

VOTO Nº 116/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.931217/2022-28

Analisa a proposta Resolução da Diretoria Colegiada para dispor complementarmente sobre o registro de biossimilares por meio da via de desenvolvimento por comparabilidade.

Área responsável: GGBIO

Agenda Regulatória: não é tema da agenda

Diretora Supervisora: Meiruze de Sousa Freitas

Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

Trata-se da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada para alterar a regulamentação vigente sobre medicamentos biossimilares e revogar o capítulo V da Resolução RDC 55/2010 que dispõe sobre o registro de produtos biológicos pela via da comparabilidade – Biossimilares.

O presente processo de regulamentação já passou pela etapa de consulta pública por 45 (quarenta e cinco) dias, conforme aprovado na ROP 15/2023 em 27/09/2023, a CP 1206/2023 que se encerrou em 24/11/2023.

Relembro que o processo foi iniciado por meio do Edital de Chamamento nº 15, de 7 de novembro de 2022, publicado para coletar informações sobre os principais desafios enfrentados para o desenvolvimento de produtos biológicos pela via da comparabilidade.

Os resultados deste Edital permitiram um diagnóstico e a tomada de decisões regulatórias por parte da Anvisa, mostrando uma oportunidade para melhoria do marco regulatório brasileiro, de modo a favorecer uma maior disponibilização de tratamentos modernos e de menor custo.

A via da comparabilidade para registro de produtos

biológicos, é uma importante ferramenta para o aumento do acesso à população brasileira a novos produtos, até o momento essa via é regulamentada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010.

Após as informações coletadas pelo supracitado Edital, a área técnica realizou um Diálogo Setorial com a sociedade civil, em 31/07/2023, após mais essa coleta de informações, foi proposta a abertura de processo regulatório, para revisão da regulamentação vigente sobre o registro de Biossimilares.

Ressaltamos que a revisão da RDC nº 55/2010 como um todo foi incluída pela Diretoria Colegiada na Agenda Regulatória 2024/2025, ficando como escopo da proposta em tela apenas os requisitos para o registro de medicamentos Biossimilares, tema recentemente identificado, pontual e que representa barreira regulatória não mais justificável.

Esse é o relatório, passo à análise.

2. **Análise**

Reconheço a importância do acesso dos pacientes aos produtos biológicos, uma das classes de medicamentos que mais crescem no mercado nacional e representam uma parcela substancial e crescente dos custos dos cuidados de saúde. Contudo, ainda há muito a ser expandido, permitindo ampliar o acesso mais equânime, uma vez que os biossimilares estão progressivamente disponíveis para o tratamento de múltiplas doenças graves.

Os biossimilares são produtos de DNA recombinante que unem DNA de diferentes espécies e subsequentemente inserem o DNA híbrido em uma célula hospedeiro. Os medicamentos biossimilares podem ser anticorpos monoclonais, citocinas, fatores de crescimento, enzimas, imunomoduladores e trombolíticos, proteínas extraídas de animais ou microrganismos, incluindo versões recombinantes desses produtos (exceto fatores de coagulação) e outras imunoterapias terapêuticas não vacinais. À medida que as patentes destes produtos expiram, aceleram as necessidades dos biossimilares.

Acredito que os biossimilares teriam sido tratados como produtos genéricos se fosse possível declará-los quimicamente equivalentes. O eixo central da aprovação dos biossimilares é a sua avaliação analítica numa comparação lado a lado com o produto de referência. Avanços recentes nas ciências analíticas permitem agora avaliações mais rigorosas, podendo

torná los os outros testes menos sensíveis na identificação de atributos funcionais clinicamente relevantes. Um relatório recente da Mckinsey & Co. afirma que “a indústria de biossimilares precisa de reduzir os seus custos, particularmente no desenvolvimento de medicamentos, para preservar a sua sustentabilidade. Um biossimilar típico custa hoje entre 100 milhões e 300 milhões de dólares para ser desenvolvido, sendo os ensaios clínicos responsáveis por mais de metade do orçamento. Para que os biossimilares cumpram a promessa de tornar os medicamentos biológicos acessíveis, estas barreiras de custos devem diminuir exponencialmente (<https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/an-inflection-point-for-biosimilars>).

