



## RELATÓRIO DO DIÁLOGO SETORIAL:

### BIOSSIMILARES - APRIMORAMENTO DA REGULAÇÃO NACIONAL

RELATO PARCIAL - 31/07/2023

PERÍODO DA TARDE

DISCUSSÃO E WORKSHOP TÉCNICO

#### Relatório do evento Diálogo setorial sobre Biossimilares realizado em 31/07/2023 no auditório da Anvisa

A segunda etapa do evento iniciou com a apresentação do Gerente da GPBIO, Anderson Montai, sobre o cenário atual dos biossimilares no Brasil e disse que o evento não pretendia ser exaustivo em relação ao assunto, mas um estímulo para que se iniciasse uma discussão sobre o registro de biossimilares no Brasil.

No panorama geral, o Gerente da GPBIO apresentou a legislação e os guias emitidos pela Anvisa e atualmente em uso pela agência. Também foram exibidos os números atuais de registros de biossimilares no Brasil, sendo 51 registrados, 20 em análise, 11 aguardando análise e 19 indeferimentos. Considerando-se os 51 produtos atualmente registrados, a Anvisa já seria a segunda autoridade regulatória com o maior número de biossimilares registrados no mundo. Destacou ainda que, embora a legislação não seja tão flexível quanto outras agências (ex. MHRA), tal fato não inviabilizou o peticionamento e aprovação de novos registros desta categoria de produto, como também não inviabilizou o peticionamento de novos processos. Foi destacado que, considerando os processos em análise e aguardando análise, é esperado um aumento exponencial no número de biossimilares registrado no Brasil até o final de 2024.

Foram apresentadas as principais razões de indeferimento, que em resumo se concentram na execução do estudo de comparabilidade, assim como na parte clínica (incluindo achados nos estudos de PK/PD). Pontuou ainda que a maior familiaridade das empresas e da Anvisa com o processo de desenvolvimento dos biossimilares vem reduzindo o número de indeferimentos ocorridos ao longo dos anos.

Passando a abordar, então, os principais achados do Edital de chamamento nº 15 de 7 de novembro de 2022, foram relatadas as contribuições de 16 empresas/associações. Alguns assuntos alvo de contribuição foram mais abrangentes do que o escopo do edital (incluindo assuntos como bula, priorização e etc) e foi informado que não seriam abordados nesta reunião. Os principais pontos de melhoria apontados pelo setor regulado tiveram como foco a falta de alinhamento das diretrizes da Anvisa com guias internacionais para estudos de PK, a aquisição do produto comparador, necessidade de legislação mais flexível com relação aos estudos não-clínicos e clínicos, alinhamento dos requisitos de registro com guias internacionais, declaração de intercambialidade, entre outros.

Entre os temas levantados pelo setor regulado, três deles foram selecionados para aprofundamentos no evento, sendo estes o alinhamento com guias internacionais- OMS e MHRA (estudos não clínicos e clínicos), a utilização de comparador internacional e declaração de intercambialidade.

Foi dada então a palavra aos participantes do primeiro painel para a discussão de casos práticos relacionados ao tema e também com a Anvisa.

#### Alinhamento com guias internacionais- OMS e MHRA (estudos clínicos)

**Moderador:****Anderson Vezali Montai – Gerente da GPBIO/GGBIO/DIRE2/Anvisa.****Panelistas:****Heloisa Fostinone– Representante da Amgen****Daniel Rossi de Campos – Representante da Sanofi Medley****Rosane Cuber Guimarães – Representante da Fiocruz**

A senhora Heloísa, representante da empresa Amgen, foi a primeira a se manifestar e disse que da parte da empresa a sugestão foi a flexibilização da legislação no que se refere aos estudos clínicos, com base no avanço tecnológico e experiência prévia. Ressaltou que o objetivo dos estudos clínicos para biossimilares é elucidar possíveis incertezas criadas durante o estudo de comparabilidade analítica. Desta forma, os biossimilares são definidos como produtos altamente semelhantes ao comparador e para os quais qualquer incerteza sobre segurança, pureza, potência e imunogenicidade foram sanadas. Assim, a abordagem utilizada pela empresa demonstra a similaridade por meio da totalidade de evidências, onde dúvidas residuais são suportadas por dados científicos ou racional técnico.

Com relação a exemplos práticos no que se refere a anticorpos monoclonais possivelmente registrados sem a condução de estudos não clínicos e clínicos, Heloísa informou que a Amgen ainda não possui produto aprovado sem estudos confirmatórios de fase 3 fora do Brasil ou pela Anvisa. No entanto, apontou flexibilidades adotadas especificamente para alguns produtos e apresentou o caso do Ranibizumabe (injeção intravítrea), para o qual houve isenção de realização de estudo de PK em voluntários saudáveis devido a questões éticas relacionadas à via de administração e também devido à ação local do medicamento, que não traria informações relevantes sobre potenciais diferenças clínicas significativas. Neste contexto, o FDA considerou o estudo de PK como um subestudo do estudo principal de fase 3 comparativos em pessoas doentes e o objetivo do estudo de PK foi demonstrar descritivamente, sem, no entanto, ter poder estatístico. Neste caso específico, o FDA também isentou a execução de estudos em animais por diferenças no mecanismo biológico de ação do produto entre humanos e animais. Também não foi realizado estudo comparativo de troca.

Outro ponto levantado pela panelista foi a participação do Brasil nestes estudos, que se mostra incipiente devido à dificuldade de execução nos ensaios no Brasil porque os estudos de fase 1 e PK/PD já estão tendo uma abordagem em paralelo. Assim, não se espera a conclusão do estudo de PK/PD para iniciar o fase 3 e a legislação atual inviabiliza esse processo, pois exige a conclusão do estudo de PK/PD antes de se iniciar o estudo fase 3 (stepwise approach).

