

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE BIOFÍSICA CARLOS CHAGAS FILHO

Daniel Torres Oliveira Nizzo

Proposta de matriz multidimensional baseada em ATS para escolha e adoção de medicamentos biossimilares em redes e operadoras do sistema de saúde privado - Uma análise dos critérios mais utilizados

Rio de Janeiro 2024

Daniel Torres Oliveira Nizzo

Proposta de matriz multidimensional baseada em ATS para escolha e adoção de medicamentos biossimilares em redes e operadoras do sistema de saúde privado - Uma análise dos critérios mais utilizados

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO
MESTRADO PROFISSIONAL DE FORMAÇÃO PARA A PESQUISA BIOMÉDICA
DO INSTITUTO DE BIOFÍSICA CARLOS CHAGAS FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
COMO REQUISITO À OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE EM FORMAÇÃO DE PESQUISA BIOMÉDICA**

Orientador: Prof. Dr. Diego Allonso Rodrigues dos Santos da Silva

RIO DE JANEIRO

2024

“Proposta de metodologia facilitadora para escolha e adoção de medicamentos biossimilares em redes e operadoras do sistema de saúde privado”

DANIEL TORRES OLIVEIRA NIZZO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL DE FORMAÇÃO PARA A PESQUISA BIOMÉDICA SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO VISANDO A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM FORMAÇÃO PARA A PESQUISA BIOMÉDICA.

APROVADA POR:

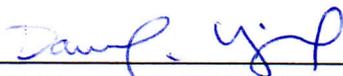
Rio de Janeiro, 21 de novembro de 2024.



DRA. FLAVIA FONSECA BLOISE (DOUTORA – UFRJ)
(COORDENADORA DO CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL DE FORMAÇÃO PARA PESQUISA BIOMÉDICA)



DR. DIEGO ALLONSO RODRIGUES DOS SANTOS DA SILVA (DOUTOR – UFRJ) – ORIENTADOR



DRA. DANIELA UZIEL (DOUTORA – UFRJ)

VÍDEOCONFERÊNCIA

DRA. ELIZABETH BILEVICIUS (DOUTORA - UNION CHIMIE BELGIQUE)

VÍDEOCONFERÊNCIA

DRA. LUCIANA MOISÉS CAMILO - (DOUTORA – IFRJ)

VÍDEOCONFERÊNCIA

DRA. TAIS HANAE KASAI BRUNSWICK (DOUTORA – UFRJ) - REVISORA

RESUMO

Atualmente, grande parte dos tratamentos de alto custo, como terapia gênicas e imunoterápicos, são oferecidos no sistema de saúde público. O sistema universal de saúde no Brasil conta com políticas de tratamento, mas a gestão dos recursos financeiros em saúde é um motivo de atenção, pois está diretamente relacionada com número de pessoas que receberão este tipo de tratamento e o produto a ser utilizado. No setor privado, os tratamentos são financiados por programas de previdência, empresas seguradoras de saúde ou o próprio paciente, sendo necessário o cuidado para gestão de recursos, permitindo o uso pelo maior número de pessoas, sem impactar na saúde financeira. Atualmente, o processo de adoção de um novo medicamento no mercado público é mais estabelecido que no privado, sendo, no Brasil, o Ministério da Saúde o responsável pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. Esta comissão de incorporação de tecnologias faz isso utilizando o processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), que estuda e compara novos produtos e tratamentos que adicionem valor ao paciente ou diminua custos. No setor privado, nota-se uma maior liberdade, onde é possível priorizar a prescrição médica ou a escolha de prestadores por produtos que remunerem melhor. Em um cenário onde cada operador de saúde pode ter seu formato, individualizado, faz-se necessária a avaliação do impacto dos biossimilares, levando em conta aspectos financeiros, regulatórios etc. Este trabalho visa estudar critérios de padronização além do preço, lucro e eficácia e propor uma metodologia que auxilie na tomada de decisão de novos produtos por empresas de saúde. Isso é importante pois apesar de incorporado ao rol da ANS, as empresas prestadoras privadas podem padronizar diferentes marcas. Ao final proporemos uma matriz multidimensional que indica os critérios mais relevantes dentro dos assuntos comentados nos trabalhos selecionados como critérios de análise. Os 12 critérios mencionados foram organizados em quatro grandes temas onde se comparam o *score* potencial para moléculas biossimilares a serem padronizadas no sistema de saúde privada. A escolha entre grupo terapêutico é facilitada uma vez que podem ser comparadas cada medicação e sua avaliação. Assim o tomador de decisão poderá escolher com critérios econômicos, regulatórios, clínicos e científicos.

ABSTRACT

Currently, most high-cost treatments, such as gene therapy and immunotherapy, are offered in the public health system. The universal health system in Brazil has treatment policies, but the management of financial resources in health is a reason for attention, as it is directly related to the number of people who will receive this type of treatment and the product to be used. In the private sector, treatments are financed by insurance programs, health insurance companies or the patient himself, and care is necessary for resource management, allowing the use by the largest number of people, without impacting financial health. Currently, the process of adopting a new drug in the public market is more established than in the private market, and in Brazil, the Ministry of Health is responsible for the National Commission for the Incorporation of Technologies in the Unified Health System – CONITEC. This technology incorporation committee does this using the Health Technology Assessment (HTA) process, which studies and compares new products and treatments that add value to the patient or reduce costs. In the private sector, there is greater freedom, where it is possible to prioritize medical prescription or the choice of providers for products that pay better. In a scenario where each health operator can have its own individualized format, it is necessary to evaluate the impact of biosimilars, considering financial, regulatory aspects, etc. This paper aims to study standardization criteria beyond price, profit and efficacy and propose a methodology to assist healthcare companies in decision-making regarding new products. This is important because, despite being included in the ANS list, private providers can standardize different brands. In the end, we will propose a multidimensional matrix that indicates the most relevant criteria within the topics discussed in the selected papers as analysis criteria. The 12 criteria mentioned were organized into four major themes where the potential score for biosimilar molecules to be standardized in the private healthcare system is compared. The choice between therapeutic groups is facilitated since each medication and its evaluation can be compared. Thus, the decision-maker will be able to choose based on economic, regulatory, clinical and scientific criteria.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Comparação das principais características regulatórias dos biossimilares no Brasil | 19 |
| Tabela 2 - Posicionamento das principais agências regulatórias sobre a intercambialidade de produtos biológicos | 22 |
| Tabela 3 - Tabela de frequência dos termos nos artigos..... | 31 |
| Tabela 4 – Tabela dos cinco assuntos mais frequentemente citados nos artigos selecionados | 34 |
| Tabela 5 - Modelo de análise e comparabilidade entre fatores e aspectos de moléculas biossimilar | 37 |
| Tabela 6 – Matriz preenchida para dados de Fulphila (Mylan)..... | 39 |
| Tabela 7 – Matriz preenchida para dados de Neulastim (Amgen) | 40 |
| Tabela 8 – Matriz preenchida para dados de Lonquex® (Teva) | 42 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Processos sequenciais para aprovação de uma nova tecnologia e sua apreciação para possível publicação..... | 12 |
| Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos do Scielo | 27 |
| Figura 3 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos do Pubmed | 29 |

SUMÁRIO

| | |
|---|--------------------------------------|
| Introdução | 8 |
| Sistema de saúde no Brasil | 8 |
| O SUS | 8 |
| Incorporação de medicamentos no SUS | 9 |
| CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS | 10 |
| Avaliação de Tecnologia em Saúde - ATS | 11 |
| Sistema de saúde complementar – Privado..... | 13 |
| Incorporação de medicamentos no sistema de saúde complementar – privado | 13 |
| Impacto de tecnologias no mercado Farmacêutico e formatos de pagamento | 14 |
| Produtos biológicos..... | 15 |
| RDCs importantes para biossimilares..... | 16 |
| Medicamentos biossimilares..... | 17 |
| Bioequivalência | 20 |
| Imunogenicidade..... | 21 |
| Mercado de medicamentos biológicos..... | 23 |
| O Filgrastim e Pegfilgrastim..... | 23 |
| Justificativa..... | 24 |
| Objetivos..... | 25 |
| Objetivos específicos | 26 |
| Metodologia..... | Erro! Indicador não definido. |
| Resultados e Discussão..... | Erro! Indicador não definido. |
| Aspectos Históricos | 30 |
| Aspectos clínicos | 31 |
| Aspectos econômicos..... | 32 |
| Aspectos científicos | 33 |
| Desenvolvimento de matriz para escolha de biossimilares..... | 34 |
| Experiência profissional | 38 |
| Resultados simulados de Pegfilgrastim | 38 |
| Conclusão | 44 |
| Discussão | 44 |
| Referências Bibliográficas:..... | 46 |

INTRODUÇÃO

Sistema de saúde no Brasil

Com a inversão da pirâmide etária, aliada a hábitos ruins de alimentação e sedentarismo, podemos esperar o aumento de custos médicos de doenças crônicas na população. Não é de hoje também, que percebemos o crescimento de custos de saúde. Na Europa, os gastos com o câncer aumentaram de 35,7 bilhões de euros em 1995, para 83,2 bilhões em 2014 (Jönsson, 2016). Isto impacta diretamente o serviço de saúde, uma vez que temos recursos limitados para prover tratamentos a população cada vez mais idosa e com mais opções de tratamento a essas doenças.

A saúde no Brasil segue o modelo de sistema único, suplementada por empresas de saúde privada. Em medicamentos de alto custo existem modelos de cobertura financiada por programas de previdência, empresas seguradoras de saúde ou até mesmo coberturas “*Out of Pocket*” (do próprio bolso), onde o paciente cobre todas as despesas diretamente. Medicamentos, consultas, procedimentos e tratamentos são financiados de acordo com as políticas de gestão e prevenção de agravo da doença e podem diferir em cada local (Zaman, 2017). Com o passar dos anos, novos tratamentos são desenvolvidos, melhorando a qualidade de vida do paciente e a possibilidade de cura de doenças. Isso se deve ao avanço da tecnologia biomédica, que no campo da engenharia genética, permitiu a produção de moléculas biológicas com função terapêutica. Estes produtos possuem alto valor de produção e de tecnologia embarcada, elevando enormemente o custo de alguns tratamentos. Esta característica é um ponto de atenção para sistemas de saúde e outros *players* de gestão de saúde. O campo de pesquisa da farmacoeconomia, em particular, ganha força com esta situação, pois avalia o crescimento do custo e melhora do tratamento *versus* a redução do custo global de tratamento de pacientes com outros fármacos (Secoli *et al*, 2005). Mais recentemente, um número maior empresas passaram a produzir fármacos biológicos, por isso vemos uma crescente possibilidade de troca ou adesão de um novo medicamento em tratamentos.

O SUS

Atualmente, no Brasil e em alguns outros países como o Reino Unido, Nova Zelândia e Espanha, grande parte dos tratamentos são oferecidos no sistema de saúde público. O sistema universal de saúde conta com políticas públicas não só para o tratamento de doenças, mas também para a prevenção e conscientização da população. Esta gestão dos recursos financeiros e humanos em saúde é o que mantém o potencial de tratar o maior número de pessoas dentro

do país. Já em países sem este sistema, os modelos de gestão da saúde são dependentes do setor privado (Lopes Júnior *et al*, 2022).

A 8ª Conferência Nacional de Saúde, de 1986, foi um dos momentos mais importantes na definição do Sistema Único de Saúde (SUS) e debate temas como: ‘A saúde como dever do Estado e direito do cidadão’, ‘A reformulação do Sistema Nacional de Saúde’ e ‘O financiamento setorial’. Com isso, o Sistema único de Saúde toma forma e tem seu início em seguida com a constituição de 1988, quando ampliou o direito à saúde e a sua efetiva realização nas práticas concretas. A Lei nº 8.080 dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, instituindo o Sistema Único de Saúde (SUS) (Conferência Nacional De Saúde, 1986).

O SUS possui três princípios básicos: universalização, equidade e integralidade. O primeiro representa o direito a saúde para todos os indivíduos, independentes de quaisquer características. O segundo visa diminuir as diferenças, com o cuidado a cada necessidade particular. O terceiro reforça de que outros fatores, como a equidade, repercutem na qualidade da vida do cidadão além do tratamento de saúde e, portanto, devem ser entendidos como objetivo do SUS.

O SUS é composto e gerido pelo Ministério da Saúde (MS), Secretarias Estaduais de Saúde (SES) e Secretarias Municipais de Saúde (SMS), conforme determina a Constituição Federal. Cada ente tem suas responsabilidades. Neste formato, existem comissões de gestores Bipartite e tripartite, onde pactuam as esferas Municipais com estadual, e as três em conjunto (Brasil, 1990).

A rede que compõe o SUS é ampla e abrange tanto ações, quanto serviços de saúde. Desde a atenção primária, como medicina preventiva e populacional, até alta complexidades (como transplantes), além dos serviços urgência e emergência, atenção hospitalar e ações e serviços das vigilâncias epidemiológica, sanitária e ambiental e assistência farmacêutica (Brasil, [2022]).

Incorporação de medicamentos no SUS

Atualmente, o processo de incorporação de um novo medicamento usado pelo mercado público difere do privado, sendo o MS o órgão encarregado por esse processo, junto às secretarias especializadas nas etapas para adoção de tecnologia. Desta forma, são avaliados medicamentos, bem como alterações de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas,

considerando necessariamente as evidências científicas sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do medicamento objeto da análise (Brasil, 2011).

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) é publicada anualmente e consta os produtos essenciais oferecidos na saúde pública. A sua publicação apresenta a lista de medicamentos e insumos disponibilizados no SUS de acordo com as responsabilidades de financiamento, proporcionando transparência e fortalecendo o uso racional de medicamentos (Brasil, 2022c).

