria nº 2.531	Redefiniu as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos e o estabelecimento das PDPs, regulamentando os processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDPs, bem como seu monitoramento e avaliação (BRASIL, 2014a).
2014	Portaria nº 2.888	Definiu a lista de produtos estratégicos para o SUS para o ano de 2015 (BRASIL, 2014b).
2017	Portaria nº 252	Definiu a lista de produtos estratégicos para o SUS para o ano de 2017 (BRASIL, 2017b). Publicada em janeiro e revogada em março de 2017.

Quadro 6. Listas de medicamentos estratégicos para o SUS no período de 2008 a 2017 (continuação).

Ano	Normativa	Destaque
2017	Portaria nº 704	Definiu a lista de produtos estratégicos para o SUS para o ano de 2017. Contemplou 56 produtos elegíveis para apresentação de propostas de PDPs e outras formas de transferência de tecnologia, sendo 23 produtos biotecnológicos (41%), além dos 21 produtos biotecnológicos (37,5%) já contemplados na lista de 56 produtos não elegíveis por já estarem contempladas em PDPs e outras formas de transferência de tecnologia em anos anteriores (BRASIL, 2017d).

Fonte: Autoria própria.

Ressalta-se que lista de produtos estratégicos é de suma relevância para o País, uma vez que funciona como um direcionador para as estratégias produtivas e de inovação de entidades privadas da saúde sinalizando onde se concentra o poder de compra do Estado na área da saúde, além de atuar como um elemento de orientação de órgãos de financiamento e fomento à inovação como o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) (VARGAS, ALMEIDA e GUIMARÃES, 2017).

Diante do exposto constata-se que muitas políticas públicas foram desenvolvidas a fim de promover o fortalecimento da base produtiva da saúde desde 2003, contemplando investimento público, o uso do poder de compra do Estado e a promoção das parcerias para o desenvolvimento produtivo voltadas para a indústria farmacêutica, inclusive de base biotecnológica.

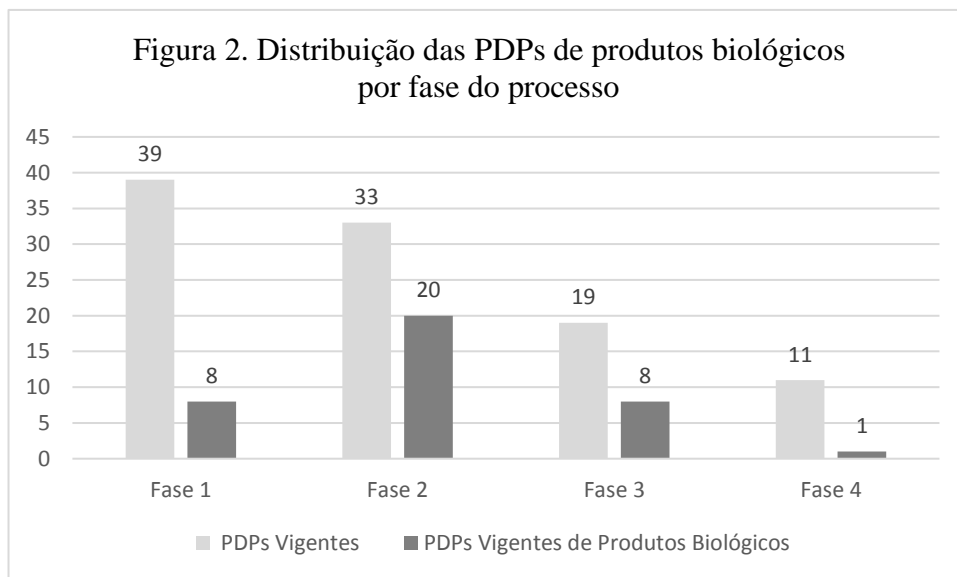
2.2. PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: PANORAMA RECENTE.

O Ministério da Saúde divulga periodicamente em seu portal a relação das PDPs vigentes segundo a fase do processo em que as parcerias se encontram. Os dados a seguir foram extraídos das relações de PDPs de medicamentos referentes a 10 de maio de 2018, última versão publicada até a data de realização desta análise (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

De maneira geral, o processo de desenvolvimento das PDPs se dá em 4 fases. Inicialmente, na fase I é realizada a submissão e análise da viabilidade da proposta de projeto de PDPs e, em caso de aprovação, é celebrado o termo de compromisso entre o Ministério e a instituição pública; na fase II se dá início a implementação da proposta de projeto de PDPs aprovada e do termo de compromisso; na fase III ocorre efetivamente a execução do

desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia e celebração do contrato de aquisição do produto estratégico entre o Ministério da Saúde e a instituição pública; e por fim, na fase IV ocorre a internalização de tecnologia, ou seja, conclusão do desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia objeto das PDPs em condições de produção do produto no País e portabilidade tecnológica por parte da instituição pública (BRASIL, 2014a).

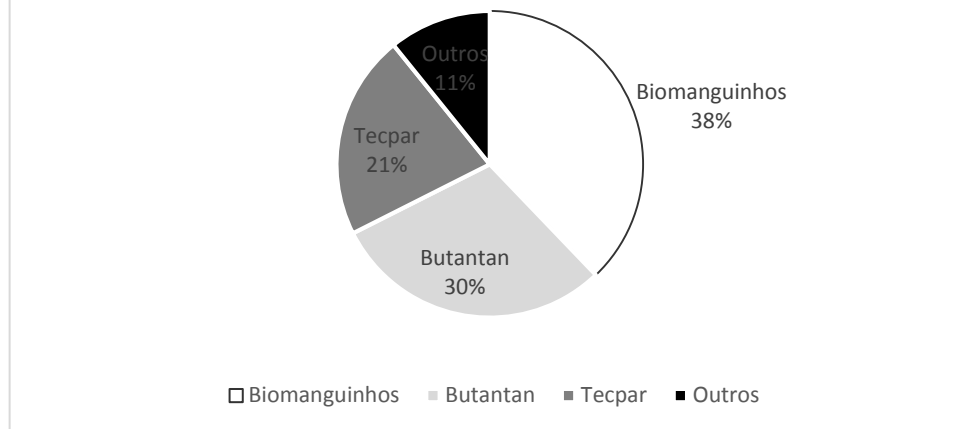
Para as 102 parcerias vigentes, a maior parte encontra-se nas fases I (total de 39) e II do processo (total 33) e uma quantidade menor na fase III (total 19) e fase IV (total 11). Entre elas, 37 parcerias são PDPs especificamente voltadas para o desenvolvimento e transferência de tecnologias de produtos biológicos, estando 8 parcerias em fase I, 20 em fase II, 8 em fase III e 1 em fase IV. A parceria em fase IV encontra-se com o projeto tecnológico finalizado, todavia permanece enquadrado como PDP para fins de acompanhamento. A Figura a seguir mostra a distribuição das PDPs de produtos biológicos por fase do processo em que se encontram.



Fonte: Autoria própria baseada em dados do Ministério da Saúde (2018).

As 37 PDPs vigentes são voltadas para o desenvolvimento e transferência de tecnologias de 25 produtos biológicos e envolvem 6 instituições públicas e 22 empresas privadas, nacionais e estrangeiras. As principais instituições públicas envolvidas nas parcerias de medicamentos biológicos estão demonstradas na Figura 3.

Figura 3. Distribuição das PDPs de produtos biológicos por Instituição Pública



Fonte: Autoria própria baseada em dados do Ministério da Saúde (2018).

São 37 PDPs voltadas para o desenvolvimento e transferência de tecnologias de 25 produtos biológicos, isso porque para alguns produtos foram firmados mais de uma parceria, envolvendo diferentes instituições públicas e parceiros privados distintos. É o caso das parcerias de Adalimumabe, Bevacizumabe, Etanercepte, Infliximabe, Insulina humana, Rituximabe e Trastuzumabe. Essas informações estão detalhadas no Quadro 7.

Quadro 7. PDPs vigentes de produtos biológicos por fase do processo

	DCB	Apresentação	Instituição Pública	Parceiro Privado
FASE 1	Adalimumabe	Solução injetável 40mg	Butantan	Libbs farmacêutica Ltda
	Betagasidalse	Pó liofilizado 35mg/20ML Frasco-ampola	Tecpar	Genzyme Corporation
	Certolizumabe	Seringa preenchida 40mg	Biomanguinhos	Bionovis S.A.
	Golimumabe	Solução injetável 50mg	Biomanguinhos	Bionovis S.A. / Janssen-Cilag farmacêutica Ltda
	Imiglucerase	Pó para solução injetável 200U; 400U	TECPAR	Genzyme Corporation

Quadro 7. PDPs vigentes de produtos biológicos por fase do processo (continuação).

	DCB	Apresentação	Instituição Pública	Parceiro Privado
FASE 1	Insulina Glargina (Longa duração ou prolongada - Todas as apresentações)	Solução injetável 100UI/mL	FUNED	Biommm S.A / Gan & Lee Pharmaceuticals
	Palivizumabe	Pó para solução injetável 50mg / 100mg	Butantan	Libbs farmacêutica Ltda
	Tocilizumabe	Solução injetável 20mg/mL Frasco 4mL	Biomanguinhos	Bionovis S.A. / Ares Trading e Merck S.A. (Merck Serono)
FASE 2	Adalimumabe	Solução injetável 40mg	Biomanguinhos	Bionovis S.A. / Ares Trading e Merck S.A.
			Butantan	Libbs farmacêutica Ltda
			Tecpar	Pfizer Incorporated / Orygen Biotecnologia S.A.
	Bevacizumabe	Solução injetável 25mg/mL	Butantan	Libbs farmacêutica Ltda
			Biomanguinhos	Bionovis S.A. / Ares Trading e Merck S.A.
			Tecpar	Pfizer Incorporated / Orygen Biotecnologia S.A.
	Etanercepte	Solução injetável 25mg; 50mg	Biomanguinhos	Samsung Bioepis / Bionevis S.A.
			Butantan	Libbs farmacêutica Ltda
			Tecpar	Cristália Produtos Químicos farmacêuticos Ltda / Alteogen S.A.
	Filgrastima	Solução injetável 300mcg	Biomanguinhos	Eurofarma Laboratórios S.A
Infliximabe	Pó para solução injetável 100mg Frasco 10mL	Tecpar	Pfizer Incorporated / Orygen Biotecnologia S.A.	
Insulina (NPH e Regular)	Suspensão injetável 100UI/mL (NPH) / Solução injetável (Regular)	Bahiafarma	Indar PrJSC	
Insulina NPH	Suspensão injetável 100UI/mL	FUNED	Bioton S.A / Biommm S.A.	

Quadro 7. PDPs vigentes de produtos biológicos por fase do processo (continuação).

	DCB	Apresentação	Instituição Pública	Parceiro Privado
FASE 2	Rituximabe	Solução injetável 10mg/mL Frasco 50mL	Biomanguinhos	Merck S.A (MSD) / Bionovis S.A.
			Butantan	Libbs farmacêutica Ltda
			Tecpar	Pfizer Incorporated / Orygen Biotecnologia S.A.
	Somatropina	Pó para solução injetável 4UI; 12UI	Biomanguinhos	Cristália Produtos Químicos farmacêuticos Ltda
	Trastuzumabe	Pó para solução injetável 150mg	Biomanguinhos	Samsung Bioepis / Bionovis S.A.
			Butantan	Libbs farmacêutica Ltda
Tecpar			Axis Biotec / Hoffmann La Roche Ltd.	
FASE 3	Alfataliglicerase	Pó para solução injetável 200U	Biomanguinhos	Protalix Biotherapeutics / Pfizer Incorporated
	Betainterferona 1A	Solução injetável 22mcg; 30mcg; 44mcg	Biomanguinhos	Merck S.A (MSD) / Bionovis S.A.
	Fator VIII Recombinante	Pó para solução injetável 250UI	Hemobrás	Shire Farmacêutica do Brasil Ltda
	Infliximabe	Pó para solução injetável 100mg Frasco 10mL	Biomanguinhos	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda / Bionovis S.A.
	Vacina DTPA (Vacina adsorvida Difteria, Tétano e Pertussis acelular)	Suspensão injetável	Butantan	GlaxoSmithKline Brasil Ltda (GSK)
	Vacina Hepatite A	Suspensão injetável	Butantan	Merck S.A. (MSD)
	Vacina HPV	Suspensão injetável	Butantan	Merck S.A. (MSD)
	Vacina tetraviral	Suspensão injetável	Biomanguinhos	GlaxoSmithKline Brasil Ltda (GSK) / Merck S.A. (MSD)
FASE 4	Vacina Influenza	Suspensão injetável	Butantan	Sanofi-Aventis Deutschlang GmbH

Fonte: Autoria própria baseada em dados do Ministério da Saúde (2018).

Para os produtos biológicos que possuem mais de uma parceria aprovada, o Ministério da Saúde definiu a distribuição percentual entre os laboratórios públicos oficiais e os laboratórios nacionais privados dos projetos para a produção de anticorpos monoclonais e etanercepte (BRASIL, 2017e), detalhado conforme Figura 4, bem como redistribuição dos projetos voltados para a produção de insulinas (BRASIL, 2017e). Os percentuais não alocados podem ser objeto de novas propostas de projetos, a critério do Ministério da Saúde. (BRASIL, 2017e).

Figura 4. Distribuição dos projetos para a produção de anticorpos monoclonais e etanercepte.

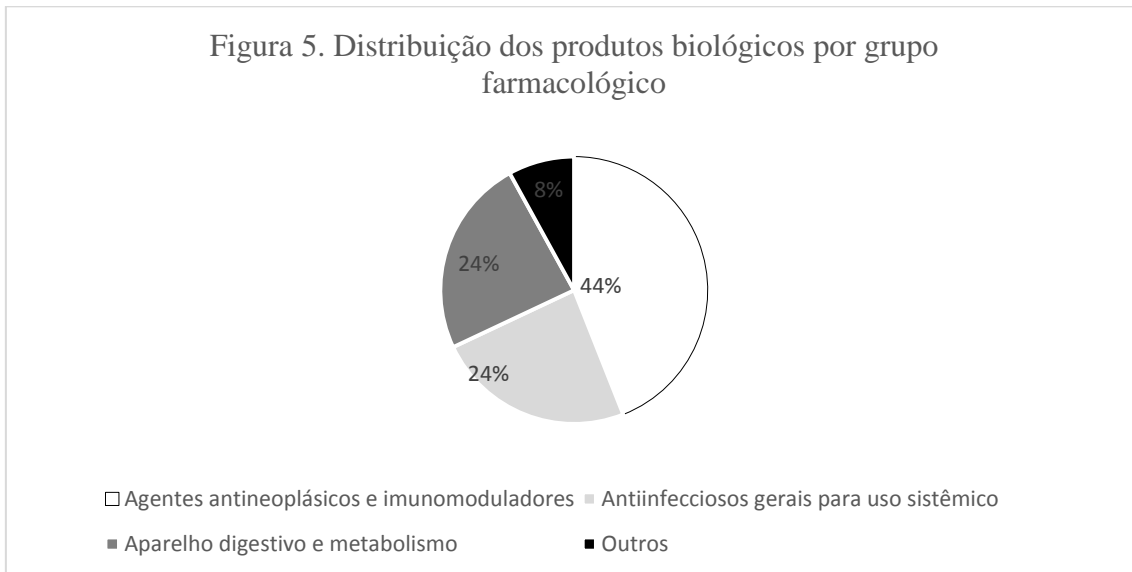
	Biomanguinhos + Bionovis		Butantan + Libbs		Tecpar + Origen/Pfizer		Tecpar + Atlas Biotech	
	% Produção	Habilitação	% Produção	Habilitação	% Produção	Habilitação	% Produção	Habilitação
Adalimumabe	40	Apto	10	Apto	30	Apto	-	-
Bevacizumabe	25	Apto	25	Apto	50	Apto	-	-
Etanercepte	60	Apto	20	Apto	-	-	-	-
Infliximabe	50	Apto	-	-	50	Apto	-	-
Rituximabe	50	Apto	30	Apto	20	Apto	-	-
Trastuzumabe	40	Apto	20	Apto	-	-	40	Apto

Fonte: BRASIL, 2017e.

A viabilidade de execução de mais de uma parceria relativa ao mesmo produto é tida como uma possibilidade de estímulo a concorrência e diminuição da vulnerabilidade do SUS (BRASIL, 2016b). A aprovação de mais de uma proposta para um mesmo produto está prevista na Portaria nº 2531/2014, sendo nestes casos considerados na análise da divisão de responsabilidades das instituições públicas: o estímulo à concorrência no mercado, a capacidade instalada para oferta do produto, a capacidade programada de acordo com o projeto de construção, ampliação e/ou reforma da estrutura física para oferta do produto conforme cronograma da proposta, a demanda do SUS e o equilíbrio econômico-financeiro do projeto (BRASIL, 2014a). Anteriormente, a Portaria revogada nº 837/2012 determinava que fossem realizadas simultaneamente mais de uma parceria nos casos de produtos biológicos não novos de alto custo de desenvolvimento e produção (BRASIL, 2012c).

Quanto as principais classes terapêuticas que vêm sendo contempladas pelas propostas apresentadas e aprovadas, observam-se que os produtos biológicos objetos das PDPs são predominantemente agentes antineoplásicos e imunomoduladores. A Figura 5 apresenta a distribuição dos produtos biológicos segundo o grupo farmacológico, baseado no sistema de classificação ATC/WHO - *Anatomical Therapeutic Chemical* (WHO, 2018a).

Figura 5. Distribuição dos produtos biológicos por grupo farmacológico



Fonte: Autoria própria baseada em dados do Ministério da Saúde (2018).

Dentre os 25 produtos biológicos objetos das PDPs vigentes, observou-se que 4 não constam na RENAME: Betagasidalse, Bevacizumabe, Insulina Glargina e Trastuzumabe. Discutiremos detalhadamente posteriormente.

Essas informações estão detalhadas no Quadro 8 a seguir.

Quadro 8. Produtos biológicos objetos das PDPs vigentes.

DCB	Apresentação	RENAME 2017	Grupo Principal Anatômico (1º nível ATC)
Adalimumabe	Solução injetável 40mg	Sim	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Alfataliglicerase	Pó para solução injetável 200U	Sim	Aparelho digestivo e metabolismo
Betagasidalse	Pó liofilizado 35mg/20ML Frasco-ampola	Não	Aparelho digestivo e metabolismo

Quadro 8. Produtos biológicos objetos das PDPs vigentes (continuação).

DCB	Apresentação	RENAME 2017	Grupo Principal Anatômico (1º nível ATC)
Betainterferona 1A	Solução injetável 22mcg; 30mcg; 44mcg	Sim	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Bevacizumabe	Solução injetável 25mg/mL	Não	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Certolizumabe	Seringa preenchida 40mg	Sim	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Etanercepte	Solução injetável 25mg; 50mg	Sim	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Fator VIII Recombinante	Pó para solução injetável 250UI	Sim	Sangue e Órgãos Hematopoiéticos
Filgrastim	Solução injetável 300mcg	Sim	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Golimumabe	Solução injetável 50mg	Sim	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Imiglucerase	Pó para solução injetável 200U; 400U	Sim	Aparelho digestivo e metabolismo
Infliximabe	Pó para solução injetável 100mg Frasco 10mL	Sim	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Insulina (NPH e Regular)	Suspensão injetável 100UI/mL (NPH) / Solução injetável (Regular)	Sim	Aparelho digestivo e metabolismo
Insulina Glargina (Longa duração ou prolongada - Todas as apresentações)	Solução injetável 100UI/mL	Não	Aparelho digestivo e metabolismo
Insulina NPH	Suspensão injetável 100UI/mL	Sim	Aparelho digestivo e metabolismo
Palivizumabe	Pó para solução injetável 50mg / 100mg	Sim	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
Rituximabe	Solução injetável 10mg/mL Frasco 50mL	Sim	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Somatropina	Pó para solução injetável 4UI; 12UI	Sim	Preparados hormonais sistêmicos, excl. hormônios sexuais

Quadro 8. Produtos biológicos objetos das PDPs vigentes (continuação).

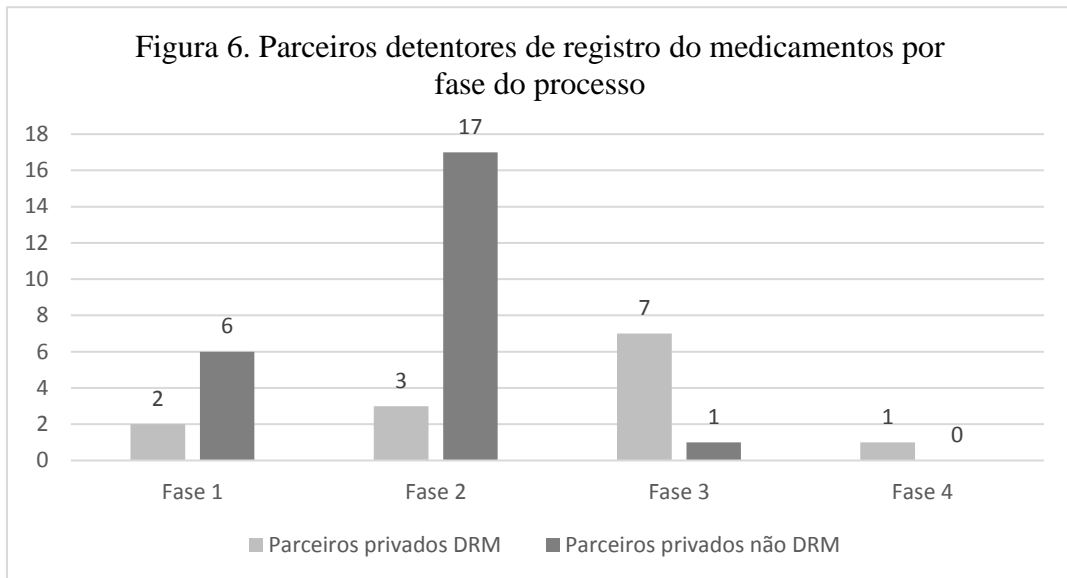
DCB	Apresentação	RENAME 2017	Grupo Principal Anatômico (1º nível ATC)
Tocilizumabe	Solução injetável 20mg/mL Frasco 4mL	Sim	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Trastuzumabe	Pó para solução injetável 150mg	Não	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
Vacina DTPA (Vacina adsorvida Difteria, Tétano e Pertussis acelular)	Suspensão injetável	Sim	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
Vacina Hepatite A	Suspensão injetável	Sim	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
Vacina HPV	Suspensão injetável	Sim	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
Vacina Influenza	Suspensão injetável	Sim	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
Vacina tetraviral	Suspensão injetável	Sim	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico

Fonte: Autoria própria a partir de Brasil (2017c), Ministério da Saúde (2018) e WHO (2018).

Quanto ao registro sanitário dos produtos biológicos envolvidos nas parcerias, o preconizado é que seja obtido durante a implementação da proposta aprovada, na fase II, quando deverá ocorrer o peticionamento do dossiê de registro na ANVISA e a publicação do registro sanitário do produto (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

Analisando as 28 parcerias em fase I e em fase II, percebe-se que na maioria delas (23; 82%) nenhum dos parceiros privados são detentores do registro do medicamento (DRM) no Brasil, nem no EUA, com exceção da parceria de infliximabe (FDA, 2018a). Conforme a Portaria nº 2.531/2014, a entidade privada é uma pessoa jurídica de direito privado, que seja detentora, desenvolvedora, possua licença da tecnologia a ser transferida ou que seja responsável pela produção de uma etapa da cadeia produtiva no País (BRASIL, 2014a). Ou seja, ser um DRM não é obrigatório, há inclusive parcerias firmadas para desenvolvimento de produtos ainda sob proteção patentária, todavia, considerando a complexidade dos produtos biológicos, questiona-se se parceiros que outrora à parceria não produziam os medicamentos, teriam a *expertise* para realização da transferência da tecnologia com êxito. Estudos adicionais seriam necessários para relacionarmos a experiência do parceiro como DRM antes da parceria com o sucesso dos processos de PDPs.

A Figura 6 mostra a quantidade de PDPs vigentes de produtos biológicos onde pelo menos um dos parceiros privados seja detentor do registro do medicamento objeto da parceria, no Brasil, por fase do processo, no mês analisado (maio/2018).



Fonte: Autoria própria baseada em dados do Ministério da Saúde (2018).

Quando a parceria firmada avança para a Fase III, fase de início efetivo da execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia, está previsto a celebração do contrato de aquisição do produto entre o Ministério da Saúde e a instituição pública (BRASIL, 2014a). Conforme mostrado anteriormente, durante a evolução do marco normativo, as contratações públicas envolvendo a transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o SUS, incluindo a aquisição destes produtos durante as etapas de absorção tecnológica, passou a ser dispensável de processo licitatório pelas normas para licitações e contratos da Administração Pública (BRASIL, 2012g).

Para a primeira aquisição, o registro sanitário do produto objeto da PDP poderá ser da instituição pública ou da entidade privada (BRASIL, 2014a). Avaliando as 8 PDPs vigentes em fase III, em 7 parcerias as instituições públicas envolvidas já possuem o registro do medicamento em seu nome. Os registros sanitários das 7 parcerias foram concedidos pela ANVISA como “PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)”. Em apenas 1 parceria em fase III, a instituição pública, a Hemobrás no caso, ainda não possui registro sanitário do referido produto junto à ANVISA. Nestes casos, a legislação vigente estabelece que a instituição pública possua todas as informações técnicas e cópia inteira do dossiê do referido registro aprovado pela ANVISA, assim como a documentação requerida para sua eventual atualização. A partir da primeira

aquisição do produto objeto da PDP na Fase III, a instituição pública terá o prazo de 60 dias para apresentar à ANVISA o pedido de registro, em seu nome, e depois disso, o prazo adicional de mais 30 dias para encaminhar ao Ministério da Saúde a cópia do protocolo da referida documentação apresentada à ANVISA. Após 1 ano da primeira aquisição do produto, o Ministério da Saúde apenas efetuará novas aquisições mediante comprovação pela instituição pública de que possui o registro sanitário do referido produto junto à ANVISA e da evolução das etapas de desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, conforme cronograma estabelecido (BRASIL, 2014a).

Os registros sanitários concedidos pelas ANVISA as instituições públicas, referentes as parcerias em fase III são mostradas no Quadro 9:

Quadro 9. Registros sanitários concedidos pelas ANVISA as instituições públicas de PDPs em fase III.

Produtos aprovados na ANVISA em maio/18	Detentor do registro	Categoria de registro
Bio-manguinhos Alfataliglicerase	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001- 35	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
Bio-manguinhos Betainterferona 1A	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001- 35	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
Fator VIII Recombinante	Instituição Pública não possui o registro do produto.	
Bio-manguinhos Infiximabe	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001- 35	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
Vacina DTPA (Difteria, Tétano e Pertussis acelular)	INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
Vacina adsorvida Hepatite A	INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
Vacina HPV Recombinante.	INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
Vacina tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) Atenuada	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001- 35	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)

Fonte: Autoria própria baseada em dados do Ministério da Saúde (2018) e Anvisa (2018a).