Concluiu, então, que a empresa suporta a necessidade de realização de estudos clínicos comparativos para demonstrar que não há diferenças significativas, especialmente com relação à imunogenicidade. Ressaltou também que são amplamente favoráveis a essa abordagem flexível para possibilitar que as variações de eficácia possam ser justificadas cientificamente e que a empresa se encontra alinhada ao propósito da Anvisa.

Tomou, então, a palavra a senhora Rosane Cuber da Fiocruz, que informou que a empresa possui 24 produtos biológicos ativos registrados, dos quais 13 são vacinas e 11 são biológicos (6 são originadores e 5 são biossimilares). Além disso, dos 11 biológicos, 8 foram originados de PDP.

Ressaltou que, além de fortalecer a área fabril nacional, também é necessário fortalecer a área de desenvolvimento e controle de qualidade. Informou ainda, que estão realizando um amplo estudo de comparabilidade para os produtos biossimilares bevacizumabe e penbrulizumabe. Assim, a performance analítica requer produtos com alto grau de sofisticação, sua operação é complexa e exige um alto grau de especialização. Desta forma, essas áreas precisam ser estimuladas para que seja possível trazer, não apenas transferências de tecnologia, mas também realizar o desenvolvimento interno.

Destacou ainda, que a ideia não é abolir a realização dos estudos clínicos, mas realizar uma evolução deste processo. Relatou também sobre o avanço dos estudos analíticos, com melhor caracterização da manufatura e produção altamente similar ao produto de referência. Quanto aos estudos de fase 3, informou que eles demonstram não ter grande impacto na decisão regulatória, visto a comparabilidade demonstrada pelos estudos de comparabilidade analítica e PK/PD. Estudos de vida real poderiam ainda trazer mais informações que um estudo de fase 3 combinatório e que o ideal seria propostas de estudos analíticos combinados, como fase 1 com fase 3 ou fase 1 com fase 4 e isto poderia ser flexibilizado. Foi dado o exemplo de estudos adaptativos, que poderiam ser adaptados para os biossimilares.

Outro ponto relevante levantado para o fortalecimento do ecossistema da inovação nacional, com foco na ampliação de know-how analítico e ensaios biotecnológicos para demonstração de biossimilaridade, é reforçar a espectrometria de massa, ensaios celulares funcionais in vitro e análises in silico. Isto traria mais segurança na identificação das diferenças e caracterização do impacto funcional, o que poderia reduzir a necessidade de estudos confirmatórios. Tal ponto leva ao racional da redução de custos dos biossimilares, especialmente no que se refere a estudos clínicos para doenças raras, que por vezes são estudos multicêntricos e feitos internacionalmente. Assim, as estratégias de estudos adaptativos são necessárias para termos a melhoria do processo de desenvolvimento.

Rosane ainda sugeriu a criação de um novo guia sobre os estudos de comparabilidade analíticos, que norteie os principais atributos críticos a serem investigados para rastrear as diferenças e verificar se a sua detecção levaria à necessidade de estudos adicionais.

Adicionalmente foi abordado sobre a necessidade de reforçar as questões de farmacovigilância para gerar mais dados de vida real e também sugeriu a revitalização do comitê técnico regulatório (CTR), que permitia discussões com a Anvisa ao longo do desenvolvimento de produtos frutos de PDP e de produtos desenvolvidos nacionalmente.

Por fim, Rosane informou que não conseguiu identificar produtos registrados sem estudos clínicos por outras agências, mas aponta para mudanças também no Brasil, onde um infliximabe intradérmico foi aprovado sem estudo com o produto referência, sendo que a comparação foi realizada com um outro biossimilar, pelo fato do produto referência não possuir a via intradérmica aprovada. Foi sugerida a leitura do artigo Regulatory Evaluation of Biosimilars, que foi publicado em abril de 2022 pelo grupo da OMS, que participou da elaboração do guia da Organização, onde são mencionadas possibilidades de flexibilização em relação aos estudos clínicos.

O senhor Daniel da empresa Sanofi-Medley iniciou então a exposição do seu posicionamento, dizendo que ele vai de encontro ao posicionamento dos regulamentos e literatura internacionais. Pontuou que a discussão não se tratava de isenção de estudos clínicos, mas de um reposicionamento para estudos de PK/PD,. No caso de existir um biomarcador de PD, este deve estar ligado ao mecanismo de ação do fármaco, onde o marcador pode ter maior sensibilidade do que o marcador do estudo clínico, permitindo avaliar com maior segurança o efeito do fármaco. Os métodos analíticos também precisam ser devidamente validados, além da clara relação dose-resposta do marcador farmacodinâmico e do produto biológico.

Outra questão importante recai sobre os estudos pré-clínicos que precisam apresentar comparabilidade indiscutível em relação aos atributos críticos relacionados à estrutura, físico-químicos e estruturais, além da resposta clínica, fundamental da imunogenicidade. Abordou ainda as vantagens de reposicionar os estudos de fase 3 para os estudos de PK/PD: menor variabilidade do marcador em relação ao endpoint clínico, diminuindo o número de sujeitos de pesquisa, o custo e o tempo. No entanto, é necessário relevar que os marcadores de equivalência não são necessariamente os mesmos aplicáveis aos produtos sintéticos, não sendo sempre aplicável o intervalo de 80% a 125% e isto requer um arcabouço técnico científico adequado apresentado pela empresa. Ainda foi falado sobre a variabilidade das vias de administração e a necessidade de clara avaliação sobre a aplicação de dose única ou múltiplas e sobre a inclusão de sujeitos sadios ou pacientes.