O SUS funciona não só na esfera federal, mas também estadual e municipal. Para que a saúde chegue a toda população, comissões são formadas por gestores das três esferas para implementação de políticas de saúde. As Comissões Intergestores tripartites são espaços intergovernamentais, políticos e técnicos onde ocorrem o planejamento, a negociação e a implementação das políticas de saúde pública. É constituída paritariamente por representantes do Ministério da Saúde (MS), do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems). Assim são definidos programas, diretrizes, estratégias, projetos e alocação de recursos do SUS (Brasil, 2009).

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS

A CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS), foi criada pela lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. A comissão irá julgar se a adoção é positiva ou negativa e, com isso, recomendar ou não sua incorporação.

A Comissão conta com apoio do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS, que assessora o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, assim como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica. A comissão é formada por 13 representantes de secretarias de saúde especializadas, comissões de secretarias públicas, além de representante do conselho de medicina.

A CONITEC é composta por Comitês que emitem recomendações sobre incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias em saúde no SUS e sobre constituição ou alteração de diretrizes clínicas. Todas as recomendações emitidas são submetidas à Consulta Pública (CP) e são organizadas e avaliadas pela Comissão, que emite recomendação final. Na figura 1, temos exemplificamos do próprio site da CONITEC o processo de forma resumida, com as etapas mais importantes.

A Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), é responsável pela gestão e emissão de relatórios técnicos, levando em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS. Posteriormente, o relatório é encaminhado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS), que é publicada no Diário Oficial da União.

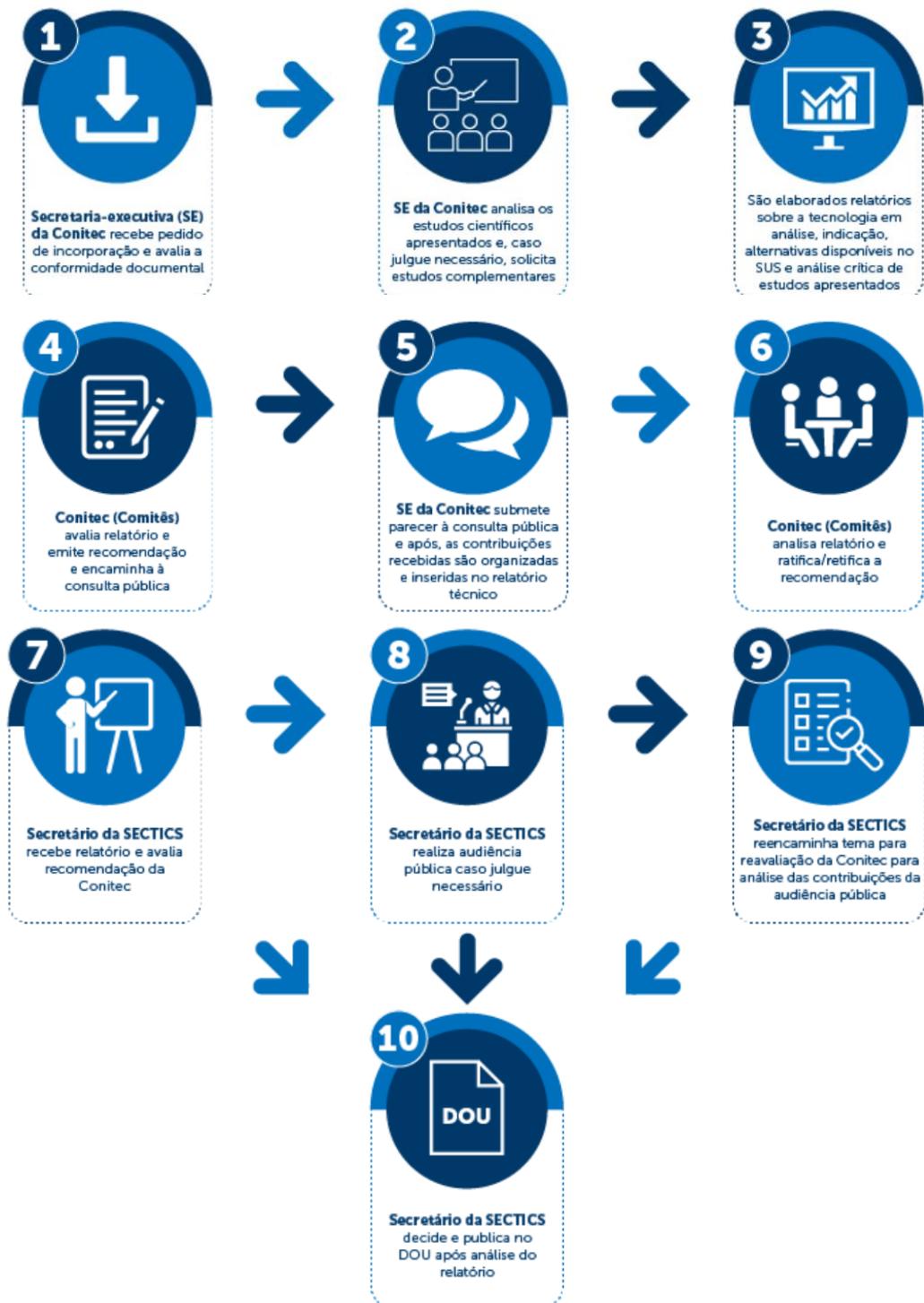
Para incorporações no Sistema Único de Saúde, é necessária a investigação das consequências clínicas, econômicas e sociais, processo chamado de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS). É considerado tecnologia em saúde todos os medicamentos, produtos, dispositivos, novas diretrizes e procedimentos em saúde que devam ser prestados à população, tais como vacinas, produtos para diagnóstico, entre outros. Desta forma, vários tipos de estudos podem ser utilizados na avaliação das consequências clínicas e econômicas relacionadas à incorporação de uma tecnologia em saúde no SUS (Brasil, 2022a).

Avaliação de Tecnologia em Saúde - ATS

O processo de avaliação de uma nova molécula para incorporação é realizado através do processo de ATS, por meio do qual são avaliados os impactos clínicos, sociais e econômicos das tecnologias em saúde, levando-se em consideração aspectos como eficácia, efetividade, segurança, custos, custo-efetividade, entre outros. Seu objetivo principal é auxiliar os gestores em saúde na tomada de decisões coerentes e racionais quanto à incorporação de tecnologias em saúde (Brasil, 2022a).

A avaliação econômica pode ser feita contemplando duas condições: (i) comparação de duas ou mais alternativas possíveis para o tratamento da doença e (ii) a avaliação dos custos e resultados dessa nova molécula ou tratamento. Neste conjunto, fica claro o benefício financeiro e clínico da molécula e a necessidade de incorporá-la (Adamiak, 2006). Dentre todos os tipos de estudos apresentados durante processo de ATS, os mais importantes são: (i) revisão sistemática, (ii) meta-análise, (iii) avaliação econômica em saúde, (iv) análise de custo-efetividade, (v) análise de custo-utilidade e, por fim, (vi) análise de custo-minimização. Todos estes estudos visam comparar a tecnologia atual empregada com possível benefício de uma nova e potencial desincorporação da anterior. Aspectos clínicos inicialmente são vistos e, posteriormente, o incremento financeiro com o melhor desfecho empregado.

Figura 1 - Processos sequenciais para aprovação de uma nova tecnologia e sua apreciação para possível publicação.



Adaptado: BRASIL, 2022b.

Sistema de saúde complementar – Privado

A definição de saúde suplementar corresponde ao caráter incremental do seguro em relação ao sistema nacional de saúde pública brasileiro, representado pelo SUS, cujo acesso é universal e integral. No passado, de forma paralela ao sistema público, empresas privadas iniciaram seus serviços de saúde no formato de seguradoras, e se diferenciam entre si em termos de hotelaria e no acesso a algumas tecnologias e medicamentos, além da facilidade para agendar o atendimento (Santos, 2008).

As empresas de medicina de grupo, surgiram em 1960, motivadas por classes trabalhadoras como forma de custear serviços de saúde. Como toda seguradora, as empresas geriam os recursos pagos pelos clientes e remunerava outras empresas prestadoras de serviços. Neste caso, se a gestão não fosse bem-feita, a empresa poderia não ter como arcar com as necessidades dos pacientes. Outro ponto possível da causa de insolvência das seguradoras de saúde foram as judicializações de produtos novos, uma vez que não existia um padrão de medicações ou procedimentos obrigatórios a serem cobertos. Isso ocorre pois ao se ter a opção de prescrição de um produto de alto custo e caso não seja fornecido pela seguradora, os pacientes podem recorrer à justiça. Neste caso, a empresa precisa comprar e fornecer o produto em urgência com preço cheio e sem planejamento financeiro.

Com o passar do tempo somado a alguns episódios de empresas encerrando suas operações, foi observada a necessidade de um órgão regulador destes serviços de saúde, onde se foi instituída em 1998 um comitê para organizar o tema e somente se oficializa em 2000 com a lei 9.961 a ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) vinculada ao MS, sendo responsável pelo setor de planos de saúde no Brasil. Uma série de medidas foram e são publicadas como forma de supervisionar o funcionamento das empresas de saúde suplementar, em que tratam dos percentuais de reajustes dos planos e novos produtos e tecnologias básicas a serem utilizadas e cobertas (ANS, 2021).

Incorporação de medicamentos no sistema de saúde complementar – privado

No setor privado, é utilizado o rol da ANS como referência, o que irá nortear quais os produtos cobertos, incorporados e obrigatórios que devem ser ofertados aos pacientes/clientes, sendo categorizados as moléculas e não as marcas, portanto, com maior flexibilidade de escolha terapêutica. O Rol de procedimentos e eventos em saúde é uma lista de consultas, exames,

cirurgias e tratamentos que os planos de saúde são obrigados a oferecer, conforme cada tipo de plano de saúde - ambulatorial, hospitalar com ou sem obstetrícia, referência ou odontológico. Essa lista é válida para os planos contratados a partir de 02 de janeiro de 1999 (Gov.br).

Nota-se também uma maior liberdade, com a possibilidade de mais de uma opção terapêutica para o mesmo tipo de tratamento entre as empresas de saúde suplementar.

O Rol da ANS indica os tratamentos básicos e uma gama possível de produtos para certos tratamentos, cabendo a cada empresa a escolha dos produtos listados ou até mesmo a adoção de opções mais modernas. Esta aquisição e padronização de um produto no mercado privado difere de acordo com a gestão ou formato, uma grande rede de hospitais, na operadora de saúde, ou mesmo uma pequena clínica de oncologia.

No mercado privado, as empresas de saúde e farmacêuticas se relacionam com maior proximidade, e por isso fatores mercadológicos diferentes em cada uma delas podem alterar o critério de adoção de uma marca ou produto. Entender que a variedade de formatos de remuneração pode interferir no preço praticado e, conseqüentemente, no produto escolhido, o que pode ser potencialmente relevante no contexto clínico e competitivo.

Impacto de tecnologias no mercado Farmacêutico e formatos de pagamento

Com o avanço de tecnologia molecular e gênica, cada vez mais biomoléculas se tornam opções de tratamento. Muitas vezes são comercializadas por altos custos, o que impacta significativa na gestão dos recursos financeiros de saúde. Se tratando de recursos finitos e com uma população crescente, a redução nos custos permite um número maior de pessoas tratadas por esses medicamentos dentro do mesmo orçamento, seja público ou privado.

No Brasil, a ANS reconhece quatro grandes tipos de forma de pagamento: *Fee for Service* (A mais comum), *Fee for performance*, *Captation* e o *Bundle*.

(i) *Fee for Service* (pagamento por serviço): Além de ser mais utilizado é o de mais fácil percepção. Funciona como uma conta, onde todos os procedimentos, medicações, exames e instalação no hospital são calculados e remunerados por um valor combinado em contrato. Cada operador de saúde pode possuir sua tabela.

(ii) *Fee for performance* (Pagamento por desfecho): seria uma evolução do primeiro modelo, onde o prestador que oferecer um melhor desfecho, atendimento, economia e cuidado é premiado em detrimento aos outros.

(iii) *Captation* (captalização): Estima o custo *per capita* de cuidado das vidas da carteira por características demográficas e histórico de saúde.

(iv) *Bundle* (Pacote); é quando a operadora realiza o pagamento em um valor único de acordo com o tipo de cuidado a ser realizado ao paciente (ANS, 2019).

Segundo a Interfarma (Associação da indústria farmacêutica de pesquisa), no mercado brasileiro, cerca de 75% das vendas é *out-of-pocket*, ou seja, o paciente quem paga pelas próprias medicações. (Interfarma, 2020).

Produtos biológicos

Produtos biológicos são moléculas de origem biológicas produzidas ou extraídas de seres vivos por meio de processos biotecnológicos. São, em geral, proteínas, moléculas grandes com milhares de átomos e de alta complexidade. Por isso, fundamentalmente muito diferentes das moléculas sintéticas, muito menores e mais simples de serem obtidas. Podem ser obtidas tanto da extração de tecidos, quanto de processos biotecnológicos. (WEISE, M. et al., 2012)

A aplicação de tais moléculas é crescente para o tratamento de doenças crônicas e manutenção da qualidade de vida de pacientes. Muitas dessas doenças possuem uma origem genética, autoimune ou metabólica, sendo necessária uma abordagem biológica para o tratamento. Assim como todos os fármacos sintéticos, os medicamentos biológicos passam por etapas de regulação e testes necessários para que se autorize sua utilização e comercialização (EMA; European Commission, 2017).

