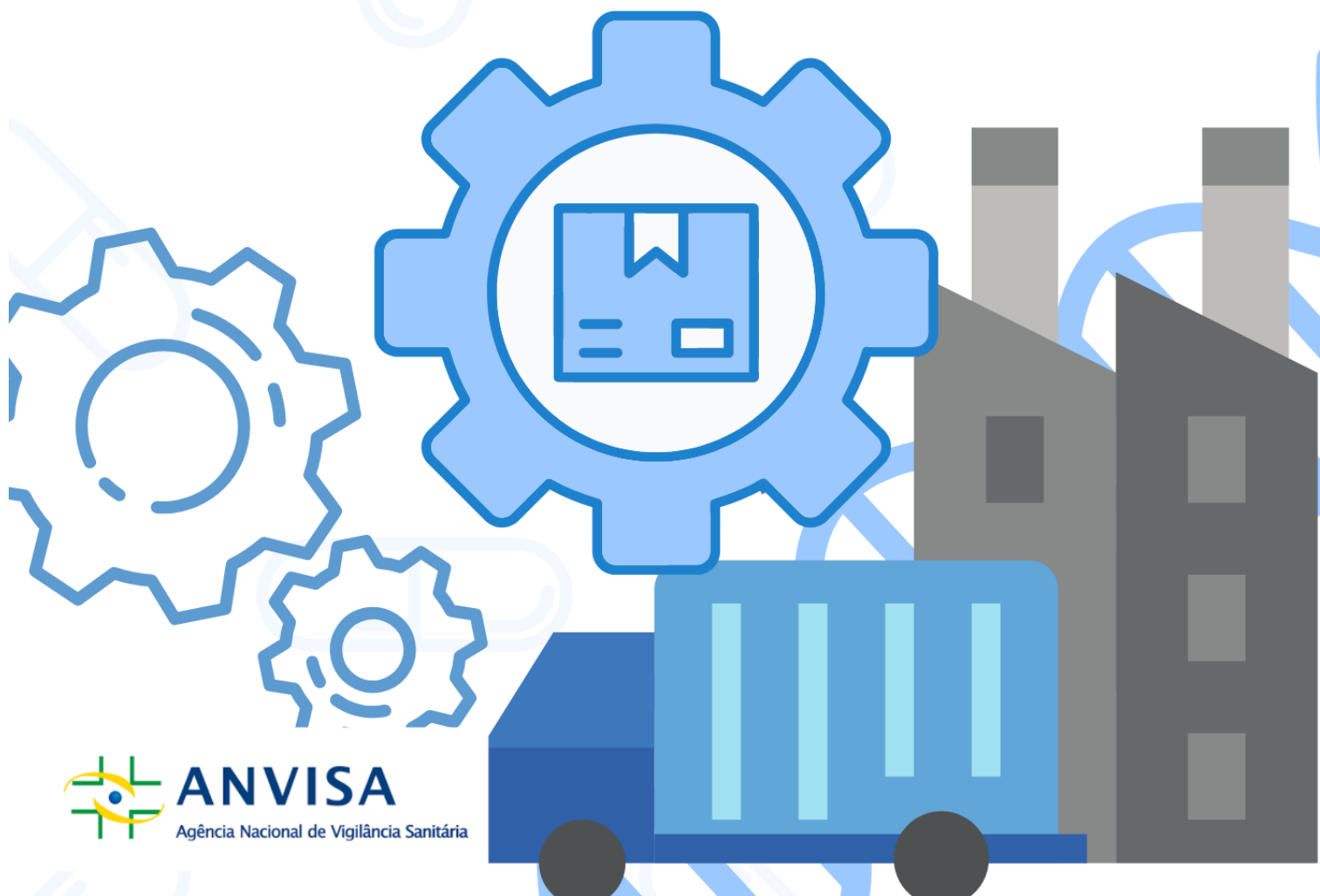


EDITAL DE CHAMAMENTO Nº 15, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2022

AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

EDITAL DE CHAMAMENTO Nº 15, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2022

AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES

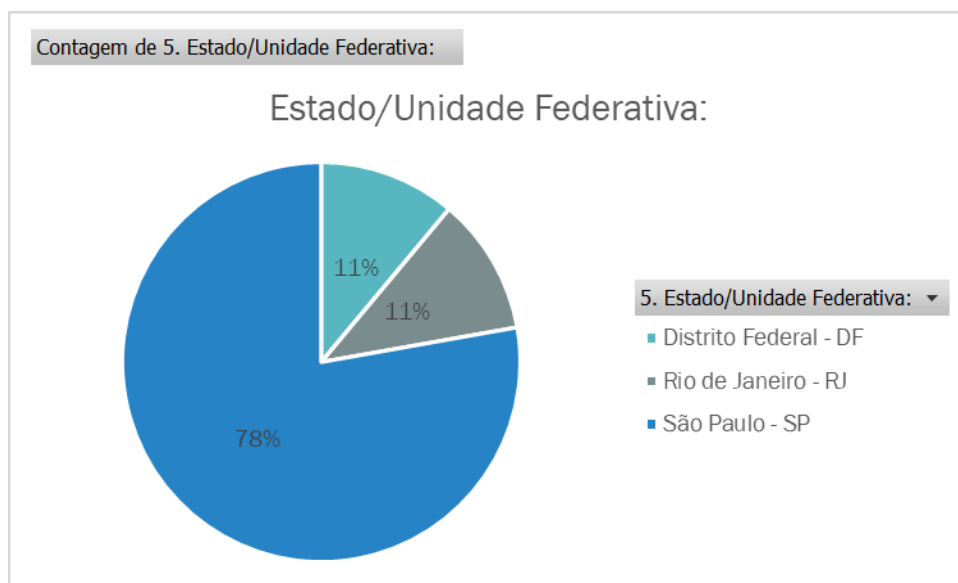
Foi publicado em 09/11/2022, no Diário Oficial da União No 212, Seção 3, pag. 130 o Edital de Chamamento No 15 de 7 de novembro de 2022, para coletar dados sobre as principais dificuldades e desafios para o registro de produtos biológicos pela via da comparabilidade.

Em resposta ao edital, recebemos no total 19 contribuições completas ao edital, sendo 17 oriundas de empresas e 2 elaboradas por associações representativas do setor farmacêutico. Ainda, uma empresa preencheu duas vezes, sendo então considerada apenas uma de suas contribuições para fins de elaboração deste relatório. Com isso tivemos 18 contribuições válidas, sendo 16 de empresas.

Relativamente às contribuições válidas, a maioria (14) foram emitidas por pessoas jurídicas do estado de São Paulo. Tivemos ainda duas contribuições de empresas do estado do Rio de Janeiro e 2 contribuições de associações, com endereço no Distrito Federal.

A concentração de sugestões oriundas em São Paulo já era esperada visto que se trata da unidade federativa com o parque industrial farmacêutico mais volumoso, especialmente quando tratamos de produtos biológicos, que possui ainda maior concentração.

Teria sido importante um maior número de contribuições fora do estado de SP, especialmente de empresas que não trabalham ainda com produtos biológicos e biossimilares, para permitir a identificação dos principais pontos que podem ser trabalhados visando o desenvolvimento do setor fora das áreas onde este já possui intensa atividade.



Apesar da esperada concentração de empresas no estado de São Paulo, os dados apresentados serão trabalhados e já serão de grande valia para um diagnóstico do setor, especialmente considerando que 44 % dos participantes foram empresas que ainda não possuem registros de biossimilares (7 de 16 contribuições, excluindo-se as associações). Os principais pontos indicados por estas empresas podem dar importante indicativo sobre os caminhos a serem adotados.

6. A empresa já possui registro de produtos por meio da via ... Não Sim

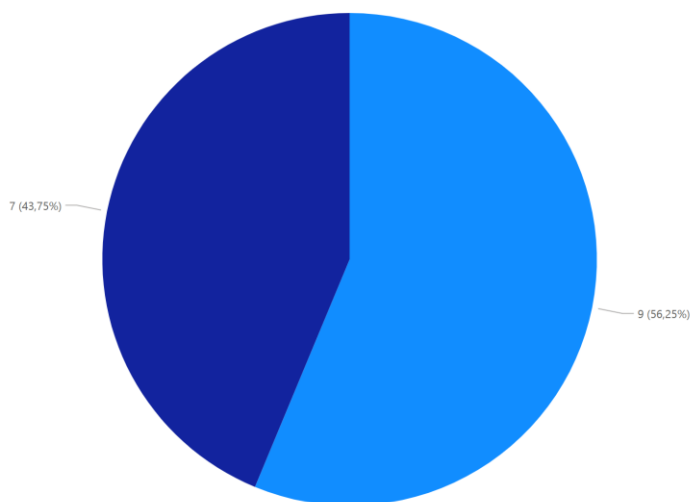


Outro importante dado quando se observa as contribuições oriundas de fabricantes, identificamos que a maior parte das participantes não possui instalações em território nacional para a fabricação dos insumos biológicos, que é um importante dado.