Para a única parceria vigente em fase IV, fase de conclusão do desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia, a instituição pública já possui o registro sanitário para a Vacina Influenza como “PRODUTO BIOLÓGICO”.

Outro ponto analisado para as parcerias vigentes, foi a existência prévia de cópias no mercado nacional. Entre os 25 produtos biológicos em desenvolvimento e transferência de tecnologias, 13 já possuem cópias no mercado nacional. Todos os produtos biológicos aprovados na ANVISA referentes as DCB objetos de PDPs, por fase do processo. Podem ser consultados no Apêndice B deste trabalho.

Por fim, o último ponto analisado nas parcerias vigentes para produtos biológicos foram as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Trata-se da parte da garantia da qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (ANVISA, 2010a). Uma vez que um determinado estabelecimento cumpra com as BPF dispostas na legislação, a ANVISA emite o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para cada linha de produção, as formas farmacêuticas e os insumos farmacêuticos biológicos para os quais o estabelecimento encontra-se em conformidade. A certificação para insumos farmacêuticos ativos biológicos e seus intermediários inclui a descrição da DCB (ANVISA, 2013). Entre as 6 instituições públicas envolvidas nas parcerias para o desenvolvimento e transferência de tecnologias de produtos biológicos, até a data desta análise, 5 não possuíam CBPF vigente para o insumo biológico ativo e 4 não possuíam CBPF vigente para linha de produção de produtos estéreis, conforme Quadro a seguir.

Quadro 10. CBPF das instituições públicas envolvidas nas parcerias de produtos biológicos.

Instituições Públicas	CBPF - Linha de produção de produtos estéreis	CBPF - Insumos biológicos objetos de PDP
Bahiafarma	Não possui	Não possui
Biomanguinhos	Soluções Parenterais de Pequeno Volume, Suspensões e Pós liofilizados.	Não possui
Butantan	Soluções Parenterais de Pequeno Volume e Pós liofilizados.	Granéis monovalentes da vacina influenza tipo A/H1N1, tipo A/H3N2 e tipo B.
Funed	Não possui	Não possui
Hemobrás	Não possui	Não possui
Tecpar	Não possui	Não possui

Fonte: Autoria própria baseada em dados do BRASIL (2017a).

Além da relação das PDPs vigentes segundo a fase do processo em que as parcerias se encontram, o Ministério da Saúde divulgou também em seu portal alguns dados econômicos, que inclui uma relação de aquisições de produtos objetos de PDP voltada para a plataforma de sintéticos, biotecnológicos, vacinas e hemoderivados (BRASIL, 2018a). A planilha utilizada elaboração desta análise foi atualizada pelo MS em 19 de maio de 2017.

Considerando que a celebração do contrato de aquisição do produto entre o Ministério da Saúde e a instituição pública se dá na Fase III e que é pré-requisito para a primeira aquisição a obtenção do registro sanitário do medicamento objeto da PDP, seja por parte da instituição pública ou da entidade privada, e pré-requisito para a segunda aquisição que a instituição pública detenha o registro sanitário do medicamento objeto da PDP, seja por parte da instituição pública ou da entidade privada (BRASIL, 2014a), o Quadro a seguir foi elaborado para melhor visualização das aquisições e obtenções dos respectivos registros sanitários dos produtos biológicos em Fase III da PDP. Com exceção da PDP de alfatiglicerase, todos os registros sanitários citados no Quadro 11 estavam vigentes no mês desta análise (Maio/2018).

Quadro 11. Aquisições x obtenções dos registros sanitários dos produtos biológicos em Fase III das PDPs.

DCB do objeto de PDP	Data de registro sanitário - Parceiro(s) Privado (s)	Data de registro sanitário - Instituição Pública	Aquisição pelo MS (Ano)	Valor da Aquisição (R\$)
Alfa taliglicerase	Não possuem.	ago/14	2013	13.313.903,16
			2014	14.592.000,00
			2016	21.723.840,00
			2016	85.098.300,00
Beta interferona 1A	out/08	fev/16	2015	84.192.192,00
			2016	87.989.408,00
Fator VIII Recombinante	fev/18	Não possui.	2013	257.250.000,00
			2014	64.312.500,00
			2015	352.800.000,00
			2015	25.200.000,00
			2016	63.000.000,00
			2016	471.500.000,00
			2016	117.875.000,00
Infliximabe	mai/12	jun/15	2014	164.715.908,84
			2016	305.230.031,12
			2016	323.196.645,00

Quadro 11. Aquisições x obtenções dos registros sanitários dos produtos biológicos em Fase III das PDPs (continuação).

DCB do objeto de PDP	Data de registro sanitário - Parceiro(s) Privado (s)	Data de registro sanitário - Instituição Pública	Aquisição pelo MS (Ano)	Valor da Aquisição (R\$)
Vacina DTPA* (Difteria, Tetano e Pertussis acelular)	dez/98	nov/16	2016	196.500,00
			2017	196.500,00
			2018	76.280.000,00
Vacina Hepatite A	ago/99	ago/16	2014	111.160.000,00
			2016	157.140.000,00
Vacina HPV	ago/06	mar/15	2014	465.300.000,00
			2015	465.355.000,00
			2016	288.420.000,00
Vacina tetraviral	ago/09 (GSK) mai/08 (MSD)	jul/15	2015	1.063.280.842,00

*Informação do MS fornecida pelo portal de acesso a informação (BRASIL, 2017a).

Fonte: Autoria própria a partir de consultas em Brasil (2018a) e ANVISA (2018a).

O repasse de recursos referentes as aquisições dos produtos biológicos em Fase III totalizaram até 19 de maio de 2017 um montante de R\$ 5.062.094.216,12 e foram realizadas pelo Ministério da Saúde junto as instituições públicas envolvidas pôr Termo de Execução Descentralizada, por dispensa de licitação ou por Termo de Cooperação Técnica. Não discutiremos aqui as modalidades utilizadas para repasse dos recursos por não ser objeto deste estudo.

Os destaques nesta análise do Quadro 11 foram as 8 aquisições de Fator VIII Recombinante realizadas sem que as instituições envolvidas possuíssem o registro sanitário do produto Baxalta. O ministério da saúde informou através do portal de acesso a informação que as aquisições de Fator VIII Recombinante, referem-se ao produto registrado pela Hemobrás pelo nome comercial Hemo-8r e princípio ativo alfaoctocogue, razão essa do medicamento não ter aparecido entre os produtos registrados como Fator VII recombinante durante a elaboração deste capítulo. O produto é fabricado e embalado pela empresa Baxalta, na Suíça e na Bélgica respectivamente. Quanto a vacina DTPA, o MS informou que houveram aquisições conforme descrito na planilha e atualizou as informações também no portal do órgão.

2.3. PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: O PAPEL DO INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS - BIO-MANGUINHOS.

Apesar da dependência externa, o Brasil é um dos poucos países em desenvolvimento a possuir um parque público estatal de produção de medicamentos, instalado em várias regiões do território nacional. Considerado como patrimônio público, os laboratórios oficiais podem contribuir com o abastecimento de medicamentos ao setor público, sobretudo daqueles de menor interesse para a iniciativa privado. O fortalecimento da produção pública constitui uma estratégia para redução de preços de medicamentos e eliminação da distância entre oferta e demanda de medicamentos essenciais no Brasil. Sua consolidação é vista como instrumento para a regulação do mercado nacional, colaborando para garantia à população o acesso a esse insumo essencial para a saúde (OLIVEIRA, LABRA e BERMUDEZ, 2006; REZENDE, 2013). É fundamental que a intervenção pública e o engajamento dos laboratórios oficiais, não fique restrita à produção, mas avance em PD&I de novos medicamentos, diretamente ou a partir de parcerias com outras instituições (BASTOS, 2006).

Os laboratórios públicos possuem papel relevante no fomento ao desenvolvimento endógeno da capacidade produtiva e de inovação da indústria nacional de fármacos de base química ou biotecnológica e, de medicamentos de elevada complexidade tecnológica. (REZENDE, 2013). Inúmeras experiências internacionais exitosas, ilustram um padrão da atuação dos laboratórios públicos na área da saúde, que voltados prioritariamente para atividades de pesquisas e geração de conhecimento levaram à introdução de novos medicamentos no mercado. O principal destaque entre instituições públicas é o *National Institutes of Health*, vinculado ao Departamento de Saúde americano (BASTOS, 2006), que é hoje o maior financiador público de pesquisa biomédica do mundo e seus estudos levaram desde o desenvolvimento da ressonância magnética até a compreensão de como os vírus podem causar câncer (NIH, 2018).

Neste contexto, insere-se o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos BioManguinhos. Unidade técnico-científica da Fiocruz, possui a missão de contribuir para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira, por meio de inovação, desenvolvimento tecnológico, produção de imunobiológicos e prestação de serviços para atender prioritariamente às demandas de saúde do país. Em seu portfólio constam 10 vacinas e 5 biofármacos, além de kits de diagnóstico que não são alvo deste estudo (BIOMANGUINHOS, 2018).

Assim como outros laboratórios oficiais, BioManguinhos tem sido utilizado pelo Ministério da Saúde para dar suporte em situações emergenciais mundiais, bem como para o fornecimento de medicamentos a programas estratégicos (REZENDE, 2013). Como exemplos específicos da importância de BioManguinhos, podemos destacar sua atuação no fornecimento de vacinas ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). Fundado em 1976, BioManguinhos exporta o excedente de sua produção para mais de 70 países, através da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF). Desde 2001, o Instituto é pré-qualificado junto à OMS para o fornecimento da vacina febre amarela e, desde 2008, para a vacina meningocócica (dos sorogrupos A e C) para agências das Nações Unidas. As ações conjuntas englobam intercâmbio de experiências e informações, eventos técnico-científicos, parcerias e cooperação. Em 2017, BioManguinhos atendeu à 32,9% do mercado público nacional de vacinas, incluindo fornecedores internacionais, e 39,27% considerando apenas os produtores nacionais. O Instituto entregou mais de 132 milhões de doses de vacinas, quase 10 milhões de frascos de biofármacos e 7,5 milhões de kits para diagnóstico que garantiram à população brasileira acesso gratuito a estes produtos e permitiram a redução dos gastos do Ministério da Saúde (BIOMANGUINHOS, 2018).

Atualmente o Instituto é o laboratório oficial que possui o maior número de parcerias voltadas para o desenvolvimento e transferência de tecnologias de produtos biológicos. São 14 parcerias vigentes, envolvendo 10 empresas privadas e 14 produtos biológicos. Quase 80% das parcerias são voltadas para o desenvolvimento e transferência de tecnologias de medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores (MINISTERIO DA SAUDE, 2018). O panorama completo das parcerias de BioManguinhos foi demonstrado na seção anterior.

Considerando a importância dos laboratórios oficiais para o País e a missão de BioManguinhos de atender prioritariamente às demandas de saúde do país, cabe a reflexão se os produtos biológicos selecionados como objetos das PDPs na instituição atenderão de fato as prioridades sanitárias.

A área da biotecnologia em saúde no Brasil tem sido vista como um ambiente favorável a novos negócios em função de potencialidades relacionadas à capacitação científico-tecnológica, à infraestrutura de CT&I e ao marco normativo (VARGAS, 2016), todavia sabe-se que o campo de atuação das indústrias em saúde é profundamente influenciado por práticas comerciais e interesses mercadológicos diversos, muitas vezes conflitantes com o interesse público (SANTANA, LUPATINI e LEITE, 2017). Muitos laboratórios privados multinacionais criam uma relação de dependência através de suas filiais aqui instaladas. Evitam investir na instalação de laboratórios locais para a pesquisa e desenvolvimento de novos produtos,

dificultando a evolução tecnológica dos países em que se instalam e mantendo as filiais como consumidoras cativas dos fármacos produzidos nas matrizes. Associadamente, aplicam recursos de marketing para criação de uma demanda induzida por medicamentos, principalmente para aqueles considerados de melhor retorno financeiro e que normalmente foram desenvolvidos para atender às necessidades de consumo dos países originários (LEÃO, 2011). Desta forma, fica evidente tanto o avanço do capital financeiro na área da saúde, principalmente no mercado de ações da indústria farmacêutica, quanto o recuo dos órgãos que deveriam se contrapor ao predomínio econômico, organizando e protegendo as demandas de saúde da população (ROZENFELD e GUARALDO, 2016).

Este cenário reforça a responsabilidade de BioManguinhos de voltar esforços em pesquisa e desenvolvimento de produtos biológicos voltados para as prioridades sanitárias, garantindo o acesso às melhores terapias disponíveis e colaborando para a redução das iniquidades no país (SANTANA, LUPATINI e LEITE, 2017).

3. PRINCIPAIS ASPECTOS RELACIONADOS À INTERCAMBIALIDADE

Neste capítulo abordaremos os principais aspectos relacionados a intercambialidade de medicamentos, iniciando com a apresentação e diferenciação dos principais termos utilizados. Serão discutidas as principais preocupações relacionadas a intercambialidade de produtos biológicos, apresentados os posicionamentos das principais agências regulatórias de medicamentos do mundo sobre o tema e discutida a relevância econômica relacionada a intercambialidade.

3.1. CONCEITOS E DEFINIÇÕES

3.1.1. Biossimilares, biossimilaridade e comparabilidade.

Atualmente há um consenso mundial que biossimilares são os produtos biológicos aprovados por uma via regulatória abreviada, na qual é requerida a demonstração de alta similaridade com o produto biológico inovador, mediante o exercício de comparabilidade.

Na Europa, a EMA define um biossimilar como um medicamento biológico altamente similar a outro medicamento biológico já aprovado na União Europeia, denominado medicamento de referência. Sabe-se que os biossimilares por serem produzidos por organismos vivos podem apresentar algumas pequenas diferenças dos medicamentos de referência, todavia essas diferenças não podem ser clinicamente significativas, ou seja, não pode haver diferenças de segurança e eficácia. Deste modo, o desenvolvimento de um biossimilar deve contemplar a demonstração de biossimilaridade, isto é, demonstração de alta similaridade com o medicamento biológico de referência em termos de estrutura química, atividade biológica e perfil de eficácia, segurança e imunogenicidade, baseado em estudos abrangentes de comparabilidade (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017). Nos EUA, o FDA (2018b) adotou uma definição análoga de biossimilar: produto biológico altamente semelhante e que não possui diferenças clinicamente significativas com o produto de referência aprovado pelo FDA.

As definições são muito semelhantes ao entendimento da OMS que definiu biossimilares como produtos biológicos similares em termos de qualidade, segurança e eficácia a um produto de referência já licenciado. Define como similaridade a ausência de diferença relevante e como produto de referência o produto biológico originador aprovado com base em um dossiê de registro completo, utilizado como comparador para estudos de comparabilidade

com o biossimilar para demonstração de similaridade em termos de qualidade, segurança e eficácia (WHO, 2013).

No Brasil, a ANVISA não adotou o termo biossimilar em sua regulamentação, mas preconiza mediante notas de esclarecimentos informativas que os produtos biológicos conhecidos internacionalmente como biossimilares são aqueles registrados no Brasil pela via de desenvolvimento por comparabilidade, preconizada pela RDC n° 55/2010. Ou seja, admite como biossimilares aqueles produtos biológicos cujo desenvolvimento foi realizado através de um exercício de comparabilidade em relação ao produto biológico comparador (também considerando aqui como um produto biológico registrado com a apresentação de um dossiê completo), com o objetivo principal de demonstrar que não existem diferenças significativas em termos de qualidade, eficácia e segurança entre ambos os produtos (ANVISA, 2017a). Nota-se aqui que os requerimentos da RDC n° 55/2010 para registro de produtos biossimilares estão alinhados com as recomendações da OMS e das agências reguladoras internacionalmente reconhecidas, todavia, no Brasil cópias de medicamentos biológicos podem ser registradas pela via de desenvolvimento individual, na qual o exercício da comparabilidade não é exigido (ANVISA, 2010b).

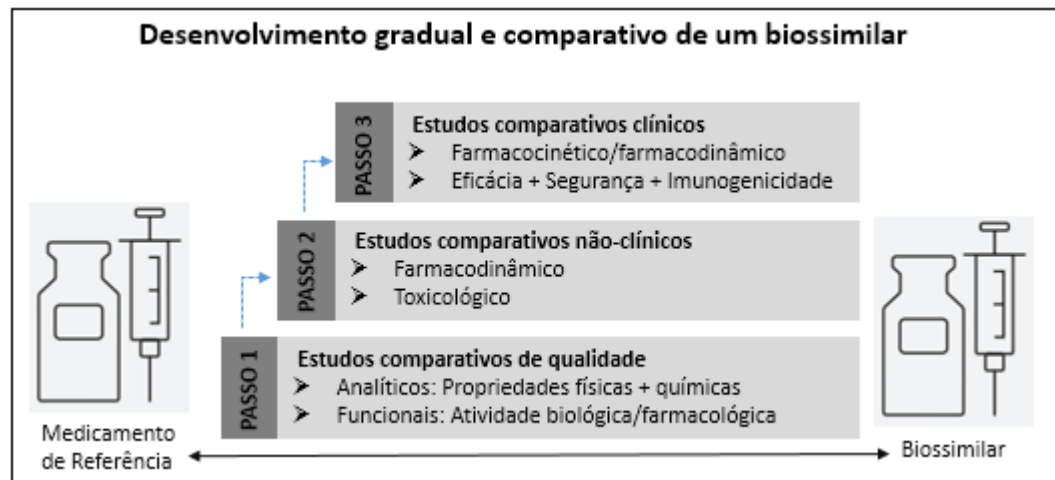
De uma maneira geral, os medicamentos são aprovados quando os estudos sobre sua qualidade, segurança e eficácia farmacêuticas demonstram de forma convincente que os benefícios do medicamento superam os riscos. Para medicamentos biológicos inovadores, a relação risco x benefício é determinada principalmente pela evidência de segurança e eficácia nos ensaios principais em seres humanos, apoiada por dados consistentes de qualidade e dados não clínicos. Já para os biossimilares, a relação risco x benefício baseia-se na demonstração da biossimilaridade, através de estudos de comparabilidade com o medicamento de referência e com base em dados de qualidade. Ao demonstrar a biossimilaridade, o biossimilar pode confiar na experiência de segurança e eficácia obtida com o medicamento de referência, evitando a repetição desnecessária de ensaios clínicos já realizados com o medicamento de referência, o que pode levar a um acesso mais rápido a esses produtos e custos reduzidos para os pacientes (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017; FDA, 2018c).

Os estudos de comparabilidade consistem na comparação direta de um biossimilar com seu medicamento de referência para identificar quaisquer diferenças significativas entre eles. A comparabilidade é um princípio científico bem estabelecido da ciência regulatória: estudos abrangentes de qualidade comparativa provam que as propriedades físico-químicas e a atividade biológica são altamente semelhantes. Estudos clínicos e não clínicos comparativos que apoiam a aprovação de um biossimilar excluem as diferenças que podem afetar a segurança

e a eficácia do medicamento. Não se trata de um novo conceito regulatório, mas um princípio científico bem estabelecido que tem sido usado por décadas na fabricação de medicamentos biológicos. É usado rotineiramente quando uma mudança é introduzida no processo de fabricação de medicamentos biológicos como garantia que a mudança não causou alterações de segurança e a eficácia no produto. A extensão dos estudos de comparabilidade necessários após uma mudança de fabricação para um medicamento biológico dependerá do impacto esperado na qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Na maioria das vezes, os dados analíticos e funcionais são suficientes, e ensaios clínicos para comprovar a segurança e a eficácia não são necessários (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017; WHO, 2013).

A EMA determina que comparabilidade seja concebida como um processo passo a passo que é feito sob medida para cada produto. O conhecimento adquirido em estudos iniciais de comparabilidade de qualidade é usado para determinar a extensão e o tipo de estudos não clínicos e clínicos que serão exigidos nas etapas seguintes do desenvolvimento, sempre com o objetivo de eliminar possíveis diferenças no desempenho clínico entre o biossimilar e o medicamento de referência. Os estudos iniciais comparativos de qualidade são realizados *in vitro* e comparam a estrutura das proteínas e função biológica usando técnicas específicas capazes de detectar pequenas diferenças com relevância clínica entre o biossimilar e seu medicamento de referência. Estudos não clínicos comparativos realizados em seguida incluem estudos farmacodinâmicos *in vitro*, que analisam a ligação e a ativação (ou inibição) de alvos fisiológicos e efeitos fisiológicos imediatos nas células. Caso não exista um modelo *in vitro* adequado, estudos farmacodinâmicos *in vivo* (modelos animais) podem ser necessários. Por fim, são necessários os estudos clínicos comparativos, não para demonstrar segurança e eficácia em pacientes, uma vez que estes já foram estabelecidos para o medicamento de referência, mas desenhados a fim de confirmar a biossimilaridade e para resolver quaisquer dúvidas que possam permanecer dos estudos anteriores. (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017). De igual maneira, o FDA também preconiza que os dados comparativos sejam gerados e avaliados em uma forma gradual que começa com a caracterização analítica (estrutural e funcional) e comparação dos produtos, passando para estudos em animais, se necessário e, em seguida, para estudos clínicos comparativos (FDA, 2018c). O desenvolvimento gradual de um biossimilar é mostrado na Figura a seguir.

Figura 7. Desenvolvimento gradual de produtos biossimilares



Fonte: EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017.

No Brasil, para o registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade, é preconizado que todos os estudos do programa de desenvolvimento do produto biológico sejam de natureza comparativa e a ANVISA exige apresentação dos resultados dos estudos de forma semelhante ao ilustrado na Figura 8. Todavia, para registro pela via de desenvolvimento individual, não são exigidos estudos comparativos de qualidade, nem estudos comparativos não clínicos. Os dados de produção e controle de qualidade exigidos devem atender aos padrões de qualidade já estabelecidos para o produto que se pretende registrar e há a possibilidade de redução da extensão dos estudos não-clínicos. Para estudos clínicos, estudos de fases I e II, quando necessários, não precisam ser obrigatoriamente comparativos. Apenas estudos clínicos de fase III serão sempre necessários e deverão ser comparativos (não-inferioridade, equivalência clínica ou superioridade), contudo há exceção para hemoderivados, vacinas e produtos biológicos com indicação oncológica (ANVISA, 2010b).

3.1.2. Intercambialidade, troca e substituição automática

Inicialmente é importante diferenciarmos os principais termos utilizados quando se discute a intercambialidade de medicamentos biológicos. O termo intercambialidade não pode ser confundido com a troca médica ou a substituição automática.

A EMA define a intercambialidade como a possibilidade de trocar um medicamento por outro medicamento que se espera ter o mesmo efeito clínico. Isso poderia significar a substituição de um produto de referência por um biossimilar (ou vice-versa) ou a substituição

de um biossimilar por outro. Troca é quando o prescritor decide trocar um medicamento por outro medicamento com a mesma intenção terapêutica. Já a substituição automática trata-se da prática de dispensar um medicamento em vez de outro medicamento equivalente e intercambiável na farmácia sem consultar o prescritor (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017).

O FDA adotou o termo intercambiável ou intercambialidade, fazendo referência a um produto biológico que pode ser substituído pelo produto de referência sem a intervenção do prescritor do produto de referência. A agência estabeleceu requisitos adicionais necessários para que seja evidenciado que o produto intercambiável produz o mesmo resultado clínico que o produto de referência em qualquer paciente. Além disso, para produtos administrados a um paciente mais de uma vez, o risco em termos de segurança e eficácia reduzida de alternar um produto intercambiável e um produto de referência deverá ter sido avaliado. A agência espera assegurar que os padrões de aprovação estabelecidos garantam aos profissionais de saúde que eles podem confiar na segurança e eficácia de um produto intercambiável, assim como confiariam em um produto de referência aprovado pela FDA (FDA, 2018b).

No Brasil, não há nenhuma regulamentação que trata da intercambialidade de medicamentos biológicos. Em nota de esclarecimento, a ANVISA utiliza a definição de intercambialidade do documento da EMA chamado “*What you need to know about biosimilar medicinal products*”, como a prática médica de troca de um medicamento por outro equivalente, em um determinado contexto clínico, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor (ANVISA, 2017a). Ao consultarmos o referido documento, além da definição de intercambialidade citado pela ANVISA, o documento apresenta também a definição de substituição como a prática de dispensar um medicamento em vez de outro equivalente e intercambiável por farmacêuticos sem consulta ao prescritor (EUROPEAN COMMISSION, 2014).

As principais preocupações envolvidas com a intercambialidade de produtos biológicos estão relacionadas a rastreabilidade, eficácia reduzida e imunogenicidade aumentada (KLEIN, et al., 2018). Abordaremos esses pontos a seguir, bem como o posicionamento das principais agências reguladoras do mundo sobre o tema.

3.2. PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES RELACIONADAS À INTERCAMBIALIDADE DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

Conforme apresentado na introdução deste trabalho, onde descrevemos o problema deste estudo, as cópias de produtos biológicos suscitam diversos questionamentos sobre a nomenclatura, farmacovigilância, imunogenicidade e intercambialidade com o produto inovador. Há ainda dúvidas relacionadas a eficácia clínica e segurança em indicações extrapoladas para as quais não foram realizados estudos clínicos formais com as cópias. Abordaremos a seguir estas questões com base em princípios científicos estabelecidos em regiões do mundo altamente reguladas.

3.2.1. Nomenclatura de produtos biológicos

Conforme ilustrado no Quadro 1, o registro de produtos biológicos no Brasil é regulamentado pela RDC 55/2010. A resolução determina que os produtos biológicos podem ser registrados como produtos biológicos novos, quando tratar-se de produtos ainda não registrados no Brasil, ou apenas como produtos biológicos, referindo-se aos medicamentos biológicos não novos, já registrados no País (ANVISA, 2010b). As vias possíveis para registro de produtos biológicos são mostradas a seguir na Figura a seguir.

Figura 8. Vias de Registro para produtos biológicos no Brasil



Fonte: Autoria própria a partir de ANVISA (2010b).

Independentemente da via regulatória utilizada para o registro do produto biológico junto à ANVISA, a composição completa da formulação, com todos os seus componentes deverão ser especificados de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB), se houver, ou Denominação Comum Internacional (DCI) ou, na sua ausência, a denominação *Chemical Abstracts Service* (CAS) (ANVISA, 2010b). Ou seja, produtos biológicos, sejam novos ou cópias, considerados biossimilares ou não, compartilham da mesma DCB.