Os medicamentos biológicos podem ser moléculas análogas às encontradas no nosso corpo, como também ser construídas em processos laboratoriais, capazes de repor o funcionamento de hormônios e enzimas defeituosas assim como de exercer funções tanto de agonistas ou antagonistas de receptores e/ou vias de sinalização intra ou extracelular. Atualmente, um dos tipos de medicamentos biológicos de maior utilização farmacêutica são os anticorpos monoclonais, que podem marcar e iniciar um processo de sinalização que resulta em uma modulação benéfica benefício da resposta imune, seja induzindo ou inibindo a inflamação (Patinote, 2020).

Do ponto de vista estrutural, os produtos biológicos são muito maiores e complexos molecularmente que os sintéticos, geralmente de dez a cem vezes, como no caso de anticorpos monoclonais. Possuem entre seus componentes moleculares as proteínas, associados ou não a moléculas de açúcar, ou ácidos nucleicos. A sua técnica de produção inclui processos biotecnológicos moleculares e celulares, com profunda manipulação genética dos organismos procarióticos ou células eucarióticas para o melhor rendimento de produção da proteína de interesse, levando em consideração a formação estrutural ideal para seu funcionamento biológico (Kuhlmann, 2006). Sua produção envolve necessariamente a plantas de produção

com fermentadores biológicos, onde as células que produzem o composto de interesse serão cultivadas em larga escala.

Embora as medicações biológicas aumentem o custo de alguns tratamentos, elas possuem o potencial de tratar doenças que não eram bem atendidas por medicamentos sintéticos, resultando em menores internações ou remissão completa de doenças até então incuráveis. Este potencial se deve ao mecanismo de ação exercido pelos medicamentos biológicos, que alia especificidade e baixo efeito colateral, modificando o curso da doença e não apenas o tratamento paliativo sintomatológico.

Um exemplo muito bem-sucedido do uso de medicamentos biológicos se dá no tratamento da artrite reumatoide, onde a introdução de biossimilares impede o agravamento, denominados como “medicamentos modificadores de curso da doença” (MMCD) (Machado, 2016). Conciliando os benefícios dos biológicos com uma redução de custo, os biossimilares poderiam ser vistos como uma melhoria pelos sistemas de saúde, mas não só no Brasil existe a dificuldade em sua adoção. Em estudo realizado em países do leste europeu podemos também observar uma falta de critério em sua adoção e diferenças de possíveis reembolsos. Mesmo com impacto econômico o mercado reage de forma independente de acordo com classe terapêutica (Kawalec, 2017).

Resolução da Diretoria Colegiada (RDCs) importantes para biossimilares

No Brasil, a ANVISA atua como órgão regulatório e de vigilância que monitora a ação dos medicamentos biológicos, assim como o FDA americano (Food and Drugs Administration) e do EMA europeu (European Medicine Agency). Quando iniciou a regulação dos biossimilares no Brasil em 2010, a ANVISA fez isso através da resolução RDC n° 55, de 16 de dezembro de 2010. Nela podemos observar as características que estes similares precisam cumprir para serem comercializados como o originador. *“Devem ser apresentados, dentre outros requisitos, estudos comparativos entre o biossimilar e o produto biológico comparador, contendo informações suficientes para prever se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade entre os produtos resultam em impactos adversos na segurança e na eficácia do biossimilar”* (ANVISA e MS).

Ainda em 2017, a Anvisa se manifestou através de uma nota de esclarecimento da Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO), revisada e republicada em outubro de 2018, afirmando que a realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade não é um requerimento regulatório para a aprovação de um novo biossimilar,

a agência brasileira reforça a relevância da avaliação e do acompanhamento pelo médico assistente, a quem caberá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação e de acordo com a resposta individual de cada paciente (GPBIO; GGMED; ANVISA, 2018).

Com intuito de atualizar o esclarecimento do uso de biológicos, por meio da nota nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA de 2018 e revisada em 2020, a ANVISA comenta a intercambialidade e substituição entre biossimilares e o de referência, destacando que isso está diretamente relacionada à prática clínica do que a um status regulatório. Assim, a intercambialidade deve envolver aspectos específicos como: Literatura prévia, avaliação médica de caso, rastreabilidade e farmacovigilância. A dra. Patricia Coelho de Soarez, da Faculdade medicina da USP, em seu artigo de 2019 sobre intercambialidade, cria um quadro que dá o grau de variabilidade do posicionamento entre países membros da União Europeia, tendo autonomia sobre as práticas prescritivas e direcionamento do órgão de saúde do país. (P. C. De Soárez, 2019)

Com o passar dos anos a postura da ANVISA vem se adequando ao que vem sendo usado no resto do mundo, mas também possui sua particularidade. O EMA, por exemplo, deixa a cargo dos países membros a possibilidade de *switching* entre originador e biossimilar, mas reconhece a possibilidade de ser feita. Recentemente, em setembro de 2022, ela divulgou a aprovação da troca automática entre as medicações. Essa nomenclatura é usada para o processo de intercambialidade ou troca entre originador e seu biossimilar (EMA, 2022a). Por outro lado, existem países que possuem regulação própria que proíbe essa troca automática e outros que deixam a cargo do médico avaliar.

Medicamentos biossimilares

Produtos biológicos ou de biotecnologia são medicamentos com importância cada vez maior na área de saúde. Reproduzem a ação de componentes biológicos e com isso, auxiliam no tratamento de doenças crônicas, diabetes, artrite reumatoide, esclerose múltipla, além de condições genéticas como câncer. Além disso, são uma promessa para tratar enfermidades complexas e ainda sem cura. Por conta do alto valor investido em pesquisa e desenvolvimento dessas drogas, em 2015, o INPI (Instituto Nacional de Propriedade Intelectual) publicou a Resolução 144, que institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia (Brasil, 2015).

Essas diretrizes são importantes para definir conceitos de biotecnologia de acordo com o entendimento do INPI e para auxílio na análise de patenteabilidade em pedidos de patente

tendo o tempo médio de patente autorizada em biológicos gira em torno de 12 anos (Universidade Federal de Goiás, [20--]).

Como em outros fármacos, ao se extinguir o período de patente da molécula originadora, é possível produzir uma nova versão da molécula por outras empresas, utilizando ou não a mesma abordagem metodológica. Esta nova medicação recebe o nome de biossimilar. No Brasil, a definição empregada para esse tipo de molécula pelo órgão regulatório de vigilância sanitária (ANVISA) é: *XV - produto biológico: é o medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso)* (ANVISA, 2010).

Em mercados mais maduros como nos EUA e Europa, a nomenclatura e registro possuem algumas similaridades que podem ser entendidas e diferem um pouco no sistema brasileiro no que tange a vias de regulação e processo de registro como resumido por Marcos Renato de Assis em tabela de seu trabalho de 2018 (Quadro 1). No Brasil, a ANVISA adota duas possibilidades para o registro de produtos biológicos, uma pela via por comparabilidade e outra pelo desenvolvimento individual.

A via de desenvolvimento por comparabilidade requer que tanto a molécula referência quanto a molécula alvo sejam submetidas aos mesmos ensaios técnicos a fim de se estabelecer critérios de comparabilidade entre elas. Para isso, são necessários testes que avaliam critérios como: segurança, similaridade da molécula, eficácia, imunogenicidade e perfis de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD). Todos esses têm como objetivo principal demonstrar que não existem diferenças significativas entre os produtos (ANVISA, 2022).

A via de desenvolvimento individual ocorre quando os produtos são registrados sem serem avaliados em comparação com produtos anteriores ou referência. Neste caso, a molécula em desenvolvimento é considerada um produto novo. Para isso, se faz necessário a apresentação de dossiê completo com estudos de não inferioridade (fase III - demonstração de atividade terapêutica e segurança). De toda forma avaliando-se critérios necessários dos ensaios pré-clínicos e clínicos como molécula, físico, química e dinâmica do novo produto.

Quadro 1 - Comparação das principais características regulatórias dos biossimilares no Brasil

| | Brasil | Europa | EUA | WHO |
|--|--|--|---|------------------------------------|
| Denominação | Produto biológico | Biossimilar | biossimilar | Produto bioterapêutico biossimilar |
| Fluxo Regulatório | Por comparabilidade e desenvolvimento individual | Somente comparabilidade | | |
| Serviço de regulação | Diretores da ANVISA | Protocolos do EMA após aprovação do parlamento | Protocolos aprovados no FDA após congresso americano. | Comitê de especialistas |
| Biossimilaridade | Não necessária no desenvolvimento individual | Definida e requerida para aprovação | | |
| Produto referência | Não necessária no desenvolvimento individual | Definida e requerida para aprovação | | |
| Estudos clínicos e não clínicos | Não necessária no desenvolvimento individual | Comparação ao originador necessária em todos. | | |
| Intercambialidade | Não regulada | Regulada pelo estado | Definida por lei e baseada na ciência | Não regulada |
| Extrapolação de indicação | Possível para critério definidos | | | |
| Classificação de nomes marcas e biossimilares | Sem regras, nomes iguais para ambos | Possível mudança pelo produtor | Regras com nome Core e sufixo | Qualificador biológico e sufixo |

Adaptado de Assis e Pinto, 2018

(ANVISA: Agencial Nacional de Vigilância Sanitária; EMA:European Medicine Agency ; FDA: Food and DRug Administration; WHO: World Health Organization)

As etapas iniciais de fabricação de produtos biológicos são muitas vezes propriedades de grandes empresas e envolvem processos complexos, incluindo o isolamento de genes, clonagem da sequência e o uso de um vetor para transferir esse gene alvo para um sistema de expressão. A partir daí, a fabricação eficaz requer conhecimentos sobre expansão celular,

filtração, centrifugação, purificação, caracterização do produto e estabilidade do produto (Niazi, 2022). Como os produtos biológicos são fabricados por meio de organismos vivos, a molécula resultante pode variar em termos estruturais e funcionais e qualquer alteração nas etapas de fabricação pode produzir um produto diferente (Gupta, 2022). Estruturas primárias, secundárias, terciárias e quaternárias dos produtos biológicos, sua tendência de agregar e quaisquer modificações pós-traducionais (por exemplo, glicosilação, oxidação, fosforilação) podem afetar seu perfil de atividade, bem como sua capacidade de se comportar de forma imunogênica (Kuhlmann, 2006).

Em países pequenos e em que o sistema de saúde é integrado ou universal, esse impacto é facilmente medido e mudado. Destaque para o caso da Finlândia, onde o ministério social e de saúde dispensa ou reembolsa as medicações e inicia políticas de mercado que impactam economicamente. Um exemplo foram as políticas de 2013 e 2017, onde na primeira os produtos não referência foram reduzidos de 5% e na segunda onde determina que o primeiro biossimilar entrante seja ao menos 30% mais barato que o originador (Lukkanen, 2022).

Bioequivalência

Os estudos de bioequivalência são fundamentais para aprovação de produtos biológicos novos e não novos. Esse requisito envolve não somente critérios de farmacocinética, farmacodinâmica e biodisponibilidade, mas também critérios bioquímicos e biofísicos para caracterização da estrutura molecular, uma vez que podem existir diferenças significativas nos componentes estruturais da molécula, o que ocasionar falha do produto, ou alterar sua indicação terapêutica ou até mesmo não possibilitar que haja intercâmbio de medicação (Kim, 2003). A característica de ser bioequivalente ou biossimilar ao originador é o que permite a intercambialidade entre os medicamentos originadores (novos) pelo seu biossimilar. O potencial de troca entre os fármacos é ponto de importância até hoje para se facilitar o acesso do uso e proporcionar economia na área de saúde (Gottlieb, 2008).

A bioequivalência, por exemplo, é definida pelo FDA na CFR 320.1 (Code of Federal Regulations title 21, atualizada em julho 2022) como *“A ausência de uma diferença significativa na taxa e extensão em que o ingrediente ativo ou fração ativa em equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas se torna disponível no local de ação do medicamento quando administrado na mesma dose molar sob condições semelhantes em um estudo adequadamente desenhado”*.

A comparabilidade é o processo em que, mesmo com variações, a função do fármaco é preservada. Desta forma, o objetivo dos fabricantes de produtos biológicos não novos é alcançar

a semelhança do produto referência e, para isso, testam entre os dois fármacos seus critérios de segurança e eficácia. Ao final dos estudos clínicos as moléculas podem ser classificadas como de “alta similaridade” ou Biossimilares.

A ANVISA define os biossimilares como: “produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, que é a via regulatória utilizada para a obtenção de registro, em que foi utilizado o exercício de comparabilidade de qualidade, eficácia e segurança entre o produto desenvolvido e o produto biológico comparador” (ANVISA; GPBIO; GGMed, 2017). Atualmente, comprovada a similaridade de estrutura molecular em testes analíticos, de imunogenicidade e de perfil de PK/PD, tanto o FDA quanto o EMA já entendem e aprovaram medicamentos como biossimilares sem a necessidade de estudos de eficácia clínica (Niazi, 2022). Após quase duas décadas de uso de biossimilares, ainda não foram reportados incidentes de falta de segurança ou erro no tratamento em eventos de farmacovigilância, portanto, a sua utilização é considerada segura. Com o avanço de testes estruturais por meio de bioinformática, incluindo a predição de conformações proteicas, os testes em animais e humanos podem ser minimizados e, portanto, o desenvolvimento não clínico é acelerado (Niazi, 2022).

Com o término do período de vigência das patentes, outras empresas passam a produzir as moléculas biológicas similares e comparações entre elas são necessárias para garantir a segurança do uso e a eficácia almejada. Por mais que os processos biotecnológicos sejam, teoricamente, os mesmos, variações no lote de reagentes de meio de cultivo, variações de temperatura, oxigenação, quantidade de metabólitos secretados entre outros podem gerar pequenas variações na estrutura da molécula, as quais tem o potencial de comprometer ou não a eficácia da medicação (Kuhlmann, 2006). Esta variação ocorre até mesmo entre dois lotes produzidos pela mesma empresa. Isso se deve a complexidade da molécula e toda variabilidade que existe desde o método de clonagem molecular, até o processo da extração da molécula pronta.