Um ponto final sobre o posicionamento considera a segurança do paciente, onde é necessário ter um arcabouço técnico-científico claro para as empresas que pretendem apresentar estudos de PK/PD, com critérios e atributos bem definidos de estudos pré-clínicos, além de um sistema

de farmacovigilância ativo, e a interação entre as agências, que poderão ser utilizados para embasar as decisões. Assim, para que o novo racional seja implementado garantindo a segurança do paciente, deve-se ter uma tríade entre a Anvisa, agências internacionais que já registraram o produto com estudos de PK/PD e a sustentação técnica da empresa.

Anderson retomou a palavra e reforçou que a Anvisa sempre se pautou pelos guias internacionais e que sempre foi flexível em relação aos critérios de aprovação utilizados, baseando-se também no movimento ocorrido internacionalmente. Reforçou que a isenção dos estudos fase 3 para anticorpos monoclonais ainda está em discussão por agências como EMA e FDA e que havendo a possibilidade de flexibilização caso a caso, a Anvisa também será signatária.

Anderson questionou os painelistas sobre o mercado europeu e EMA e a flexibilização dos estudos fase 3 e se já tinham alguma visão sobre o andamento das discussões. Daniel disse que EMA e FDA participaram da elaboração do guia do OMS e que o caminho está pavimentado pela OMS, no entanto, acredita que a isenção ainda será caso a caso. Heloísa tem um posicionamento semelhante e refletiu que a EMA tem outras necessidades em relação ao sistema de saúde universal, reembolso e etc, mas que é uma tendência e será decidida caso a caso. Refletiu, por fim, que o trabalho para desenvolver um marcador pode ser tão intenso, que seria mais fácil e menos oneroso realizar um estudo clínico.

Rosane complementou dizendo que é neste ponto que é necessário deixar a legislação flexível, mas que, no entanto, a decisão será realizada caso a caso e neste momento o mecanismo está em evolução.

### **Alinhamento com Guias internacionais- OMS e MHRA- Estudos Não-Clínicos**

#### **Moderador:**

**Anderson Vezali Montai – Gerente da GPBIO/GGBIO/DIRE2/Anvisa.**

#### **Panelistas:**

**André Luiz Jochen – Representante da Fresenius Kabi Brasil**

**Gustavo Mendes – Representante da Instituto Butantan**

A segunda mesa iniciou-se com a fala do Sr André da empresa Fresenius. Foi apresentado o artigo <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.2785>, sendo informado que os autores são membros do EMA, que trata da revisão da avaliação de anticorpos monoclonais, onde foi constatado que sempre que a análise de qualidade e farmacocinética indicam comparabilidade, os estudos clínicos também confirmavam os achados. Além disso, declarou que quando não houve a comparabilidade baseada nos atributos críticos de qualidade lote a lote, as perguntas foram respondidas pelos dados de qualidade, farmacocinética e imunogenicidade, sendo que nenhuma resposta foi dada com base em estudos não clínicos e clínicos.

Mencionou, então, que com os novos equipamentos e técnicas analíticas robustas atreladas a testes funcionais e modelo de fabricação junto com a experiência dos fabricantes, demonstra que os dados in vitro são mais importantes para responder as dúvidas do que resultados em animais ou clínicos. Ressaltou, ainda, que na inexistência de biomarcadores conhecidos, a indústria não deveria perder tempo buscando novos marcadores, mas sim investir recursos para garantir a similaridade físico-química. Disse, também, que no ímpeto de atender o desejo dos reguladores por dados em animais, algumas empresas realizaram análises de anticorpos monoclonais e acabaram tendo seus estudos rejeitados pelas agências por não demonstrar uma resposta adequada pela diferença nos receptores dos animais.

Por fim, disse que o estudo clínico apenas corrobora para o que já foi verificado pelos estudos físico-químicos, farmacocinética e imunogenicidade. Os estudos de fase 3, na opinião do panelista, seriam úteis apenas em casos particulares e que deveriam ser realizados apenas para responder perguntas específicas.

Tomou a palavra então o Sr. Gustavo Mendes do Instituto Butantan, que iniciou sua fala informando que o instituto tem um biossimilar aprovado via PDP. Informou então que as PDPs oferecem diversos desafios no contexto dos estudos não clínicos, começando pela pouca disponibilidade de laboratórios capazes de realizar os ensaios no Brasil, que seguem condições de BPL. Ainda informou que há planos de capacitar o Butantan para realizar tais ensaios internamente e até mesmo fornecer o serviço para terceiros.

Ressaltou que o guia da OMS traz a abordagem stepwise e questionou se é sempre necessário realizar os modelos celulares, in vitro e in vivo usando animais, já que é possível realizar estudos de comparabilidade analítica com baixa incerteza residual.

Também foi mencionada a possibilidade de realizar modelos in silico, com o objetivo de reduzir o uso de animais, visto que os softwares são cada vez mais capazes de prever possíveis diferenças.

Relatou ainda sobre dúvidas do setor em relação à validação de métodos bioanalíticos, dizendo que é importante haver a publicação de um guia Anvisa sobre a validação destes métodos, alinhado às práticas internacionais. Reforçou que este é um ponto desafiador para estudos não clínicos também e que o uso de animais somente deve ocorrer se for inevitável.

Traçou um paralelo quando no início das submissões dos biossimilares no Brasil houve a decisão de se utilizar estudos de PK/PD como alternativa aos estudos clínicos, embora sejam estudos menos sensíveis e que a utilização de estudos in vitro como alternativa aos estudos não clínicos, sendo os estudos in vitro mais sensíveis, mensuráveis e com desfechos mais exatos e representativos do que modelos animais, que possuem menor especificidade. No entanto, foi colocado que as questões de segurança podem ser um ponto limitador para a isenção de estudos em animais, mas estimulou a reflexão e inovação nestas questões.

Por fim, sugeriu a publicação das discussões ocorridas durante o diálogo setorial para dar visibilidade às discussões ocorridas na Anvisa.