O compartilhamento da DCB para produtos biológicos desperta preocupações relacionadas a segurança do paciente no tocante à alternância indevida entre os medicamentos biológicos que não são intercambiáveis entre si, ao uso *off-label* e ao monitoramento pós-comercialização (SCHEINBERG, 2014; HARVEY, 2017). E essas preocupações se agravam no âmbito do SUS. Conforme já explicitado anteriormente, no âmbito do SUS é obrigatório o uso da DCB nas aquisições de medicamentos sob qualquer modalidade de compra, bem como nas prescrições médicas e odontológicas (BRASIL, 1999b).

A OMS já propôs o desenvolvimento de um Qualificador Biológico para diferenciação dos nomes medicamentos biológicos. Enquanto a Denominação Comum é pública e não proprietária para uma determinada substância ativa, o Qualificador Biológico seria específico para cada fabricante. Consistiria em um código alfabético aleatório atribuído a uma substância ativa biológica a pedido de um requerente e utilizado em medicamentos de um determinado detentor do registro. Seria aplicável a todas as substâncias ativas biológicas, não se restringindo aos biossimilares, sendo um elemento adicional a ser utilizado em conjunto com a Denominação Comum. A adoção da recomendação da OMS evitaria a criação de sistemas de qualificadores nacionais distintos e otimizaria a identificação, prescrição, dispensação e monitoramento dos medicamentos biológicos (WHO, 2015).

Nos EUA, o FDA emitiu em janeiro de 2017 um guia específico sobre a nomenclatura de produtos biológicos, recomendando que os produtos biológicos recebam um nome não-proprietário que inclua um sufixo desprovido de significado, composto por quatro letras minúsculas, a ser designado pela FDA. O nome não-proprietário seria designado para todos os produtos biológicos, tanto o produto originador quanto ao produto biológico relacionado. No entendimento do FDA, a adoção da nomenclatura proposta irá minimizar a substituição inadvertida entre produtos que não tenham sido determinados como intercambiáveis, facilitará a identificação precisa dos medicamentos biológicos por profissionais de saúde e pacientes, além de otimizar a rastreabilidade (FDA, 2017a).

Na União europeia, a EMA não se posicionou sobre a nomeação de biossimilares: ao fabricante do medicamento biossimilar é facultado o uso da mesma Denominação Comum que

o originador. Alguns fabricantes utilizam uma letra grega associada a Denominação Comum (por exemplo, epoetina zeta) (FRANCESCON, FORNASIER E BALDO, 2018).

No Brasil, a identificação de substâncias farmacêuticas por um nome genérico, de uso público e reconhecimento nacional é determinada conforme as regras de nomenclatura estabelecidas pela ANVISA. As Denominações Comuns Brasileiras - DCB têm um histórico relativamente recente, tendo sido preconizadas há cerca de três décadas, acompanhando as iniciativas da OMS, a fim de padronizar os nomes dos componentes ativos de medicamentos comercializados no Brasil. Na ocasião, era aceito que os fabricantes adotassem nomenclaturas próprias para seus fármacos, lançando no mercado medicamentos com o mesmo princípio ativo, porém com nomes diferentes (SINDUSFARMA, 2013). A relação das Denominações Comuns Brasileiras para substâncias farmacêuticas atualizada em 2006 trouxe os primeiros nomes de princípios biológicos ativos, e reforçou a obrigatoriedade do seu uso em dossiês de registro, bulas, rotulagens, textos de propaganda, processos de licitação e qualquer tipo de documentação, quando exigida (ANVISA, 2006). Todavia, não há nenhuma orientação específica quanto a diferenciação da nomenclatura entre produtos biológicos novos e suas cópias.

3.2.2. Farmacovigilância

A farmacovigilância é definida pela OMS como “a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos” (WHO, 2006).

A história da farmacovigilância é antiga, porém foi após a tragédia da talidomida ¹que iniciaram os esforços internacionais de forma sistemática para tratar a segurança de medicamentos. Em 1963, a XVI Assembleia Mundial da Saúde reafirmou a necessidade de uma ação rápida em relação à rápida disseminação de informações sobre reações adversas a medicamentos e em 1968 foi lançado o Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos com objetivo de desenvolver um sistema, aplicável internacionalmente, para detecção de efeitos adversos de medicamentos anteriormente desconhecidos. Atualmente, mais de 130 países, inclusive o Brasil, participam deste programa que funciona com base em centros

¹ Ocorrido entre 1958 e 1962, quando foi observado o nascimento de milhares de crianças com malformação congênita, devido ao uso da talidomida para prevenção de náuseas em mulheres grávidas (OLIVEIRA, BERMUDEZ e SOUZA, 1999).

nacionais de farmacovigilância coordenados pela Centro de Monitoramento da OMS em Uppsala, Suécia (WHO, 2002; WHO, 2006).

Recentemente, as discussões sobre farmacovigilância foram ampliadas devido à necessidade sistemas diferenciados de monitoramento da segurança de hemoderivados, produtos biológicos e vacinas (WHO, 2006). A farmacovigilância possibilita a obtenção de dados adicionais sobre o perfil de segurança dos produtos biológicos em uso na população global, indo muito além das informações de segurança obtidas em estudos clínicos devido as limitações inerentes aos ensaios (FRANCESCON, FORNASIER E BALDO, 2018). Há particular interesse na detecção de eventos adversos raros e tardios, ambos menos prováveis de serem observados em ensaios clínicos de curta duração que demonstram a biosimilaridade, como estudos clínicos comparativos de não inferioridade ou de equivalência clínica (HARVEY, 2017).

Vacinas, por exemplo, são alvos de atenção especial por serem frequentemente administrados a crianças saudáveis, normalmente distribuídas através dos programas nacionais de imunização, sendo administradas a um número considerável de indivíduos da população. Além disso, preocupações em relação à segurança das vacinas, podem resultar em perda de confiança em programas inteiros de imunização resultando em redução da adesão e consequente ressurgimento da morbimortalidade de doenças preveníveis por vacina. Não limitado à segurança das vacinas, o monitoramento da segurança de produtos biológicos tem apresentado desafios incomuns devido as particularidades desses medicamentos (WHO, 2002).

No Brasil, a ANVISA publicou a primeira norma específica de farmacovigilância em 2009, destinada aos detentores de registro de medicamentos, a RDC nº 04/2009 e posteriormente, guias específicos para complementação da norma. Ficou instituído que todos os detentores do registro de medicamentos devem cumprir com as Boas Práticas em Farmacovigilância, possuir um Plano de Farmacovigilância com a descrição das ações da rotina e um Plano de Minimização de Risco, no caso de situações de segurança que necessitem de ações adicionais (ANVISA, 2010d). Especificamente para produtos biológicos, a ANVISA exige apresentação de relatório de farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco para renovação de registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos registrados na Anvisa (ANVISA, 2011).

Na União Europeia, a EMA adotou um acompanhamento especial para produtos biológicos. Todos os medicamentos biológicos aprovados após 1 de janeiro de 2011 são incluídos em uma lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional após sua aprovação ou durante um período específico de seu ciclo de vida. Somente após a confirmação de uma

relação risco x benefício favorável através de novos estudos, a agência retira-o da lista (FRANCESCON, FORNASIER E BALDO, 2018). Os requisitos de farmacovigilância para produtos biológicos exigem que os Estados-Membros da UE assegurem que qualquer produto biológico objeto de uma suspeita de reação adversa a medicamentos (RAM) seja registrado com o nome da marca e pelo número do lote, já considerando que pode existir mais de um produto biológico com o mesmo DCI no mercado. (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017). Estudos recentes mostraram que a identificação da marca está bem estabelecida, porém os números dos lotes ainda estão sendo mal informados (KLEIN, et al. 2016).

Ressaltamos mais uma vez a importância da nomenclatura de medicamentos biológicos e seu impacto no monitoramento pós-comercialização, conforme descrito no tópico anterior. Quando utilizada apenas a Denominação Comum para as notificações de RAM, não é possível a distinção entre uma RAM relatada para um produto biológico novo e uma RAM relatadas para uma cópia de um produto biológico. A identificação diferenciada para produtos biológicos, originadores e suas cópias é fundamental para garantir a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, sem comprometimento da detecção dos sinais de segurança² pela farmacovigilância (FRANCESCON, FORNASIER E BALDO, 2018).

3.2.3. Segurança no uso clínico

Quanto à segurança de medicamentos biológicos e suas cópias, a imunogenicidade consiste em umas das principais preocupações. Imunogenicidade é a capacidade de uma substância desencadear uma resposta imune ou uma reação como, por exemplo, desenvolvimento de anticorpos específicos, reação alérgica ou anafilática (WHO, 2013).

Apesar do sucesso no tratamento de várias patologias, medicamentos biológicos podem provocar respostas imunes que impactam diretamente a segurança e a eficácia do produto (TATAREWICZ, et al. 2014). Por exemplo, um estudo mostrou que um tratamento com o infliximabe levou os pacientes a desenvolverem anticorpos contra o próprio infliximabe, resultando em uma redução da duração da resposta devido a menores concentrações de infliximabe (BAERT, et al., 2003). Ou seja, anticorpos que se desenvolvem em resposta a produto biológico podem alterar o perfil farmacocinético do medicamento, diminuir seu efeito

² Informação sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, quando tal relação é desconhecida, foi documentada de forma incompleta anteriormente ou para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência. A identificação de um sinal demanda investigação adicional e intensificação do monitoramento (ANVISA, 2010d).

farmacodinâmico e comprometer a eficácia clínica do tratamento (WADHWA, et al., 2015; FRANCESCON, FORNASIER E BALDO, 2018).

Em outros casos, os produtos biológicos podem levar a reações de hipersensibilidade ou outros eventos adversos graves, como desenvolvimento da aplasia de células vermelhas (CASADEVALL et al., 2002), ou a trombocitopenia persistente (LI, J. et al., 2001), que podem até ser fatais. Desde que a imunogenicidade foi relatada após o uso de produtos biológicos, estas reações vem recebendo significativa atenção dos órgãos reguladores e dos profissionais de saúde (WADHWA, et al., 2015). Assim, a avaliação da imunogenicidade tornou-se um dos requisitos regulatórios para a aprovação de produtos biológicos, sendo avaliado para todos os biológicos, não apenas para as cópias, e durante todo o ciclo de vida do produto, desde a pré- até a pós-aprovação (FRANCESCON, FORNASIER E BALDO, 2018).

Mesmo que a eficácia e segurança de um produto biológico demonstre ser semelhante ao produto biológico comparador, a imunogenicidade pode ser diferente. A OMS preconiza em suas diretrizes que a imunogenicidade de um produto biológico seja sempre ser investigada em seres humanos, uma vez que os testes em animais e modelos *in vitro* não podem prever a resposta imune em humanos. A frequência e o tipo de anticorpos induzidos, bem como a possível consequências clínicas da resposta imune, devem ser realizadas de forma comparativa entre o produto biológico cópia e o seu comparador (WHO, 2013). Geralmente, os dados de imunogenicidade obtidos em ensaios comparativos são suficientes para aprovação de uma cópia, porém dependendo do potencial imunogênico do produto, dados de imunogenicidade obtidos antes da aprovação podem ser insuficientes, uma vez que ensaios clínicos controlados podem não detectar eventos adversos raros ou reações de evolução lenta. Nestes casos, um plano de gestão de risco específico será necessário para avaliação do risco pós-comercialização (EMA, 2017; FRANCESCON, FORNASIER E BALDO, 2018).

Conforme mostrado de forma mais detalhada no próximo Quadro, a imunogenicidade não está apenas relacionada à fabricação do produto biológico, mas também a outros fatores relativos ao tratamento ou ao paciente. Todos os fatores precisam ser considerados ao planejar estudos apropriados para avaliação de imunogenicidade (WHO, 201; WADHWA, et al., 2015; EMA, 2017; FRANCESCON, FORNASIER E BALDO, 2018).

Quadro 12 - Fatores que influenciam a imunogenicidade de produtos biológicos.

Categoria	Exemplo
Associados ao Tratamento	Mecanismo de ação
	Via de administração
	Frequência de administração
	Duração da terapia
Associados ao Paciente	Tipo de doença
	Situação da doença
	Função do sistema imunológico
	Fatores genéticos
	Doença concomitante
	Medicamentos concomitantes
	Exposição prévia
	Sensibilização prévia
Associadas as propriedades do medicamento	Sistema de expressão recombinante
	Modificações pós-translacional da proteína
	Impurezas
	Contaminantes
	Agregados

Fonte: PINEDA, et al. (2016).

Com o objetivo de investigar a imunogenicidade dos produtos biológicos, considerando suas consequências clínicas potenciais, seja de eficácia ou segurança, a EMA (2017) e o FDA (2006) emitiram orientações específicas para avaliação de imunogenicidade em produtos biológicos. No Brasil, a Anvisa preconiza que a segurança e a imunogenicidade do produto biológico devem estar suficientemente caracterizadas para aprovação do registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos no país. Independentemente da via de desenvolvimento utilizada para obtenção do registro, a empresa solicitante deve apresentar o relatório do estudo de imunogenicidade (ANVISA, 2010b). Para alterações pós-registro ou reativação de fabricação de produtos biológicos não há esta exigência (ANVISA, 2011). A Agência brasileira não possui guia orientador voltado especificamente para avaliação de imunogenicidade em produtos biológicos.

3.2.4. Extrapolação de indicações

A extrapolação de indicações de produtos biológicos é considerada uma das partes mais mal compreendidas quando o assunto são os biossimilares (KRENDYUKOV e SCHIESTL, 2018). Muitas preocupações têm sido expressas por meio de sociedades científicas baseadas no

entendimento que cópias de produtos biológicos não podem automaticamente reivindicar todas as indicações do produto inovador e que qualquer extrapolação de dados requer uma justificativa científica sólida (RUSSELL, et al., 2012; WEISE, et al, 2012; WEISE, et al, 2014).

A extrapolação de indicações consiste na extensão dos dados de eficácia e segurança de uma indicação terapêutica para o qual a cópia de um produto biológico foi clinicamente testada, para outra indicação terapêutica aprovada para o medicamento de referência (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017).

Assim como o exercício da comparabilidade, a extrapolação de dados é um princípio científico e regulatório estabelecido há muitos anos, aplicado inclusive para produtos inovadores no caso de mudanças no processo de fabricação de biológicos. Nesses casos, os dados clínicos são tipicamente gerados em uma indicação e, considerando as informações obtidas por meio do exercício de comparabilidade, podem ser extrapolados para as outras indicações (WEISE, et al, 2014).

Para produtos biológicos, a extrapolação dos dados de eficácia e segurança de uma indicação para outra pode ser considerada quando a biossimilaridade com o produto comparador tiver sido demonstrada por um programa abrangente de comparabilidade, incluindo segurança, eficácia e imunogenicidade em uma indicação chave que seja adequada para detectar diferenças clinicamente relevantes. (WHO, 2013; EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017). Isto significa que as principais características do produto mostraram uma alta similaridade com as do produto comparador e, portanto, os dados de eficácia e segurança esperados seriam os mesmos (FRANCESCON, FORNASIER E BALDO, 2018). A discussão principal gira em torno de qual seria o desenho dos estudos clínicos e qual seria a população sensível o suficiente para detectar diferenças potenciais entre cópias e seus comparadores. Para anticorpos monoclonais propostos para o câncer de mama, por exemplo, há um debate sobre se o cenário neoadjuvante ou metastático é mais apropriado como uma indicação sensível. Na realidade, pode não haver uma indicação que seja categoricamente mais sensível e a decisão deverá ser baseada em discussões com autoridades reguladoras e consultorias científicas (KRENDYUKOV e SCHIESTL, 2018). A extrapolação em diferentes contextos clínicos pode não ser diretamente aplicável em termos de segurança ou eficácia a uma indicação de outra área terapêutica. Neste caso, estudos adicionais serão necessários (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017).

Outro requisito importante para que a extrapolação de indicações seja possível é que o mecanismo de ação e/ou receptor envolvido nas indicações testadas e nas extrapoladas sejam o

mesmo. Quando o mecanismo de ação do medicamento é complexo e envolve múltiplos receptores ou sítios de ligação ou quando essas informações não são bem conhecidas, dados adicionais, como testes funcionais *in vitro* ou estudos farmacodinâmicos *in vivo* que reflitam as respectivas ações farmacológicas, serão necessários para demonstrar que cópia e produto comparador se comportarão da mesma forma também nas indicações extrapoladas (WHO, 2013; WEISE, et al, 2014).

É preconizado também que a segurança e a imunogenicidade da cópia tenham sido suficientemente caracterizadas para que não haja problemas de segurança adicionais para as indicações extrapoladas. Se a empresa requerente pretende extrapolar dados de eficácia e segurança para outras indicações aprovadas, a imunogenicidade deverá ser investigada na população de pacientes que carrega o maior risco de uma reação e eventos adversos imunológicos (WHO, 2013). Ou seja, a extrapolação de dados de imunogenicidade só deve ser permitida se extrapolada de estudos realizados em populações de pacientes de alto risco para populações de baixo risco. Por exemplo, a aplasia pura da série vermelha resultante de anticorpos anti-epoetina é uma preocupação potencial no uso subcutâneo de epoetinas em pacientes com anemia renal, e é menos preocupante no uso intravenoso ou no uso em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico. Portanto, a extrapolação de dados de imunogenicidade é considerada possível a partir do uso subcutâneo em pacientes com anemia renal para uso intravenoso na mesma população ou para uso subcutâneo em pacientes com câncer imuno comprometidos, mas não vice-versa (WEISE, et al, 2012).

Quando os pré-requisitos descritos acima para a extrapolação de dados de eficácia e segurança para outra indicação não forem cumpridos, o fabricante precisará enviar dados clínicos para apoiar outras indicações desejadas (WHO, 2013).

Diante do exposto, pode-se dizer que a extrapolação para outras indicações do produto comparador, sem que haja um ensaio clínico na respectiva indicação clínica, não implica em menos eficácia ou segurança para as cópias de produtos biológicos, desde que todas as considerações acima mencionadas sejam consideradas (WEISE, et al, 2012). É importante que as agências reguladoras assumam o papel de orientar e dar transparência as suas avaliações de biossimilaridade e tomada de decisão quanto a extrapolação dos dados de segurança e eficácia de uma indicação terapêutica para outra (WEISE, et al, 2014).

No Brasil, a ANVISA determina que a extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas é permitida para produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, não sendo possível sua concessão a produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento individual. Embora previsto na legislação vigente

(ANVISA, 2010b), a Agência brasileira não possui guia orientador voltado para extrapolação de indicações disponível. A exceção é o guia para realização de estudos não clínicos e clínicos para registro de alfainterferona pela via de desenvolvimento por comparabilidade que aborda resumidamente o assunto para o produto (ANVISA, 2011c.).

3.2.5. Dados clínicos

Além da extrapolação de dados de segurança e eficácia para aprovação de outras indicações terapêuticas para produtos biológicos, existe também a preocupação com a extrapolação dos dados clínicos para tomada de decisão na elaboração de protocolos clínicos, não restritos a instituições de saúde, mas também na definição de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas nacionais.

No Brasil, a constituição e atualizações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o SUS é de responsabilidade da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). Os PCDT são documentos a serem seguidos pelos gestores do SUS que estabelecem desde os critérios para o diagnóstico de uma doença ou do agravo à saúde, incluindo o tratamento preconizado e posologias recomendadas, até os mecanismos de controle clínico, acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos. A CONITEC assessora o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de novas tecnologias em saúde para o SUS, incluindo medicamentos, considerando necessariamente as evidências científicas sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do medicamento objeto da análise. Ou seja, a CONITEC utiliza dados de ensaios clínicos para tomada de decisão (BRASIL, 2011).

Como descrito no item anterior, a extrapolação dos dados de eficácia e segurança de uma indicação para outra pode ser considerada quando a biossimilaridade com o produto comparador tiver sido demonstrada pelo exercício da comparabilidade. No Brasil, muitos produtos biológicos disponíveis foram aprovados antes mesmo do país possuir uma regulamentação específica para biológicos, e muitos outros foram registrados após a regulamentação, porém pela via de desenvolvimento individual onde não é aplicado o exercício da comparabilidade. Assim, não é adequado a extrapolação das conclusões dos estudos consultados para os produtos biológicos novos para as cópias, incluindo aquelas que não realizaram o exercício da comparabilidade.

Ainda que o assunto seja demasiadamente complexo, a discussão sobre terminologia, normas regulatórias para as cópias de medicamentos biológicos e intercambialidade entre cópias e seus comparadores, precisa avançar de forma que medicamentos biológicos de menor

custo, sem prejuízo de qualidade, eficácia e segurança, possam ser disponibilizados a população, concretizando os preceitos constitucionais de universalidade, integralidade e equidade (BRASIL, 1988).

3.3. POSICIONAMENTO DAS PRINCIPAIS AGÊNCIAS REGULATÓRIAS DO MUNDO

Para a intercambialidade de produtos biológicos não há um consenso global.

A EMA, agência regulatória da Comunidade Europeia, foi a pioneira no estabelecimento de normas para aprovação de biossimilares e liderou o caminho no estabelecimento de vias regulatórias para a aprovação de biossimilares. Desde 2005 vem desenvolvendo diretrizes e princípios científicos para a avaliação e aprovação das cópias de produtos biológicos. Em 2006 a EMA aprovou a primeira cópia de um produto biológico, o Omnitrope[®] (hormônio do crescimento humano recombinante). Em 2017, já havia outros 20 biossimilares aprovados na Europa, tais como filgrastim, epoetina, insulina e anticorpos monoclonais. A credibilidade e a qualidade da tomada de decisão regulatória são demonstradas pela aprovação bem-sucedida e uso clínico das cópias aprovadas (SCHIELSTL, ZABRANSKY e SÖRGEL, 2017). Todavia, a EMA não regulamentou a intercambialidade de um medicamento biológico comparador com suas cópias, deixando a cargo dos Estados-Membros da EU (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017).

A avaliação para aprovação das cópias de medicamentos biológicos pela EMA não inclui recomendações sobre a intercambialidade com o medicamento de referência, sendo a decisão de permitir ou não a intercambialidade julgada a nível nacional, contudo as informações sobre a avaliação científica realizada pelos comitês científicos da EMA ficam disponíveis no site da agência e podem ser usadas para apoiar as tomadas de decisões. De maneira geral, a EMA orienta que qualquer decisão sobre mudança de produtos biológicos inovadores e suas cópias devem envolver o prescritor e considerar as políticas que o país possa ter em relação à prescrição e uso de medicamentos biológicos (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017).

Entre os países europeus as posições sobre a intercambialidade divergem. Na Suíça, a agência reguladora SWISSMEDIC, não permite a substituição automática de um produto biológico inovador por um biossimilar por razões de segurança do paciente e possível imunogenicidade, determinando que medicamentos biossimilares não são intercambiáveis entre si, e nem com o produto biológico inovador. A autorização de um biossimilar pela agência confirma que as diferenças entre o biossimilar e seu produto comparador não afetam sua segurança e eficácia, todavia não contempla nenhuma recomendação sobre se um biossimilar

pode ser substituído pelo produto de referência, ficando tal decisão a cargo dos médicos (SWISSMEDIC, 2018). Já na Espanha, por exemplo, a intercambialidade de produtos biológicos, em razão de suas características, constitui uma exceção à regra geral de substituição automática por farmacêuticos. São chamados pela agência reguladora espanhola de “medicamentos não substituíveis”. Todavia, em ambientes hospitalares, a política de uso, incluindo intercambialidade, deverá ser definida pelas comissões multidisciplinares de farmácia e terapêutica (AEMPS, 2018). Em contraponto, a agência norueguesa de medicamentos considera segura a intercambialidade de medicamentos biológicos, tanto entre medicamentos biológicos inovadores e suas cópias, e vice-versa, como entre diferentes cópias quando o medicamento comparador utilizado tiver sido o mesmo. A agência considera desnecessários ensaios clínicos adicionais para confirmação da intercambialidade. A fim de promover adequado monitoramento pós-comercialização dos produtos biológicos, a agência orienta que reações adversas a medicamentos sejam notificadas identificando o nome do medicamento, nome do princípio ativo e o número do lote. A intercambialidade é considerada a fim de favorecer a concorrência de mercado, levando a reduções de preços e reduzindo o ônus financeiro para o sistema de saúde (NoMA, 2017).

Com base nos mesmos fundamentos da EMA, a OMS publicou em 2009 suas recomendações para aprovação regulatória dos produtos biossimilares, orientando que a intercambialidade das cópias de produtos biológicos e seus comparadores precisam ser definidas pelas autoridades nacionais (WHO, 2009).

Nos Estados Unidos, o FDA também adotou uma via regulatória semelhante à da EMA, com algumas diferenças que inclui uma designação regulatória de intercambialidade. O regulamento prevê a aprovação das cópias de produtos biológicos em duas etapas: inicialmente são exigidos dados que demonstrem a biossimilaridade com o produto comparador através de um programa abrangente de comparabilidade; depois, se o requerente desejar, pode solicitar a designação de intercambiável apresentando dados adicionais que evidenciem que o produto intercambiável proposto produzirá o mesmo resultado clínico que o produto de referência em qualquer paciente e, para um produto administrado mais de uma vez a um indivíduo, a alternância entre o produto intercambiável proposto e o produto de referência não aumenta os riscos de segurança nem diminui a eficácia em comparação com o uso do produto de referência sem essa alternância entre produtos (FDA, 2018c).

Em 2017 o FDA emitiu um guia de orientações voltado para a indústria destinado a ajudar os requerentes como demonstrar que um produto biológico proposto é intercambiável com um produto biológico inovador. As principais considerações científicas para demonstração

da intercambialidade com um produto inovador incluem dados necessários para apoiar uma demonstração de permutabilidade, além de orientações para desenho e avaliações de estudos de comutação que apoiem a demonstração de intercambialidade. Os principais fatores que impactam no tipo e na quantidade de dados necessários para apoiar uma demonstração de intercambialidade incluem aspectos relacionados ao medicamento, como complexidade do produto e a extensão de comparação funcional por meios analíticos e risco de imunogenicidade, além de dados de pós comercialização do produto proposto. Considerações sobre desenho e avaliações de estudos de intercambialidade incluem orientações quanto a população de estudo, condição de uso a ser estudada e extrapolação de dados (FDA, 2017b). Até 11/09/2018 nenhuma das cópias de produtos biológicos aprovadas como biossimilar pelo FDA havia recebido a designação de produto intercambiável (FDA, 2018a).

Embora o FDA tenha autoridade para designar um biossimilar como intercambiável, a substituição automática realizada por farmacêuticos sem o consentimento do prescritor é regulada em nível estadual (GISBERT e CHAPARRO, 2018). A maioria das leis estaduais estabelecem que os biossimilares devem ser designados como intercambiáveis pelo FDA, que prescritores podem proibir a substituição mediante nota nos receituários “dispensar como está escrito”, devendo ser notificados de qualquer substituição realizada, e as farmácias devem manter registro das mudanças de um medicamento inovador para o biossimilar (MULCAHY, HLAVKA e CASE, 2018; WISH, 2018).