Como presente no Quadro 2, outras agências regulatórias possuem posições semelhantes quanto a substituição automática. Apesar de não oficializarem a troca, estimulam o uso e deixam a critério do profissional médico e das comissões científicas das instituições.

Imunogenicidade

Os produtos biológicos devem ser reconhecidos pelo sistema imunológico como moléculas autólogas ou próprias, e isso se deve a sua semelhança a proteína de interesse utilizada como referência. Alterações na sequência e na estrutura de produtos biológicos, mesmo que não resultem em perda funcional, podem induzir ativação da resposta imune. Por

essas características podem induzir diretamente uma série de respostas, algumas das quais podem ter consequências clínicas substanciais, incluindo a perda de eficácia (Dingman; Balu-Iyer, 2019).

A frequência da produção desses anticorpos varia de comum a raro e são induzidos muitas vezes em respostas a moléculas produzidas em sistemas que utilizam bactérias e outros tipos celulares para gerar os biofármacos. Não só a presença de epítomos estranhos pode causar imunogenicidade, mas também, a falta de glicosilação e outras modificações pós traducionais em proteínas humanas (Schellekens, 2003). Moléculas como o G-CSF (Granulocyte colony-stimulating fator), ou fator de crescimento de granulócitos, são produzidas em bactérias e leveduras, podem ter um potencial maior de estimular anticorpos pois estes hospedeiros não possuem potencial de produzir modificações pós traducionais. No caso do G-CSF, a proteína não possui O-glicosilações na porção principal que facilitam interações com anticorpos. Na maioria dos casos, a presença de anticorpos não causa consequências clínicas e o efeito biológico mais comum efeito é a perda de eficácia que se restaura com aumento da dose. Efeitos imunológicos gerais, como anafilaxia e reações alérgicas, que eram relativamente comuns, historicamente tornaram-se raras nos produtos altamente purificados usados atualmente (Gribben *et al.*, 1990).

Quadro 2 - Posicionamento das principais agências regulatórias sobre a intercambialidade de produtos biológicos

| Região/ País | Agência Regulatória | Posicionamento |
|----------------|--|--|
| União Européia | European Medicines Agency (EMA) | Aprovação de cópias de produtos biológicos não inclui a designação de intercambialidade ficando a decisão para os Estados-Membros |
| Suíça | Swiss Agency for Therapeutic Products (SWISSMEDIC) | Não permite a substituição automática de produtos biológicos, delegando a decisão aos médicos por razões de segurança |
| Espanha | Agencia Espanola de Medicamentos y Products Sanitarios (AEMPS) | A Substituição de produtos biológicos nas farmácias é proibida, mas em instituições hospitalares as comissões interdisciplinares podem adotar políticas internas de substituição |
| Noruega | The Norwegian Medicines Agency (NoMA) | A substituição entre produtos é incentivada para estimular a concorrência e a redução de preços, porem a substituição automática de bioequivalentes em farmácias ainda é proibida |
| Estados Unidos | Food and Drug Administration (FDA) | Possui uma via regulatória que incluiu a concessão da designação de intercambialidade e disponibiliza uma proposta de guia para demonstração da intercambialidade de produtos biológicos |
| Canadá | Health Canada | Não regulamenta a intercambialidade e recomenda que a decisão seja feita pelo médico, considerando a política local |
| Reino Unido | Medicines and Healthcare Products regulatory Agency (MHRA) | A substituição automática de produtos biológicos é desaconselhada. A substituição deve ser feita pelos prescritores |

Adaptado de Feagan *et al.*, 2019.

Mercado de medicamentos biológicos

No que tange o preço, o custo de produção de produtos biossimilares tendem a ser menores quando comparados aos medicamentos de referência, seja pela redução no tempo de pesquisa, seja quanto pelo investimento realizado em testes. Até mesmo melhorias no processo podem impactar no valor de produção de novas moléculas.

Do ponto de vista de tratamentos com biossimilares, a redução de custos se inicia no processo de precificação e registro na CMED (Câmara de regulação do mercado de medicamentos). Neste processo, o preço do produto a ser registrado precisa seguir uma regra de precificação até se chegar ao PF (preço fábrica), que é o maior valor possível a ser praticado no Brasil e guia o reembolso de operadoras nos formatos *fee por service*. A maioria dos biossimilares são definidos tendo como base “o custo de tratamento com os medicamentos utilizados para a mesma indicação terapêutica, mas não podendo, em qualquer hipótese, ser superior ao menor preço praticado pela empresa nos países da cesta (Portugal, Espanha, França, EUA, Grécia, Canadá, Nova Zelândia, Austrália e Itália) e no país de origem do produto, excluídos os impostos”. (Farias; Pinto, 2021)

No mundo, tanto no sistema público, quanto no privado, a adoção de biossimilares é motivo de discussão do ponto de vista de segurança, mas não deveria ser do ponto de vista econômico. Com a continuação do uso de biológicos originadores se comparados a biossimilares, recursos financeiros podem estar sendo desperdiçados ou aplicados em outros tratamentos (Cornes, 2012). No Brasil, tanto processos na esfera de parcerias público-privadas ou na rede privada de saúde, tornam-se morosos ou pouco claros.

O Filgrastim e Pegfilgrastim

Durante o período do estudo realizava o trabalho de acesso ao mercado farmacêutico e estava em contato com produtos que exemplificavam a dinâmica de mercado explicada até aqui. Estes produtos eram o filgrastim e Pegfilgrastim.

O Filgrastim é uma molécula biológica desenvolvido em 1986 e aprovado em 1991 e que passou a ser utilizado no protocolo de quimioterapia como ferramenta de profilaxia em quimios citotóxicas. A molécula recebe a sigla G-CSF que corresponde a fator de crescimento de colônia de granulócitos (Welte, 1996). Seu papel é fundamental em prevenir que o sistema imune seja comprometido durante o tratamento e auxiliando na prevenção da neutropenia febril.

Em 2004 surge uma modificação da molécula biológica, onde é ligada a uma outra molécula sintética de Polietilenoglicol (PEG), desta forma a molécula maior resultante confere uma meia vida maior, por dificultar o clearance renal. O benefício desta modificação é que

desta forma apenas uma aplicação substitui até dez outras aplicações de filgrastim. (Molineaux, 2004). O Pegfilgrastim é também uma molécula biológica e modificada a partir do Filgrastim. Este produto pode ser classificado como um “*bio better*”, quando possui uma melhoria se comparado molécula original recombinante.

As duas apresentações são utilizadas ainda hoje de acordo com protocolo clínico ou local/formato de assistência onde tratamento é realizado. Isso se deve pela grande variação de preço entre os dois, uma vez que o mais novo pode ser até 10 vezes mais caro que o primeiro. Na prática de mercado, com o alto custo do Pegfilgrastim, sua utilização fica restrita a pacientes de sistema privado, sendo o filgrastim utilizado no sistema público.

Apesar das moléculas não serem novas e sua utilização não modificar os protocolos de tratamento, o benefício da entrada de um novo biossimilar é visto na diminuição do custo comparado ao originador, além do aumento da concorrência entre os produtos já existentes. A seringa de Pegfilgrastim pode custar em torno de 10 vezes mais que uma de filgrastim. Tudo isso deve ser visto com bons olhos, pois tratamentos de câncer estão entre os mais custosos.

JUSTIFICATIVA

Uma série de parâmetros e boas práticas podem ser avaliados na adoção preferencial dos biossimilares no lugar dos originadores. A farmacoeconomia com seus estudos de custo-efetividade e biossimilaridade não são os únicos critérios de adoção em serviços particulares de saúde e, por isso, ainda existem locais com resistência ao uso desses medicamentos (Hübel, 2020). Nesse contexto, se faz necessária uma avaliação do impacto dos biossimilares na saúde levando em conta não só o aspecto financeiro, mas também o regulatório. No exterior, essa avaliação já é discutida, uma vez que os produtos já são adotados há mais tempo e de formas diferentes de acordo com os órgãos regulatórios de cada país (EMA e FDA).

Olhando para o caráter financeiro, facilita-se a sustentabilidade do setor de saúde, permitindo o acesso de mais pacientes ao tratamento e uma economia de recursos totais da saúde. Neste momento, a adoção de biossimilares, que seria uma mudança benéfica natural, acaba sendo dificultada por diversos motivos. Por isso, a melhor maneira para decidir quando e qual melhor medicamento deve ser indicado, precisa levar em consideração critérios técnicos, regulatórios, clínicos e financeiros (Belsey, 2016).

Em 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretrizes a fim de fornecer normas e padrões aceitos globalmente para a avaliação de produtos biossimilares e sinalizou que a intercambialidade deve ser definida pelas autoridades reguladoras nacionais (WHO, 2009). No Brasil, o Ministério da Saúde ainda trabalha no desenvolvimento de uma política nacional

de medicamentos biológicos no SUS, criando em 2018 um grupo para formulação de políticas públicas nesse âmbito (Brasil, 2018).

Já no setor privado, as operadoras de saúde irão adequar os custos em sua gestão e recorrerão a diversos mecanismos como aumento da arrecadação, aumento do repasse ou diminuição de gastos

Mesmo levando em consideração os fatores apresentados anteriormente e o grau de similaridade entre o produto referência e o biossimilar, ainda existe muita discussão e conflitos para a escolha de biossimilares como padrão de serviços médicos. Outro ponto importante em que pesa uma melhor clareza de decisão refere-se a troca automática entre diferentes biossimilares em caso de necessidade. O processo de mudança e incorporação de biológicos e biossimilares em instituições particulares de saúde sofre resistências de diversos players e fatores do mercado. Mesmo com o crescimento da oferta de marcas de moléculas biológicas podemos ver o uso de originadores não diminuir como o esperado (Cornes, 2012). Desta forma, é imprescindível elaborar e validar uma planilha que facilite a tomada de decisão sobre a escolha do medicamento biológico, levando em consideração todos os aspectos referentes a esta tecnologia, desde os técnicos até os mercadológicos.

OBJETIVOS

Entendendo a diversidade de players no sistema de saúde brasileiro e suas diferentes abordagens para escolha de produtos biológicos, o presente estudo busca criar uma matriz multidimensional que auxilie tanto gestores de saúde, quanto médicos que são responsáveis científicos na padronização de medicação, a melhorar seu processo de adoção desses medicamentos biológicos com opções de biossimilares.

Com base na necessidade de auxiliar a escolha e adoção de biológicos, este projeto busca identificar os critérios que mais foram observados nos últimos anos em publicações nacionais e internacionais referentes a qualidade e funcionalidade na escolha destes compostos. Dessa forma, elaborar um modelo analítico complexo, que leve em consideração aspectos biológicos, regulatórios e mercadológicos, que facilite o momento de chegada de uma nova medicação e a tomada de decisão por parte dos gestores de saúde. O produto desenvolvido levará em conta *scores* atribuídos a cada biológico nesses critérios, auxiliando os serviços médicos privados na comparação e adoção de produtos biossimilares.

Objetivos específicos

- Com base na literatura vigente, identificar os principais critérios técnicos relacionados a funcionalidade dos medicamentos biossimilares;
- Com base na literatura vigente, identificar os principais critérios regulatórios relacionados a aprovação dos medicamentos biossimilares;
- Com base na literatura vigente, identificar os principais critérios clínicos relacionados a eficácia dos medicamentos biossimilares;
- Com base na literatura vigente, identificar os principais critérios mercadológicos relacionados a escolha dos medicamentos biossimilares;
- Elaborar uma matriz de escolha de medicamento biossimilar com base dos critérios elencados;
- Validar a planilha com os dados do PEG-Filgastrim;
- Aplicar e confirmar a planilha validada em outros medicamentos biológicos já conhecidos.

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente matriz proposta será resultado de uma revisão integrativa, que busca agrupar os critérios identificados em um modelo de *scorecard*, e quantificá-los, onde cada um deles recebeu uma nota (mínimo de 12 e máximo de 36) de acordo com os dados descritos nos artigos, levando em consideração se os critérios estabelecidos foram indicados como pontos positivos ou negativos para a adoção. Ao final do preenchimento, a soma resulta em uma nota que classifica a molécula entre vantajosa, sem vantagem ou com desvantagem de adoção.

A análise de cada grupo de critério foi feita de forma independente, onde cada marca de produto analisado recebeu uma nota de 1 a 3 em cada critério comparador, sendo 1 para a possibilidade menor do critério para a molécula e 3 para a maior. Os parâmetros mínimos e máximos utilizados foram observados nos trabalhos e propostos pelo conhecimento prático comercial do meu período na função. Exemplo disso foram os percentuais de economia e redução de custos no tratamento com cada opção biológica. O trabalho tem como objetivo tornar prática a análise de gestores de saúde e profissionais de acesso ao mercado biológico, outras propostas de parâmetros mais podem ser feitas no futuro

A média visa ajustar estes pontos facilitando a escolha e indicando pontos de melhoria de uma nova molécula se comparada a uma outra já utilizada. Mesmo buscando auxiliar na adoção de medicamentos no sistema privado, a seleção de artigos também levou em

consideração publicações que falam sobre os sistemas públicos nacionais e internacionais dos últimos cinco anos. Dessa forma, conseguiremos o máximo de dados sobre o nosso mercado.