A fabricação do insumo é a parte mais especializada para o setor de biotecnologia e onde se encontram os maiores riscos ao abastecimento destes produtos ao mercado nacional, devido a dependência externa para grande parte dos produtos, sendo informado por 9 empresas (56,25%) que não possuem estas instalações em território nacional.

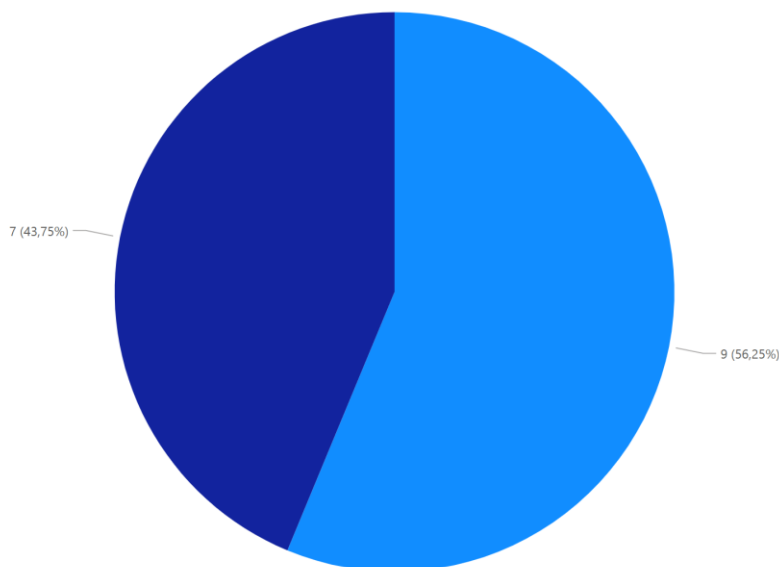
Trata-se de um ponto que merece especial atenção para buscar diminuir a dependência externa de fornecedores, algo estratégico, como bem foi notado durante a pandemia de Covid-19, quando o país sofreu em vários momentos com a falta ou dificuldade de se obter insumos com impacto direto no sistema e à população.

Possui instalações Nacionais para insumos biológicos? Não Sim



Outro dado importante para o complexo industrial da saúde foi que 56,25 % (9 empresas) possuem instalações para formulação e envase de biológicos, ainda que estas não prescindam do mesmo grau de especialização das plantas de fabricação de insumos biológicos.

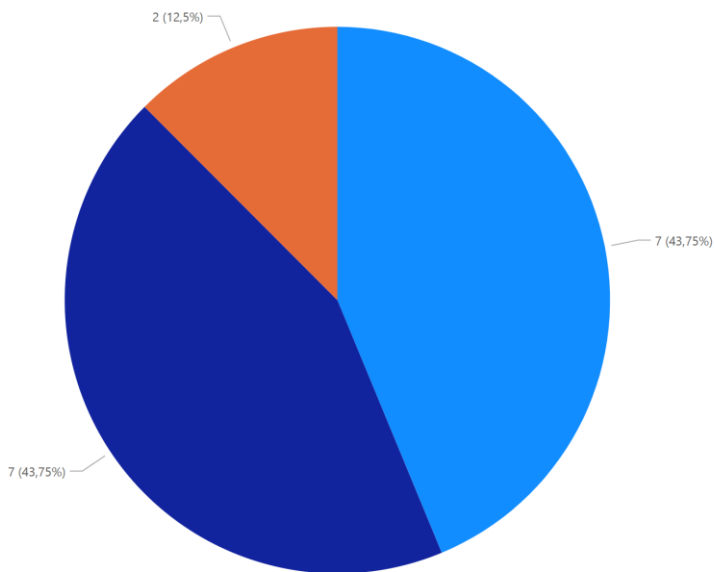
Possui instalação nacional para Estéreis? ● Sim ● Não



Verificamos que 43,75 % das empresas participantes (7 empresas) não possuem qualquer instalação fabril voltada a fabricação de produtos biológicos, não possuindo capacidade fabril tanto para insumos quanto para formulação e envase.