Quanto ao posicionamento das agências regulatórias de países com sistema de saúde universais semelhante ao SUS como o Canadá (FARIA e ALVES, 2015) e o Reino Unido (TANAKAI e OLIVEIRA, 2007) vimos que no Canadá a aprovação das cópias de produtos biológicas é concedida pela agência *Health Canada* e não inclui a intercambialidade, deixando a decisão a cargo de cada unidade federativa do país. No entendimento da agência, mudança de um medicamento biológico inovador para uma cópia, em uma indicação terapêutica aprovada, deve ser realizada pelo médico assistente em consulta com o paciente e levando em conta as políticas da jurisdição (KLEIN, et al., 2016). De forma semelhante, no Reino Unido a decisão de prescrever um medicamento biológico para um paciente, seja o produto inovador ou um biossimilar, cabe ao médico responsável pelo paciente (NHS, 2018) e agência regulatória *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) recomenda que a prescrição de produtos biológicos seja feita sempre utilizando o nome de marca do medicamento a fim de evitar a substituição automática pelo farmacêutico (MHRA, 2008). Embora reconhecida que a crescente experiência prática tem demonstrado a segurança e eficácia dos biossimilares na prática clínica, as evidências sobre intercambialidade ainda não estão claras. Assim, é

recomendável que a alternância entre um produto inovador e seu biossimilar, ou entre os biossimilares, seja gerenciada pelo prescritor em parceria com o paciente, com monitoramento adequado, não sendo permitida a substituição automática medicamentos biológicos, ou seja, dispensação de um medicamento equivalente e intercambiável sem consulta prévia ao prescritor (NHS, 2015).

O Quadro a seguir demonstra de forma resumida o posicionamento das principais agências regulatórias do mundo sobre a intercambialidade de produtos biológicos.

Quadro 13 - Posicionamento das principais agências regulatórias do mundo sobre a intercambialidade de produtos biológicos.

Região / País	Agencia Regulatória	Posicionamento
União Europeia	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	Não regulamenta a intercambialidade, deixa a decisão a cargo dos Estados-Membros. Recomenda que mudanças envolvam o prescritor.
Suíça	<i>Swiss Agency for Therapeutic Products (SWISSMEDIC)</i>	Não permite a substituição automática, delegando a decisão aos médicos
Espanha	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)</i>	Não permite a substituição automática, delegando a decisão as comissões hospitalares multidisciplinares.
Noruega	<i>The Norwegian Medicines Agency (NoMA)</i>	Permite a intercambialidade entre produtos biológicos inovadores e seus biossimilares e vice-versa, e entre biossimilares.
EUA	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	Incluiu a designação regulatória de intercambialidade na via regulatória vigente para biossimilares.
Canadá	<i>Health Canada</i>	Não regulamenta a intercambialidade, deixa a decisão a cargo das unidades federativas do país. Recomenda que mudanças envolvam o prescritor.
Reino Unido	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)</i>	Não permite a substituição automática, delegando a decisão aos médicos

Fonte: Autoria própria.

3.4. RELEVÂNCIA ECONÔMICA DA INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

De maneira geral, espera-se que as cópias de medicamentos biológicos sejam introduzidas no mercado a um preço inferior ao medicamento inovador, sendo opções menos onerosas para os sistemas de saúde. Isso porque o desenvolvimento desses medicamentos se baseia no conhecimento científico adquirido com o medicamento inovador, evitando assim a repetição de diversos estudos não clínicos e clínicos, bem como ao aumento da concorrência no mercado (EMA e EUROPEAN COMMISSION, 2017).

Um estudo sobre as futuras economias possíveis que os medicamentos biossimilares poderiam proporcionar nos Estados Unidos, estimou que os biossimilares poderão levar a uma redução de US \$ 54 bilhões em gastos diretos com medicamentos biológicos de 2017 a 2026, e economias reais dependerão das decisões do setor (agências reguladoras, prescritores e seguradoras de saúde), bem como possíveis mudanças futuras na política para fortalecer o mercado de biossimilares. Foram identificados como impulsionadores para redução dos gastos com biossimilares: o número e o tempo de entrada dos biossimilares no mercado; aceitabilidade do paciente e prescritor; custo de desenvolvimento do biossimilar; estratégias de gerenciamento do ciclo de vida dos fabricantes de produtos inovadores; mudanças no tamanho do mercado; políticas regulatórias, incluindo a intercambialidade. Sem aprovação para a intercambialidade, os prescritores precisam escolher um biossimilar específico ou o produto biológico inovador pelo nome, o que limita o potencial de os biossimilares ganharem participação de mercado e competirem no preço. Assim, o eventual advento de medicamentos biossimilares intercambiáveis poderá sinalizar mudanças no mercado (MULCAHY, HLAVKA e CASE, 2018)

Embora até o momento, nenhuma das cópias de produtos biológicos aprovadas como biossimilar pelo FDA tenha recebido a designação de produto intercambiável (FDA, 2018a), há um grande interesse de empresas globais em buscar a designação de permutabilidade para a comercialização de seus produtos nos EUA. A designação de permutabilidade permitirá não só a substituição nas farmácias sem a intervenção do prescritor, mas a primeira empresa que obter a designação também receberá 12 meses de exclusividade de comercialização (CHANCE, 2018). No Brasil, não há nenhuma iniciativa semelhante relacionada a intercambialidade.

4. DESAFIOS REGULATÓRIOS

Neste capítulo descreveremos os principais desafios regulatórios identificados durante o desenvolvimento deste estudo no tocante à intercambialidade de produtos biológicos no âmbito do SUS. Iniciaremos com uma abordagem voltada para a Política de Desenvolvimento Produtivo de Produtos Biológicos vigente no país e a seguir ampliaremos a discussão para os desafios para o SUS.

4.1. DESAFIOS REGULATÓRIOS ASSOCIADOS ÀS PDPs

Analisando o marco regulatório e o panorama recente das PDPs vigentes firmadas para produtos biológicos apresentados no primeiro capítulo deste estudo, identificamos 4 pontos críticos relevantes: (1) a composição da lista de produtos estratégicos, (2) a existência de mais de uma parceria para um mesmo produto, (3) a obtenção do registro sanitário do produto biológico objeto da parceria e (4) o certificado de boas práticas de fabricação das instituições envolvidas. Discutiremos estes pontos detalhadamente a seguir.

4.1.1. Lista de produtos estratégicos para o SUS x RENAME

Conforme descrito anteriormente, o processo de desenvolvimento das PDPs é iniciado com a submissão e a análise da viabilidade do projeto de PDP considerando a lista vigente de produtos estratégicos para o SUS (BRASIL, 2014a). Todavia a incompatibilidade da referida lista com a RENAME tem sido questionada (FIGUEIREDO, SCHRAMM e PEPE, 2017; OSORIO-DE-CASTRO, 2017).

Conceitualmente, a lista de produtos estratégicos para o SUS consiste na relação que define as prioridades anuais para a apresentação de propostas de projetos de PDP. Pela legislação vigente, sua definição deve considerar necessariamente: (a) a importância do produto para o SUS, conforme as políticas e os programas de promoção, prevenção e recuperação da saúde; (b) a aquisição centralizada do produto pelo Ministério da Saúde ou a possibilidade de centralização e (c) o interesse de produção nacional do produto e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos relevantes para o CEIS. Além disso, pelo menos um dos seguintes critérios deve ser considerado adicionalmente: (a) alto valor de aquisição para o SUS; (b) dependência expressiva de importação do produto no âmbito do SUS nos últimos 3

(três) anos; (c) incorporação tecnológica recente no SUS; e (d) produto negligenciado ou com potencial risco de desabastecimento (BRASIL, 2014a).

A Política Nacional de Medicamentos publicada em 1998 e ainda vigente, estabeleceu a RENAME como instrumento que contempla o elenco de produtos necessários ao tratamento e controle da maioria das patologias prevalentes no País, devendo ser considerada a base para o direcionamento da produção farmacêutica e para o desenvolvimento científico e tecnológico imprescindíveis para assegurar o fornecimento regular de medicamentos ao mercado interno e a consolidação e expansão do parque produtivo brasileiro (BRASIL, 2001). A relevância da adoção de listas de medicamentos essenciais na construção de políticas públicas de saúde, com repercussão comprovada de melhoria no acesso e no custo-efetividade dos cuidados à saúde já está bem estabelecida na literatura (BANSAL e PUROHIT, 2013; HUTCHINGS, NEROUTSOS e DONNELLY, 2010; YAMAUTI et al., 2017; WHO, 2018b).

A análise da lista de produtos estratégicos para o SUS elegíveis para apresentação de propostas de PDPs e de outras formas de transferência de tecnologia (BRASIL, 2017d), permite concluir que metade dos produtos biológicos não constam na edição mais atual da RENAME. Um número ainda menor é encontrado na lista de medicamentos essenciais da OMS de 2017, conforme Quadro a seguir.

Quadro 14. Presença na RENAME 2017 e na Lista de medicamentos essenciais da OMS dos produtos biológicos elegíveis para apresentação de propostas de projetos de PDP.

Produtos Biológicos da lista de produtos estratégicos para o SUS elegíveis para apresentação de propostas de PDP	RENAME 2017	OMS 2017
Abatacepte	Sim	Não
Adalimumabe	Sim	Não
Alfagalsidase	Não	Não
Betagalsidase	Não	Não
Certolizumabe	Sim	Não
Complexo Protrombínico Humano	Sim	Não
Concentrado de Fator de Coagulação (Fatores I, IX, VII recombinante, VIII associado a Fator de Willebrand, VIII plasmático, XIII)	Sim	Sim
Ecolizumabe	Não	Não
Galsulfase	Não	Não
Golimumabe	Sim	Não
Imiglucerase	Sim	Não
Insulina Aspart (Insulina ultra rápida - Todas as apresentações)	Não	Não
Insulina Glargina (Insulina de longa duração ou prolongada - Todas as apresentações)	Não	Não

Quadro 14. Presença na RENAME 2017 e na Lista de medicamentos essenciais da OMS dos produtos biológicos elegíveis para apresentação de propostas de projetos de PDP (continuação).

Produtos Biológicos da lista de produtos estratégicos para o SUS elegíveis para apresentação de propostas de PDP	RENAME 2017	OMS 2017
Ipilimumabe	Não	Não
L-Asparaginase	Não	Sim
Natalizumabe	Sim	Não
Nivolumabe	Não	Não
Palivizumabe	Sim	Não
Peg-Asparaginase	Não	Sim
Pembrolizumabe	Não	Não
Tocilizumabe	Sim	Não
Toxina Botulínica	Sim	Não

Fonte: Autoria própria a partir de Brasil (2017c), Brasil (2017d) e Who (2018b).

É necessário fazermos aqui alguns apontamentos relacionados a estes produtos.

Quanto àqueles produtos biológicos que constam na RENAME 2017, há questionamentos quanto aos critérios de essencialidade adotados para inclusão de alguns deles, relacionados à adoção pelo Ministério da Saúde em 2012 de um conceito de medicamentos essenciais diferente do proposto pela OMS (YAMAUTI et al., 2017). A seleção dos medicamentos da RENAME 2010, última atualização realizada antes da mudança, foi baseada nas prioridades nacionais de saúde, bem como na segurança, na eficácia terapêutica comprovada, na qualidade e na disponibilidade dos produtos, ou seja, foi composta de medicamentos efetivamente adequados a realidade epidemiológica brasileira e atendia às orientações da OMS (BRASIL, 2010d). Já a RENAME 2013, ampliou significativamente o elenco de medicamentos disponíveis a fim de estreitar sua inserção na política de desenvolvimento científico e tecnológico em saúde adotada pelo Ministério da Saúde por meio de políticas de fortalecimento da produção nacional (BRASIL, 2013b). Aparentemente a RENAME foi mais alinhada à política industrial do que às prioridades nacionais de saúde.

O Quadro a seguir, evidencia essa mudança. Dentre os produtos biológicos da lista de estratégicos que constam na RENAME 2017, apenas 2 produtos já constavam na relação antes do estabelecimento das novas diretrizes nacionais em 2012 (BRASIL, 2012f) e após a mudança das diretrizes, todos passaram a constar na versão da RENAME publicada no ano seguinte a mudança (BRASIL, 2013b).

Quadro 15. Presença de produtos biológicos elegíveis para apresentação de propostas de PDP nas versões anteriores da RENAME.

Produtos Biológicos da lista de produtos estratégicos constantes na RENAME 2017	RENAME 2010	RENAME 2013
Abatacepte	Não	Sim
Adalimumabe	Não	Sim
Certolizumabe	Não	Sim
Complexo Protrombínico Humano	Sim	Sim
Concentrado de Fator de Coagulação (Fatores I, IX, VII recombinante, VIII associado a Fator de Willebrand, VIII plasmático, XIII)	Sim	Sim
Golimumabe	Não	Sim
Imiglucerase	Não	Sim
Natalizumabe	Não	Sim
Palivizumabe	Não	Sim
Tocilizumabe	Não	Sim
Toxina Botulínica	Não	Sim

Fonte: Autoria própria a partir de Brasil (2010d) e Brasil (2013b).

As mudanças que levaram à composição da RENAME 2013 e das versões subsequentes, têm sido alvo de críticas relevantes. Um estudo que avaliou a essencialidade e a racionalidade de uso dos medicamentos que passaram a compor a RENAME, apontou que a relação perdeu as características de uma lista de medicamentos essenciais e passou a incorporar produtos por demandas, abandonando a ideia original de promoção do uso racional de medicamentos. Este tipo de lista está sujeita às constantes pressões do mercado pela incorporação de novas tecnologias em saúde e ao aumento de processos judiciais individuais, inclusive de produtos biológicos, que passaram a funcionar como introdutores de tecnologias às listas financiadas pelo governo. Do ponto de vista da saúde coletiva, nenhum destes fatores deveria legitimar a incorporação de medicamentos pelo SUS. A incorporação de medicamentos não essenciais e sem valor terapêutico agregado compromete a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Listas baseadas nas novas diretrizes não deveriam ser utilizadas como orientadoras à produção nacional (SANTOS-PINTO et al., 2013; YAMAUTI et al., 2017) por colocarem em risco o acesso a medicamentos genuinamente essenciais.

Outro ponto questionável com a mudança das diretrizes, foi a exclusão de medicamentos oncológicos da RENAME, pela Portaria nº 533/2012, Art. 1º, § 2º (BRASIL, 2012h). Os medicamentos inseridos nas ações e serviços de saúde de que tratam as Políticas Nacional de Atenção Oncológica, Oftalmológica e de Urgências e Emergências estão contemplados na Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES).

A RENASES compreende todas as ações e serviços que o SUS oferece ao usuário para atendimento da integralidade da assistência à saúde e contempla, de forma agregada, a Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Medicamentos do SUS (BRASIL, 2012i.). A Tabela surgiu da necessidade de qualificação das informações para subsídio às ações de planejamento, programação, regulação e avaliação em saúde (BRASIL, 2007c). Devido ao novo formato dado à RENAME, medicamentos oncológicos deixaram de ser parte dos atuais Componentes de Financiamento da Assistência Farmacêutica, e assim como outros produtos biológicos da lista de estratégicos que também estão ausentes na RENAME, nenhum deles constam na Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Medicamentos do SUS da RENASES.

O acesso universal e igualitário à assistência farmacêutica pressupõe conformidade com a RENAME (BRASIL, 2011c). A RENAME é a chave para a gestão da assistência farmacêutica. É com base nela que ações como programação de necessidades, organização do financiamento, da aquisição, da logística e da utilização se estruturam (SANTOS-PINTO et al., 2013). A inclusão de produtos biológicos que não constam na RENAME na lista de insumos estratégicos caracteriza um desalinhamento à Política Nacional de Medicamentos e compromete a garantia de acesso aos medicamentos reconhecidamente essenciais.

Cabe destacar que alguns desses produtos nunca foram submetidos a avaliação da CONITEC para incorporação no SUS, e outros, já foram submetidos a avaliação e receberam pareceres desfavoráveis por falta de evidências em diferentes aspectos como eficácia, acurácia, efetividade, segurança e avaliação econômica comparativa em relação às tecnologias já existentes (CONITEC, 2018). Os dados são mostrados no Quadro 16.

Quadro 16. Avaliação da CONITEC dos produtos biológicos elegíveis para apresentação de propostas de projetos de PDP que não constam na RENAME 2017.

Produtos Biológicos da lista de produtos estratégicos ausentes na RENAME 2017	Indicação	Recomendação inicial da CONITEC	Status (out/2018)
Alfagalsidase	Doença de Fabry	Não incorporação	Em análise após consulta pública
Betagalsidase	Doença de Fabry	Não incorporação	Em análise após consulta pública
Eculizumabe	Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN)	Em análise	
Galsulfase	Mucopolissacaridose tipo VI	Não incorporação	Em consulta pública

Quadro 16. Avaliação da CONITEC dos produtos biológicos elegíveis para apresentação de propostas de projetos de PDP que não constam na RENAME 2017 (continuação).

Produtos Biológicos da lista de produtos estratégicos ausentes na RENAME 2017	Indicação	Recomendação inicial da CONITEC	Status (out/2018)
Insulina Aspart (Insulina ultra rápida)	Diabetes Mellitus tipo 1.	Não incorporação	Incorporada
Insulina Glargina (Insulina de longa duração ou prolongada)	Diabetes Melittus	Não incorporação	Não incorporada
Ipilimumabe	Melanoma metastático	Não incorporação	Em análise após consulta pública
L-Asparaginase	Não houve solicitação de incorporação		
Nivolumabe	Não houve solicitação de incorporação		
Peg-Asparaginase	Não houve solicitação de incorporação		
Pembrolizumabe	Não houve solicitação de incorporação		

Fonte: Autoria própria a partir de Conitec (2018).

Os medicamentos Alfagalsidase, Betagalsidase, Eculizumabe e Galsulfase estão no topo da lista dos 20 medicamentos que representaram maiores gastos por demanda judicial para o Ministério da Saúde, nos anos de 2016 e 2017 (BRASIL, 2017a), reforçando o argumento que inserção de produtos na lista de insumos estratégicos para o SUS vem ocorrendo por influência da demanda. Os quatro produtos são considerados como “medicamentos órfãos”, ou seja, possuem indicações terapêuticas voltadas para o tratamento de doenças raras, frequentemente associadas a elevados custos de tratamento. São vistos como medicamentos que não produzem lucratividade para as empresas farmacêuticas, desestimulando-as a investir na pesquisa e no desenvolvimento dos mesmos, deixando os portadores dessas doenças em uma situação de vulnerabilidade. Este aspecto, evidencia a urgência da elaboração de políticas governamentais para este grupo de doenças e medicamentos. Todavia, o SUS não possui política de assistência farmacêutica específica para doenças raras e sua construção compreende questões éticas somadas a discussões sobre equidade e sustentabilidade do sistema de saúde (SOUZA et al., 2010).

Nos EUA, avanços científicos combinados com incentivos governamentais e criação de protocolos especiais de investigação e aprovação mais rápidos que os usuais, alimentaram fortes investimentos em medicamentos órfãos, resultando em muitas terapias inovadoras (SOUZA et al., 2010; HUNTER, RAO e SHERMAN, 2017). No caso das PDPs, é necessário pensar nos desafios para a desenvolvimento de cópias de produtos biológicos de medicamentos órfãos, que incluem os altos custos de obtenção do produto e as dificuldades em obter uma população

heterogênea e em número suficiente para os ensaios clínicos. Considerando que a base do desenvolvimento de cópias de produtos biológicos deve estar intimamente relacionada com os atributos de qualidade do produto comparador, foi estimado para o Eculizumabe, por exemplo, que o custo total da aquisição do produto comparador para realização dos testes comparativos seria maior do que os custos operacionais do próprio estudo. Apesar dos obstáculos, a existências de cópias de produtos biológicos para doenças raras é vista como uma oportunidade de melhoria da acessibilidade (DOWLAT, 2016), porém os riscos e altos investimentos requeridos para o desenvolvimento destes produtos não podem comprometer o acesso a medicamentos essenciais para a população, sobretudo aqueles destinados às doenças negligenciadas e prevalentes, incluindo-se as vacinas.

Compete salientar que logo após a publicação da lista de produtos estratégicos para o SUS para o ano de 2017, medicamentos como as insulinas análogas de ação rápida presentes na lista foram incorporados ao SUS. Presumivelmente, estar na lista estratégica pode conferir ao medicamento a possibilidade de incorporação no SUS (OSORIO-DE-CASTRO, 2017).

Discutimos aqui a ausência na RENAME dos produtos biológicos da lista de produtos estratégicos para o SUS elegíveis para apresentação de propostas para 2017. E analisando o panorama das PDPs já em andamento apresentado neste trabalho, foi observado que dentre os 25 produtos biológicos objetos das PDPs vigentes, quatro deles também não constavam na RENAME 2017. São eles: Betagásidase, Bevacizumabe, Insulina Glargina e Trastuzumabe.

Os 4 produtos já foram submetidos a avaliação pela CONITEC. Betagásidase encontra-se em análise após consulta pública e a Insulina Glargina decidiu-se por sua não incorporação ao SUS, como mostrado no Quadro anterior. Bevacizumabe e Trastuzumabe foram submetidos a avaliação pela CONITEC para diferentes indicações terapêuticas e, embora não constem na RENAME, receberam parecer favorável para incorporação ao SUS e foram incluídos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) referentes as indicações para as quais foram incorporados (BRASIL, 2018b).

As DDT são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos produtos da RENAME é o sistema diferenciado de financiamento baseado em repasse de recursos para os centros de atenção que possuem autonomia na escolha da melhor opção para cada situação clínica. Como descrito anteriormente, a assistência oncológica no SUS não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas sim no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade e é ressarcida por meio de procedimentos específicos. Para utilização de medicamentos oncológicos, o uso deve ser informado como procedimento quimioterápico pelo

subsistema APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade) e os mesmos devem ser fornecidos pelo estabelecimento habilitado em oncologia credenciado no SUS, sendo posteriormente ressarcidos conforme o código da APAC utilizado. O fornecimento de medicamentos oncológicos é de responsabilidade de cada estabelecimento de saúde credenciado, sendo livre sua padronização, prescrição e aquisição. Ou seja, no SUS, assistência oncológica e a assistência farmacêutica possuem diferentes pactuações e rubricas orçamentárias (BRASIL, 2018b).

Este é um ponto importante pois a concentração da demanda e a centralização das compras no Ministério da Saúde do objeto da PDP é uma característica importante das parcerias. Por definição “produtos estratégicos para o SUS” incluem “aquisições centralizadas ou passíveis de centralização pelo Ministério da Saúde” (BRASIL, 2014a). Soa inadequada a inclusão de medicamentos oncológicos, que de maneira geral não são fornecidos pelo Ministério da Saúde e sim adquiridos de forma autônoma pelos estabelecimentos de saúde, na lista de produtos estratégicos para o SUS. Contudo, foi observado que o Ministério da Saúde passou a centralizar a aquisição de alguns medicamentos oncológicos. Em 2017, os medicamentos L-asparaginase, Rituximabe e Trastuzumabe estavam sendo adquiridos de forma centralizada pelo MS (BRASIL, 2017a). Se qualquer medicamento é passível de ter a centralização das aquisições pelo Ministério da Saúde, a utilidade deste critério torna-se questionável.

Diante do exposto, não está claro quais os critérios vêm sendo adotados para a inclusão de alguns produtos biológicos na lista de insumos estratégicos. Entendemos que a revisão e o alinhamento dos critérios àqueles estabelecidos na legislação brasileira é urgente, não sendo favorável ao País a existência de duas relações diferentes de medicamentos com a função de direcionar a produção pública e o desenvolvimento tecnológico. Incita dúvidas se as demandas epidemiológicas estão sendo utilizadas como direcionador para produção pública de medicamentos no Brasil ou se são as parcerias para o desenvolvimento produtivo firmadas que estão definindo a incorporação de novas tecnologias no SUS (FIGUEIREDO, SCHRAMM e PEPE, 2017; OSORIO-DE-CASTRO, 2017). Conforme Tigre (2006), “o desenvolvimento tecnológico não é neutro”. Tanto a orientação do desenvolvimento tecnológico influencia um determinado padrão de sociedade, como a orientação socioeconômica e as institucionalidades de um país influenciam o seu desenvolvimento tecnológico (COSTA et al., 2013).

Ainda que os produtos biológicos elencados na lista de insumos estratégicos para o SUS sejam voltados para doenças crônicas, cuja relevância epidemiológica vem crescendo à medida que se processa a transição demográfica e o envelhecimento populacional, faz-se necessário

avaliar o custo de oportunidade da priorização do investimento na produção destes frente a outras necessidades da maioria da população. Os investimentos na produção de produtos biológicos envolvem muitos riscos. A complexidade do desenvolvimento e produção de produtos biológicos como anticorpos monoclonais exigem aporte maior de recursos e requerem prazos mais longos para aprovação. Além disso, a designação de intercambialidade para cópias de produtos biológicos que serão desenvolvidas provavelmente envolverá obstáculos regulatórios mais altos do que aqueles aplicados ao registro, incluindo dados pós-aprovação e estudos clínicos potencialmente caros (GRABOWSKI, GUHA e SALGADO, 2014).

O Brasil deve estimular o desenvolvimento de produtos com alto valor social de modo a reverter a vulnerabilidade decorrente da baixa capacidade de inovação do sistema de saúde (COSTA et al., 2013), sendo imperativo a revisão dos critérios definidos para a composição da lista de produtos estratégicos para o SUS de forma a garantir incentivo a inovações orientadas socialmente.

4.1.2. Diferentes parcerias para desenvolvimento e transferência de tecnologia de um mesmo medicamento como objeto.

Outro ponto crítico observado no desenvolvimento deste estudo, foi a aprovação e vigência de mais de uma parceria para um mesmo produto biológico, envolvendo diferentes instituições públicas e parceiros privados distintos.

Conforme já exposto, a aprovação de mais de uma proposta de projeto de PDP para um mesmo produto está prevista na legislação vigente (BRASIL, 2014a), sendo vista como uma possibilidade de estímulo à concorrência e à diminuição da vulnerabilidade do SUS (BRASIL, 2016b). Contudo, a existência de diferentes parcerias para o desenvolvimento de produtos biológicos implica na entrada de diversas cópias de um mesmo medicamento no mercado nacional. Especificamente para produtos biológicos, dadas a particularidades intrínsecas destes produtos, a produção de diferentes cópias dispara um alerta.