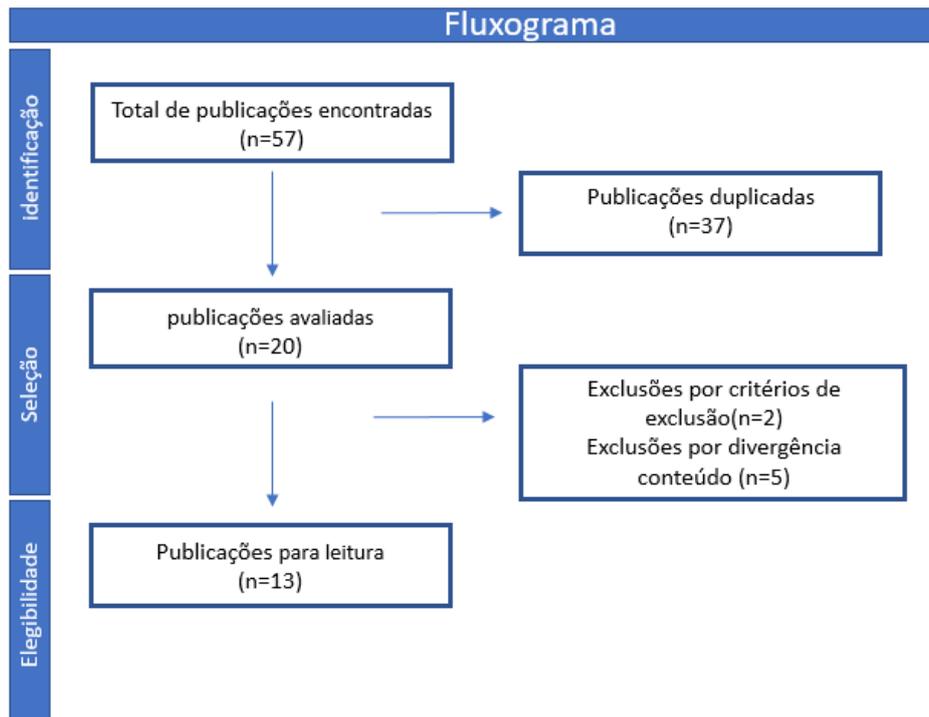
Foram definidas as plataformas de dados PubMed e Scielo para a pesquisa de trabalhos de revisão que abordassem o tema. Após algumas tentativas sem sucesso e tendo em vista que as palavras para se buscar “critérios de escolha” ou “método de avaliação” em conjunto com “biossimilares” poderiam estar deixando a busca complexa, escolhemos palavras mais simples.

Como critérios de inclusão foram definidos: (i) os idiomas inglês, português e espanhol, (ii) trabalhos publicados nos últimos 7 anos, e (iii) trabalhos nos formatos de análises retrospectivas de impacto orçamentário, dados populacionais, revisões e revisões sistemáticas. Como critérios de exclusão foram definidos: (i) outros idiomas, análises prospectivas, posicionamentos, guidelines, cartas, testes clínicos e artigos específicos de impactos de moléculas. A busca foi executada no dia 20 de outubro de 2022 e atualizada no dia 04 de setembro de 2023

Os descritores utilizados para busca de artigos na plataforma Scielo foram: (Biossimilares AND Brasil”), (“Biossimilares AND sistema de saúde”), (“Biossimilares AND SUS”), (“biossimilares AND intercambialidade”), (“biossimilares AND Adoção”) e (“Biossimilares”). Na plataforma Pubmed foram utilizados os mesmos descritores (com a exceção de “Biossimilares”), no entanto, foram traduzidos para o inglês.

Na plataforma Scielo, as buscas resultaram em 57 publicações totais. Após as eliminações de duplicações (n = 37), de artigos com o critério de exclusão e divergência de conteúdo (n = 7), selecionamos 13 artigos como mostrado na Figura 2.

Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos do Scielo

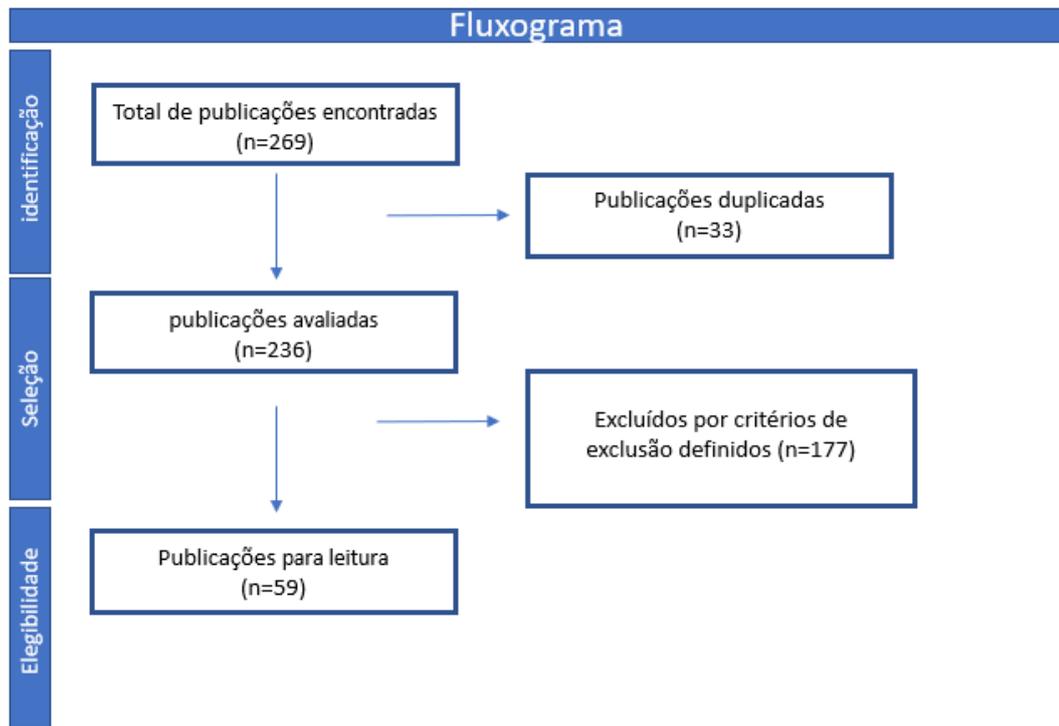


Fonte: O autor (2022).

Na plataforma Pubmed foram obtidas 269 publicações e utilizando o sistema de clipboard da própria plataforma, que identifica artigos duplicados de diferentes buscas e os exclui, reduzimos os 33 artigos duplicados. Com estes arquivos restantes, foram aplicados os critérios de exclusão, que seriam, não incluir artigos de lançamento moléculas específicas e guidelines, o que resultou em uma eliminação de 177 artigos, dos quais falavam sobre outras drogas de forma específica, resultando em 59 artigos para avaliação (Figura 3).

Os 72 artigos obtidos nas plataformas Scielo e Pubmed foram analisados, entre os quais possuíam 7 duplicatas entre eles. O final da amostra compreende um total de 65 trabalhos com as mesmas características, eram estudos sobre métodos comparativos e escolhas de biológicos, estudos sobre impacto da adoção de biossimilares e sem a presença de estudos de lançamento de novos produtos ou reviews e guidelines locais. Assim podemos buscar similaridades tanto no processo, quanto nos critérios que foram cruciais para adoção de um biossimilar em um serviço médico.

Figura 3 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos do Pubmed



Fonte: O autor (2022.)

Para complementar os dados encontrados na pesquisa bibliográfica, usamos alguns dados pessoais vindos da minha rotina de trabalho na indústria farmacêutica. Durante os meses de outubro de 2021 e outubro de 2022 exerci posição no segmento chamado de “acesso ao mercado”, onde trabalhei no lançamento, estratégia, promoção e incorporação de produtos nos sistemas de saúde, com foco em produtos biossimilares para oncologia e para o mercado privado, mais especificamente o Pegfilgrastim.

Durante a busca, foi observado que alguns fatores e termos eram bastante utilizados, como: Custo-efetividade, economia, regulação local, *switching*, imunogenicidade e estudos clínicos comparadores. Dessa forma, foi separado cada termo em grupos do mesmo tema.

RESULTADOS

Após a leitura dos artigos selecionados, foram elencados os principais aspectos abordados nos trabalhos cujo tema principal incluiu comparação, autorização ou incorporação de um biossimilar em uma organização de saúde. Foi observado uma clara preocupação dos autores em preencher um padrão de informações sobre biossimilares. Para se observar e entender melhor esse padrão, foram listados os aspectos levados em consideração durante o

trabalho e listá-los em grupos temáticos. O resultado culminou em quatro grandes aspectos principais resultantes, são eles: Aspectos Histórico, econômico, clínico e científico. Todos os trabalhos cujo tema incluía estes aspectos foram avaliados. Em seguida, estes aspectos macro, foram decompostos em critérios micro conforme descritos em resultados e discussão.

Em estudos e publicações que citam outros sistemas de saúde universais, como o Australiano (Medicare, 1984) ou inglês (NHS, 1948), foi possível observar que o direcionamento do EMA permite velocidade, autorizando a substituição dos originadores e adoção dos biossimilares. Na Europa, estudos já demonstram o impacto econômico do uso de biossimilares na Europa, seja no tratamento seja provendo maior acesso a terapia. Uma política desenvolvida de forma rápida e um mercado que incentiva o desenvolvimento desses produtos foram cruciais para sua adoção. Os biossimilares possuem preços que variam entre 25% e 55% a menos que o preço dos medicamentos originadores. Além disso, é descrito um aumento entre 16% e 263% de uso da molécula biossimilar em tratamentos. Considerando moléculas mais antigas, é possível citar o Infiximabe como exemplo de dados desse impacto econômico (Kawalec *et al.*, 2017).

Aspectos Históricos

Dentro desse grupo, foram observados critérios ligados as agências reguladoras e características políticas tanto do país quanto da instituição. A possibilidade de *switching* ou troca automática já ter sido autorizada em um outro mercado foi bastante importante, podendo facilitar a decisão, uma vez que outros mercados já o fizeram sem problemas. Caso o produto seja registrado em mais de uma agência reguladora, também parece ser positivo, pois mais de uma comissão avaliou e autorizou a comercialização e uso do produto.

Dados de vida real complementam esse grupo, pois mostram que em outros locais não ocorreram problemas como imunogenicidade ou falha terapêutica, sendo melhor visto pelos novos mercados para adoção. A produção e utilização de uma ATS para incorporação do produto também parece ser de grande importância. A avaliação de tecnologia em saúde, que se trata de um dossiê com estudos tanto de indicação do produto, quanto de custo-efetividade. No momento atual, no setor privado, busca-se o maior número de dados já conhecidos sobre o produto e no setor público é obrigatória no momento dos estudos de incorporação no SUS pela CONITEC, a apresentação da ATS no momento da submissão da nova tecnologia.

Os termos selecionados foram observados nos estudos e quantificados de forma a observar a maior frequência entre eles, mostrando quais foram mais mencionados nos estudos

selecionados. Para isto, uma tabela foi montada com o número de vezes o qual o termo/aspecto foi citado tendo como base os artigos.

Quadro 3 - Quadro de frequência dos termos nos artigos.

| Aspectos históricos | # | Aspectos Econômicos | # | Aspectos clínicos | # | Aspectos científicos | # |
|--|----|--------------------------------|----|---|----|-----------------------------|----|
| Tempo de registro e amostras populacionais | 26 | Custo efetiva | 28 | Estudo clínico comparativo com originador | 34 | Complexidade da molécula | 08 |
| Histórico de Avaliação de tec em saúde | 23 | Impacto orçamentário positivo | 37 | histórico de Swiching | 36 | Células para fabricação | 06 |
| intercambiável por agências reguladoras | 45 | Redução no Preço de tratamento | 33 | Imunogenicidade | 29 | modificação pós traducional | 03 |

Fonte: O autor (2022).

Aspectos clínicos

Os fatores relacionados a parte clínica parecem em grande frequência de citações, uma vez que fazem parte do processo de registro do produto. Pela frequência de citações, o registro mediante a estudos clínicos comparativos demonstra ser mais usado e comentado do que produtos de via individual ou independente, que ocorre quando as pesquisa e estudos não são comparados ao originador.

O histórico positivo de *switching* confirma a informação dada pelas agências reguladoras e parece dar mais confiabilidade e segurança aos médicos quanto a resposta clínica do paciente. Alguns países reconhecem a possibilidade e autorizam a troca sempre de acordo com a recomendação médica.

A imunogenicidade também é bastante citada, sendo parte dos critérios avaliados na produção e registro. Produtos que possam gerar uma alta produção de anticorpos podem perder eficácia e retirar do paciente uma opção de tratamento. Assim, tanto dados de estudos clínicos

quanto outros de caráter moleculares foram elencados e, portanto, foram incluídos como outro grupo de critério bastante comentado pelos trabalhos.

Sobre os dados disponíveis nos estudos com biossimilares, foi possível observar a predileção por critérios clínicos em operações menores com empresas pequenas de saúde, com poucas ou apenas uma unidade de tratamento. A adoção do Lipefilgrastim (LONQUEX[®] - Teva) possui um argumento, que o produto possui uma melhor resposta clínica do paciente por possuir glicosilações na molécula, mesmo que com resultados não significativos em estudo (Bondarenko *et al.*, 2013). Neste sentido, a principal justificativa de médicos ou farmacêuticos da unidade é o de maior peso, não levando em consideração estudos comparativos ou competidores, pois esta marca é a única do mercado.

Aspectos econômicos

O aspecto econômico é bastante citado e constitui um dos maiores diferenciais dos biossimilares, a redução de preço e, portanto, o impacto positivo no custo é um critério levado em consideração em muitos países. Confirmar o novo produto como sendo custo-efetivo justifica muitas vezes a adoção de um novo tratamento mais caro que o anterior. Isso acontece, pois, o produto caro em um primeiro momento pode impactar um aumento de custo, mas que no valor global do tratamento se torna reduzido. Isso se deve pois, com o seu uso, reduz-se o número de internações ou necessidade de uso de outros medicamentos, por exemplo. A sua resposta clínica melhor reduz o agravo do paciente e sua frequência de utilização do sistema de saúde, economizando insumos e custos.