Não tenho dúvidas que o aumento da disponibilidade e utilização dos biossimilares são importantes estratégias de saúde pública para diminuir os custos dos medicamentos e aumentar a acessibilidade aos produtos biológicos e as novas tecnologias. Para tanto, as diretrizes regulatórias devem ser harmonizadas e basear-se na fundamentação científica para garantir a segurança e eficácia dos biossimilares (<https://www.mdpi.com/2673-8449/2/3/14#B39-biologics-02-00014>).

Destaco a vanguarda da Anvisa quando estabeleceu os critérios presentes na Resolução RDC 55/2010, os quais foram muito importantes no contexto temporal em que ela foi editada, considerando que esta foi uma das primeiras regulamentações que permitiu o registro de medicamentos biossimilares, quando não se tinha ainda um pleno conhecimento técnico sobre o tema. A citada RDC foi publicada em 2010, porém o primeiro medicamento biossimilar somente foi registrado em 2015.

Desde a publicação da RDC 55/2010, houve uma importante evolução do conhecimento científico e da capacidade e entendimento regulatório, demonstrando a necessidade da revisão dos critérios estabelecidos por esta normativa.

A realização do edital de chamamento e do Diálogo Setorial foram essenciais para o diagnóstico da situação regulatória desta categoria de produtos e para a tomada de decisão de revisão desta parte da RDC 55/2010.

As diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre avaliação de produtos bioterapêuticos similares (SBPs; também chamados de biossimilares) foram adotadas pelo Comitê de Especialistas em Padronização Biológica da OMS (ECBS) em 2009. Em 2019, o ECBS considerou que um produto mais adaptado e poderá ser aceitável um reduzido pacote de dados clínicos, desde que, claramente apoiado pelas provas científicas

disponíveis. A análise de outras diretrizes sugeriu que a OMS poderia necessitar de mais ênfase na importância do exercício de comparabilidade físico-química e estrutural de última geração e dos testes funcionais in vitro. A mudança do impacto relativo as fases de desenvolvimento para testes funcionais físico-químicos e in vitro proporcionará um alívio aos fabricantes, mas também novos desafios aos reguladores (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9148871/>).

A modernização da regulamentação é uma das chaves para ampliar o acesso e termos um mercado mais competitivo para estes medicamentos. Certamente, os biossimilares aprovados pela Anvisa são altamente semelhantes e não apresentam diferenças clinicamente significativas em relação aos produtos de referência. Tal como os genéricos, os biossimilares competem com os produtos referência, aumentando as opções de cuidados dos pacientes e reduzindo os seus custos. A atualização regulatória em discussão agilizará o processo de aprovação de biossimilares, contribuindo para que os pacientes tenham acesso a opções de tratamento eficiente e de menor custo.

Neste cenário, os critérios para registro de medicamentos biossimilares têm sido amplamente discutidos internacionalmente, com uma tendência à flexibilização principalmente no que tange aos estudos clínicos de comparabilidade, que podem ser substituídos pelo exercício de comparabilidade físico-químico e estudos robustos de farmacocinética e farmacodinâmica.

A consulta pública desta normativa recebeu no total 107 contribuições, tendo a área técnica avaliado todas as contribuições no mérito. Dentre estas, 47% foram aceitas a fim de promover melhorias no texto.

A normativa proposta foi construída de forma transparente, com grande participação da Sociedade Civil nas discussões desde o início do processo, por meio do Edital de Chamamento, do Diálogo Setorial e Consulta Pública, etapas que foram essenciais para o entendimento e melhoria da proposta regulatória.

As questões que envolvem local de fabricação, estudo ponte e uso de comparadores (medicamentos denominados referência) registrados internacionalmente, foram adequadamente endereçadas e regulamentadas pela RDC proposta, promovendo diretrizes claras aos desenvolvedores.