Sra. Heloísa da Amgen então iniciou sua fala reforçando que os estudos em animais somente seriam relevantes se alguma diferença detectada nos testes in vitro pudesse ser sanada por um modelo biológico específico para responder a essas incertezas. No entanto, a experiência tem mostrado que os modelos biológicos não são ideais para responder incertezas quanto a diferenças clinicamente significativas.

A Sra Heloísa ainda trouxe 3 exemplos, sendo duas aprovações do FDA: a) Ranibizumabe injeção intravítrea, onde não existe um modelo animal capaz de representar o que aconteceria com um humano; b) insulina glargina (Resvoglar), onde o FDA eximiu a apresentação dos estudos em animais porque existe uma toxicidade reprodutiva demonstrada em animais, que não ocorre em humanos, além de ser uma molécula bem conhecida; e c) o caso do ecolizumabe, aprovado pela EMA, que teve isenção da apresentação de ensaios em animais porque o animal não tinha o sistema biológico do complemento celular, onde o mecanismo de ação do medicamento acontece.

Informou também que a Anvisa já tem demonstrado flexibilidade quanto ao assunto e quando o racional foi discutido com a Agência, o racional foi entendido e os dados em animais não foram requisitados. Assim, foi entendido que os estudos de PK/PD e confirmatório seriam suficientes para sanar dúvidas levantadas pelos estudos in vitro.

O Sr Anderson então esclareceu que o guia de métodos bioanalíticos está em discussão na Anvisa e será publicado em breve. Informou ainda que em relação aos estudos pré-clínicos, a visão da Agência está alinhada à flexibilidade, e que tecnicamente a apresentação de estudos in vitro evoluíram significativamente, de forma a substituir o modelo em animais, exceto em casos específicos.

A Sra. Brenda da GPBIO colocou que a questão da relação de endpoints de PK/PD em relação à ação e eficácia da molécula foram bem discutidos, no entanto, lembrou da importância da

avaliação clínica da segurança. Deve-se considerar se existe um marcador que mostre os diferentes mecanismos de ação e com relação às impurezas, é necessário definir o que seria necessário em termos de desenvolvimento clínico, já que ainda existem incertezas. Os biossimilares permitem certa diferença, especialmente para as moléculas mais complexas e ainda existem incertezas de como essas diferenças impactariam na segurança, desta forma ainda pode ser necessária a avaliação clínica para determinar a segurança da maioria dos biossimilares.

O Sr. Anderson corroborou com a opinião da Sra. Brenda, destacando que as incertezas precisam ser sanadas frente às questões de segurança para que a discussão em relação a execução do Fase 3 avance. Em relação aos estudos em animais, devido ao grande avanço das análises in vitro, estes podem ser reduzidos/eximidos, desde que tecnicamente justificável.

O Sr. Marco Stephano tomou a palavra e lembrou do princípio da precaução em termos de novos testes com novos medicamentos, assegurando assim a saúde do ser humano. Relatou que todo método alternativo trabalha com desfecho e o desfecho nem sempre traz a totalidade de processos que se pode ter (receptor celular, citotoxicidade), mas isso não quer dizer que reflita nos animais. A OECD coloca que se o desfecho não for conclusivo ou se houver dúvidas do desfecho, tem que ser realizado o estudo em animais ou mesmo se o estudo for negativo, também está autorizado o teste em animais.

Além disso, informou que os métodos analíticos possuem limites de detecção e quantificação e por vezes não é possível determinar tais limites para novos métodos em relação às impurezas que podem existir nos produtos biológicos, como peptídeos e mRNA com concentração insuficiente para serem detectados. Assim, os ensaios bioanalíticos devem ser realizados, embora sejam de difícil e onerosa validação. Os métodos analíticos também tendem a ser aprimorados, ascendendo mais um resultado do que outro e a isenção de dados não clínicos deve ser avaliada caso a caso.

## **Intercambialidade**

### **Moderadora:**

**Daniela Marreco – Diretora Adjunta DIRE3.**

### **Panelistas:**

**Clarice Petramale – Participou na condição de médica, com experiência em gestão em saúde pública**

**Rosana Cuber Guimarães – Representante da Fiocruz**

**Tiago Mares Guia – Representante da Bionovis**

A Sra. Daniela Marreco da Terceira Diretoria iniciou a mesa realizando algumas considerações iniciais. Informou então que se atualizou quanto aos acontecimentos ocorridos desde a publicação da Nota Técnica da GPBIO sobre Intercambialidade em 2017, quando foi determinado que este não seria um status regulatório, mas sim uma condição a ser verificada pelo prescritor e pelo Ministério da Saúde em seus protocolos clínicos e assim decidir o melhor medicamento para cada paciente. Ponderou também que naquele momento o cenário era bem diferente do atual, onde havia o começo do desenvolvimento dos biossimilares, além de muitas incertezas em relação a quando as trocas poderiam ser realizadas com segurança, quando o prescritor precisa participar desta decisão e quando essa troca pode ser feita de forma automática. Informou que existem algumas sinalizações de avanço em relação à discussão, sendo que o FDA mantém a necessidade de estudos específicos, especialmente nas situações em que se tem o produto referência e diversos biossimilares no mercado para a realização do estudo de switch, e, por outro lado, EMA estabeleceu que os biossimilares são intercambiáveis, deixando claro que é necessário observar as informações específicas de cada produto e que cabe a cada país membro implementar a intercambialidade. Destacou que a posição da Agência Europeia é similar à do Brasil, uma vez que havendo a determinação da qualidade, segurança e eficácia dos produtos, tais produtos poderão ser utilizados em pacientes “naive”,

que irão iniciar seus tratamentos. No entanto, para o tratamento de doenças crônicas e oncológicas, em que o paciente esteja respondendo bem ao tratamento, a questão da troca do produto pode ser mais sensível. Questionou então os componentes da mesa, caso a Anvisa também estabeleça a intercambialidade entre os produtos bioequivalentes como a EMA fez, como se dará a implementação no Brasil, considerando a lei de licitação, as questões de acesso a medicamentos de alto custo e o nosso Sistema Único de Saúde.