Diferentemente do que se espera inicialmente, a redução do preço de custo isoladamente é um dado pouco comentado, no entanto, ganha relevância quando analisado em conjunto com a custo-efetividade. Trata-se da diminuição do custo global do tratamento, levando em consideração os custos médicos, produtos, procedimentos e disponibilidade. Já a redução direta no preço do produto é pouco rastreável pois existe uma dinâmica de preços e descontos que acontece no mercado que não é registrada por sigilo comercial entre empresas.

Na prática, com a rotina de visitação das empresas, percebemos que algumas possuem realmente o critério de avaliar os estudos de cada produto e outras iniciam avaliação pelo critério econômico, seja de economia ou de aumento de lucro. Conforme padrão de precificação da CMED, que avalia o preço da nova marca tendo como base o preço nos sete países da cesta (Ivama-Brummell *et al.*, 2022), a entrada de uma nova marca de pegfilgrastim precisou ser feita com redução de aproximadamente 22% no preço fábrica se comparado ao originador Neulastim[®] (Amgen). Dessa forma, o custo da aquisição do produto seria reduzido e, por sua

vez, o custo do tratamento do paciente oncológico. Além disso, a redução no custo do medicamento possibilitaria a ampliação de uso dessa molécula, tornando mais acessível a mais pacientes que ainda eram tratados com o medicamento referência, que ainda requer de 5-8 aplicações para o mesmo efeito do pegfilgrastim.

Grandes redes prestadoras de saúde privada e de infusão possuem acordos anuais de fornecimento dos produtos com esse critério de rentabilidade. Entre outros exemplos, tivemos períodos em que o produto biossimilar lançado possuía apenas 60% do valor do originador, mas que não era adotado pelo critério de diminuir as margens da empresa prestadora.

Aspectos científicos

Os aspectos científicos são abordados nos artigos selecionados sempre de uma forma indireta e ligada a parte clínica, seja ela imunogenicidade, produção da molécula ou processos de engenharia genética. Estes dados importam para estudos clínicos uma vez que podem indicar mudanças moleculares, potencial de ineficácia e até mesmo modificações da molécula original como no caso de *bio betters* (Blackstone; Fhur Junior, 2017).

A presença de modificações pós-traducionais pode ser um ponto de atenção em algumas moléculas, pois podem conter sítios identificados por anticorpos. Isso se deve a produção da proteína ter sido feita em um organismo sem o maquinário responsável por essas modificações moleculares. A complexidade da molécula é um ponto de atenção e pode dificultar sua expressão nos organismos recombinantes, gerando produtos alterados que podem, eventualmente, intensificar os fenômenos de imunogenicidade.

Como comentado anteriormente, a adoção do Lonquex® da Teva utiliza a abordagem comercial de que o produto, ao ter a molécula glicosilada poderia aumentar a interação molecular e solubilidade, por isso sua atividade. Nos estudos selecionados não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos comparativos de Lipegfilgrastim e Pegfilgrastim (Guariglia, 2016). Como comentado no tópico sobre Filgrastim e Pegfilgrastim, a diferença molecular entre o produto original e o “peguilado” já adiciona um valor ao tratamento e desfecho clínico pela modificação molecular.

Ao final de todos os aspectos avaliados, foi possível avaliar uma tendência entre os aspectos Históricos e econômicos como sendo os mais citados e, possivelmente, os principais critérios de decisão no processo de adoção da medicação. Selecionando da tabela anterior, temos a lista final com a intercambialidade de agências e impacto orçamentário como os assuntos mais mencionados nos estudos.

Desenvolvimento de matriz para escolha de biossimilares

O objetivo desta matriz é auxiliar gestores de empresas de saúde privadas no planejamento dos produtos biológicos e seus custos. Conforme cada sistema organizacional, o papel de iniciar uma padronização pode sofrer variações. Pode começar tanto através de decisões de comitês médicos científicos, quanto de setores de compras e finanças. A assimetria de informação entre as áreas e o viés de cada uma pode permitir uma escolha diferente daquela que seria a mais benéfica para a organização. Dessa forma, com uma metodologia complementar, todas as áreas da empresa podem analisar cada fator isoladamente, incluído na matriz e auxiliar a melhor tomada de decisão.

Quadro 4 – Quadro dos cinco assuntos mais frequentemente citados nos artigos selecionados

| Aspectos mais mencionados | Nº de vezes citadas |
|---|---------------------|
| Intercambiável por agências reguladoras | 45 |
| Impacto orçamentário positivo | 37 |
| Histórico de <i>switching</i> | 36 |
| Estudo clínico comparativo com originador | 34 |
| Redução no Preço de tratamento | 33 |

Fonte: O autor (2022).

Após a definição dos principais aspectos que deveriam ser abordados, foi elencado os fatores que estavam presentes nos trabalhos e que compunham cada um dos aspectos. Ou seja, quais fatores eram os mais bem caracterizados e descritos em a cada aspecto de atenção. Em concordância com as necessidades de cada setor e utilizando os termos mais usados nos trabalhos foram definidos os seguintes critérios analíticos:

1. Aspectos históricos:

- Tempo de registro e presença em amostras populacionais;
- Ter participado ou sido aprovado de avaliação de tecnologia em saúde (ATS);
- Ter sido autorizado previamente por alguma agência como intercambiável.

2. Aspectos Clínicos:

- Ter sido publicado estudo comparador ao originador durante processo de registro. (Via de desenvolvimento por comparabilidade);
- Possuir histórico de *switching* sem ocorrências clínicas;
- Possuir Histórico ou percentual alto de imunogenicidade.

3. Aspectos econômicos:

- Ser custo efetiva como opção de tratamento;
- Demonstrar impacto orçamentário positivo se comparada a outras moléculas;
- Demonstrar redução direta no preço do tratamento.

4. Aspectos científicos:

- Possuir molécula menos ou mais complexa (Maior possibilidade de variação);
- Vetor utilizado para produção (Maior ou menor complexidade na maquinaria molecular);
- Necessidade de mudança pós traducional.

Com base nos critérios definidos, foi desenvolvida uma matriz para definição da escolha do melhor medicamento bioequivalente para introdução no mercado (Quadro 4). Os *scores* foram gerados de acordo com as variáveis possíveis de cada um dos critérios observados nos artigos.

Em alguns critérios, as possibilidades serão apenas sim ou não, facilitando a compreensão de cada um, por outro lado, outros necessitavam de uma interpretação. Por exemplo, em aspectos históricos, medicações com mais tempo de uso são menos questionadas e naturalmente possuem mais dados já publicados. Outro exemplo se dá em aspectos científicos, onde o estudo de biotecnologia e seus processos industriais nos indica que moléculas maiores podem facilitar a frequência de erros em estrutura e organismos mais primitivos, como bactérias e leveduras, podem gerar moléculas sem ou com modificações pós-traducionais alteradas que podem apresentar alteração no perfil de segurança e eficácia do medicamento final. Em relação aos aspectos econômicos, alguns dados podem ser encontrados em trabalhos, assim com outros são mais vistos na rotina do trabalho de campo das farmacêuticas. A redução do preço do

tratamento, assim como o impacto orçamentário positivo é dependente de outros fatores como a gestão do serviço médico e formato de pagamento pelas empresas.

Tabela 5 - Modelo de análise e comparabilidade entre fatores e aspectos de moléculas bioequivalentes

| Aspectos históricos | | | | | Aspectos econômicos | | | | |
|--|-----------|-------------------|----------|------|---|--------|---------|---------|------|
| Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota | Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota |
| Tempo de registro e amostras populacionais | 1 -2 anos | 3-5 anos | ≥ 6 anos | | Custo-Efetiva | não | Talvez | Sim | |
| | | | | | | | | | |
| Histórico de Avaliação de tec em saúde | não | estudo | aprovada | | Impacto orçamentário positivo | 1%-20% | 21%-50% | 51%-70% | |
| | | | | | | | | | |
| Intercambiável por agências reguladoras | não | talvez | sim | | Redução no Preço de tratamento | 0 -5% | 6-15% | 15-30% | |
| | | | | | | | | | |
| Somatório | | | | 0 | Somatório | | | | 0 |
| Aspectos científicos | | | | | Aspectos clínicos | | | | |
| Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota | Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota |
| Complexidade da molécula | 1-10Kda | 10-20kda | 30-50kda | | Estudo clínico comparativo com originador | I | II | III | |
| | | | | | | | | | |
| Células para fabricação | Bac | Levedura | mamífero | | Histórico de <i>Swicthing</i> | não | pouco | sim | |
| | 2 | 4 | 6 | | | | | | |
| Modificação pós traducional | Sim | pouca | Não | | Possíveis alterações imunogênicas | não | Pouco | Sim | |
| | | | | | | | | | |
| Somatório | | | | 0 | Somatório | | | | 0 |
| Score total | 0 | | | | | | | | |
| Score mínimo | 12 | Nenhuma indicação | | | | | | | |
| Score baixo | 13 - 23 | Pouca indicação | | | | | | | |
| Score intermediário | 24 | Indicação média | | | | | | | |
| Score bom | 25 - 35 | Indicada | | | | | | | |
| Score máximo | 36 | muito indicada | | | | | | | |

Fonte: O autor (2023).

Experiência profissional

Durante o lançamento de uma nova marca para um produto, ainda mais de alto custo, é esperada uma redução de preço e uma possível adoção rápida pelo mercado. Observamos que no caso de um novo Pegfilgrastim, existe posturas diferentes para a adoção ou não de biossimilares, assim como interesse entre os players do mercado sobre quanto a redução de preço era bem-vinda de acordo com o objetivo de cada empresa. Na prática do mercado, empresas operadoras de saúde verticalizadas como a Cooperativas, realizam o próprio tratamento, buscando reduzir de fato o custo. As empresas prestadoras de saúde, por sua vez, não foi impactada da mesma forma, pois a redução do preço do produto reduz o valor recebido das operadoras de saúde como forma de pagamento do procedimento. Esta dinâmica impacta as finanças de operadoras não verticais.

A rotina de trabalho no acesso ao mercado pode ser chamada também de relacionamento institucional, onde é preciso entender a necessidade de cada conta e como os produtos de nossa empresa podem auxiliá-los. Em alguns casos podemos encontrar resistência para nossos produtos, onde não são indicados por uma questão financeira.

Fatores mercadológicos e geográficos também influenciam o mercado e precisamos entender essas demandas específicas, como por exemplo, estados mais afastados do sudeste e sul temos empresas que praticam preços sem desconto. Estes produtos por outro lado possuem alto desconto quando trabalhados em São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro. Somados as diferenças de atuação dos players no mercado oncológico, observamos que muito dos critérios de escolha do uso ou não de biossimilares não vinha apenas de fatores científicos, médicos ou sustentáveis.

Resultados simulados de Pegfilgrastim

Conforme mencionado anteriormente, a matriz proposta deverá ser aplicada comparando produtos biossimilares para gerar *insights* facilitando a escolha do decisor da instituição privada de saúde. Para que pudéssemos aplicar os dados de mercado, foi pensado na utilização da matriz para caracterizar biossimilares do Pegfilgrastim (Fulphila® - Mylan e Pelgraz® - Accord), assim como o seu originador (Neulastim® – Amgen), além de outro player da mesma classe terapêutica (Lonquex® – TEVA).

Alguns dados de mercado não puderam ser obtidos com precisão por questões de confidencialidade comercial entre as partes, assim como os preços praticados em licitações divergem do privado. Para isso, nestes campos, os dados utilizados são estimados e seguem a tendência de mercado. Os dados utilizados nesta dissertação foram obtidos durante período

de trabalho em campo e seguiu o critério dos menores preços já praticados entre as empresas farmacêuticas, operadoras, prestadoras de saúde e distribuidoras.

Já os aspectos históricos, clínicos e científicos foram obtidos em publicações nos periódicos científicos dos portais acessados, as quais foram utilizadas para o desenvolvimento da matriz. Exemplos desses resultados possíveis seriam: o tempo de publicação de estudo clínico do produto, tempo de incorporação em determinada agência reguladora ou sistema de saúde e características moleculares comentadas em estudos.