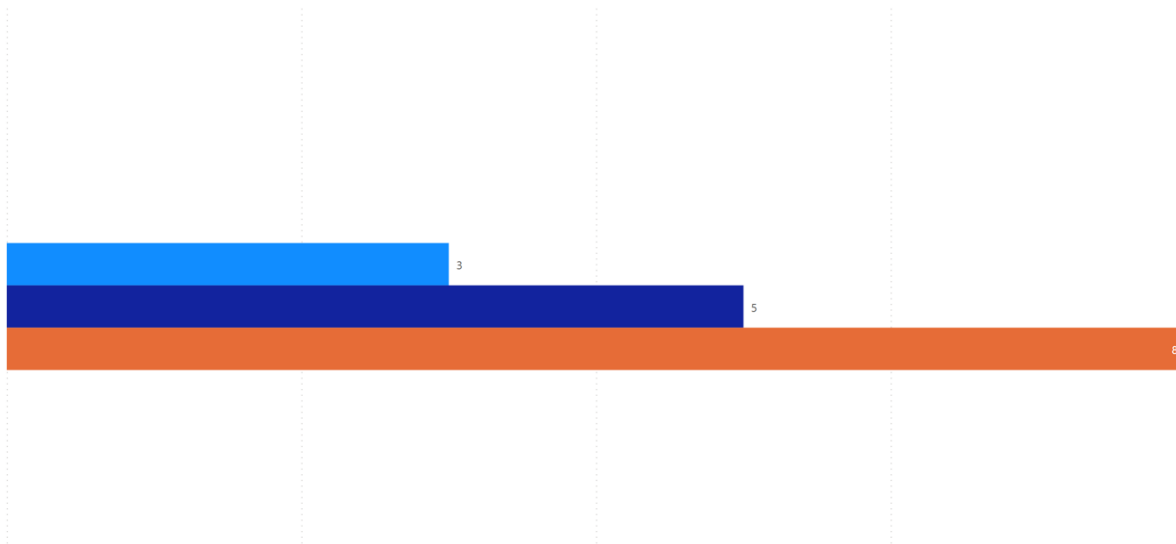
Ainda, 12,5 % das participantes possuem apenas as instalações para formulação e envase (2 empresas), enquanto outros 43,75 % das participantes (7 empresas) possuem capacidade instalada para fabricar tanto insumos biológicos quanto o medicamento finalizado.

Possui instalações IFA? E estéreis? ● Não Não ● Sim Sim ● Não Sim



Dos participantes, 5 empresas manifestaram que não possuem interesse em internalizar a fabricação de Insumos biológicos no país, ou seja, manifestam intenção de apenas importar os Insumos Biológicos em seu plano de negócios. 3 ainda manifestaram como "não se aplica" e 8 empresas ou já fabricam ou possuem intenção de fabricar IFAs nacionalmente.

Possui intenção de fabricar insumos biológicos em territór... ● N.A. (Não se Aplica) ● Não ● Sim



Para as etapas estéreis, 2 empresas indicaram "não se aplica", 5 empresas indicam que não pretendem internalizar a fabricação de etapas estéreis (*fill finish*) no país e 9 indicam que

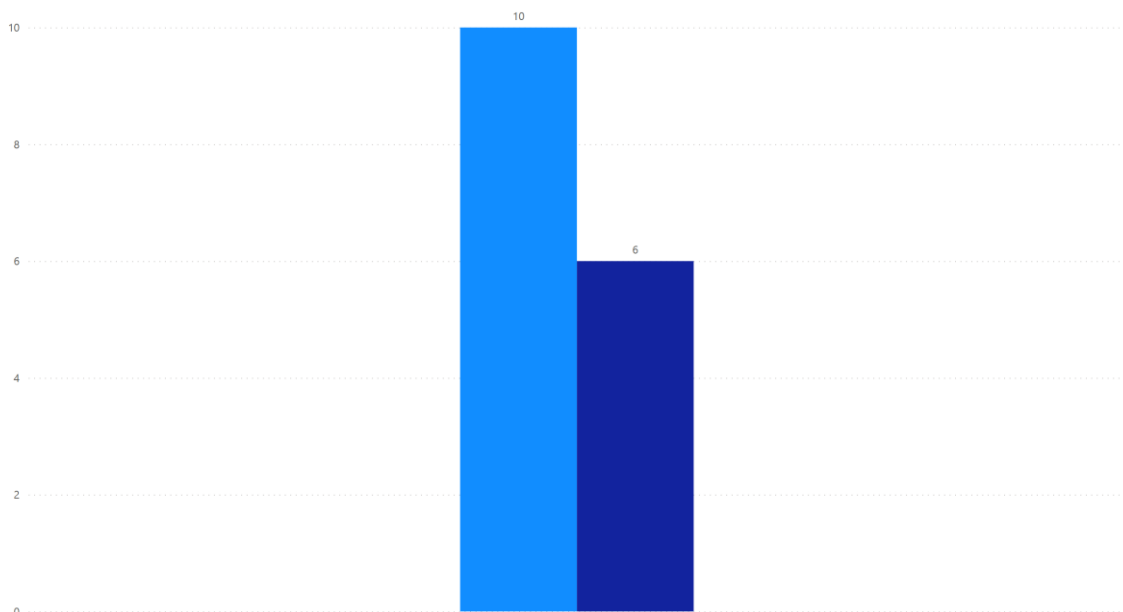
possuem a intenção ou já realizam as etapas estéreis nacionalmente.