Tomou a palavra a Dra. Clarice Petramale, informando que se esperava que houvesse grande interesse em relação aos bioequivalentes, como houve também para os genéricos, no entanto, os requisitos eram tantos e tão minuciosos, que percebeu que a introdução dos bioequivalentes no mercado não se daria de forma rápida. Declarou também que a indústria tende a se utilizar da estratégia de produtos “me too”, onde a empresa desenvolve produtos semelhantes aos que já possui e consegue registrá-los rapidamente com estudos preliminares e muitas vezes sem o estudo de fase 3 completo em áreas prioritárias. Destacou ainda que a incerteza é inerente a certos produtos e são uma carga para medicamentos com estudos incompletos. Para os gestores, torna-se essencial possuir alguns bioequivalentes em nichos chave, como doenças crônicas, degenerativas e imunológicas, pois eventualmente o medicamento falha e é necessário alterar. Desta forma, como médica, se diz satisfeita de haver opções terapêuticas para os pacientes, seja o produto nacional ou internacional. Assim, se houver a possibilidade de reduzir as incertezas com estudos fase 4 ou de vida real, onde se consiga comprovar a mesma eficácia do medicamento de referência, seria de grande valia. Mencionou que outro problema grave é a marca, onde o leigo tem a impressão de ser um produto diferente, e que esta postura é diferente da utilizada para os produtos genéricos. Concluiu avaliando o SUS ainda poderia se beneficiar das PDPs, enquanto a saúde suplementar tenta adquirir os mesmos medicamentos e não se consegue comprar um bioequivalente, pois a empresa do referência oferece o mesmo desconto, o que atrapalha a política dos bioequivalentes.

A Dra. Rosane Cuber da Fiocruz informou que já vem discutindo esse assunto há muitos anos e diz que a Fiocruz entende a intercambialidade como status regulatório. No entanto, antes fez um esclarecimento sobre conceitos que se mesclam e dificultam o entendimento do que é a intercambialidade. Os conceitos de acordo com o FDA são troca (decisão médica de trocar um produto por outro), intercambialidade (mesmo resultado clínico que o produto de referência em qualquer paciente em termos de segurança e eficácia e pode substituir o produto referência e vice-versa, no entanto requer estudo específico) e substituição (dispensação de um medicamento ao invés de outro equivalente na farmácia, sem a intervenção do prescritor). Para o FDA, quando há o status de intercambialidade, pode-se realizar a troca a nível da farmácia, sem intervenção do prescritor. Neste caso, o produto ganha 1 ano de designação nesta condição e nestes casos o prescritor não tem conhecimento das trocas ocorridas em cada estado (que são independentes no que se refere à regulamentação). Já no EMA, o status de intercambiável já é dado no momento do registro e cada país regulamenta como implementará a troca, onde a troca pode ocorrer entre o bioequivalente e o referência e entre os bioequivalentes. Na prática, a intercambialidade já acontece, considerando o número de bioequivalentes registrados, as compras centralizadas e a dispensação de cada estado. Assim, as múltiplas trocas já ocorrem no SUS, talvez devendo ser necessário repensar essa estratégia visando a segurança do paciente. Ressaltou ainda que a falta de um posicionamento regulatório gera insegurança e incerteza entre os atores envolvidos e que a EMA, com base em 15 anos de regulação dos bioequivalentes e no monitoramento de mercado, decidiu por determinar a intercambialidade no momento do registro e deixou o gerenciamento das trocas para os estados-membro. Com relação ao MHRA, a posição é similar à da EMA, sendo a decisão de troca feita entre paciente e o prescritor e a prescrição deve conter o nome do bioequivalente para facilitar as questões de farmacovigilância. A OMS coloca que as decisões relacionadas à intercambialidade, troca médica e substituição fica a cargo das agências reguladoras nacionais. Já o governo do Canadá diz que a intercambialidade permite que um produto seja substituído por outro no momento da dispensação e as decisões são tomadas por cada província ou território, de acordo com seus próprios regulamentos. Daí chega-se ao posicionamento da Anvisa, onde a Agência diz que a intercambialidade não é uma questão regulatória, deixando a questão a critério médico, abrindo brecha para interpretações sobre a intercambialidade do bioequivalente. Assim, tendo em vista as definições de troca, substituição e intercambialidade, é preciso pensar no futuro e considerar também o mundo real, onde as trocas já acontecem, independente do posicionamento regulatório.

A Sra. Daniela ponderou que em relação à fala da Dra. Clarice, foram exatamente as questões de insegurança e incerteza que levaram a agência europeia a publicar o novo posicionamento sobre a intercambialidade, considerando 15 anos de experiência e análise de mais de 100 produtos. A EMA estabeleceu também a segurança das múltiplas trocas, o que foi surpreendente, já que era uma questão muito discutida antigamente e havia muita preocupação no âmbito do SUS, o que remete à Farmacovigilância. Por esta razão, o grupo da OMS que tratava das INN de biossimilares nunca conseguiu avançar nas discussões, pois a questão das trocas ficou vinculada à existência de dados de Farmacovigilância que permitissem determinar a intercambialidade.