Fulphila®

Tabela 6 – Matriz preenchida para dados de Fulphila (Mylan)

| Dados Baseados no Pegfilgrastim biossimilar Mylan de 2022 - (MYL-1401H) | | | | | | | | | |
|---|-----------|----------|----------|----------|---|--------|---------|---------|------|
| Aspectos históricos | | | | | Aspectos econômicos | | | | |
| Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota | Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota |
| Tempo de registro e dados de mundo real | 1 -2 anos | 3-5 anos | ≥ 6 anos | 2 | Custo efetiva | não | Talvez | Sim | 1 |
| | | 2 | | | | 1 | | | |
| Avaliação de tec. em saúde | não | estudo | aprovada | 3 | Impacto orçamentário positivo | 1%-20% | 21%-50% | 51%-70% | 2 |
| | | | 3 | | | 2 | | | |
| intercambiável pelas agências reguladoras | não | talvez | sim | 3 | Redução no Preço de tratamento | 0 -5% | 6-15% | 15-30% | 3 |
| | | | 3 | | | | | 3 | |
| Somatório | | | | 8 | Somatório | | | | 6 |
| Aspectos científicos | | | | | Aspectos clínicos | | | | |
| Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota | Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota |
| Complexidade da molécula | 1-10Kda | 10-20kda | 30-50kda | 2 | Estudo clínico comparativo com originador | I | II | III | 3 |
| | | 2 | | | | 3 | | | |
| Células para fabricação | Bac | Levedura | mamífero | 2 | histórico de Switching | não | pouco | sim | 3 |
| | 2 | | | | | 3 | | | |
| modificação pós traducional | Sim | pouca | Não | 2 | possíveis alterações imunogênicas | não | Pouco | Sim | 2 |
| | | 2 | | | | | 2 | | |
| Somatório | | | | 6 | Somatório | | | | 8 |
| Total | 28 | | | | | | | | |
| Score bom | 25 - 35 | | | Indicada | | | | | |

Fonte: Elaboração própria com base em dados Mylan N. V., 2018

Para a matriz preenchida com dados de Fulphila temos as seguintes justificativas para os critérios:

1. Aspectos históricos – O tempo de registro pode ser visto como período em que foi registrado no FDA como biossimilar em 2018 (5 anos). (MYLAN N.V., 2018). Para que fosse incorporada em sistema de saúde, é necessário que tenha estudo de ATS realizado. Outro ponto é de autorização e prática do *switching* em algum território;

2. Aspectos científicos – Estudos clínicos ou pré-clínicos, além de informações de bula de cada empresa podem informar os dados deste segmento, que seriam o tamanho da molécula, assim como as células utilizadas em sua fabricação e se possuem modificação pós traducional;

3. Aspectos econômicos - Toda medicação possui seu preço fábrica público e segue diretriz da CMED em sua precificação. Dessa forma, Fulphila® no momento de seu lançamento, foi adotado preço fábrica mais baixo se comparado ao originador Neulastim®. A este valor era acrescido o valor de ICMS (Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços) do estado comercializado e existiam descontos comerciais caso a caso. Dessa forma o impacto orçamentário pôde ser avaliado pelo menor custo do produto, e a redução do custo do tratamento seguia o mesmo racional, uma vez que o maior centro de custo vem do produto farmacêutico. Para o critério de custo-efetividade, no caso da prevenção de neutropenia febril, temos no mercado o filgrastim que, apesar de necessitar mais aplicações, possui valor reduzido e configura um tratamento muito mais barato. Por isso, no caso de todos os Pegfilgrastim podemos observar que não demonstra custo-efetividade em casos sem ocorrência de neutropenia;

4. Aspectos clínicos – como vimos nas vias de aprovação de bissimilares, temos estudos comparadores ao originador e com isso ATS e nesses casos o *switching* aprovado no EMA para o pegfilgrastim. O ponto de possibilidade de imunogenicidade podemos acompanhar nos estudos clínicos onde os resultados são explicados e até mesmo relacionados a complexidade da molécula. Neulastim®.

Tabela 7 – Matriz preenchida para dados de Neulastim (Amgen)

| Dados Baseados no Pegfilgrastim originador Neulastim® (2022) | | | | | | | | | |
|---|----------|-----------------|----------|------|---|--------|---------|---------|------|
| Aspectos históricos | | | | | Aspectos econômicos | | | | |
| Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota | Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota |
| Tempo de registro e dados de mundo real | 1-2 anos | 3-5 anos | ≥ 6 anos | 3 | Custo efetiva | não | Talvez | Sim | 1 |
| | | | 3 | | | 1 | | | |
| Avaliação de tec. em saúde | não | estudo | aprovada | 3 | Impacto orçamentário positivo | 1%-20% | 21%-50% | 51%-70% | 0 |
| | | | 3 | | | 0 | | | |
| intercambiavel pelas agências reguladoras | não | talvez | sim | 3 | Redução no Preço de tratamento | 0-5% | 6-15% | 15-30% | 0 |
| | | | 3 | | | 0 | | | |
| Somatório | | | | 9 | Somatório | | | | 1 |
| Aspectos científicos | | | | | Aspectos clínicos | | | | |
| Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota | Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota |
| Complexidade da molécula | 1-10Kda | 10-20kda | 30-50kda | 2 | Estudo clínico comparativo com originador | I | II | III | 3 |
| | | 2 | | | | | | | |
| Células para fabricação | Bac | Levedura | mamífero | 2 | histórico de Swicthing | não | pouco | sim | 3 |
| | 2 | | | | | | | | |
| modificação pós traducional | Sim | pouca | Não | 2 | possíveis alterações imunogênicas | não | Pouco | Sim | 2 |
| | | 2 | | | | | | 2 | |
| Somatório | | | | 6 | Somatório | | | | 8 |
| Total | 24 | | | | | | | | |
| Score intermediário | 24 | Indicação média | | | | | | | |

Para a matriz preenchida com dados de Neulastim temos as seguintes justificativas para os critérios:

1. Aspectos históricos – O tempo de registro pode ser visto como período em que foi registrado no FDA como originador em 2002, 20 anos (FDA, 2004). Para que fosse incorporada em sistema de saúde, é necessário que tenha estudo de ATS realizado. Outro ponto é de autorização e prática do *switching* em algum território;

2. Aspectos científicos – Como molécula originadora desta classe (pegfilgrastim) possui os estudos pré-clínicos e clínicos e demonstra diferença significativa de cobertura se comparado ao filgrastim de dose diária; (Guariglia R. 2016)

3. Aspectos econômicos – Por ser molécula originadora, possui valor de preço fábrica alto podendo baixar o custo efetivo mediante descontos comerciais. Em 2021 possuía preço fábrica de R\$ 4575,25 sem incidência do ICMS. Sendo o maior preço base a ser comercializado. A prática de trabalho indicava ainda estados do Sudeste com grande margem de desconto que não era praticada em estados fora do eixo Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais, tornando o uso baixo nos demais locais. O estado de Minas Gerais aparece como um importante player no setor oncológico por ser base da empresa Oncoclínicas, detentora dos maiores contratos de produtos do país;

4. Aspectos clínicos – Por ser o primeiro produto nesta classe, possui os estudos mais antigos, com dados compatíveis com registro nas agências internacionais, e autorização para *switching* e baixa incidência de complicações. Pois se tratar de avaliação de biossimilares, nossa metodologia tem como base esses dados avaliando uma melhora ou não de novas marcas.

Para a matriz preenchida com dados de Lonquex temos as seguintes justificativas para os critérios:

1. Aspectos históricos – O tempo de registro podemos ter como exemplo o período de reconhecimento do órgão europeu (EMA), que data de maio de 2013. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lonquex-epar-public-assessment-report_en.pdf). Sendo aplicados ainda os critérios de ATS e *Switching* por diretriz do órgão. Com isso, temos 10 anos, tempo considerável de registro e utilização e acompanhamento de mercado.

2. Aspectos científicos – O Lonquex tem como principal diferencial molecular, possuir glicosilação na molécula. (Guariglia, 2016). Dessa forma, no estudo e de acordo com fabricante, o diferencial proposto seria uma maior solubilidade e disponibilidade da molécula pela presença do açúcar;

3. Aspectos econômicos – Durante o período do trabalho o racional e preço comercializado do produto se assemelhava ao do Neulastim, como moléculas originadoras e por isso com custo mais elevado. Do ponto de vista regulatório isso se confirma pois é o primeiro Lipegfilgrastim registrado. Os consultores e farmacêuticos utilizavam o argumento molecular como benefício do produto, o que justificaria o valor mais alto, mesmo que não confirmado na publicação anteriormente citada;

4. Aspectos clínicos – como vimos nas vias de aprovação de bissimilares, temos estudos comparadores ao originador e com isso ATS e nesses casos o *switching* aprovado no EMA para o pegfilgrastim. Mesmo com os diferenciais da molécula do Lipegfilgrastim, o estudo não evidencia diferencial significativo tanto no tempo de NADIR (representa o ponto mais baixo da curva de contagem de células sanguíneas), quanto no tempo total de tratamento e status celular (Bondarenko *et al.*, 2013). Quanto a imunogenicidade, os estudos clínicos indicaram que os resultados estavam dentro da conformidade, mesmo com a possibilidade de se relacionar maior grau de modificação da molécula com a maior facilidade de produção de anticorpos.

Tabela 8 – Matriz preenchida para dados de Lonquex® (Teva)

| Dados Baseados no Pegfilgrastim originador Lonquex® (2022) | | | | | | | | | |
|--|----------|-----------------|----------|------|---|--------|---------|---------|------|
| Aspectos históricos | | | | | Aspectos econômicos | | | | |
| Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota | Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota |
| Tempo de registro e dados de mundo real | 1-2 anos | 3-5 anos | ≥ 6 anos | 3 | Custo efetiva | não | Talvez | Sim | 1 |
| Avaliação de tec. em saúde | não | estudo | aprovada | 3 | Impacto orçamentário positivo | 1%-20% | 21%-50% | 51%-70% | 1 |
| intercambiavel pelas agências reguladoras | não | talvez | sim | 3 | Redução no Preço de tratamento | 0-5% | 6-15% | 15-30% | 1 |
| Somatório | | | | 9 | Somatório | | | | 3 |
| Aspectos científicos | | | | | Aspectos clínicos | | | | |
| Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota | Fator de análise | grau 1 | grau 2 | grau 3 | Nota |
| Complexidade da molécula | 1-20Kda | 20-40kda | 40-60kda | 2 | Estudo clínico comparativo com originador | I | II | III | 3 |
| Células para fabricação | Bac | Levedura | mamifero | 2 | histórico de Switching | não | pouco | sim | 3 |
| modificação pós traducional | Sim | pouca | Não | 1 | possíveis alterações imunogênicas | não | Pouco | Sim | 2 |
| Somatório | | | | 5 | Somatório | | | | 8 |
| Total | 25 | | | | | | | | |
| Score intermediário | 24 | Indicação média | | | | | | | |

Fonte: O autor (2023).

Em minha experiência de mercado pude ver casos em que a prescrição é mantida no produto prescrito e casos em que o prestador utiliza a mesma molécula flexibilizando a marca por motivos de rentabilidade. Este segundo exemplo fica ainda mais fácil de ser observado em pequenos prestadores que possuem ambulatório, onde o médico sabendo o produto de melhor margem, pode indicar seu uso em detrimento de outro de maior custo ou menos margem.

Além do benefício da comodidade ao paciente e do corpo clínico por demandar apenas uma aplicação, o pegfilgrastim em algumas revisões possuem redução de custo efetivo se comparado ao filgrastim. Isto se deve a melhor cobertura da molécula, diminuindo as chances de neutopenia ao paciente, e por sua vez, maiores custos de internação entre ciclos. (Gebremariam *et al.*, 2022). Se tratando da molécula em questão, uma espécie de lobby dos prestadores parece existir, onde ainda hoje optam por biológicos originais, aumentando seus lucros.

. Em prestadores que utilizam o sistema de *fee for service*, existe o costume de se trabalhar visando o lucro e não economia de recursos de saúde. Isto acontece em tratamentos que se faz o uso de produtos mais caros, onde maior será o valor global a ser ressarcido a cada atendimento. Muitas operadoras possuem tabelas próprias de pagamento ou utilizam o chamado “Preço-Fábrica” como referência. Este preço está listado e registrado na CMED (A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), que se atualiza anualmente com o reajusta dos preços de medicamentos (ANVISA, 2003).

No caso dos biológicos, temos os originadores ainda com os maiores preços registrados e os biossimilares, que vieram para permitir o acesso ao tratamento, com os preços reduzidos. Os biossimilares acabam sendo de grande valia para as próprias operadoras que hoje verticalizaram suas atividades, operando tratamentos em hospitais próprios. Estas optam por medicações de menor custo visando melhor saúde financeira de recursos.

Mesmo com foco do trabalho no mercado privado, sabe-se que no mercado público o preço praticado em licitações é diferente do praticado no privado, pois leva em consideração o prazo de utilização e volume dos produtos (Brasil, 2006). Dessa forma, o processo de revisão periódica na ANS foi reduzido de 2 anos para 6 meses por meio da Resolução Normativa nº 465/2021, com isso, a incorporação de novas tecnologias vindas de consultas públicas ganha celeridade.

CONCLUSÃO

Neste trabalho foi desenvolvida uma matriz de tomada de decisões visando à auxiliar o processo de incorporação de produtos biossimilares no mercado, tendo como público-alvo gestores de saúde e médicos que são responsáveis científicos na padronização de medicação.

A avaliação da matriz por profissionais de setores administrativos, regulatórios e de compras precisa ser validada, o que pode ser feito em um novo estudo. Até a presente análise, a metodologia nos parece fazer sentido, vide a praticidade de recebimento dessas informações, além do preenchimento para comparação de produtos mais antigos quando o formato da empresa é puramente comercial.

Os resultados para objetivos gerais e específicos foram obtidos e 12 critérios mais utilizados foram listados com o número de vezes em que foram citados nos trabalhos resultantes da busca de artigos. Estes 12 critérios foram agrupados em 4 grandes grupos onde cada um pode receber uma nota de acordo com o produto e suas características.

DISCUSSÃO

Ao se preencher a matriz utilizando informações de mercado acrescidas das informações científicas de portais e órgão reguladores, conseguimos reconhecer diferenciais de cada produto e que podem ser preteridos por empresas de acordo com o momento de cada uma. O preenchimento somente do ponto de vista científico pode não demonstrar alguns pontos tendo limitação em função dos dados econômicos praticados somente em cada mercado local. A rotina de relacionamento entre contas, indústrias e redes de farmácias colaboram e atualizam esses dados localmente

Embora os resultados sejam advindos de pesquisa de periódicos, alguns casos de possíveis critérios de adoção de produtos podem ser discutidos por exemplos práticos. A via de administração, a necessidade de internação, assim como outras características podem ser discutidas como potenciais motivos de custo em produtos. Outro ponto observado sobre os resultados é o quadrante científico encontrado que possui uma baixa frequência de citações e não parece ser assertivo uniformemente a todas as moléculas. Os intervalos de comparação, assim como as características podem ser muito diversas e não práticas a todos os tipos de profissionais da avaliação. Além disso, por se tratar de características avaliadas na produção do produto, pode não ser mais relevante para este momento de adoção que supera a discussão regulatória e de desenvolvimento.