É o caso das parcerias para o desenvolvimento e transferência de tecnologia de Adalimumabe, Bevacizumabe, Etanercepte, Infliximabe, Insulina humana NPH, Rituximabe e Trastuzumabe. Como já apresentado, para estes produtos o Ministério da Saúde definiu a distribuição percentual dos projetos para a produção entre os laboratórios públicos oficiais e os laboratórios nacionais privados (BRASIL, 2017e). Todavia, não há nenhuma orientação quanto à distribuição dessas cópias no SUS, dispensação para pacientes novos e aos já em tratamento, ou farmacovigilância destes produtos.

Os produtos Adalimumabe, Bevacizumabe e Rituximabe até o momento não possuem cópia disponível no mercado nacional. Os três produtos já foram submetidos à avaliação na CONITEC e receberam pareceres favoráveis para a incorporação ao SUS. Também possuem protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para sua utilização já estabelecidos. A avaliação de incorporação e a definição dos protocolos foram definidas baseadas em evidência científica, considerando dados de estudos clínicos de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade dos respectivos produtos novos, os únicos aprovados. Com a produção de diferentes cópias através das parcerias, envolvendo parceiros que não são detentores do registro do medicamento inovador, avaliado pela CONITEC, estes medicamentos chegarão ao SUS e serão distribuídos à população sem considerar o risco da extrapolação automática dos dados dos estudos clínicos do produto novo para todas estas cópias, colocando em xeque o cumprimento dos princípios da bioética que embasam a aprovação das pesquisas clínicas necessárias para o registro de produtos (BRASIL, 2012j).

Já os produtos Etanercepte, Infliximabe, Insulina humana NPH e Trastuzimabe possuem cópias disponíveis em vários países do mundo e já foram realizados estudos clínicos de intercambialidade entre os produtos inovadores e suas cópias.

O Etanercepte teve a aprovação pela ANVISA da primeira cópia (Brenzys[®]) no final de 2017, levando a uma manifestação formal da Sociedade Brasileira de Reumatologia dirigida ao Ministério da Saúde, expressando sua preocupação pela troca automática do produto biológico novo pela nova cópia, sem o consentimento do médico prescritor e dos pacientes. A cópia foi aprovada pela agência reguladora baseada no exercício da comparabilidade. No entanto, segundo os especialistas, não há estudos comparativos sobre intercambialidade e alternância entre cópia e seu comparador que sejam suficientes para embasar a troca sem o consentimento do prescritores (SBR, 2018). Embora estudos de troca do produto novo para cópias do Etanercepte, incluindo a cópia Brenzys[®] aprovada no Brasil, relatem não haver perda de eficácia, aumento de eventos adversos, nem aumento da imunogenicidade (EMERY et al., 2016; EGEBERG et al., 2017), mesmo um estudo envolvendo múltiplas trocas (GERDES et al., 2018), há preocupações com as limitações dos estudos quanto à duração, número de participantes, indicação terapêutica testada, parecendo serem os resultados insuficientes para recomendação de uma substituição automática (CANTINI e BENUCCI, 2018).

Já o Infliximabe, foi o primeiro anticorpo monoclonal a ter uma cópia aprovada através da definição do conceito de exercício da comparabilidade pela EMA, FDA e ANVISA. Há inúmeros estudos clínicos de alternância entre o Infliximabe originador e suas cópias, para diferentes indicações terapêuticas, e todos demonstram não haver preocupações de segurança

ou eficácia com a troca dos produtos (BRAUN e KUDRIN, 2016; UHLIG e GOLL, 2017; BOONE et al., 2018; GISBERT e CHAPARRO, 2018). Para o Trastuzumabe, um estudo recente apresentou resultados semelhantes para a alternância entre o produto novo e sua cópia (MINCKWITZ, G.V., et al, 2018).

Quanto à Insulina humana, o primeiro produto obtido pela tecnologia de DNA recombinante foi aprovado para uso clínico em 1982. Após alguns anos, várias empresas começaram a fabricar cópias de insulina humana recombinantes em países menos regulados como Índia, Paquistão, Tailândia e México (OWENS, D.R. et al., 2012). No Brasil, a maioria das cópias disponíveis foram aprovadas antes da publicação da RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b; ANVISA, 2018). Isto fornece um argumento para cautela antes da substituição automática entre estes produtos.

Há de se considerar também a gestão do ciclo de vida desses produtos. Sabe-se que mudanças pós-aprovação são aceitáveis e podem ser parte da melhoria contínua do processo de fabricação, no entanto qualquer alteração em um produto biológico tem um impacto potencial na qualidade, eficácia e/ou segurança dos mesmos (KANG e KNEZEVIC, 2018). A avaliação de similaridade deve ser um exercício contínuo e requer que cópias de produtos biológicos sejam avaliadas ao longo do ciclo de vida do produto a fim de minimizar o risco do produto divergir de uma maneira clinicamente significativa do produto aprovado (VULTO e JAQUEZ, 2017). Todavia, ainda que uma cópia demonstre biosimilaridade com o produto biológico novo, após sua aprovação a cópia torna-se independente do produto biológico comparador e tem seu próprio ciclo de vida, ficando seus fabricantes desobrigados a restabelecer a biosimilaridade. A OMS recomenda supervisão regulatória durante todo o ciclo de vida dos produtos biológicos, sejam eles novos ou cópias (WHO, 2017), reforçando a necessidade de ponderação na distribuição de diversas versões de um produto biológico no SUS.

Além disso, mesmo para os produtos biológicos já submetidos a ensaios clínicos de alternância entre produto novo e sua cópia, os resultados obtidos apresentam limitações.

A primeira limitação é o pequeno tamanho da amostra utilizada na maioria dos estudos. Em segundo lugar, a duração do acompanhamento dos estudos foi relativamente curta. Reações adversas de baixa incidência podem exigir um grande número de pacientes acompanhados por anos para terem seu risco determinado. Portanto, um acompanhamento mais longo seria necessário para avaliar não apenas a eficácia, mas também a segurança. A forma de avaliação utilizada nem sempre é a mais recomendada. Muitas vezes apenas avaliação física e alguns parâmetros bioquímicos adicionais podem ser insuficientes, requerendo uma avaliação mais objetiva por outros métodos diagnósticos. A maior parte, são estudos não-

cegos. Outro ponto é que a troca do produto novo e sua cópia pode levar a efeitos nocivos. Alguns estudos observam apenas uma única troca de produto novo, envolvendo uma cópia específica, sendo pouco comum estudos envolvendo múltiplas trocas e diferentes cópias (GISBERT e CHAPARRO, 2018). Por fim, os estudos envolvem cópias produzidas em países altamente regulados, com regulamentação robusta para aprovação das cópias, não sendo adequada a extrapolação dos resultados dos estudos para as cópias aprovadas sem submissão a um processo abrangente de comparabilidade, como por exemplo a via de desenvolvimento individual prevista pela RDC nº55/2010 (ANVISA, 2010b).

Com a disponibilidade de diversas cópias de um mesmo biológico disponíveis no SUS, os pacientes já em alto grau de vulnerabilidade, poderão ser submetidos a trocas múltiplas envolvendo diferentes cópias. Mesmo para os casos em que as cópias comprovaram biossimilaridade com o produto novo não há, em nenhum lugar do mundo, exigências regulatórias para que as cópias comprovem biossimilaridade entre si. Ou seja, cenários de troca no mundo real tornam-se mais complexos à medida que mais cópias de um mesmo produto biológico são aprovadas e os pacientes passem a ser expostos a alternâncias entre diferentes produtos. Tais cenários de mudança estão associados a um nível ainda mais alto de incerteza (DECLERCK et al., 2018). Além disso, a mudança no mundo real pode ocorrer em indicações terapêuticas extrapoladas, aprovadas para o produto comparador em que a cópia não foi estudada, ou até mesmo em indicações em que as extrapolações não foram autorizadas pela agência regulatória. Desta forma, entende-se como inapropriada a substituição automática entre produtos biológicos, novos ou não.

4.1.3. Registro de produtos biológicos no âmbito das PDPs

Algumas questões relacionadas ao registro sanitário dos produtos biológicos envolvidos nas parcerias também foram identificadas como pontos críticos durante o desenvolvimento deste estudo.

O primeiro ponto que chama a atenção, foi o fato dos parceiros privados responsáveis pela transferência da tecnologia não possuírem o registro do produto. Em conformidade com a legislação vigente, entidades privadas não precisam ser detentoras ou possuírem licença da tecnologia a ser transferida (BRASIL, 2014a), presumindo-se que o parceiro não domine a tecnologia. Sabemos que o processo de fabricação dos produtos biológicos é caro e complexo e pequenas mudanças na concepção e execução destes processos podem afetar diretamente sua eficácia e segurança. O processo é tão crítico para o produto final que a maioria dos fabricantes

arquiva patentes relacionadas ao processo de fabricação e não necessariamente o agente biológico *em si*. À medida que as patentes expiram, outras empresas podem desenvolver e vender cópias. Porém, devido às particularidades no processo de produção, que não é publicamente compartilhado e divulgado pela empresa originadora, a criação de uma cópia idêntica torna-se impossível, levantando preocupações quanto à eficácia, segurança e imunogenicidade das cópias que serão obtidas (SCHEINBERG, M.A., et al, 2018).

Além disso, uma vez que o parceiro não detém o registro do medicamento, não está claro qual tecnologia exatamente será transferida. Não sabemos o quanto o produto resultante da parceria será similar ao produto que se deseja copiar. Não há na legislação vigente recomendações quanto a comprovação da biossimilaridade. O produto resultante da parceria, uma vez aprovado pela agência regulatória, compartilhará a mesma DCB do produto biológico novo disponível, porém pode não compartilhar das mesmas indicações terapêuticas. É relevante refletirmos quais produtos biológicos serão de fato disponibilizados a população com as PDPs, uma vez que essa definição impacta na elaboração das políticas públicas relacionadas a assistência farmacêutica, segurança do paciente e regulação sanitária. Tantas indefinições inviabilizam a determinação de intercambialidade entre os produtos biológicos no SUS e aumenta a vulnerabilidade da população brasileira.

Como visto, na maioria das parcerias não estamos absorvendo tecnologia para desenvolvimento de cópias de produtos biológicos novos, nem mesmo cópias de produtos biológicos altamente semelhantes aos inovadores.

Se avaliarmos do ponto de vista inovativo, considerando a definição adotada pelo Ministério da Saúde para inovação (BRASIL, 2014a), podemos afirmar que o País está inovando com as PDPs de produtos biológicos em andamento, mesmo produzindo cópias de outras cópias, uma vez que está ocorrendo introdução de novidade ou aperfeiçoamento no ambiente produtivo resultando em novos produtos e processos.

Embora alguns autores dividam os produtos e processos entre “inovadores e imitadores”, no caso do desenvolvimento de cópias de produtos biológicos sabemos que os “imitadores” são forçados a reinventar o processo de produção por esse ser mantido em segredo pelos inovadores. E muitos processos de desenvolvimento econômico e de recuperação tecnológica iniciam-se com inovação imitativa, inovação que é nova apenas para os países que estão adotando o novo produto ou processo, mas que não é necessariamente nova para o mundo. Os “imitadores” copiam os “inovadores” para economizar nos custos e reduzir os riscos de descoberta, e a imitação ainda permite a criação de capacidades inovadoras (NIOSI, 2016). Mas é importante destacarmos que as PDPs envolvem apenas transferência tecnológica

relacionada à produção. As parcerias permitem que laboratórios nacionais expandam suas competências tecnológicas no futuro, todavia sem o reinvestimento em atividades de PD&I podem não chegar ao processo de *catching up* tecnológico³ (TORRES, 2016).

Se avaliarmos do ponto de vista técnico-regulatório, a absorção de tecnologia para desenvolvimento de cópias de produtos biológicos a partir de outras cópias, e não do produto biológico novo, pode representar um risco adicional para o insucesso da parceria.

As autoridades regulatórias têm requerido estudos de não-inferioridade para a aprovação regulatória das cópias de produtos biológicos. Estes estudos são muito utilizados em situações nas quais comparações com placebo são inviáveis e controles ativos são necessários, como ocorre por exemplo com medicamentos oncológicos. Como não seria ético fazer o uso de placebo em pacientes portadores de doenças graves que dispõem de intervenções eficazes, nos estudos de não inferioridade uma terapia comprovadamente eficaz é escolhida para servir de grupo controle. Porém, se um medicamento se demonstrar não-inferior ao medicamento comparador e for posteriormente utilizado como controle ativo em estudos futuros, haverá progressiva perda de confiabilidade. Esse fenômeno da degeneração do comparador é denominado de *biocreep* e ressalta a necessidade de seleção criteriosa do controle (EVANS, 2010; PINTO, 2010). No Brasil, a RDC 55/2010 define que o produto biológico comparador é o produto biológico já registrado na ANVISA com base na submissão de um dossiê completo e que já tenha sido comercializado no País (ANVISA, 2010b). Assim fica aumentada a possibilidade da produção de uma cópia, desenvolvida a partir de outra cópia que não demonstrou biossimilaridade com o produto biológico novo, não ser aprovada posteriormente pela agência.

4.1.4. Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF)

Outro ponto relevante constatado durante a construção deste trabalho, foi a certificação de boas práticas de fabricação das instituições envolvidas nas parcerias de produtos biológicos. Conforme a RDC 17/2010, medicamentos registrados no país somente devem ser fabricados por empresas licenciadas e autorizadas para esta atividade. Para todas as fases de produção de produtos biológicos, dada a complexidade desses produtos, o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas BPF, é considerada ainda mais crítico (ANVISA, 2010a).

³ Possibilidade de um país tecnologicamente atrasado crescer a taxas maiores utilizando os conhecimentos já desenvolvidos pelos países que estão na fronteira tecnológica (ESTEVES e PORCILE, 2010).

Muitas etapas do processo de produção dos produtos biológicos como o desenvolvimento de células hospedeiras, o estabelecimento de bancos de células, a cultura de células, a produção de proteínas, a purificação, a análise, a formulação, a armazenagem e o manuseio são críticos para garantir a qualidade, eficácia e segurança do produto acabado (SAHOO, CHOUDHURY e MANCHIKANTI, 2009). O CBPF é a garantia da manutenção das condições de fabricação para todos os lotes. Em outras palavras, o CBPF é o documento que atesta que a empresa tem condições de manter a produção do medicamento com os padrões que lhe renderam a aprovação do registro.

Todavia, as propostas de projeto de PDP apresentadas ainda na Fase 1, seguem o modelo de projeto executivo previsto no portal do Ministério da Saúde e são apresentadas pela instituição pública à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), conforme regulamentado pela Portaria nº 2531/2014. O referido modelo solicita o CBPF entre a descrição dos documentos e certificados sanitários da linha de produção da planta da instituição pública, da entidade privada e da entidade onde será produzido o insumo farmacêutico ativo, porém sua apresentação não é obrigatória. Na ausência dos documentos, é exigido um cronograma de obtenção do registro ou renovação de licenças e certificados, incluindo-se o CBPF, junto à ANVISA (BRASIL, 2014a). No modelo de projeto executivo não há especificação se o CBPF seria para a linha de produção, insumo biológico ativo ou ambos.

O TCU recomenda que na ausência de documentos obrigatórios como o CBPF e o registro sanitário, seja reavaliado se apenas o cronograma de obtenção desses documentos/autorizações que é exigido seria suficiente. Embora as PDPs sejam um processo de capacitação e qualificação das empresas parceiras, e mesmo parcerias as quais os parceiros não detinham o CBPF vigente à época da aprovação da PDP o tenham obtido ao longo do processo das parcerias (TCU, 2017), o CBPF também é uma exigência para concessão do registro previsto nas fases II e fase III das parcerias. Para obtenção do registro como produto em processo de desenvolvimento nos termos da RDC 50/2012, é exigida a cópia do certificado de boas práticas de fabricação e controle (CBPFC) atualizado emitido pela ANVISA ou pela autoridade do país onde está localizada a linha de produção na qual o produto é fabricado, nos casos de transferência de tecnologia (ANVISA, 2012). Para obtenção do registro sanitário nos termos da RDC 55/2010, também é exigido CBPF expedido pela ANVISA para todos os fabricantes (insumo ativo, produto biológico a granel, produto biológico em sua embalagem primária, produto biológico terminado, diluente e adjuvante) e, quando aplicável, emitido pela autoridade sanitária competente do país onde estes fabricantes se localizem (ANVISA, 2010b). Ou seja, sem CBPF não é possível obter aprovação do medicamento desenvolvido.

4.2. DESAFIOS REGULATÓRIOS PARA O SUS

Muitos são os desafios em um cenário onde produtos biológicos novos coexistem com diferentes cópias, com e sem comprovação de biossimilaridade, e todos sem designação de intercambialidade entre eles. Conforme mostrado durante o desenvolvimento deste estudo, para a intercambialidade de produtos biológicos há diversas implicações envolvidas que se convertem em desafios regulatórios que necessitam ser superados.

Os desafios vão desde a aprovação e a incorporação dessas cópias no país, permeando as listas de direcionamento de desenvolvimento tecnológico e da produção pública nacional e culminando em outras fases da assistência farmacêutica⁴ como a programação, aquisição, armazenamento, distribuição e utilização desses medicamentos pela população, incluindo seu monitoramento pós-uso.

Como já visto, as principais agências regulatórias mundiais, já dispõem de uma via abreviada de registro para aprovação de cópias de produtos biológicos, mediante demonstração da biossimilaridade através de um extenso exercício de comparabilidade. Todavia, no Brasil há ainda uma via alternativa para registro (via de desenvolvimento individual) na qual essa demonstração não é obrigatória. Cópias de produtos biológicos devem possuir qualidade e perfis de eficácia e segurança semelhantes aos do produto biológico novo, sendo fundamental que a demonstração de evidência que sustenta as decisões de aprovação dessas cópias seja suficiente para garantir qualidade, segurança e eficácia. Uma via regulatória sem exigência de estudos comparativos de qualidade e estudos comparativos não clínicos não deveria ser uma opção.

Outro desafio a ser superado, é o acatamento da variabilidade intrínseca característica de produtos biológicos nas análises de incorporação de medicamentos para o SUS. Diferentes indicações terapêuticas, dados clínicos, características do produto e considerações quanto á intercambialidade de produtos biológicos novos e suas cópias devem ser considerados nas revisões que embasam as decisões da CONITEC.

A Comissão avalia rotineiramente os dados de segurança e eficácia de estudos clínicos para a definição e revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas nacionais que se restringem ao uso da DCB (BRASIL, 2017b). No entanto, embora a extrapolação dos resultados

⁴ Conjunto de atividades sistêmicas que envolvem o medicamento tendo como foco o paciente. Combina estrutura, pessoas e tecnologias necessárias requerendo de uma organização de trabalho que amplie sua complexidade, de acordo com o nível de aperfeiçoamento das atividades (MARIN et al., 2003).

clínicos entre as diferentes indicações possa ser justificada e às vezes aceita pelos reguladores, produtos biológicos com mecanismos de ação complexos envolvendo múltiplos receptores podem exigir estudos clínicos comparativos adicionais para assegurar que cópia e comparador irão se comportar da mesma forma em um paciente. Não há garantia de que uma cópia seja terapêuticamente equivalente para todas as indicações (GRIFFITH et al., 2014). Além disso, para incorporação de um produto biológico com múltiplas indicações no SUS, deve-se considerar a existência de outras cópias registradas no mercado nacional. Nestes casos, as avaliações devem examinar se as evidências clínicas apoiam ou não o uso da cópia e, quais cópias poderiam ser adquiridas por licitação considerando-se as indicações clínicas propostas nos protocolos oficiais. Quando disponíveis, os dados de estudos de intercambialidade também devem ser utilizados para analisar como a alternância entre diferentes versões de produtos biológicos podem impactar na eficácia e segurança destes medicamentos (VENTOLA, 2015).

Outro desafio é a gestão no SUS de diferentes versões de produtos biológicos com uma mesma nomenclatura. O sistema de saúde deve desenvolver a capacidade de distinguir diferentes versões de produtos biológicos em todo o processo de gerenciamento de medicamentos. É necessário definir procedimentos de aquisição e armazenamento desses medicamentos e para as situações de possíveis substituições automáticas entre produtos biológicos novos e suas cópias, para que estas não ocorram sem conhecimento dos profissionais de saúde e dos pacientes. Além disso, sistemas operacionais de tecnologia da informação devem permitir o gerenciamento e rastreamento de diferentes versões de produtos biológicos, quando necessário.

Nas aquisições de produtos biológicos no SUS são necessárias estratégias que considerem como proposta mais vantajosa para a administração pública aquela com melhor preço, sem desconsiderar a segurança do paciente. Um suprimento constante de uma mesma versão para produtos biológicos aos pacientes já em tratamento é relevante. Custos com educação a profissionais e pacientes, custos de monitoramento da resposta ao tratamento das cópias e custos de monitoramento adicionais potenciais quando há alternância e o impacto potencial no acesso e adesão ao tratamento também devem ser considerados em um cenário de diversas cópias produzidas nacionalmente sem designação de intercambialidade (VENTOLA, 2015).

Outro ponto crítico é a ausência de obrigatoriedade de CBPF nas contratações públicas de medicamentos. Embora a Portaria Interministerial nº 128/2008 tenha estabelecido que deveria estar previsto no instrumento convocatório a exigência de apresentação do registro do produto e do CBPF do produtor nas aquisições de medicamentos acabados (BRASIL, 2008d),

a exigência da apresentação do CBPF para a contratação pública foi suprimida em 2018 pela Portaria nº 1.409 (BRASIL, 2018c).

Esta questão, embora não restrita aos produtos biológicos, precisa ser discutida. Sem a exigência de CBPF, não há garantias que o medicamento foi fabricado de acordo com os padrões que lhe renderam a aprovação do registro. Se para fabricação de medicamentos sintéticos, isso já seria grave, na fabricação de produtos biológicos, é ainda pior, já que o processo define o produto (VULTO e JAQUEZ, 2017). Torna-se real a possibilidade de ser fornecido a população um medicamento diferente do produto que foi testado e teve qualidade, eficácia e segurança aferidas e aprovadas. Tal constatação fere princípios constitucionais. A redução do risco de doença e de outros agravos é um dever do Estado a ser garantido a população mediante políticas (BRASIL, 1988) e o controle e a fiscalização de serviços e produtos de interesse para a saúde é de responsabilidade do SUS (BRASIL, 1990b). O direito à proteção da vida, saúde e segurança contra os riscos provocados por práticas no fornecimento de produtos considerados perigosos está prevista também na Política Nacional de Relações de Consumo. Produtos que se apresentem com alto grau de nocividade ou periculosidade à saúde não podem ser colocados no mercado de consumo (BRASIL, 1990a). Além de ser incompatível com os princípios da bioética de beneficência e não-maleficência.

Casos de aquisição bem-sucedidas muito citados na literatura incluem a Noruega e Dinamarca. O governo norueguês apoia ativamente a adoção das cópias de produtos biológicos e patrocinou o estudo *NOR-SWITCH*, ensaio clínico totalmente financiado pelo governo a fim de confirmar a segurança e a não-inferioridade da eficácia em uma transição do infliximabe inovador por uma cópia aprovada em conformidade com a regulamentação da EMA. O estudo forneceu dados de segurança tranquilizadores em relação à troca, levando a aquisição da cópia pelo governo nos processos de licitação anuais, resultando em uma economia de 39% em 2014 e 69% em 2015 (BRAUN e KUDRIN, 2016). De maneira semelhante, a cópia de infliximabe ganhou o processo de licitação realizado pelo governo dinamarquês em 2015 e foi fornecida a todos os hospitais dinamarqueses. A cópia foi dispensada tanto aos pacientes que estavam iniciando o tratamento, quanto aos que já estavam em tratamento com o produto inovador (O'CALLAGHAN et al., 2018). Um plano de ação dinamarquês incluindo requisitos mais rigorosos relativos à rastreabilidade de produtos biológicos e o desenvolvimento de materiais informativos foi implementado (DMA, 2016).

A necessidade de educação continuada e permanente no SUS sobre produtos biológicos não pode ser ignorada. Os profissionais de saúde devem compreender as diferenças entre biológicos novos e suas cópias e da necessidade de monitoramento pós-uso (VENTOLA, 2015).

Questões como qualidade, segurança, eficácia, extrapolação e a intercambialidade desses medicamentos devem ser amplamente abordadas (CALVO, MARTINEZ-GOROSTIAGA e ECHEVARRIA, 2018).

Outro ponto relevante é a necessidade de farmacovigilância ampliada quando diferentes cópias para um mesmo produto, de múltiplos fabricantes, são utilizadas. A vigilância pós-comercialização inclui o monitoramento de populações de pacientes especiais, que podem não ter sido contempladas em estudos clínicos, além do uso *off-label* (VENTOLA, 2015). Dados sobre eventos imunogênicos em cópias recém-introduzidas podem ser inicialmente limitados. Eventos imunológicos associados as cópias podem levar meses para serem observados após a introdução do produto (GRIFFITH et al., 2014). O Plano de Minimização de risco exigido pela agência reguladora (ANVISA, 2011) deve contemplar metodologias cientificamente fundamentadas para identificação, avaliação, comunicação e minimização do risco ao longo de todo o ciclo de vida dos produtos biológicos, a fim de garantir a manutenção do perfil favorável do risco x benefício (ZUÑIGA e CALVO, 2010). Estratégias devem ser desenvolvidas para assegurar a implementação de programas robustos e modernos de farmacovigilância que permitam o acompanhamento dos eventos adversos associados ao uso de produtos biológicos novos e as diferentes versões de cópias, quando disponíveis (KOZLOWSKI et al., 2011).

O efeito nocebo, equivalente negativo do efeito placebo, também não deve ser negligenciado. Expectativas negativas durante o tratamento podem reduzir a eficácia de um medicamento ou aumentar os efeitos adversos experimentados pelos pacientes, impactando negativamente a adesão e os resultados do tratamento. Pontos de vista negativos dos profissionais de saúde podem influenciar o ponto de vista do paciente (FAASSE e PETRIE, 2013; REZK e PIEPER, 2017). Efeito nocebo e sua relação com as taxas de evasão foram observadas em estudos de alternância entre produtos biológicos (BOONE et al., 2018; NIKIPHOROU et al., 2015; TWEEHUYSEN et al., 2018). Esses dados reforçam a importância de profissionais de saúde estarem bem informados sobre produtos biológicos.

As principais implicações e desafios regulatórios relacionados a intercambialidade de produtos biológicos no SUS estão apresentados no Quadro a seguir.

Quadro 17. Implicações e desafios regulatórios relacionados a intercambialidade de produtos biológicos no SUS.