Iniciou então a exposição das suas considerações o Sr. Tiago Mares Guia da Bionovis, dizendo que em momentos sensíveis e críticos a Anvisa tomou decisões corretas em relação aos biossimilares. Ponderou também que a Anvisa, EMA e FDA estão no mesmo patamar de rigor, qualidade e consciência do que é um biológico e um biossimilar. Colocou ainda que neste momento o Brasil tem sofrido uma efervescência de interesse pelos biossimilares por inúmeros motivos e a intercambialidade volta à tona, onde percebe-se uma evolução do debate. Antes era falado que seria impossível copiar um produto biológico, posteriormente passou-se à impossibilidade de realização de estudos clínicos e mais recentemente a questão da nomenclatura, onde a Anvisa posicionou-se de forma corajosa e correta tecnicamente. Na opinião de Tiago, o estabelecimento de nomenclatura específica para biossimilares só traz dificuldade na prescrição e inviabilizaria a troca dos produtos e que a Anvisa também tocou com bastante serenidade nas questões de extrapolação de indicação. Assim, sobrou apenas a questão da intercambialidade para ser definida e comparando-se o Brasil com o mundo, os biossimilares tem a função de facilitar o acesso. Neste ponto, algumas vezes as barreiras técnicas se confundem com barreiras comerciais quando se olha para os EUA, onde algumas situações são mais comerciais quando se exige um estudo de intercambialidade, o que apenas algumas empresas conseguirão realizar. Os estudos clínicos representam cerca de 50% do desenvolvimento total de um biossimilar monoclonal (cerca de 130 milhões de dólares), e quando se desenvolve um produto nacionalmente, objetiva-se desenvolver para o mundo porque o lucro não vem do mercado brasileiro. Visando atingir mercados mundiais, é interesse da indústria que a Anvisa tenha uma legislação alinhada mundialmente, sendo a postura do EMA mais adequada para o mercado brasileiro do que a americana. Mencionou que apenas 14% do mercado americano é permeado por biossimilares, e disse que isto se deve tanto a barreiras regulatórias como comerciais. Quanto à intercambialidade, a posição do setor nacional de desenvolvimento é que a conclusão de biossimilaridade deveria estar vinculada à intercambialidade, preservando a autonomia médica na prescrição. No entanto, quando se olha para a realidade do Brasil do SUS e para o Brasil do serviço privado, a decisão da aquisição no setor público é feito por compra centralizada pelo MS, que contempla uma ou no máximo duas PDPs e segrega a distribuição dos produtos de acordo com o estado, com o intuito de evitar as múltiplas trocas. No entanto, na última gestão iniciou-se a política de pregões, o que gerou muita insegurança jurídica, trazendo mais complexidade, então, a cadeia de suprimento deve ser mais bem planejada com relação à aquisição. Já no mercado privado, há a compra verticalizada que busca o melhor preço e o sistema de reembolso, onde os biossimilares estão afastados, pois busca-se o maior preço. Por fim, ressaltou que os biossimilares trazem para o Brasil uma maior perspectiva de acesso, soberania tecnológica e maior capacidade de desenvolvimento interno. Sobre a intercambialidade, disse que se deve evoluir para uma automaticidade do status de intercambiável no momento do registro e deve-se utilizar o medicamento que ganhar o pregão naquele ano.

A Sra. Daniela ponderou, dizendo que as empresas conseguiram ultrapassar os desafios dos estudos de comparabilidade e clínicos e o que se vê atualmente no cenário nacional é o acesso aos biossimilares, auxiliando o SUS no tratamento dos pacientes. Complementou a sua fala dizendo que nos encontramos em outro patamar, onde antes não se era nem possível discutir a compra centralizada e distribuição segregada para os estados devido à falta de informação na época. Assim, independente do status regulatório da intercambialidade, seria possível que o MS avançasse nas discussões sobre o fornecimento de biossimilares, favorecendo a escolha do melhor tratamento pelo médico e paciente, facilitando a escolha pelo melhor tratamento, havendo espaço agora para se retomar a discussão.

Manifestou-se então Priscila, representante da Biorede Brasil e da Coordenação de Comissão de Ciência e Tecnologia e Assistência Farmacêutica do Conselho Nacional de Saúde, dizendo que não é possível discutir intercambialidade sem os pacientes e seus representantes e que sentiu falta

da representação do Conselho Nacional de Saúde para representá-los. Também lamentou que as diretrizes para a política nacional de produtos biológicos não tenham avançado. Ressaltou ainda que sem representantes dos PCDTs (protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas) e da Assistência Farmacêutica, no que se refere ao uso e rastreabilidade não era possível avançar a discussão. Complementou dizendo que ainda não verificou o controle mencionado, onde um estado recebe apenas um tipo de biossimilar do Ministério da Saúde. Relatou ainda que pacientes muitas vezes não têm onde infundir o produto e precisam procurar um local para aplicar, implicando em questões de farmacovigilância. Colocou o CNS à disposição para discutir o assunto, pois precisa ter a avaliação do controle social, usuário e assistência farmacêutica.

A Sra Daniela ponderou que o evento inaugurou as discussões sobre o tema e que se tratava de fruto do edital de chamamento e a participação social será contemplada nas próximas etapas de discussão. Além disso, reforçou que as notificações de farmacovigilância não são realizadas apenas pela marca do produto, mas também pelo número do registro, fabricante e estas informações também são relevantes para a farmacovigilância.

O Sr Tiago acrescentou que a farmacovigilância não é um assunto restrito aos biossimilares e que não deve ser utilizado como um limitador para a sua difusão. Questionou ainda a ausência de necessidade de estudos de intercambialidade quando o produto referência realiza inúmeras mudanças de processo, ressaltando que a evolução dos métodos de caracterização já permite maior segurança em relação à similaridade das moléculas.

A Diretora da Segunda Diretoria, Meiruze, então ponderou que a mudança de uma regulamentação engloba diversas mudanças e que durante a pandemia ficou muito forte para a Agência as questões de vida real e como dar valor a essas informações. Este assunto está em discussão, onde se traz a base comum para registro de produtos no Brasil e também no aprimoramento da farmacovigilância. Outro ponto é o IDMP que permite uma identificação única por produto, abarcando todos os medicamentos, permitindo um ambiente seguro para o debate sobre o controle e intercambialidade dos produtos biológicos.