Outro ponto crítico é a revisão da obrigatoriedade do uso de estudos comparativos em animais, devido às limitações

deste tipo de estudo para o estabelecimento da semelhança entre os produtos somados aos esforços mundiais para a redução do uso de animais na indústria farmacêutica.

A proposta em tela passa a permitir a dispensa desses estudos não clínicos e visa abrir os critérios para as exigências de estudos em animais, quando tecnicamente aplicável.

A exclusão completa desses estudos ainda não é possível, sendo que não há consenso regulatório internacional que aponte para a dispensa completa. Considera-se que ainda há casos, especialmente com moléculas mais novas e complexas nos quais os estudos não clínicos em animais ainda podem ser necessários.

Na forma proposta, fica estabelecido que a Anvisa considera os racionais de guias internacionais de AREE aceitáveis para as suas decisões. Porém a Anvisa possui soberania em suas decisões, cabendo ao corpo técnico da Agência definir e estabelecer critérios aceitáveis de isenções.

Quanto ao ponto da possibilidade de dispensa de estudos clínicos comparativos de acordo com os dados de caracterização da molécula, sobre esse ponto ficou estabelecido que alguns estudos clínicos podem ser dispensados desde que demonstradas alta comparabilidade, funcionalidade e caracterização do produto candidato a biossimilar, e mediante justificativa técnico-científica a ser avaliada pela Anvisa.

Sobre a intercambialidade, entende-se que esta discussão com estabelecimentos de critérios é um ponto de destaque e relevância, porém não foi possível aprofundar nesta questão. Certamente será objeto de discussões futuras, considerando o cenário internacional e as estratégias do Brasil nas incorporações das tecnologias de saúde e destaque que este é um ponto de monitoramento da normativa.

De igual maneira, é preciso consolidar que a via da comparabilidade é um importante via de registro, o desenvolvimento de medicamento biossimilar tende a ser global e a falta de medicamento de referência biológico no Brasil, não deve ser uma barreira para o registro no Brasil. Chamo atenção que este é um dos pontos que precisa ser monitorado pela GGBIO/Anvisa, e se pertinente, fazer o ajuste ex post da normativa, de modo que acesso as novas tecnologias seja facilitado, ainda que não haja interesse comercial para o registro do medicamento biológico novo no país. Que isso não seja um impeditivo para a disponibilização de novos tratamentos aos brasileiros.

Certamente, o aumento da disponibilidade e utilização de biossimilares é uma importante estratégia de saúde pública para diminuir os custos dos medicamentos e aumentar a acessibilidade dos produtos biológicos. Assim, as diretrizes regulatórias para o desenvolvimento e registro de biossimilares precisam de racionalização e harmonização para eliminar as inconsistências e equívocos, permitir biossimilares mais rápidos, seguros e eficazes.

Por fim, acredito que a presente proposição normativa tem o condão de permitir a flexibilização segura das regras de autorização e requisitos para o registro de medicamentos biossimilares no Brasil, estabelece diretrizes claras ao setor regulado, harmonizada com a regulamentação internacional das principais agências reguladoras, favorece o acesso a mais medicamentos com segurança e eficácia, por meio de critérios técnicos, cumprindo assim com a missão da Anvisa de promover e proteger a saúde da população.

Agradeço a relatoria do Diretor Presidente por esta importante regulamentação. Faço o destaque para o trabalho conduzido pelos servidores Fabricio Carneiro de Oliveira, Anderson Vezali Montai, Silmara Cristiane da Silveira Andreoli e demais membros da equipe técnica da GPBIO/GGBIO.

Feitas estas colocações, passo ao voto.

3. **Voto**

Por todo o exposto, **VOTO** pela **APROVAÇÃO** da Resolução de Diretoria Colegiada, que dispõe sobre o registro de medicamentos Biossimilares pela via de desenvolvimento por comparabilidade, acompanhando na íntegra o relator.

Este é o voto que submeto à decisão por esta Diretoria Colegiada.

MEIRUZE DE SOUSA FREITAS
Diretora / Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/05/2024, às 14:02, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site



<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2986070** e o código CRC **DE1A09F0**.

Referência: Processo nº
25351.931217/2022-28

SEI nº 2986070