Implicações	Desafios regulatórios
Biossimilaridade	Revisão das vias de aprovação das cópias de produtos biológicos de forma a garantir a demonstração obrigatória de biossimilaridade entre cópias e seus comparadores.
Imunogenicidade	Publicação de um guia orientador de avaliação de imunogenicidade e exigência de novas avaliações quando ocorrerem alterações pós-registro.
Extrapolação de indicações	Publicação de um guia orientador de extrapolção de indicações por produto biológico e revisão, na ocasião da renovação dos registros, das extrapolções concedidas para produtos biológicos aprovados antes da RDC 55/2010.
Intercambialidade	Desenvolver regulamentação para suportar a aprovação pela ANVISA de cópias de produtos biológicos intercambiáveis que possam substituir o produto biológico novo sem a intervenção do prescritor.
Incorporação de produtos biológicos para o SUS	Adoção de critérios para extrapolção de dados de segurança e eficácia de produtos biológicos inovadores para suas respectivas cópias, bem como inclusão cautelosa dos resultados de estudos de intercambialidade entre produtos biológicos nas avaliações.
Política de Desenvolvimento Produtivo	Revisão do marco normativo revendo os critérios de inclusão na lista de produtos estratégicos, de aprovação de parcerias diferentes para produtos biológicos, bem como as exigências para registro (incluindo obrigatoriedade de comprovação de biossimilaridade e intercambialidade).
Nomenclatura	Desenvolvimento de um qualificador biológico ou equivalente para diferenciação dos nomes dos produtos biológicos no âmbito do SUS.
Aquisições	Considerar limitações do uso da DCB nas aquisições de medicamentos no SUS sob qualquer modalidade de compra, bem como nas prescrições médicas e odontológicas, considerando as particularidades dos produtos biológicos.
Substituição Automática	Regulamentar a substituição automática no âmbito do SUS definindo critérios e/ou restrições envolvendo produtos biológicos.
Farmacovigilância	Adoção de mecanismos de monitorização adicional após aprovação dos produtos biológicos.

Fonte: Autoria própria.

5. CONCLUSÃO

Este trabalho teve como objetivo analisar as principais implicações regulatórias e econômicas da regulamentação de medicamentos biológicos no âmbito do SUS com ênfase na intercambialidade de produtos biológicos novos e suas respectivas cópias.

Inicialmente foi demonstrada a inserção da saúde no contexto da política industrial e a evolução da regulamentação sanitária com foco na Política de Desenvolvimento Produtivo de produtos biológicos do País. Foi possível observar que muitas políticas públicas foram desenvolvidas buscando o fortalecimento da base produtiva da saúde, contemplando investimento público, intensificação do uso do poder de compra do Estado e a promoção das parcerias para o desenvolvimento produtivo voltadas para a indústria farmacêutica, inclusive de base biotecnológica.

Foi apresentado um panorama recente das PDPs vigentes firmadas para produtos biológicos, identificando os principais pontos críticos. O primeiro deles, foram os critérios que vêm sendo adotados para a composição da lista de produtos estratégicos. Mais urgente que rever os critérios para inclusão de produtos na lista, é rever os motivos para vigência de duas relações de medicamentos divergentes com a função de direcionar a produção pública e o desenvolvimento tecnológico do País.

O segundo ponto crítico identificado, foi a existência de mais de uma parceria para o desenvolvimento produtivo de um mesmo produto biológico, envolvendo diferentes instituições públicas e parceiros privados distintos, levando a disponibilização de diversas cópias de um produto biológico para o SUS, sem que haja qualquer orientação quanto a distribuição dessas cópias no SUS, a dispensação aos pacientes novos e aos já em tratamento, ou farmacovigilância desses produtos. Embora já tenham sido realizados estudos de intercambialidade para alguns produtos biológicos demonstrando não haver perda de eficácia ou comprometimento da segurança em casos de alternância entre os produtos, os resultados obtidos nos estudos reservam muitas limitações.

O terceiro ponto discutido está relacionado ao registro sanitário dos produtos biológicos envolvidos nas parcerias. Muitos parceiros privados responsáveis pela transferência da tecnologia não possuem o registro sanitário do produto, ou seja, não possuem domínio prévio da tecnologia a ser transferida. Além disso, devido à complexidade no processo de produção de produtos biológicos, sabe-se que a criação de uma cópia idêntica não é possível, suscitando preocupações quanto à eficácia e segurança das cópias que serão obtidas. Não é conhecido o quanto o produto resultante da parceria será semelhante ao produto que se deseja copiar e não

há na legislação vigente orientações quanto a comprovação da biossimilaridade das cópias desenvolvidas no âmbito das PDPs.

O quarto e último ponto abordado, foi a certificação de boas práticas de fabricação das instituições envolvidas nas parcerias de produtos biológicos. Para todas as fases de produção de produtos biológicos o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas BPF é considerado muito crítico.

Também foi apresentado o papel de Bio-Manguinhos, um dos maiores laboratórios públicos de base biotecnológica do SUS, como agente do desenvolvimento da capacidade produtiva e de inovação da indústria nacional de medicamentos biológicos de elevada complexidade tecnológica, e detentor da responsabilidade de canalizar esforços em pesquisa e desenvolvimento de produtos voltados para as prioridades sanitárias do SUS.

Já no segundo capítulo deste trabalho, foram discutidos os principais aspectos relacionados a intercambialidade de medicamentos, incluindo esclarecimentos quanto a definição dos principais termos utilizados. Cópias de produtos biológicos normalmente são aprovadas por uma via regulatória abreviada que prevê a demonstração de biossimilaridade com o produto inovador mediante o exercício de comparabilidade a fim de garantir que não haja diferenças clinicamente significativas entre eles. E o termo intercambialidade não pode ser confundido com a troca médica ou a substituição automática. Troca é quando o prescritor decide trocar um medicamento por outro medicamento com a mesma intenção terapêutica. Substituição automática é a prática de dispensar um medicamento em vez de outro medicamento equivalente e intercambiável sem consulta prévia ao prescritor. Já a intercambialidade é uma designação regulatória que habilita a substituição automática mediante evidências suficientes que uma cópia produz o mesmo resultado clínico que seu medicamento comparador em qualquer paciente.

Baseando-se em princípios científicos estabelecidos em regiões do mundo altamente reguladas, foram discutidas as principais preocupações relacionadas a intercambialidade de produtos biológicos, sendo elas: nomenclatura, farmacovigilância, imunogenicidade e a extrapolação das indicações terapêuticas e dos dados clínicos de ensaios de produtos biológicos.

Foram apresentados os posicionamentos das principais agências regulatórias de medicamentos do mundo sobre o tema. A EMA, agência pioneira no desenvolvimento da regulamentação de produtos biológicos no mundo, delega a responsabilidade da designação as autoridades nacionais. Entre os países da União Europeia as posições sobre a intercambialidade variam. Na maioria dos países estudados a substituição automática de produtos biológicos não é permitida. O EUA é o único país onde as cópias de produtos biológicos podem ser licenciadas

como intercambiáveis pela FDA. Agências regulatórias do Canadá e Reino Unido, países com sistema de saúde universais semelhante ao SUS, não recomendam a substituição automática envolvendo a cópia de produtos biológicos. No Brasil, a ANVISA não concede designação de intercambialidade para produtos biológicos.

Finalizando o segundo capítulo deste estudo, foi demonstrada a importância econômica da intercambialidade no SUS. Devido aos custos requeridos para o desenvolvimento e produção das cópias de produtos biológicos, sabe-se que a economia observada com o advento das cópias é menor que a obtida com a introdução dos medicamentos genéricos no mercado. A ausência de uma designação de intercambialidade é mais um fator limitante para economia desejada com a disponibilização das cópias de produtos biológicos.

É conhecido que os produtos biológicos revolucionaram a terapêutica mundial e seu alto custo compromete a sustentabilidade dos sistemas de saúde, tornando o desenvolvimento de suas cópias em uma alternativa econômica que pode melhorar o acesso dos pacientes a esses medicamentos e sua inserção na política de desenvolvimento produtivo pode contribuir com a redução da vulnerabilidade do SUS, além de estimular a inovação no país. Todavia, a complexidade relacionada a esses medicamentos se desdobra em desafios sistêmicos como a regulamentação de vias abreviadas de aprovação das cópias junto a agência reguladora, o processo de incorporação de tecnologias no SUS, o compartilhamento da nomenclatura de produtos biológicos novos e suas cópias e seus impactos na aquisição, armazenamento, distribuição e utilização desses medicamentos pela população, até no monitoramento pós-uso desses produtos.

Não há uma solução simples para um cenário onde produtos biológicos novos coexistem com diferentes cópias, com e sem comprovação de biossimilaridade, todos sem designação de intercambialidade entre eles.

Para a intercambialidade de produtos biológicos novos e suas respectivas cópias não há consenso. Inúmeros estudos e diferentes posicionamentos expõem preocupações com a qualidade, eficácia e segurança das cópias em todo o mundo.

A demonstração da intercambialidade é um grande desafio. Com o aumento da disponibilidade de diferentes cópias de um mesmo biológico no SUS, torna-se cada vez mais difícil projetar estudos de avaliação da intercambialidade que abordem todos os possíveis cenários clínicos em que as alternâncias entre produtos poderão ocorrer. Mesmo considerando os estudos que demonstraram manutenção dos perfis de eficácia e segurança com a alternância de diferentes produtos biológicos, os resultados não podem ser extrapolados para a realidade brasileira, já que a maioria dos estudos envolvem cópias de produtos biológicos aprovadas em

países com regulamentação que exige demonstração de biossimilaridade através de exercício de comparabilidade abrangente.

Certamente, o sucesso clínico e benefícios econômicos observados com a alternância de produtos biológicos novos e suas respectivas cópias em países de regulação robusta incentivam a aceitação e adoção destas cópias no mundo. Todavia, a economia desejável com esta prática deve considerar a heterogeneidade de barreira regulatórias para aprovação das cópias de produtos biológicas nos diferentes países e as limitações dos estudos clínicos já publicados para embasar a intercambialidade entre produtos biológicos no contexto brasileiro.

6. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL (ABDI). **Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior – PITCE**. Balanço e Perspectivas. Outubro, 2006. Disponível em: <http://www.abdi.com.br/Estudo/Balanco%20PITCE%20nov2006.pdf>. Acesso em 15 jul. 2018.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). **Medicamentos no sustituibles**. 2018. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm> . Acesso em 12 set. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC nº 80, de 18 de março de 2002**. Brasília, DF, 2002. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/sophia/cnia/legislacao/AGENCIAS/ANVISA/RS0080-180302.PDF> . Acesso em 03 mar. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados**. Brasília, DF, 2005. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0315_26_10_2005.html . Acesso em 03 mar. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RDC nº 211, de 17 de novembro de 2006**. Brasília, 2006. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/rdc0211_17_11_2006.html . Acesso em 07 set. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Brasília, DF, 2010a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa . Acesso em 18 fev. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.** Brasília, DF, 2010b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618 . Acesso em 18 fev. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RDC nº 47 de 04 de novembro de 2010. Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da ANVISA para acompanhamento e procedimentos relacionados aos processos de registro e pós-registro no Brasil de medicamentos produzidos mediante parcerias público-público ou público-privado e transferência de tecnologia.** Revogada pela RDC Nº 02, de 02/02/2011. Brasília, DF, 2010c. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/> . Acesso em 08 jul. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos.** Gerência de Farmacovigilância, Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária. Brasília, 2010d. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guias+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+para+Detentores+de+Registro+de+Medicamentos+-+documento+completo/f3fc06a5-97e6-4bbc-848d-750bcefb99e0> . Acesso em 06 set. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências.** Brasília, DF, 2011a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618 . Acesso em 18 fev. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RDC nº 02 de 02 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da ANVISA para acompanhamento, instrução e análise dos processos de registro e pós-registro no Brasil de medicamentos produzidos mediante parcerias público-público ou público-privado e**

transferência de tecnologia de interesse do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF, 2011b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao/>. Acesso em 08 jul. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guia para Realização de Estudos Não Clínicos e Clínicos para Registro de Alfainterferona como Produto Biológico pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade.** Brasília, 2011c. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/3062236/Realiza%C3%A7%C3%A3o+de+Estudos+N%C3%A3o+Cl%C3%ADnicos+e+Cl%C3%ADnicos+Registro+Alfainterferona/5a87af57-db6c-46d6-8c21-7961c772de2a> . Acesso em 13 set. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RDC nº 50 de 13 de setembro de 2012.** Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da ANVISA para registro de produtos em processo de desenvolvimento ou de transferência de tecnologias objetos de **Parcerias de Desenvolvimento Produtivo público-público ou público-privado de interesse do Sistema Único de Saúde.** Brasília, DF, 2012. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0050_13_09_2012.html Acesso em 29 Mai. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RDC nº 39 de 14 de agosto de 2013.** Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da **Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem.** Brasília, DF, 2013. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871537/RDC_39_2013_COMP.pdf/f5c15b07-0bd6-4148-bc01-8e96a7938d05 . Acesso em 23 jun. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RDC nº 31, de 29 de maio de 2014.** Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências. Brasília, DF, 2014a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2814380/RDC+31+PDF.pdf/6d0e75a8-b9ce-4fe0-8587-6ddc15d7f2cc> . Acesso em 29 mai. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RDC nº 43, de 19 de setembro de 2014. Dispõe sobre a desvinculação dos registros concedidos por meio do procedimento simplificado estabelecido pela RDC 31/2014, para medicamentos decorrentes de processos de Parceria para Desenvolvimento produtivo ou de transferências de tecnologia visando a internalização da produção de medicamentos considerados estratégicos pelo Ministério da Saúde e dá outras providências.** Brasília, DF, 2014b. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3149215/RDC_43_2014_.pdf/5f338a90-9bf1-4daf-96d0-b5a1f6ee2624 . Acesso em 29 mai. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RDC nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, e a Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro.** Brasília, DF, 2016. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/L13411.htm . Acesso em 29 mai. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Nota de Esclarecimento Nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA.** Brasília, DF, 2017a. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/324536/Nota+de+esclarecimento+N%C2%B0+003-2017-GPBIO-GGMED-ANVISA-+Intercambialidade+de+Biossimilares/c0ab22df-c2e7-4b28-a37d-2b80ffc18f33> . Acesso em 25 mar. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RDC nº 204 de 27 de setembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos.** Brasília, DF, 2017b. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094 . Acesso em 29 mai. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Serviços da ANVISA.** Consulta a produtos registrados. 2018a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/certificadoBoasPraticas/principal/index.asp>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Serviços da ANVISA.** Consulta de Certificado de Boas Práticas. 2018b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-certificado-boas-praticas> . Acesso em 11 out. 2018.

BAERT, F. et al. **Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease.** N Engl J Med, 348, pg. 601-608, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045105615000627?via%3Dihub#bib4> . Acesso em 07 set. 2018.

BANSAL, D.; PUROHIT, V. K. **Accessibility and use of essential medicines in health care: Current progress and challenges in India.** Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics, 4(1), pg. 13-18, Jan-Mar, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3643337/> . Acesso em 11 out. 2018.

BARATA-SILVA, C. et al. **Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil.** Cad. Saúde colet., Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030075>. Acesso em 15 out. 2017.

BARDAN, L. **Análise de conteúdo.** São Paulo: Edição 70, 2016.

BASTOS, V.D. **Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e Doenças Negligenciadas: Perspectivas de Política Pública.** Revista do BNDES, Rio de Janeiro, v. 13, n. 25, 269-298, junho 2006. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/11694/2/RB%2025%20Laborat%C3%B3rios%20Farmac%C3%AAuticos%20Oficiais%20e%20Doen%C3%A7as%20Negligenciadas_Perspectivas%20de%20Pol%C3%ADtica%20P%C3%BAblica_P_BD.pdf . Acesso em 04 ago. 2018.

BIOMANGUINHOS. **Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos**. Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/> . Acesso em 24 jun. 2018.

BLACKSTONE, E., FUHR, J. **The economics of biosimilars**. Am Health Drug Benefits. 6(8), pg. 469–478, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031732/>. Acesso em 18 fev. 2018.

BOONE, N. W. et al. **The Nocebo Effect Challenges the Non-Medical Infliximab Switch in Practice**. European Journal of Clinical Pharmacology, 74.5, pg. 655–661. Jan 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893662/> . Acesso em 19 out. 2018.

BOVEN, K. et al. **Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery**. Nephrol Dial Transplant. 2005 May; 20 Suppl 3: iii33-iii40. Disponível em: [doi:10.1093/ndt/gfh1072](https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1072) . Acesso em 20 jan. 2018.

BRASIL. **Lei 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências**. Brasília, DF, 1993. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8666cons.htm . Acesso em 26 fev. 2018.

BRASIL. Senado Federal. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 1988. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm . Acesso em 26 fev. 2018.

BRASIL. **Lei 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências**. Brasília, DF, 1990a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8078.htm . Acesso em 08 nov. 2018.

BRASIL. **Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências**. Brasília, DF, 1990b. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8080.htm . Acesso em 08 nov. 2018.

BRASIL. **Lei 9782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.** Brasília, DF, 1999a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm . Acesso em 03 mar. 2018.

BRASIL. **Lei 9787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.** Brasília, DF, 1999b. Disponível em: www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm . Acesso em 25 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Medicamentos.** Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF, 2001. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf . Acesso em 18 jan. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.438, de 7 de dezembro de 2005. Cria a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos.** Brasília, 2005. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt2438_07_12_2005.html . Acesso em 18 jul. 2018.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto Nº 6.041, de 8 de fevereiro de 2007. Institui a Política de Desenvolvimento da Biotecnologia, cria o Comitê Nacional de Biotecnologia e dá outras providências.** 2007a. Disponível em: <https://presrepublica.jusbrasil.com.br/legislacao/94945/decreto-6041-07> . Acesso em 22 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Ciência e Tecnologia. **Plano de ação 2007-2010 “ciência, tecnologia e inovação para o desenvolvimento nacional”.** 2007b. Disponível em: <http://bibspi.planejamento.gov.br/handle/iditem/460> . Acesso em 22 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 321 de 8 de fevereiro de 2007. Institui a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do Sistema Único de Saúde - SUS.** Brasília, 2007c. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt0321_08_02_2007_comp.html . Acesso em 14 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde.** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. Série B. Textos Básicos em Saúde, 2008a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 374, de 28 de fevereiro de 2008. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde.** Brasília, DF, 2008b. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt0374_28_02_2008.html . Acesso em 27 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 978, de 16 de maio de 2008. Dispõe sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde e institui a Comissão para Revisão e Atualização da referida lista.** Brasília, DF, 2008c. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt0978_16_05_2008.html . Acesso em 23 jul. 2018.

BRASIL. Portaria Interministerial no 128, de 29 de maio de 2008. **Estabelece Diretrizes para a Contratação Pública de Medicamentos e Fármacos pelo Sistema Único de Saúde.** Brasília, DF, 2008d. Disponível em: http://www.comprasnet.gov.br/legislacao/portarias/p128_08.htm . Acesso em 27 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Mais saúde: direito de todos: 2008 – 2011.** 5ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a. 164 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/mais_saude_direito_todos_5ed.pdf . Acesso em 19 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.284, de 26 de maio de 2010. Altera o anexo a Portaria nº 978/GM/MS, de 16 de maio de 2008.** Brasília, DF, 2010b. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt1284_26_05_2010.html . Acesso em 27 jul. 2018.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. **Lei nº 12.349, de 15 de dezembro de 2010. Altera as Leis nºs 8.666, de 21 de junho de 1993, 8.958, de 20 de dezembro de 1994, e 10.973, de 2 de dezembro de 2004; e revoga o § 1º do art. 2º da Lei nº11.273, de 6 de fevereiro de 2006.** Brasília, DF, 2010c. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/112349.htm . Acesso em 26 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2010.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 7. ed. Brasília, 2010d. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/29/Rename-2010.pdf> . Acesso em 22 jul. 2018.

BRASIL. Governo Federal. **Brasil Maior. Plano 2011/2014.** Brasília, DF, 2011a. Disponível em: <http://www.abdi.com.br/Estudo/Plano%20Brasil%20Maior%20-%20FINAL.pdf> . Acesso em 20 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Saúde – PNS: 2012-2015.** Secretaria-Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. 114 p. Série B. Textos Básicos de Saúde. Disponível em: http://bibliotecadigital.seplan.planejamento.gov.br/bitstream/handle/iditem/148/plano_nacional_saude_2012_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y . Acesso em 20 mai. 2018.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. **Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação Inter federativa, e dá outras providências.** Brasília, DF, 2011c. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm . Acesso em 23 jul. 2018.

BRASIL. Lei 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). Brasília, DF, 2011d. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/LEI-12401.pdf>. Acesso em 20 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html . Acesso em 03 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2012 – 2015. Brasília, DF. 2012a. Disponível em: <http://livroaberto.ibict.br/218981.pdf> . Acesso em 20 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 506, de 21 de março de 2012. Institui o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS) e seu Comitê Gestor. Brasília, DF, 2012b. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0506_21_03_2012.html . Acesso em 26 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 837, de 18 de abril de 2012. Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Brasília, DF, 2012c. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837_18_04_2012.html . Acesso em 26 mai. 2018.

BRASIL. Presidência da República. Decreto n° 7.713 de 03 de abril de 2012. Estabelece a aplicação de margem de preferência nas licitações realizadas no âmbito da Administração Pública Federal para aquisição de fármacos e medicamentos descritos no Anexo I, para fins do disposto no art. 3o da Lei no 8.666, de 21 de junho de 1993. Brasília, DF, 2012d. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/decreto/d7713.htm . Acesso em 26 mai. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2012**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília, 2012e. Disponível em: <http://www.crfms.org.br/upload/relacao-nacional-de-medicamentos-essenciais-2012.pdf> . Acesso em 22 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução nº 1, de 17 de janeiro de 2012. Estabelece as diretrizes nacionais da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**. Brasília, 2012f. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cit/2012/res0001_17_01_2012.html . Acesso em 22 jul. 2018.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 12.715, de 17 de setembro de 2012. Altera a alíquota das contribuições previdenciárias sobre a folha de salários devidas pelas empresas que especifica; institui o Programa de Incentivo à Inovação Tecnológica e Adensamento da Cadeia Produtiva de Veículos Automotores, o Regime Especial de Tributação do Programa Nacional de Banda Larga para Implantação de Redes de Telecomunicações, o Regime Especial de Incentivo a Computadores para Uso Educacional, o Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica e o Programa Nacional de Apoio à Atenção da Saúde da Pessoa com Deficiência; e dá outras providências**. Brasília, DF, 2012g. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2012/Lei/L12715.htm#art73 . Acesso em 25 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 533, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**. Brasília, 2012h. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0533_28_03_2012.html . Acesso em 13 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 841, de 2 de maio de 2012. Publica a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências**. Brasília, 2012i. Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0841_02_05_2012.html . Acesso em 14 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Brasília, DF 2012j. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf> . Acesso em 04 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.089, de 11 de dezembro de 2013. Redefine a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e as respectivas regras e critérios para sua definição.** Brasília, 2013a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3089_11_12_2013.html . Acesso em 27 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2013.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 8 ed. Brasília, 2013b. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/09/livro-rename-2013-atualizado.pdf> . Acesso em 13 out. 2018.

BRASIL. **Portaria Nº 2.531, de 12 de novembro de 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação.** Brasília, DF, 2014a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html . Acesso em 19 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.888, de 30 de dezembro de 2014. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos do anexo a esta Portaria.** Brasília, 2014b. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/06/PORTARIA-N---2.888,%20DE%2030%20DE%20DEZEMBRO%20DE%202014%20-%20001-14%20.pdf> . Acesso em 26 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Fazenda. Secretaria de Política Econômica. **Avaliação de Impacto das Margens de Preferência nas Compras Governamentais**. Relatório Final. Dezembro, 2015. Disponível em: <https://www.conjur.com.br/dl/avaliacao-impacto-compras-governamentais.pdf>. Acesso em 22 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. **Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2016-2022**. Ciência, Tecnologia e Inovação para o Desenvolvimento Econômico e Social. Brasília, DF, 2016a. Disponível em: http://www.finep.gov.br/images/a-finep/Politica/16_03_2018_Estrategia_Nacional_de_Ciencia_Tecnologia_e_Inovacao_2016_2022.pdf. Acesso em 29 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 17 de 11 de maio de 2016. Constitui a Comissão Técnica de Avaliação (CTA) para análise e avaliação de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)**. 2016b. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/10/Portaria-n---17-11-maio-2016-Constitui-CTA.pdf>. Acesso em 12 ago. 2018.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016. Dispõe sobre estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação e altera a Lei no 10.973, de 2 de dezembro de 2004, a Lei no 6.815, de 19 de agosto de 1980, a Lei no 8.666, de 21 de junho de 1993, a Lei no 12.462, de 4 de agosto de 2011, a Lei no 8.745, de 9 de dezembro de 1993, a Lei no 8.958, de 20 de dezembro de 1994, a Lei no 8.010, de 29 de março de 1990, a Lei no 8.032, de 12 de abril de 1990, e a Lei no 12.772, de 28 de dezembro de 2012, nos termos da Emenda Constitucional no 85, de 26 de fevereiro de 2015**. 2016c. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2015-2018/2016/Lei/L13243.htm#art2. Acesso em 25 set. 2018.

BRASIL. Governo Federal. **Acesso a Informação. Sistema Eletrônico do Serviço de Informação ao Cidadão**. 2017a. Disponível em: <http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/SitePages/principal.aspx>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 252, de 26 de janeiro de 2017. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos dos anexos a esta Portaria.** 2017b. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/16/Portaria-252-publicada-em-27-01-2017.pdf> . Acesso em 26 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília, DF, 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 704, de 8 de março de 2017. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos dos anexos a esta Portaria.** 2017d. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt0704_10_03_2017.html . Acesso em 19 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.992, de 3 de agosto de 2017. Define o resultado da análise técnica dos projetos para a produção de anticorpos monoclonais e etanercepte para o ano de 2017.** 2017e. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/images/portarias/agosto2017/dia04/portaria1992.pdf> . Acesso em 12 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 551, de 20 de fevereiro de 2017. Define a redistribuição dos projetos para a produção de insulinas.** 2017f. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/23/Portaria-n---551-de-20-de-fevereiro-de-2017-define-a-redistribui---o-de-projetos-para-a-produ---o-de-insulinas.pdf> . Acesso em 12 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Dados econômicos. Economia em aquisições no âmbito das PDP.** 2018a. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/ciencia-e-tecnologia-e-complexo-industrial/complexo-industrial/parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp> . Acesso em 13 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica nº 962/2018. Doença: Câncer de colón e reto. Medicamento: Bevacizumabe.** Brasília, DF, 2018b. Disponível em: https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=3477748&infra_hash=93d630b03e08e5261023f24780b07404 . Acesso em 18 out. 2018.

BRASIL. **Portaria Interministerial nº 1.409/MPOG/MS/MCTIC/MDIC, de 18 de maio de 2018. Altera a Portaria Interministerial nº 128/2008/MPOG/MS/MCT/MDIC, de 29 de maio de 2008.** Brasília, DF, 2018c. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/images/portarias/maio2018/dia21/portint1409.pdf> . Acesso em 22 jul. 2018.