O Sr. Norberto ponderou que, embora seja benéfico para o gestor de saúde ter várias opções de biossimilares, independente da origem por questões de preço, é importante definir o que será consumido de fontes externas em detrimento do que será produzido no Brasil. Assim, é importante também para o gestor definir aspectos importantes para a soberania nacional na produção de biossimilares.

### **Aquisição de comparador internacional**

#### **Moderador:**

**Fabício Oliveira Carneiro – Gerente Geral da GGBIO/DIRE2/Anvisa.**

#### **Panelistas:**

**Renata Costa Faria– Representante da Teva**

**Márcia Martini Bueno– Representante da Libbs**

**Geisa Cavalari – Representante da Sandoz**

Iniciou-se então a quarta e última mesa, sendo esta aberta pelo Sr. Fabrício, gerente geral da GGBIO. O Sr. Fabrício iniciou a mesa dizendo que este item foi um dos itens captados pelo edital de chamamento e foi incluído como ponto de discussão. Assim, pretende-se avaliar junto ao setor qual é o problema e as sugestões para melhoria. De acordo com a legislação atual, é estabelecido que o produto referência a ser utilizado é o produto registrado no Brasil, havendo uma exceção para uso de referência internacional do caso de indisponibilidade do produto no país. Neste sentido, em relação ao uso do

medicamento de referência, as contribuições têm relação com a indisponibilidade de um número suficiente de lotes no Brasil e também sua aquisição no território nacional. Ressaltou que a legislação não veta a aquisição do medicamento referência no mercado internacional, desde que fabricado por um local aprovado pela Anvisa. Desta forma, entende-se que o problema da indisponibilidade do medicamento de referência no mercado nacional fica contornado pela possibilidade de aquisição do produto internacionalmente, desde que respeitadas as questões relacionadas ao local de fabricação. Como única exceção na norma, consta a indisponibilidade total do produto, onde poderia se realizar a eleição de um medicamento de referência internacional após discussão com a Anvisa.

A Sra. Renata da empresa Teva iniciou suas colocações dizendo que o comparador internacional ou um comparador único deve ser utilizado durante todo o desenvolvimento, independentemente de ser aprovado no Brasil ou não e o desenvolvimento deve ser global para atender a vários mercados. A Sra. Renata também mencionou recomendação da OMS para que as autoridades de saúde reduzam os requerimentos locais para os biossimilares e a regulamentação brasileira precisa estabelecer que se pode utilizar um comparador internacional, independente de registro no Brasil, para que o desenvolvimento seja cada vez mais rápido para racionalizar o desenvolvimento e os custos. Quando se requer a geração de dados com comparadores locais, há um custo adicional e é necessário haver previsão legal para o uso do comparador internacional e as exceções quando este não estiver disponível ou não puder ser utilizado. Também é necessário deixar claro na regulamentação quando os estudos-ponte deveriam ser realizados. Concluiu dizendo que embora este tema não seja tão complexo e controverso quanto os anteriores, frisou que a racionalização, a otimização e a redução de custos poderiam resultar numa disponibilidade mais rápida ao acesso aos biossimilares.

A Sra. Márcia da empresa Libbs reforçou que as práticas nacionais precisam estar alinhadas aos guias internacionais e que seria necessário pensar em desenvolvimentos globais. Contextualizou então como foi o processo de estabelecimento do primeiro biossimilar pela empresa Libbs e certificação da planta e que isto só foi possível devido à colaboração da Anvisa no processo. Relatou que atualmente este e outros biossimilares desenvolvidos pela empresa foram retirados do SUS por insegurança jurídica relacionada às PDPs, e então o foco da Libbs atualmente é no mercado privado e com os biossimilares dos quais dispõe, a empresa é líder no mercado privado. No entanto, ressaltou que se houvesse uma política nacional de biossimilares, a empresa teria capacidade para fornecer muito mais produto. Corroborou o entendimento da Sra. Renata de que a questão do comparador internacional não é um grande problema e trouxe como reflexão os casos em que a empresa realizou os estudos clínicos no Brasil, onde a Anvisa aprovou o estudo e, conseqüentemente, o comparador, fato que trouxe segurança à empresa durante o desenvolvimento. Reforçou a necessidade de se retomar o comitê técnico regulatório ou um acompanhamento similar por parte da agência reguladora durante a fase de desenvolvimento. Informou que os técnicos da Libbs realizam a busca pelo produto comparador no site da Anvisa e que para contornar as dúvidas sobre o produto de referência, é importante haver um canal para confirmação do medicamento de referência a ser utilizado e também para abordar questões, como a indisponibilidade do produto referência no mercado nacional antes do fim do desenvolvimento. Outro ponto reforçado foi relacionado à dificuldade de se encontrar um sistema robusto de farmacovigilância disponível no Brasil, onde as grandes empresas donas destes programas não tinham interesse em fornecer para o Brasil. Ainda colocou que após a aquisição do programa em uma feira internacional, foi possível gerar relatórios com dados de vida real para dois biossimilares da empresa, sendo fundamental o conhecimento destes dados para discussão em casos como ampliação de indicação e outras implicações. Assim, concluiu que o objetivo da empresa é desenvolver produtos no menor tempo e com o menor gasto possíveis para ampliar o acesso à população, relatando resultados dos produtos da empresa disponíveis e sem problemas de segurança reportados.