Além disso, o preenchimento dos dados financeiros pode gerar diferenças de score caso exista assimetria de informações entre as contas e distribuidoras, uma vez que preços ficam sujeitos a condições comerciais diferentes locais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ADAMIAK, G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. **Journal of Epidemiology and Community Health**, [s.l.], v. 60, n. 9, ed. 3, p. 822-823, Sept. 2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Guia para implementação de modelos de remuneração baseados em valor**. Rio de Janeiro: ANS, 2019. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/Guia_Modelos_de_Remunera%C3%A7%C3%A3o_BaseadosemValor.pdf. Acesso em: 8 ago. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR **Histórico**. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/institucional/quem-somos-1/historico>. Acesso em: 8 ago. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, [2003]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>. Acesso em: 8 ago. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Diretoria Colegiada. **Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010**. Dispõe sobre regulamento técnico para produtos saneantes categorizados como água sanitária, alvejante e desinfetante. [Brasília, DF]: Diário Oficial da União, 20 dez. 2010. Seção 1, p. 30-35. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_55_2010_COMP.pdf. Acesso em: 8 ago. 2023.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota técnica nº 063, de novembro de 2022**. Instrução Registro Processual e Pós-Registro Produtos Biológicos. [Brasília, DF]: ANVISA, 07 nov. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/produtos-biologicos/documentos-orientativos-e-guias/nt-63_2022_gpbio_instrucao-processual.pdf/view. Acesso em: 8 ago. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; GERÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS; GERÊNCIA GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS. **Nota de esclarecimento 002/2018**, [Brasília, DF]: ANVISA, fev. 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/produtos-biologicos/documentos-orientativos-e-guias/nota-de-esclarecimento-002-de-2018-medicamentos-biologicos.pdf>. Acesso em: 8 ago. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; GERÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS; GERÊNCIA GERAL DE MEDICAMNETOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS. **Nota de esclarecimento 003/2017**, [Brasília, DF]: ANVISA, out. 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/produtos-biologicos/documentos-orientativos-e-guias/nota-de-esclarecimento-003-de-2017-medicamentos-biologicos.pdf>. Acesso em: 8 ago. 2023.

ASCEF, B. DE O. *et al.* Intercambialidade e substituição de biossimilares: seria a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) um instrumento para tomada de decisão? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 9, 16 set. 2019. DOI:10.1590/0102-311X00087219.

ASSIS, M. R. de; PINTO, V. Strengths and weaknesses of the Brazilian regulation on biosimilars: A critical view of the regulatory requirements for biosimilars in Brazil. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, [s.l.], v. 10, n. 12, p. 253-259, 2018. DOI: 10.1177/1759720X18809683.

BLACKSTONE, E. A; FHUR JUNIOR, J. P. Biosimilars and Biologics: The prospects for competition. In: ENDRENYI, L; DECLERCK, P; CHOW, Shein-Chung. (ed.). **Biosimilar Drug Product Development**, Boca Raton: CRC Press, v. 216, 2017. 496 p.

BONDARENKO, I. *et al.* Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. **BMC Cancer**, [s.l.], v. 13, n. 1, 14 Aug. 2013. DOI: 10.1186/1471-2407-13-386.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Avaliação de tecnologias em saúde**: tipos de estudos para avaliação da Conitec. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/faca-a-sua-proposta-para-avaliacao-da-conitec-estudos>. Acesso em: 8 ago. 2023.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Conheça a Conitec**. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/a-comissao/conheca-a-conitec>. Acesso em: 8 ago. 2023.

BRASIL. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Resolução n.º 144, de março de 2015**. Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia. [Rio de Janeiro]: INPI, 12 mar 2015. 66 p. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/composicao/arquivos/resolucao_144-2015_-_diretrizes_biotecnologia.pdf. Acesso em: 8 ago. 2023.

BRASIL. **Lei n.º 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: Congresso Nacional, 1990. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 8 ago. 2023.

BRASIL. **Lei n.º 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: Diário Oficial da União, 2011. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112401.htm. Acesso em: 8 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aquisição de medicamentos para assistência farmacêutica no SUS**: orientações básicas. Brasília, DF: Círculo de Brasília Editora, 2006. 56 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.160, de 16 de maio de 2018. Dispõe sobre a obrigatoriedade do uso do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAP) na versão 5.01 e dá outras providências. Brasília, DF: **Diário Oficial da União**, 17 maio 2018. Seção 1, p. 66-67. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt1160_16_05_2018.html. Acesso em: 8 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde de A a Z**. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, [2022]?. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema Único de Saúde**. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, [202-?]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sus>. Acesso em: 8 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename**. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome>. Acesso em: 8 ago. 2023.

BRASIL. Sistema Único de Saúde. Comissões. *In*: BRASIL. **Sistema Único de Saúde: Informações Estratégicas**. Brasília DF: BVS MS, 2009. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/sus/comissoes.php>. Acesso em: 8 ago. 2023.

CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE, 8., 1986, Brasília. **Relatório final**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1986. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/8_conferencia_nacional_saude_relatorio_final.pdf. Acesso em: 8 ago. 2023.

WEISE, M. et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*, v. 120, n. 26, p. 5111-7, 2012.

CORNES, P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. **Targeted Oncology**, Dordrecht, v. 7, Supl. 1, p. S57-67, Mar. 2012. DOI: 10.1007/s11523-011-0196-3.

DINGMAN, R.; BALU-IYER, S. V. Immunogenicity of protein pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Easton, v. 108, n. 5, p. 1637-1654, May 2019. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.12.014

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Biosimilar medicines**: Overview. [Amsterdam], EMA, 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>. Acesso em: 8 Aug. 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Biosimilar medicines can be interchanged**. [Amsterdam]: EMA, 19 Sept. 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>. Acesso em: 8 Aug. 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Statement on the scientific rationale supporting the interchangeability of biosimilar medicines in the European Union.** [Amsterdan]: EMA, 21 Apr. 2023. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf. Acesso em: 8 Aug. 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for medicinal products for human use (CHMP). **Assessment report Lonquex.** Londres: EMA, 30 May 2013. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lonquex-epar-public-assessment-report_en.pdf. Acesso em: 8 Aug. 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY; EUROPEAN COMMISSION. **Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals.** [Amsterdan]: EMA; [Brussels]: EC, May 2017. 40 p.

FARIAS, M. B. de; PINTO, M. F. T. Criteria for setting drug prices in Brazil and selected countries: a comparative review. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 322-337, 2021.

FEAGAN, B. G. *et al.* Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 49, n. 1, p. 31-40, Jan. 2019. DOI: 10.1111/apt.14997.

GEBREMARIAM, G. T. *et al.* Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus filgrastim for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with lymphoma: a systematic review. **BMC health service research**, [s.l.], v. 22, n. 1, 30 Dec. 2022. DOI: 10.1186/s12913-022-08933-z.

GOTTLIEB, S. Biosimilars: policy, clinical, and regulatory considerations. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s.l.], v. 65, n. 14, Supl. 6, p. S2–S8, 15 jul. 2008. DOI: 10.2146/ajhp080210.

GUARIGLIA, R. *et al.* Lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia of cancer patients. **Biologics: Targets and Therapy**, [s.l.], v. 10, p. 1-8, Jan. 2016. DOI: 10.2147/BTT.S58597.

GRIBBEN, J. G. *et al.* Development of antibodies to unprotected glycosylation sites on recombinant human GM-CSF. **The Lancet**, Amsterdan, v. 335, n. 8687, p. 434–437, 24 Feb. 1990. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90665-r.

GUPTA, S. *et al.* Oxidation and Deamidation of Monoclonal Antibody Products: Potential Impact on Stability, Biological Activity, and Efficacy. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Easton, v. 111, n. 4, p. 903-918, Apr. 2022. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.11.024.

HÜBEL, K.; KRON, F.; LUX, M. P. Biosimilars in oncology: Effects on economy and therapeutic innovations. **European Journal of Cancer**, [s.l.], v. 139, p. 10-19, Nov. 2020. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.07.037.

INTERFARMA. Indústria farmacêutica segue crescendo em ritmo acelerado. **Revista Analytica**, São Paulo, 24 abr. 2020. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/industria-farmacautica-segue-crescendo-em-ritmo-acelerado/>. Acesso em: 8 ago. 2023.

IVAMA-BRUMMELL, A. M. *et al.* Medicines regulation, pricing and reimbursement in Brazil. **Brazilian Journal of Hospital Pharmacy and Health Services**, [s.l.], v. 13, n. 1, 25 Mar. 2022. DOI: 10.30968/rbfhss.2022.131.0769.

JÖNSSON, B. *et al.* The cost and burden of cancer in the European Union 1995–2014. **European Journal of Cancer**, [s.l.], v. 66, p. 162–170, 31 Aug. 2016. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.06.022.

KAWALEC, P. *et al.* Pricing and Reimbursement of Biosimilars in Central and Eastern European Countries. **Frontiers in Pharmacology**, Lausanne, v. 8, p. 288, 8 June 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00288.

KIM, I. H. *et al.* Comparison of lenograstim and filgrastim on haematological effects after autologous peripheral blood stem cell transplantation with high-dose chemotherapy. **Current medical research and opinion**, [s.l.], v. 19, n. 8, p. 753–759, 1 Jan. 2003. DOI: 10.1185/030079903125002531.

KUHLMANN, M.; COVIC, A. The protein science of biosimilars. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 21, Supl. 5, p. v4-v8, 1 out. 2006. DOI: 10.1093/ndt/gfl474.

LEUNG, J. H. *et al.* Cost-effectiveness of trastuzumab biosimilar combination therapy and drug wastage as first-line treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. **The Breast**, Amsterdam, v. 65, p. 91–97, Oct. 2022. DOI: 10.1016/j.breast.2022.07.007.

LOPES JÚNIOR, L. C. *et al.* Universal health system based on Primary Care and advanced practice nursing. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, DF, v. 75, n. 5, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0403>.

LUUKKANEN, S. V. *et al.* The Price and Market Share Evolution of the Original Biologics and Their Biosimilars in Finland. **BioDrugs**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 537–547, jul. 2022. DOI: 10.1007/s40259-022-00540-y.

MACHADO, M. A. de Á. *et al.* Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, p. 50, 22 ago. 2016. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006265.

MOLINEUX, G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta). **Current pharmaceutical design**, [s. l.] v. 10, n. 11, p. 1235–1244, 2004. DOI: 10.2174/1381612043452613.

MYLAN N. V. US FDA approves Mylan and Biocon's Fulphila™ (pegfilgrastim-jmdb). **PR Newswire**, Nova Iorque, 04 June 2018. Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/us-fda-approves-mylan-and-biocons-fulphila-pegfilgrastim-jmdb-the-first-biosimilar-to-neulasta-300659410.html>. Acesso em: 08 Aug. 2023.

NIAZI, S. K. Molecular biosimilarity: an AI driven paradigm shift. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.] v. 23, n. 18, p. 10690, 14 Sept. 2022. DOI: 10.3390/ijms231810690.

NUNES, José Luiz; LOPES, Camila; THEVENARD, Lucas. Qual a frequência de atualização do rol de procedimentos da ANS?: Apesar de decisão do STJ impor condições mais restritas, a própria agência se mostra mais atuante na regulação sectorial. **JOTA**, [São Paulo], 31 ago. 2022. Disponível em: <https://www.jota.info/opiniao-e-analise/artigos/qual-a-frequencia-de-atualizacao-do-rol-de-procedimentos-da-ans-31082022?non-beta=1>. Acesso em: 8 ago. 2023.

PATINOTE, C. *et al.* Agonist and antagonist ligands of toll-like receptors 7 and 8: Ingenious tools for therapeutic purposes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Paris, v. 193, Supl. 1, p. 112238, 1 May 2020. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112238.

SANTOS, I. S.; UGÁ, M. A. D.; PORTO, S. M. The public-private mix in the Brazilian Health System: financing, delivery and utilization of health services. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 5, p. 1431-1440, out. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000500009>.

SCHELLEKENS, H. Immunogenicity of therapeutic proteins. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 18, n. 7, p. 1257-1259, July. 2003.

SECOLI, S. R. *et al.* Pharmacoeconomics: resultant perspective of decisions process. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, p. 287-296, dez. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232005000500029>.

STEWART, A.; AUBREY, P.; BELSEY, J. Addressing the health technology assessment of biosimilar pharmaceuticals. **Current Medical Research and Opinion**, [s.l.], v. 26, n. 9, p. 2119–2126, Sept. 2010. DOI: 10.1185/03007995.2010.505137.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação. Quais são os tipos de patentes e prazo de validade. [Goiânia: UFG], [20--]. Disponível em: <https://prpi.ufg.br/p/33466-2-quais-sao-os-tipos-de-patentes-e-prazo-de-validade>. Acesso em: 8 ago. 2023.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Code of Federal Regulations**: Title 21. [Washington, D.C.]: FDA, 6 Out 2016. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=320.1&SearchTerm=bioavailability>. Acesso em: 8 Aug. 2023.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Considerations in demonstrating interchangeability of a biosimilar product**: guidance for industry. [Washington, D.C.]: FDA, May 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry>. Acesso em: 8 Aug. 2023.

WELTE, K. *et al.* Filgrastim (r-metHuG-CSF): The First 10 Years. **Blood: the journal of the american society of hematology**, Washington, D.C., v. 88, n. 6, p. 1907–1929, 15 Sept. 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs)**. Geneva: WHO, 2013. (WHO Technical Report Series, n. 977). Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/trs_977_annex_2.pdf?sfvrsn=e2389a69_3&download=true. Acesso em: 8 Aug. 2023.

ZAMAN, S. B.; HOSSAIN, N. Universal health coverage: a burning need for developing countries. **Journal of Medical Research and Innovation**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 18-20, 17 Apr. 2017. Disponível em: <https://jmrionline.com/jmri/article/view/41>. Acesso em: 8 Aug. 2023.