BRAUN, J., KUDRIN, A. **Switching to biosimilar infliximab (CT-P13):** Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals*, Vol. 44 (4), Pg. 257-266. Jul. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104510561630001X?via%3Dihub> . Acesso em 14 out. 2018.

CALVO, B., MARTINEZ-GOROSTIAGA, J., ECHEVARRIA, E. **The surge in biosimilars: considerations for effective pharmacovigilance and EU regulation.** *Ther Adv Drug Saf.* 3;9(10):601-608. Oct. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166315/> . Acesso em 30 out. 2018.

CANTINI, F., BENUCCI, M. **Focus on Biosimilar Etanercept – Bioequivalence and Interchangeability.** *Biologics, Targets & Therapy*, 12, pg. 87–95. Aug, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121755/> . Acesso em 19 out. 2018.

CASADEVALL, N., et al. **Pure red cell aplasia and anti- erythropoietin antibodies against human erythropoietin in patients treated with recombinant erythropoietin.** *N Engl J Med*, 346, pg. 469-475, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14608000> . Acesso em 07 set. 2018.

CHANCE, K. **FDA Expectations for Demonstrating Interchangeability**. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. Vol 52, Issue 3, pg. 369-373. Jan. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29714562> . Acesso em 26 ago. 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMACIA (CFF). **Rename 98**. Farmacoterapêutica. Boletim do Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos CEBRIM. Ano 03, nº 02, mar/abr. 1998. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/boletim/1998/RENAME%2098.pdf> . Acesso em 15 Jul. 2018.

COSTA, L.S. et al. **O complexo produtivo da saúde e sua articulação com o desenvolvimento socioeconômico nacional**. Revista do Serviço Público, 64 (2), pg. 177-199, abr./jun 2013. Disponível em: <https://revista.enap.gov.br/index.php/RSP/article/view/120/116> . Acesso em 18 out. 2018.

COSTA, L.S., METTEN, A. DELGADO, I.J.G. **As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo em saúde na nova agenda de desenvolvimento nacional**. Ensaio. Saúde debate 40, 111, out.-dez., 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201611122> . Acesso em 19 Mai. 2018.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Tecnologias demandadas**. Última atualização em 10 de outubro de 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao> . Acesso em 15 out. 2018.

DALFOVO, M.S.; LANA, R.A.; SILVEIRA, A. **Métodos quantitativos e qualitativos: um resgate teórico**. Revista Interdisciplinar Científica Aplicada, Blumenau, v.2, n.4, p.01- 13, Sem II. 2008 ISSN 1980-7031. Disponível em: <http://rica.unibes.com.br/index.php/rica/article/view/243/234> . Acesso em 16 mar. 2018.

DANISH MEDICINES AGENCY (DMA). **Focus on reported adverse reactions to selected biological medicines**. Danish Pharmacovigilance Update, 10, Vol 7. Nov. 2016. Disponível em: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/news/danish-pharmacovigilance-update,-archive/danish-pharmacovigilance-update,-november-2016/~media/247B0EAC7C464D508461F3B6795A5473.ashx> . Acesso em 31 out. 2018.

DECLERCK, P., et al. Monoclonal Antibody Biosimilars in Oncology: Critical Appraisal of Available Data on Switching. *Clinical Therapeutics*, 40 (5), pg. 798 – 809 e2. May 2018. Disponível em: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(18\)30143-7/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(18)30143-7/fulltext) . Acesso em 20 out. 2018.

DIEESE – Departamento Intersindical de Estatísticas e Estudos Socio-econômicos. **Política de Desenvolvimento Produtivo. Nova Política Industrial do Governo.** Nota Técnica 67, Maio de 2008. Disponível em: <https://www.dieese.org.br/notatecnica/2008/notaTec67PoliticaDesenvolvimento.pdf> . Acesso em 22 Jul. 2018.

DOWLAT, H.A. **The opportunities and challenges of biosimilar orphans.** Expert Opinion on Orphan Drugs, 4(6), pg. 563-566. Mar, 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1517/21678707.2016.1171142?scroll=top&needAccess=true> . Acesso em 22 out. 2018.

EGEBERG, A., et al. **Safety, efficacy, and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis.** *British Journal Dermatol.*, 178, pg. 509–519. Nov., 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.16102> . Acesso em 19 out. 2018.

EMERY, P. et al. **THU0150 Long-Term Safety and Efficacy of SB4 (Etanercept Biosimilar) in Patients with Rheumatoid Arthritis:** Comparison between Continuing SB4 and Switching from Etanercept Reference Product To SB4. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75, 236. 2016. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/75/Suppl_2/236.1?intcmp=ard&type=0-A . Acesso em 19 out. 2018.

ELERYAN, M.G., AKHIYAT, S., RENGIFO-PARDO, M., EHRLICH, A. **Biosimilars:** Potential Implications for Clinicians. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9 (2016), 135–142. Disponível em: DOI [10.2147/CCID.S91691](https://doi.org/10.2147/CCID.S91691). Acesso em 22 out. 2017.

EMERTON, D. A. **Profitability in the biosimilars market:** can you translate scientific excellence into a healthy commercial return? *BioProcess Int.* 11 (6), pg. 6–14, 2013.

http://www.biosimilarz.com/wp-content/uploads/2014/01/Profitability-in-the-Biosimilars-Market_June2013.pdf Acesso em 16 jan. 2018.

ESTEVEVES, L.E., PORCILE, G. **Os Determinantes do *Catching-up***: Um Modelo Dinâmico. ANPEC - Encontro Nacional de Economia, 2010. Disponível em: <http://www.anpec.org.br/encontro2010/inscricao/arquivos/000-df6b55b263f60e5d72797f228e7fdfa4.doc>. Acesso em 25 out. 2018.

EUROPEAN COMMISSION. **What you need to know about Biosimilar Medicinal Products**. A Consensus Information Document. Ref. Ares (2014); 4263293; Dec. 2014. Disponível em: http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf . Acesso em 15 jan. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). **Guideline on similar biological medicinal products**. CHMP/437/04. Rev 1. 23 October 2014. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf Acesso em 20 jan. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins**. May 2017. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/06/WC500228861.pdf Acesso em 09 set. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) and EUROPEAN COMMISSION. **Biosimilars in the EU**: Information guide for healthcare professionals. Apr. 2017. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf Acesso em 21 jan. 2018.

EVALUATE PHARMA. **World Preview 2016, Outlook to 2022**. 9th Edition. Sept. 2016. Disponível em: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp16.pdf> . Acesso em 27 jan. 2018.

EVANS, S. Estudos clínicos de não inferioridade. RBM, 67(7). Jul. 2010. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4328 . Acesso em 07 nov. 2018.

FAASSE, K., PETRIE, K.J. **The nocebo effect:** patient expectations and medication side effects. Postgrad Med J 89(1055):540–546. Jul 2013. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/89/1055/540.long> . Acesso em 31 out. 2018.

FARIA, L.R., ALVES, C.A. **O cuidado na atenção primária à saúde:** preliminares de um estudo comparativo Brasil/Canadá. Saude soc., 24 (1), Jan-Mar, 2015. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0104-12902015000100072&script=sci_arttext . Acesso em 06 out. 2018.

FEAGAN, B. **Benefits, Concerns, and Future Directions of Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease.** Gastroenterology & Hepatology, 13(12), 745–747, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763561/> . Acesso em 12 set. 2018.

FERNANDEZ-LOPEZ, S. et al. **Assessment of pharmacists' views on biosimilar naming conventions.** J Manag Care Spec Pharm. 2015;21(3):188-195. Disponível em: <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2015.21.3.188> . Acesso em 27 jan. 2018.

FIGUEIREDO, T.A., SCHRAMM, J.M.A., PEPE, V.L.E. **A produção pública de medicamentos frente à Política Nacional de Medicamentos e à carga de doenças no Brasil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 33, n. 9, set. 2017. Disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/artigo/233/a-produco-pblica-de-medicamentos-frente-poltica-nacional-de-medicamentos-e-carga-de-doenas-no-brasil> . Acesso em 23 jun. 2018.

FINANCIADORA DE INOVAÇÃO E PESQUISA (FINEP). **Inova Saúde.** Disponível em: <http://www.finep.gov.br/apoio-e-financiamento-externa/programas-e-linhas/programas-inova/inova-saude> . Acesso em 29 jul. 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Biosimilars:** Additional Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Guidance for Industry: draft guidance. May, 2015. Disponível em:

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf> Acesso em 17 fev. 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins.** Guidance for Industry, 2006. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM192750.pdf> . Acesso em 09 set. 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Non-proprietary naming of biological products.** Guidance for industry. Jan, 2017a. Disponível em: www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf. Acesso em 21 jan. 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product — guidance for industry:** draft guidance. Jan, 2017b. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf> . Acesso em 12 fev. 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Purple Book:** Lists of Licensed Biological Products. Jun, 2018a. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm411418.htm> . Acesso em 10 jun. 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Biological Product Definitions.** 2018b. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM581282.pdf> . Acesso em 25 ago. 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Biosimilar Product Regulatory Review and Approval.** 2018c. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandAppro>

<ved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580429.htm> .

Acesso em 26 ago. 2018.

FRANCESCON, S., FORNASIER, G., BALDO, P. **EU pharmacovigilance regulatory requirements of anticancer biosimilar monoclonal antibodies.** Int. J Clin. Pharm., 40, 778, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11096-018-0709-6#citeas> . Acesso em 06 set. 2018.

GADELHA, C.A.G. **Política industrial, desenvolvimento e os grandes desafios nacionais.** In: LASTRES, H.M.M., CASSIOLATO, J.E., LAPLANE, G., SARTI, F. e organizadores. O futuro do desenvolvimento. Campinas: Editora Unicamp; 2016. p. 215-351. Disponível em: <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/12/Carlos-Gadelha-Politica-Industrial-e-Desafios-Nacionais.pdf> . Acesso em 21 set. 2018.

GADELHA, C.A.G. **Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial.** Rev Saúde Pública 2006; 40 (N Esp), 11-23. Disponível em: <http://www.redalyc.org/pdf/672/67240157003.pdf> Acesso em 20 jan. 2018.

GADELHA, C.A.G.; BRAGA, P.S.C. **Saúde e inovação: dinâmica econômica e Estado de Bem-Estar Social no Brasil.** Cad. Saúde Pública 32 (Supl 2) 03 Nov 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00150115> . Acesso em 12 Mai. 2018.

GADELHA, C.A.G.; COSTA, L.S. **A dinâmica de inovação e a perspectiva do CEIS para a sustentabilidade estrutural do sistema de saúde brasileiro.** In FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: desenvolvimento produtivo e complexo da saúde [online]. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 5, Pg. 19-27, 2013. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/scfy6/pdf/noronha-9788581100197-03.pdf> . Acesso em 12 mai. 2018.

GADELHA, C.A.G., COSTA, L.S., MALDONADO, J.M.S.V. **O complexo Econômico-Industrial da Saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento.** Rev. Saúde Pública, 46, pg. 21-28, 2012. Disponível em: https://scielosp.org/scielo.php?pid=S0034-89102012000700004&script=sci_abstract . Acesso em 20 jan. 2018.

GADELHA, C.A.G. et al. **A dinâmica do sistema produtivo da saúde: inovação e complexo econômico-industrial**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2012.

GADELHA, C.A.G. et al. **PNAUM: Abordagem integradora da Assistência Farmacêutica, Ciência, Tecnologia e Inovação**. Rev. Saúde Pública. 2016; 50 (2), 3s.

GARCIA, R. **Intercambialidade entre medicamentos biológicos**. J Bras Econ Saúde 2016;8(1): 61-64. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/2175-2095/2016/v8n1/a5482.pdf>
Acesso em 12 nov. 2017.

GERDES, S. et al. **Multiple Switches between GP2015, an Etanercept Biosimilar, with Originator Product Do Not Impact Efficacy, Safety and Immunogenicity in Patients with Chronic Plaque-type Psoriasis: 30-week Results from the Phase 3, Confirmatory EQUALITY Study**. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 32.3, pg. 420–427. Mar, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887937/> . Acesso em 19 out. 2018.

GISBERT, J.P. CHAPARRO, M. **Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review**. Gastroenterología y Hepatología (English Edition), Volume 41 (6), pg 389-405, Jun–Jul 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570518301080?via%3DIihub>. Acesso em 18 ago. 2018.

GRABOWSKI, H.G.; GUHA, R.; SALGADO, M. **Regulatory And Cost Barriers Are Likely To Limit Biosimilar Development And Expected Savings In The Near Future**. Health affairs, 33(6). Jun, 2014. Disponível em: <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2013.0862> . Acesso em 05 nov. 2018.

GRIFFITH, N., et al. **Formulary selection criteria for biosimilars: Considerations for US health-system pharmacists**. Hosp Pharm. 2014;49(9):813–825. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4252185/> . Acesso em 29 out. 2018.

HARVEY, R.D. **Science of Biosimilars**. Journal of Oncology Practice, 13, 9 suppl , pg 17-23, 2017. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.2017.026062>. Acesso em 05 set. 2018.

HASENCLEVER, L., PARANHOS, J., PAIVA, V. **A extensão da propriedade intelectual através do sigilo do registro de medicamentos**: empecilhos à política de medicamentos genéricos. Rev. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde. Rio de Janeiro, v.2, n.2, p.50-57, 2008. Disponível em: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/848> Acesso em 27 fev. 2018.

HUTCHINGS, J.; NEROUTSOS, K.; DONNELLY, K. **Making the list**: the role of essential medicines lists in reproductive health. *Int Perspect Sex Reprod Health* 2010, 36(4), pg. 205-208. Disponível em: <https://www.guttmacher.org/journals/ipsrh/2010/12/making-list-role-essential-medicines-lists-reproductive-health> . Acesso em 11 out. 2018.

KAIDA-YIP, F. et al. **Biosimilars**: Review of current applications, obstacles, and their future in medicine. *World Journal of Clinical Cases*, 6(8), pg. 161–166, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107532/>. Acesso em 10 set. 2018.

KARKI, L. **Review of FDA law related to pharmaceuticals**: the Hatch- Waxman Act, regulatory amendments and implications for drug patent enforcement. *J Pat Trademark Off Soc*, v. 87, p. 602–20, 2005. Disponível em: <https://www.neifeld.com/pubs/reviewoffdalawrelatedtopharm.pdf> Acesso em 27 fev. 2018.

KANG, H.N., KNEZEVIC, I. **Regulatory evaluation of biosimilars throughout their product life-cycle**. *Bull World Health Organ.*, 96(4) pg. 281-285. Abr. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872015/> . Acesso em 05 nov. 2018.

KLEIN, A.V. et al. **Biosimilars**: State of Clinical and Regulatory Science. *J Pharm Pharm Sci.*, 20(1), 332-348, 2017. Disponível em: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/29539/21373> . Acesso em 12 set. 2018.

KLEIN, K. et al. **Traceability of Biologics in The Netherlands: An Analysis of Information-Recording Systems in Clinical Practice and Spontaneous ADR Reports.** Drug Safety. 39, pg.185-192, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4735237/> . Acesso em 07 set. 2018.

KOZLOWSKI, S., et al. **Developing the Nation's Biosimilars Program.** N Engl J Med. 365:385-388, Ago. 2011. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1107285> . Acesso em 27 fev. 2018.

KOYFMAN H. **Biosimilarity and Interchangeability in the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 and FDA's 2012 Draft Guidance for Industry.** Biotechnology Law Report. 2013;32(4):238-251. Disponível em: [doi:10.1089/blr.2013.9884](https://doi.org/10.1089/blr.2013.9884). Acesso em 12 fev. 2018.

KRENDYUKOV, A. SCHIESTL, M. **Extrapolation concept at work with biosimilar: a decade of experience in oncology.** ESMO Open, 3(2), 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890855/>. Acesso em 09 set. 2018.

KUMAR Rajesh, et al. **Biosimilars: Regulatory Status and Implications across the World.** J Pharmacovigilance S3: 002. 2015. Disponível em: [doi:10.4172/2329-6887.S3-002](https://doi.org/10.4172/2329-6887.S3-002). Acesso em 26 nov. 2017.

LEADER, B., BACA, Q. J., GOLAN, D. E. **Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification.** Nature Rev. Drug Discov. 7, 21–39, 2008. Disponível em: [doi:10.1038/nrd2399](https://doi.org/10.1038/nrd2399). Acesso em 16 jan. 2018

LEÃO, C.J.S. **Produção pública de medicamentos: uma estrutura de governança possível.** Tese de Doutorado. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia; Salvador, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/15223/1/Tese%20Claudio%20Le%20C3%A3o.%20202011.pdf> . Acesso em 04 ago. 2018.

LI, J. et al. **Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin.** Blood, 98, pg. 3241-3248, 2001. Disponível em:

<http://www.bloodjournal.org/content/98/12/3241.long?sso-checked=true>. Acesso em 07 set. 2018.

MARIN, N., et al. **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Brasília: Opas/OMS; 2003. Disponível em: <http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/?q=node/4863> Acesso em 29 out. 2018.

MAZZUCATO, M.; CAETANO C. R. P. **Mission-oriented finance for innovation**. Rowman & Littlefield International, UK, 2015. Pgs. 75, 147-157. Disponível em: <http://www.policy-network.net/publications/4860/Mission-Oriented-Finance-for-Innovation> . Acesso em 15 jul. 2018.

MCCAMISH, M., WOOLLETT, G. **Worldwide experience with biosimilar development**, *mAbs*. 3:2, 209-217, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/mabs.3.2.15005>. Acesso em 16 jan. 2018

MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY (MHRA). **Biosimilar products**. Published 1 February 2008. Disponível em: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/biosimilar-products>. Acesso em 07 out. 2018.

MINCKWITZ, G.V., et al. **Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): A randomised, double-blind, phase 3 trial**. *Lancet Oncol.*, 19, 987–998. Jul, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204518302419> . Acesso em 19 out. 2018.

MINISTERIO DA SAÚDE. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). **Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) segundo fases do processo**. 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/ciencia-e-tecnologia-e-complexo-industrial/complexo-industrial/parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp> . Acesso em 29 Mai. 2018.

MORAES, E.L., OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S., CAETANO, R. **Compras federais de antineoplásicos no Brasil: análise do mesilato de imatinibe, trastuzumabe e L-asparaginase**, 2004-2013. *Physis*, 26(4), Oct-Dec 2016. Disponível em:

https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0103-73312016000401357&script=sci_arttext&tlng=pt . Acesso em 20 set. 2018.

MUELLER, L. V. **An overview of biosimilars and the biosimilar pathway in Índia.** May, 2014. Disponível em: <https://bricwallblog.com/2014/05/21/an-overview-of-biosimilars-and-the-biosimilar-pathway-in-india/> . Acesso em 18 fev. 2018.

MULCAHY, A.W. HLAVKA, J.P. CASE, S.R. **Biosimilar Cost Savings in the United States: Initial Experience and Future Potential.** Rand Health Quarterly, 7(4), 3. Mar, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6075809/>. Acesso em 26 ago. 2018.

NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS). **Biosimilar medicines.** Inglaterra, 2018. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/medicines/biosimilar-medicines/>. Acesso em 07 out. 2018.

NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS). **What is a Biosimilar Medicine?** Inglaterra, 2015. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/biosimilar-guide.pdf>. Acesso em 07 out. 2018.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). *National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services.* Disponível em: <https://www.nih.gov/> . Acesso em 04 ago. 2018.

NIKIPHOROU, E. et al. **Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease.** Report of clinical experience based on prospective observational data. Expert Opin Biol Ther., 15(12), pg.1677–1683. Nov. 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14712598.2015.1103733?journalCode=iebt20> . Acesso em 31 out. 2018.

NIOSI, J. **Imitation and innovation new biologics, biosimilars and biobetters.** Technology Analysis & Strategic Management, 29(3), 251-262. Nov, 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09537325.2016.1254771?scroll=top&needAccess=true> . Acesso em 25 out. 2018.

O'CALLAGHAN, J., et al. **Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy**. Eur J Clin Pharmacol, pg 1-11. Sep, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-018-2542-1#citeas> . Acesso em 30 out. 2018.

OLIVEIRA, M. A., BERMUDEZ, J. A., SOUZA, A.C.M. de. **Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, pg. 99-112, jan. 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&+pid=S0102-311X1999000100011&lng=pt&nrm=iso . Acesso em 06 set. 2018.

OLIVEIRA, E.A.; LABRA, M.E.; BERMUDEZ, J. **A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral**. Cad. Saúde Pública, 2006; 22:2379-89. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n11/12.pdf> . Acesso em 04 ago. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Diretrizes para a Avaliação de Produtos Bioterapêuticos Similares (PBSs)**. Washington, D.C., 2011. Rede PARF Documento Técnico N° 7. Disponível em <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19941pt/s19941pt.pdf> . Acesso em 15 jan. 2018.

OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. **Rumo nebuloso para os medicamentos essenciais no Sistema Único de Saúde**. Editorial, Cad. Saúde Pública 33, 9, 28 Set 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00151617> . Acesso em 23 jun. 2018.

OWENS, D.R. et al. **The Emergence of Biosimilar Insulin Preparations—A Cause for Concern?** Diabetes Technol Ther. 14(11), pg. 989–996. Nov, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698679/> . Acesso em 19 out. 2018.

PERES, B.S., PADILHA, G., QUENTAL, C. **Questões relevantes para a aprovação de medicamentos bioequivalentes**. Rev. bras. epidemiol., São Paulo, v. 15, n. 4, p. 748-760, Dec. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400007> . Acesso em 15 out. 2017.

PINEDA, C. et al. **Assessing the immunogenicity of biopharmaceuticals**. *BioDrugs*, 2016, 30, 195–206. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259-016-0174-5> . Acesso em 27 jan. 2018.

PINTO, V.F. **Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias**. *J Vasc. Bras.* 9 (13), 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v9n3/a09v9n3.pdf> . Acesso em 07 nov. 2018.

PINTO, V. F., MORETTI, M. A., CHAGAS, A. C. P. **Análise crítica dos critérios para a avaliação de biossimilares de heparina de baixo peso molecular**. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 95, n. 4, p. 105-107, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001400027 . Acesso em 27 fev. 2018.

QUENTAL, C., et al. **Infraestrutura científica e tecnológica para apoio ao CEIS — segmento biofarmacêutico**. In FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: desenvolvimento produtivo e complexo da saúde* [online]. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2013. Vol. 5. pp. 163-193. ISBN 978-85-8110-019-7. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/scfy6/pdf/noronha-9788581100197-07.pdf> . Acesso em 12 mai. 2018.

REIS, C., LANDIN, A., PIERONI, J.P. **Lições da experiência internacional e proposta para incorporação da rota biotecnológica na Indústria farmacêutica brasileira**. Rio de Janeiro: BNDES, 2011. p.5-44. Disponível em: <https://web.bndes.net/bib/jspui/handle/1408/1482> . Acesso em 16 jan. 2018.

REVERS, L., FURCZON, E. **An introduction to biologics and biosimilars. Part I: biologics: what are they and where do they come from?** *Can Pharmacists J CPJ/RPC*. 2010. 143:134–139. Disponível em: <https://doi.org/10.3821/1913-701X-143.3.134> . Acesso em 16 jan. 2018.

REZENDE, K. S. **As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPS) e o estímulo à inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas brasileiras**. Dissertação

(Mestrado). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <https://bvssp.icict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=3508> Acesso em 04 ago. 2018.

REZENDE, K. S. **Produção:** a corda bamba entre o mercado e as necessidades de saúde pública. Série.OPAS/OMS. Brasília, v. 1, n. 4, mar. 2016. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5059:producao-a-corda-bamba-entre-o-mercado-e-as-necessidades-de-saude-publica&Itemid=838 . Acesso em 12 Jul. 2018.

REZK, M.F., PIEPER, B. **Treatment outcomes with biosimilars:** be aware of the nocebo effect. *Rheumatol Ther.*, 4(2), pg. 209–218. Dec. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696297/> . Acesso em 31 out. 2018.

RODRIGUES, P.H.A; COSTA, R.D.F.; KISS, C. **A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica.** *Physis*, Rio de Janeiro, v.28, n.1, e280104, Mar. 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-73312018000100401&script=sci_arttext . Acesso em 12 jul. 2018.

ROZENFELD, S.; GUARALDO, L. **Aspectos do contexto social atual e sua influência nas ações da vigilância de medicamentos.** *Vigil. sanit. debate* 2016, 4(3), pg. 13-17. Disponível em: <http://periodicos.fiocruz.br/pt-br/publicacao/1089207> . Acesso em 04 out. 2018.

RUSSELL, A.S. et al. **Subsequent entry biological/biosimilars:** a viewpoint from Canada. *Clin Rheumatol* 31(9), pg.1289-1292, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10067-012-2066-5>. Acesso em 10 set. 2018.

SAHOO, N.; CHOUDHURY, K.; MANCHIKANTI, P. **Manufacturing of Biodrugs:** Need for Harmonization in Regulatory Standards. *BioDrugs*, 23 (4), pg. 217–229. Aug., 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19697964> . Acesso em 27 out. 2018.

SALERNO, M. S. **A política industrial, tecnológica e de comércio exterior do governo federal.** *Parcerias Estratégicas*, 19:13-35, 2004. Disponível em: http://seer.cgee.org.br/index.php/parcerias_estrategicas/article/view/254 . Acesso em 12 mai. 2018.

SANTANA, R.S., LUPATINI, E.O., LEITE, S.N. **Registro e incorporação de tecnologias no SUS: barreiras de acesso a medicamentos para doenças da pobreza?** Ciênc. Saúde colet., 22 (5), Maio 2017. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2017.v22n5/1417-1428/#> . Acesso em 24 jun. 2018.

SANTOS-PINTO, C.D.B., et al. **Novos delineamentos da Assistência Farmacêutica frente à regulamentação da Lei Orgânica da Saúde.** Cad. Saúde Publica, 29(6), pg. 1056-1058. Jun. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2013000600002&script=sci_arttext&tlng=pt . Acesso em 13 out. 2018.

SANTOS, T. R. dos. **Limitações do uso da denominação comum brasileira nos processos de aquisição de medicamentos em uma instituição federal do rio de janeiro.** 2018. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Farmácia Hospitalar) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro.

SARPATWARI, A., AVORN, J., KESSELHEIM, A. **Progress and hurdles for follow-on biologics.** N Engl J Med., jun. 2015, 372(25), 2380–2382. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1504672> . Acesso em 18 jan. 2018.

SCHIELTL, M. ZABRANSKY, M. SÖRGEL, F. **Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways.** *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 1509–1515, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440034/> . Acesso em 11 set. 2018.