Tomou a palavra a Sra. Geisa da Sandoz, dizendo que este já é um assunto flexibilizado, no entanto ele é o precursor dos estudos dos biossimilares. Como a maioria dos biossimilares da empresa comercializados no Brasil têm desenvolvimento estrangeiro, é necessário flexibilizar. A disponibilidade do número de lotes no mercado nacional foi colocada como um limitador, desta forma é importante ter flexibilidade para se trazer o comparador internacional para se ter maior celeridade, no entanto, isso aumentaria os custos de desenvolvimento, retirando o Brasil da primeira onda. Na prática o uso do comparador internacional já é realizado e não há prejuízo para sua utilização no mercado nacional e todo

o arrazoado técnico é trazido para discussão com a Anvisa. A flexibilização hoje existente, permite que os produtos a serem registrados no Brasil sejam registrados na primeira onda, juntamente com EMA e FDA. Se não houvesse essa flexibilização, a empresa teria que realizar estudos locais com o comparador, o que levaria ao atraso da chegada do produto ao mercado e um acesso tardio. Abordou ainda a questão do reliance, onde a empresa precisa realizar apenas pequenas adequações e não grandes modificações no momento da submissão, poupando tempo para a submissão no Brasil. Concluiu dizendo que o uso do comparador internacional é possível, desde que embasado por discussão sobre os estudos de comparabilidade, que permitirão a robustez e aceitação do dossiê.

O Sr. Fabrício considerou que as contribuições do edital foram importantes para que a Anvisa avaliasse se há uma barreira e se é preciso alterar a legislação ou apenas emitir uma nota de esclarecimento em relação à situação de definição do medicamento de referência internacional. Assim, torna-se o mercado cada vez mais fluido com a solução de engessamentos e barreiras que não são mais tecnicamente justificáveis e auxilia no acesso a medicamentos, o que também faz parte da missão da Anvisa.

O Sr. Gustavo Mendes se manifestou relatando sobre a experiência que teve com genéricos e os desafios que enfrenta até hoje, com a lista de medicamentos de referência e a indisponibilidade do medicamento. Ele então disse que gostaria de diferenciar os desafios de uma empresa global dos desafios da empresa nacional. No desenvolvimento local há uma preocupação em saber se há preferência de compra do produto no mercado nacional ou se há preferência por comprar internacionalmente o produto ou se ambos seriam aceitos. Em relação à intercambialidade, há uma preocupação em se definir se o produto que está no Brasil é o mesmo fabricado internacionalmente e questionou se a GPBIO aprovaria um produto biossimilar no Brasil tendo diferenças nos locais de fabricação e se há necessidade de realização de estudos ponte.

A Sra. Silmara da GPBIO manifestou-se para dizer que a legislação de produtos biológicos data de 2010 e que os entendimentos evoluíram, assim como a forma da Anvisa realizar o seu trabalho e a legislação não evoluíram na mesma velocidade. Informou que atualmente a Anvisa considera como um comparador aceitável o medicamento referência obtido internacionalmente com os mesmos locais de fabricação aprovados pela Anvisa (sem necessidade de estudo ponte neste caso) e, havendo divergência nos locais de fabricação aprovados para o produto referência registrado no Brasil, a empresa poderia realizar um estudo ponte com o produto referência comercializado nacionalmente.

A Sra. Marcia sugeriu que os próximos passos fossem estabelecidos para facilitar os estudos que estão em desenvolvimento ou serão iniciados.

A Sra. Renata então pediu a palavra para considerar que a solicitação de estudo-ponte deveria ser realizada caso a caso e não deveria estar previsto na norma a sua condução. Salientou que, de acordo com o guia de 2022 da OMS, a realização de estudos-ponte não é recomendada pois agregaria mais custos ao desenvolvimento.

O Sr. Fabrício então disse que a discussão do estudo ponte é importante e que já há muitos casos de biológicos sendo fabricados em locais alternativos, por vezes em mercados menos regulados, ainda que autorizados pela autoridade local. Há casos também em que o produto é registrado por agências de referência, no entanto os locais de fabricação propostos para o Brasil podem abranger locais de fabricação em países menos regulados, e que tais locais não fornecem ou não podem fornecer o produto para o mercado de referência. Assim, a discussão deve ser técnica e pode haver a possibilidade de dispensa, mas precisa ficar claro que o estudo também pode ser necessário, desde que embasado tecnicamente. Adentrando as considerações finais sobre o evento, agradeceu aos participantes, integrantes das mesas, servidores da GPBIO e da Segunda Diretoria. Ressaltou ainda que, do ponto de vista técnico, as discussões estão sendo iniciadas e já se verifica a possibilidade de ajuste normativo, especialmente nos dois primeiros assuntos. Assim, a norma não pode ter assuntos totalmente fechados sem justificativas técnicas porque prejudica até mesmo as decisões da GPBIO, pois tecnicamente pode ser justificável eximir a apresentação de determinado estudo, porém, a legislação não abre brechas para a flexibilização. Desta forma, quando não há argumentos técnicos para justificar o que está sendo solicitado em norma, faz-se necessário revisar a regra. Em relação à intercambialidade, a discussão é mais ampla e talvez as ações não sejam tão rápidas, mas entende-se que é necessário iniciar as tratativas. Da mesma

forma, em relação ao comparador internacional, será avaliado se será necessário alterar a norma ou se uma nota de esclarecimento seria suficiente. Para alguns pontos, vislumbra-se uma alteração regulatória ainda este ano, no entanto, para a intercambialidade, alguma alteração deve ocorrer quando as discussões internacionais estiverem mais bem fundamentadas. Concluiu dizendo que a Anvisa precisa ser um parceiro do setor, do governo e da população para continuar evoluindo em relação à regulamentação.

Finaliza-se o evento.



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio Carneiro de Oliveira, Gerente-Geral de Prod. Biológicos, Rad., Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod. de Ter. Avançadas**, em 06/09/2023, às 14:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2550188** e o código CRC **27C10CB2**.