SCHEINBERG, M.A. **Biossimilares: uma discussão de controvérsias.** Moreira Jr Editora. RBM Revista Brasileira de Medicina. Nov. 2014, V.71, N.11, 430-434. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=5951&fase=imprime . Acesso em 31 out. 2017.

SCHEINBERG, M.A., et al. **Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the Brazilian market.** Einstein (São Paulo), São Paulo, 16 (3), eRW4175. Sep, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000300400&lng=en&nrm=iso&tlng=en . Acesso em 20 out. 2018.

SEKHON, B.S., SALUJA, V. **Biosimilars: an overview**. Biosimilars. 2011, 1, 1-11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/BS.S16120> Acesso em 16 jan. 2018.

SHARMA, B. **Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: Impact of manufacturing changes**. Biotechnol Advances 2007, 3(25), 325–31. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2007.01.007> . Acesso em 16 jan. 2018.

SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS NO ESTADO DE SÃO PAULO (SINDUSFARMA). **Manual das Denominações Comuns Brasileiras**. Vol. 16. São Paulo, 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259754/Manual+DCB+2013+Vers%C3%A3o+final/dea15be3-df91-4c84-b6b6-1164f1182791> . Acesso em 07 set. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (SBR). **Posicionamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o fornecimento do medicamento Etanercepte pelo Ministério da Saúde**. Belo Horizonte, Janeiro, 2018. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/site/wp-content/uploads/2018/01/Posicionamento-SBR.pdf> . Acesso em 25 fev. 2018.

SOCINSKI, M.A., et al. **Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology**. MAbs. 2015, 7, 286–293. Disponível em: [doi: 10.1080/19420862.2015.1008346](https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1008346). Acesso em 16 jan. 2018.

SOUZA, M.V., et al. **Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas**. Ciênc. saúde coletiva , 15(3), pg. 3443-3454. Nov, 2010. Disponível em: https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1413-81232010000900019&script=sci_arttext&tlng=en . Acesso em 25 out. 2018.

SWISS AGENCY FOR THERAPEUTIC PRODUCTS (SWISSMEDIC). **Questions and answers concerning the authorisation of similar biological medicinal products (biosimilars)**. 2018. Disponível em: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/legal/legal-basis/administrative-ordinances/questions-and-answers-concerning-the-authorisation-of-similar-bi.html> . Acesso em 11 set. 2018.

TANAKAI, O.Y.; OLIVEIRA, V.E. **Reforma(s) e estruturação do Sistema de Saúde Britânico: lições para o SUS.** Saúde e Sociedade, 16(1), pg.7-17, Jan-Abr, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/sausoc/2007.v16n1/7-17/pt> . Acesso em 06 out. 2018.

TATAREWICZ, S.M., et al. **Strategic characterization of anti-drug antibody responses for the assessment of clinical relevance and impact.** Bioanalysis, 6, pg. 1509-1523, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26108443> . Acesso em 07 set. 2018.

THE NORWEGIAN MEDICINES AGENCY (NoMA). **Byttbarhet av biotilsvarende legemidler.** Publisert 30/10/2017. Disponível em: <https://legemiddelverket.no/nyheter/byttbarhet-av-biotilsvarende-legemidler> . Acesso em 12 set. 2018.

TIGRE, P. B. **Gestão da Inovação: a economia da tecnologia do Brasil.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Disponível em: https://books.google.com.br/books/about/Gest%C3%A3o_da_Inova%C3%A7%C3%A3o.htm?id=flcaBQAAQBAJ&printsec=frontcover&source=kp_read_button&redir_esc=y#v=onepage&q=neutro&f=false . Acesso em 18 out. 2018.

TORRES, R. L. **A política de desenvolvimento da indústria farmacêutica brasileira de 2003 a 2014.** Blucher engineering proceedings, vol. 3 num. 4. Dez., 2016. Disponível em: <http://www.proceedings.blucher.com.br/article-details/a-politica-de-desenvolvimento-da-industria-farmacutica-brasileira-de-2003-a-2014-25279> . Acesso em 25 out. 2018.

Tribunal de Contas da União (TCU). **Relatório de Auditoria (RA):** RA 01154720146. Agosto de 2017. Disponível em: <https://tcu.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/487497051/relatorio-de-auditoria-ra-ra-1154720146?ref=juris-tabs> . Acesso em 07 nov. 2018.

TWEEHUYSEN, L. et al. **Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab.** Arthritis Rheumatol., 70(1), pg. 60–68. Jan. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40324> . Acesso em 31 out. 2018.

UHLIG, T., GOLL, G.L. **Reviewing the Evidence for Biosimilars: Key Insights, Lessons Learned and Future Horizons.** *Rheumatology* (Oxford, England) 56, Suppl 4, pg. 49-62. Aug. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850213/> . Acesso em 19 out. 2018.

VARGAS, M.A. **Industria de base química no Brasil: potencialidades, desafios e nichos estratégicos.** In. GADELHA, C.A.G et al. *Brasil Saúde Amanhã*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2016.

VARGAS, M.A.; ALMEIDA, A.C.S; GUIMARÃES, A.L.C. **Parcerias para desenvolvimento produtivo (PDPS-MS): contexto atual, impactos no sistema de saúde e perspectivas para a política industrial e tecnológica na área de saúde.** Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2017. 74 p. Textos para Discussão; n. 20, p. 74. Disponível em: <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/03/saude-amanha-TD-20.pdf> . Acesso em 26 mai. 2018.

VARGAS, M.A. et al. **Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa.** *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 46, supl. 1, p. 37-40, dez. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012000700006>. Acesso em 20 jan. 2018.

VARGAS, M.A. et al. **Indústrias de base química e biotecnológica voltadas para a saúde no Brasil: panorama atual e perspectivas para 2030.** In FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: desenvolvimento produtivo e complexo da saúde [online]*. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2013. Vol. 5. pp. 31-78. ISBN 978-85-8110-019-7. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/scfy6/pdf/noronha-9788581100197-04.pdf> . Acesso em 22 nov. 2017.

VARRICHIO, P.C. **SUS: o maior comprador de medicamentos do país.** *Radar*, 52, ago, 2017. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/8021> . Acesso em 20 set. 2018.

VENTOLA, C.L. **Evaluation of biosimilars for formulary inclusion:** Factors for consideration by P&T committees. *P&T* 40:680-689, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4606858/> Acesso em 29 out. 2018.

VIANA, A. L. et al. **A política de desenvolvimento produtivo da saúde e a capacitação dos laboratórios públicos nacionais.** *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 32, supl. 2, e00188814, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2016001405003&script=sci_arttext&tlng=pt . Acesso em 13 jul. 2018.

VULTO A.G., JAQUEZ, O.A. **The process defines the product:** what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatology (Oxford)*, 56(4), pg. 14-29. Aug. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850795/> . Acesso em 08 nov. 2018.

WADHWA, M. et al. **Immunogenicity assessment of biotherapeutic products:** An overview of assays and their utility. *Biologicals*, v.43, 5, pg. 298-306, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26144595> . Acesso em 07 set. 2018.

WANG, K. **Biosimilars are Regulated Differently in China.** *Pharma DJ*. Maio, 2015. Disponível em: <https://www.ropesgray.com/~media/Files/articles/2015/May/20150529-Biosimilars-Regulations-Wang.pdf>. Acesso em 18 fev. 2018.

WEBER, B. *Le Miroir de Cassandre*. Ed. Albin Michel, pg. 371, 2009.

WEISE, M., et al. **Biosimilars:** what clinicians should know. *Blood*,120, 5111–7, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093622>. Acesso em 10 set. 2018.

WEISE, M., et al. **Biosimilars:** the science of extrapolation. *Blood*,124, 3191–6, 2014. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/124/22/3191.long?sso-checked=true> . Acesso em 10 set. 2018

WEISE, M., BIELSKY, M.C., DE SMET K, et al. **Biosimilars:** why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011, 29(8), 690-693. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt.1936> . Acesso em 17 jan. 2018.

WISH, J.B. **Biosimilars - Emerging Role in Nephrology**. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 13 (8), Aug, 2018. Disponível em: <http://cjasn.asnjournals.org/content/early/2018/08/03/CJN.01980218.long> . Acesso em 18 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The importance of pharmacovigilance Safety Monitoring of medicinal products**. Uppsala, 2002. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf?ua=1> . Acesso em 06 set. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool**. Geneva, 2006. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf?ua=1 . Acesso em 06 set. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Drug Information**. Vol 23, No. 2, 2009, 87-94. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16240e/s16240e.pdf> . Acesso em 04 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)**. Geneva, Switzerland, 2009. Disponível em: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf . Acesso em 12 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)**. Expert committee on biological standardization. Annex 2. WHO Technical Report n. 977. Geneva, 2013. Disponível em: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1&ua=1 . Acesso em 26 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Biological Qualifier**. An INN Proposal. Programme on International Nonproprietary Names (INN). Revised draft June 2015. Disponível em: http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201506.pdf.pdf?ua=1 . Acesso em 07 set. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines on procedures and data requirement for changes to approved biotherapeutic products.** Expert committee on biological standardization. Geneva, 2017. Disponível em: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/PAC_highlighted_20_Oct_2017.HK.IK.pdf?ua=1 . Acesso em 05 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system.** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2018a. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Essential medicines selection.** Selection of essential medicines. 2018b. Disponível em: http://www.who.int/selection_medicines/en/

YAMAUTI, S. M., et al. **Essencialidade e racionalidade da relação nacional de medicamentos essenciais do Brasil.** Ciênc. Saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 22, n.3, pg. 975-986. Mar. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002300975&lng=en&nrm=iso&tlng=pt . Acesso em 11 out. 2018.

ZUÑIGA, L., CALVO, B. **Biosimilars:** pharmacovigilance and risk management. PDS, 19 (7), pg. 661-669, Jul. 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.1948> . Acesso em 06 nov. 2018.

APÊNDICE A – Consultas realizadas pelo portal de Acesso à Informação do Governo Federal

Número do Protocolo	Orgão consultado	Data do pedido	Resumo da Solicitação
25080004877201612	Ministério da Saúde	31/10/2016 11:56	Produtos biológicos nos PCDTs
25820000038201700	Ministério da Saúde	04/01/2017 15:23	Produtos biológicos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
25820000874201871	Ministério da Saúde	15/02/2018 16:45	Lista de produtos estratégicos para o SUS - CERTOLIZUMABE
25820001059201820	ANVISA	25/02/2018 18:07	Exercício de comparabilidade para produtos biológicos
25820001534201868	ANVISA	15/03/2018 14:58	Alfaepoetina - extrapolação de indicações
25820002942201756	ANVISA	05/06/2017 09:51	Via de Registro - Medicamento Biológico
25820003500201816	Ministério da Saúde	07/06/2018 11:47	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo - Adalimumabe
25820003501201852	Ministério da Saúde	07/06/2018 11:51	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo - Adalimumabe
25820003503201841	Ministério da Saúde	07/06/2018 11:56	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo - Infliximabe
25820003504201896	Ministério da Saúde	07/06/2018 11:58	Betagasidalse - Fornecimento no SUS
25820003505201831	Ministério da Saúde	07/06/2018 12:00	Bevacizumabe - Fornecimento pelo SUS
25820003506201885	Ministério da Saúde	07/06/2018 12:05	Fornecimento pelo SUS - Insulina Glargina
25820003509201819	Ministério da Saúde	07/06/2018 12:20	Trastuzumabe - Fornecimento pelo SUS
25820003710201804	Ministério da Saúde	14/06/2018 11:29	Documentos do modelo de projeto executivo para PDP
25820003874201823	ANVISA	22/06/2018 15:00	Registro de Produto (PDP)
25820003875201878	FIOCRUZ	22/06/2018 15:43	Registro de Produto (PDP) - Alfataliglicerase
25820003876201812	FIOCRUZ	22/06/2018 15:44	Registro de produto (PDP) - Betainterferona 1A
25820003877201867	FIOCRUZ	22/06/2018 15:50	Registro de Produto (PDP) - Infliximabe
25820003878201810	Ministério da Saúde	22/06/2018 15:53	Registro de vacina (PDP) - BUTANTAN Vacina DTPA
25820003879201856	Ministério da Saúde	22/06/2018 15:54	Registro de Produto (PDP) - BUTANTAN Hepatite A

APÊNDICE A – Consultas realizadas pelo portal de Acesso à Informação do Governo Federal (continuação)

Número do Protocolo	Orgão consultado	Data do pedido	Resumo da Solicitação
25820003880201881	ANVISA	22/06/2018 16:00	Registro de Produto (PDP) - BUTANTAN Vacina HPV
25820003881201825	FIOCRUZ	22/06/2018 16:01	Registro de produtos (PDP) - Vacina Tetraviral
25820003899201827	ANVISA	23/06/2018 15:33	CBPF - Biomanguinhos
25820003900201813	ANVISA	23/06/2018 15:34	CBPF - Tecpar
25820004231201805	Ministério da Saúde	08/07/2018 18:35	Betagasidalse - Fornecimento no SUS
25820004686201812	ANVISA	30/07/2018 15:23	Heparina - Produto biologico novo
25820004687201867	ANVISA	30/07/2018 15:25	Heparina - Produto comparador
25820005048201819	ANVISA	15/08/2018 10:04	Regulamentação para PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
25820005433201866	ANVISA	28/08/2018 16:33	CBPF
25820005701201840	ANVISA	10/09/2018 15:00	Extrapolção de indicações - produtos biológicos
25820005744201825	Ministério da Saúde	11/09/2018 15:20	CONITEC - Avaliação de produtos biológicos
25820006172201800	ANVISA	02/10/2018 11:26	CBPF vigente - Instituto Butantan
25820006174201891	ANVISA	02/10/2018 11:29	CBPF vigente - LIBBS FARMACEUTICA LTDA
25820006186201815	ANVISA	02/10/2018 14:20	CBPF vigente - GENZYME CORPORATION
25820006187201860	ANVISA	02/10/2018 14:26	CBPF vigente - BIONOVIS S.A.
25820006189201859	ANVISA	02/10/2018 14:32	CBPF vigente - FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED
25820006191201828	ANVISA	02/10/2018 14:42	CBPF vigente - BIOMM S.A.
25820006192201872	ANVISA	02/10/2018 14:52	CBPF vigente ARIS TRADING S.A. E MERCK S.A.
25820006194201861	ANVISA	02/10/2018 14:56	CBPF vigente - PFIZER INC.
25820006195201814	ANVISA	02/10/2018 15:01	CBPF vigente - ORYGEN BIOTECNOLOGIA S.A.
25820006196201851	ANVISA	02/10/2018 15:05	CBPF vigente - SAMSUNG BIOEPIS
25820006197201803	ANVISA	02/10/2018 15:09	CBPF vigente - CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACEUTICOS LTDA
25820006198201840	ANVISA	02/10/2018 15:12	CBPF vigente - ALTEOGEN S.A.

APÊNDICE A – Consultas realizadas pelo portal de Acesso à Informação do Governo Federal (continuação)

Número do Protocolo	Orgão consultado	Data do pedido	Resumo da Solicitação
25820006199201894	ANVISA	02/10/2018 15:14	CBPF vigente - EUROFARMA LABORATORIOS S.A.
25820006200201881	ANVISA	02/10/2018 15:18	CBPF vigente - BAHIA FARMA
25820006201201825	ANVISA	02/10/2018 15:20	CBPF vigente - PJSC INDAR
25820006202201870	ANVISA	02/10/2018 15:33	CBPF vigente - AXIX BIOTEC
25820006203201814	ANVISA	02/10/2018 15:33	CBPF vigente - HOFFMANN - LA ROCHE LTD
25820006204201869	ANVISA	02/10/2018 15:37	CBPF vigente - PROTALIX BIOTHERAPEUTICS LTD
25820006205201811	ANVISA	02/10/2018 15:43	CBPF vigente - MERCK SHARP & DOHME
25820006206201858	ANVISA	02/10/2018 15:45	CBPF vigente - SHIRE FARMACEUTICA DO BRASIL LTD
25820006207201801	ANVISA	02/10/2018 15:47	CBPF vigente - HEMOBRAS
25820006208201847	ANVISA	02/10/2018 15:50	CBPF vigente - GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA
25820006209201891	ANVISA	02/10/2018 15:51	CBPF vigente - GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA
25820006210201816	ANVISA	02/10/2018 15:54	CBPF vigente - SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
25820006298201876	Ministério da Saúde	06/10/2018 15:49	Termo de Cooperação - AltaTaliglicerase
25820006509201871	ANVISA	17/10/2018 14:25	Medicamentos orfãos

Fonte: Autoria própria a partir de Brasil (2017a).

APÊNDICE B – Relação de produtos biológicos aprovados na ANVISA referentes as DCB objetos de PDPs, por fase do processo.

DCB do objeto de PDP	Fase	Produtos aprovados no país (junho de 2018)	DRM	Data do registro	Categoria de registro
Adalimumabe	1 e 2	Humira	Abbvie Farmacêutica Ltda	fev/14	PRODUTO BIOLÓGICO
Betagasidalse	1	Fabrazyme	Genzyme do Brasil Ltda	abr/05	PRODUTO BIOLÓGICO
Certolizumabe	1	Cimzia (Pegol 200mg/mL)	UCB Biopharma Ltda	fev/17	PRODUTO BIOLÓGICO
Golimumabe	1	Simponi	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	dez/12	PRODUTO BIOLÓGICO
Imiglucerase	1	Cerezyme	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	abr/18	PRODUTO BIOLÓGICO
Insulina Glargina (Longa duração ou prolongada - Todas as apresentações)	1	Basaglar	Eli Lilly do Brasil Ltda	mai/17	PRODUTO BIOLÓGICO - Via de Desenvolvimento por Comparabilidade
		Lantus	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	nov/00	PRODUTO BIOLÓGICO
		Toujeo	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	jun/15	PRODUTO BIOLÓGICO
		Veluxus	Medley Farmacêutica Ltda	nov/14	PRODUTO BIOLÓGICO
Palivizumabe	1	Synagis	Abbvie Farmacêutica Ltda	fev/14	PRODUTO BIOLÓGICO
Tocilizumabe	1	Actemra	Produtos Roche Quím. e Farmac. S.A.	jan/09	PRODUTO BIOLÓGICO
Bevacizumabe	2	Avastin	Produtos Roche Quím. e Farmac. S.A.	mai/05	PRODUTO BIOLÓGICO
Etanercepte	2	Enbrel FPS	Laboratórios Pfizer Ltda	mai/19	PRODUTO BIOLÓGICO
		Brenzys	Samsung Bioepis BR Pharm. Ltda	dez/17	PRODUTO BIOLÓGICO - Via de Desenvolvimento por Comparabilidade

APÊNDICE B – Relação de produtos biológicos aprovados na ANVISA referentes as DCB objetos de PDPs, por fase do processo (continuação).

DCB do objeto de PDP	Fase	Produtos aprovados no país (junho de 2018)	DRM	Data do registro	Categoria de registro
Filgrastim	2	Filgrastim	Biosintética Farmacêutica Ltda	jan/96	PRODUTO BIOLÓGICO
		Filgrastine	Blau farmacêutica S.A.	mar/05	PRODUTO BIOLÓGICO
Filgrastim (continuação)	2	Fiprima	Eurofarma Laboratórios S.A.	out/15	PRODUTO BIOLÓGICO - Via de Desenvolvimento por Comparabilidade
		Granulokine	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.	dez/15	PRODUTO BIOLÓGICO
		Tevagrastim	Teva Farmacêutica Ltda	mar/10	PRODUTO BIOLÓGICO
		Zarzio	Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	out/16	PRODUTO BIOLÓGICO - Via de Desenvolvimento por Comparabilidade
Infliximabe	2 e 3	BioManguinhos Infliximabe	Fundação Oswaldo Cruz	jun/15	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
		Remicade	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	mai/12	PRODUTO BIOLÓGICO
		Remsina	Celltrion Healthcare dist. de prod. Farm. do Brasil Ltda	abr/15	PRODUTO BIOLÓGICO - Via de Desenvolvimento por Comparabilidade

APÊNDICE B – Relação de produtos biológicos aprovados na ANVISA referentes as DCB objetos de PDPs, por fase do processo (continuação).

DCB do objeto de PDP	Fase	Produtos aprovados no país (junho de 2018)	DRM	Data do registro	Categoria de registro
Insulina (NPH e Regular)	2	Bahiafarma Insulina Humana NPH	Bahiafarma	jul/17	RODUTO BIOLÓGICO - Registro de Medicamento - CLONE
		Bahiafarma Insulina Humana R	Bahiafarma	jul/17	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Medicamento - CLONE
Insulina (NPH e Regular)	2	Humulin N	Eli Lilly do Brasil Ltda	dez/97	PRODUTO BIOLÓGICO
		Humulin R	Eli Lilly do Brasil Ltda	ago/06	PRODUTO BIOLÓGICO
		Insulina Humana Recombinante NPH	Fundação Oswaldo Cruz	mar/07	PRODUTO BIOLÓGICO
		Insulina Humana Recombinante R	Fundação Oswaldo Cruz	mar/07	PRODUTO BIOLÓGICO
		Insuliv R	EMS S/A	mar/18	PRODUTO BIOLÓGICO - Via de Desenvolvimento por Comparabilidade
		Insunorm N	Aspen Pharma Indústria Farmac. Ltda	mai/09	PRODUTO BIOLÓGICO
		Insunorm R	Aspen Pharma Indústria Farmac. Ltda	mai/09	PRODUTO BIOLÓGICO
		Novolin R	Novo Nordisk Farmac. do Brasil Ltda	ago/92	PRODUTO BIOLÓGICO
		Novolin N	Novo Nordisk Farmac. do Brasil Ltda	abr/98	PRODUTO BIOLÓGICO
		Wosulin R	UCB Biopharma Ltda	out/08	PRODUTO BIOLÓGICO

APÊNDICE B – Relação de produtos biológicos aprovados na ANVISA referentes as DCB objetos de PDPs, por fase do processo (continuação).

DCB do objeto de PDP	Fase	Produtos aprovados no país (junho de 2018)	DRM	Data do registro	Categoria de registro
Rituximabe	2	Mabthera	Produtos Roche Quím. e Farmac. S.A.	jun/98	PRODUTO BIOLÓGICO
Somatropina	2	Biomatrop	Biosintética Farmacêutica Ltda	abr/01	PRODUTO BIOLÓGICO
		Eutropin	Aspen Pharma Indústria Farmac. Ltda	jan/13	PRODUTO BIOLÓGICO
Somatropina	2	Genotropin	Laboratórios Pfizer Ltda	fev/06	PRODUTO BIOLÓGICO
		Hormotrop	Laboratório Químico Farmac. Bergamo Ltda.	jan/00	PRODUTO BIOLÓGICO
		Norditropin	Novo Nordisk Farmac. do Brasil Ltda	set/91	PRODUTO BIOLÓGICO
		Omnitrope	Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	fev/11	PRODUTO BIOLÓGICO
		Saizen	Merck S/A	set/08	PRODUTO BIOLÓGICO
		Serostim	Serono Produtos Farmacêuticos Ltda	dez/00	PRODUTO BIOLÓGICO
Trastuzumabe	2	Herceptin (440mg)	Produtos Roche Quím. e Farmac. S.A.	set/99	PRODUTO BIOLÓGICO
		Zedora	Libbs Farmacêutica Ltda	dez/17	PRODUTO BIOLÓGICO – Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (PDP)
Alfa taliglicerase	3	BioManguinhos Alfa taliglicerase	Fundação Oswaldo Cruz	ago/14	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)

APÊNDICE B – Relação de produtos biológicos aprovados na ANVISA referentes as DCB objetos de PDPs, por fase do processo (continuação).

DCB do objeto de PDP	Fase	Produtos aprovados no país (junho de 2018)	DRM	Data do registro	Categoria de registro
Beta interferona 1A	3	Avonex	Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda	jan/08	PRODUTO BIOLÓGICO
		BioManguinhos Beta interferona 1A	Fundação Oswaldo Cruz	fev/16	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
		Rebif	Merck S/A	out/08	PRODUTO BIOLÓGICO
Fator VIII Recombinante	3	Beriate	CSL Behring Comércio de Prod. Farmac. Ltda	dez/97	PRODUTO BIOLÓGICO
		Factane	LFB - Hemoderivados e Biotecn. Ltda	jul/06	PRODUTO BIOLÓGICO
		Hemofil	Shire Farmacêutica Brasil Ltda	fev/18	PRODUTO BIOLÓGICO
Vacina DTPA (Vacina adsorvida Difteria, Tetano e Pertussis acelular)	3	Vacina adsorvida Difteria, Tetano e Pertussis (acelular)	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	dez/09	PRODUTO BIOLÓGICO
		Vacina adsorvida Difteria, Tetano e Pertussis (acelular)	Instituto Butantan	nov/16	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
		Vacina adsorvida Difteria, Tetano e Pertussis (acelular)	Glaxosmithkline Brasil Ltda	dez/98	PRODUTO BIOLÓGICO
Vacina Hepatite A	3	Avaxim	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	fev/11	PRODUTO BIOLÓGICO
		Havrix	Glaxosmithkline Brasil Ltda	dez/98	PRODUTO BIOLÓGICO
		Vacina adsorvida Hepatite A	Instituto Butantan	ago/16	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
		Vaqta	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda	ago/99	PRODUTO BIOLÓGICO

APÊNDICE B – Relação de produtos biológicos aprovados na ANVISA referentes as DCB objetos de PDPs, por fase do processo (continuação).

DCB do objeto de PDP	Fase	Produtos aprovados no país (junho de 2018)	DRM	Data do registro	Categoria de registro
Vacina HPV	3	Gardasil	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda	ago/06	PRODUTO BIOLÓGICO
		Vacina Papilomavirus Humano 6, 11, 16 e 18 Recombinante	Instituto Butantan	mar/15	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
Vacina tetraviral	3	Proquad	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda	mai/08	PRODUTO BIOLÓGICO
		Priorix Tetra	Glaxosmithkline Brasil Ltda	ago/09	PRODUTO BIOLÓGICO
		Vacina Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela	Fundação Oswaldo Cruz	jul/15	PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto (PDP)
Vacina Influenza	4	Influvac	Abbott Laboratórios do Barsil Ltda	mai/11	PRODUTO BIOLÓGICO
		Vacina Influenza trivalente (fragmentada e inativada)	Instituto Butantan	dez/02	PRODUTO BIOLÓGICO
		VAXIGRIP	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	jul/10	PRODUTO BIOLÓGICO
		Vacina Influenza trivalente (subunitária e inativada)	Medstar Importação e Exportação Eireli	jul/17	PRODUTO BIOLÓGICO

Fonte: Autoria própria a partir de Ministério da Saúde (2018) e Anvisa (2018a).

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Escola Corporativa Fiocruz, no âmbito do Programa de Desenvolvimento Gerencial (PDG).