Possui intenção de realizar as etapas estéreis no Brasil? ● N.A. (Não se Aplica) ● Não ● Sim



Um dado bastante relevante é que 6 das 16 empresas (37,5 %) que responderam ao questionário pretendem disponibilizar apenas produtos importados, ou seja, não há intenção de internalização da fabricação de produtos biológicos em território nacional, restando 10 participantes (62,5 %) que pretendem ter fabricação nacional.

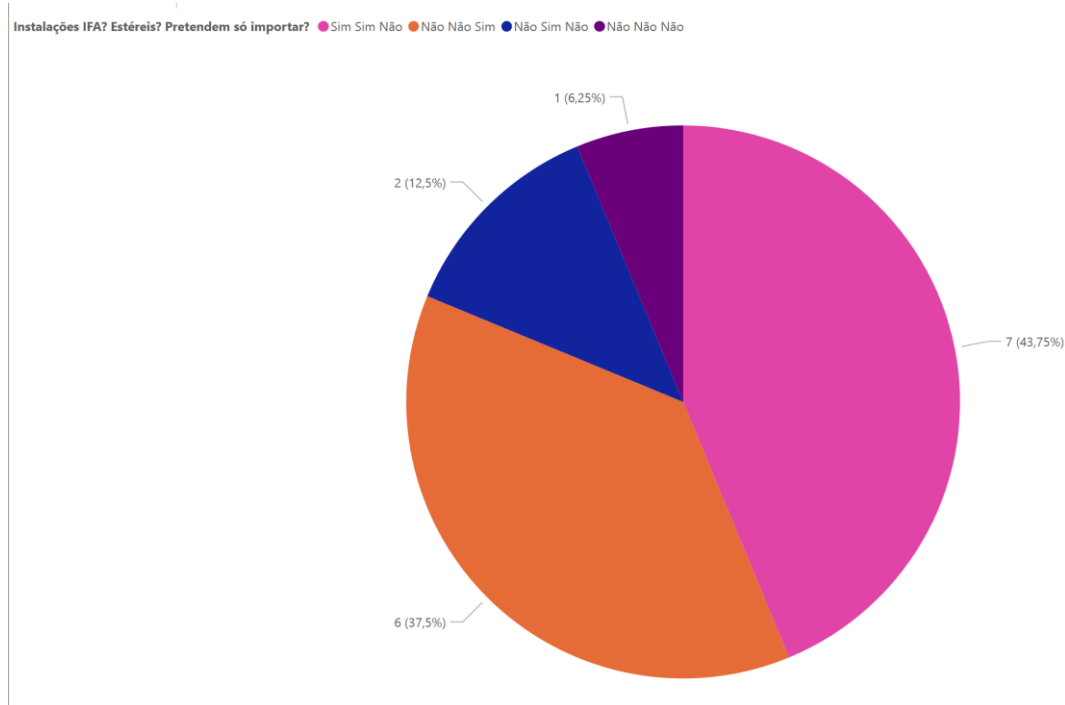
Pretendem disponibilizar apenas produtos importados?? ● Não ● Sim



Fazendo ainda uma análise conjunta destas respostas, temos que 6,25 % das participantes (1 empresa) não pretende ser apenas importadora, mas ainda não possui quaisquer instalações fabris voltadas a biológicos.

2 empresas (12,5 %) ainda não possuem instalações para insumos biológicos (somente possuem para fabricação de estéreis) e indicam também a intenção de fabricar, não sendo apenas importadoras. Já 43,75 % (7 empresas) possuem ambas as instalações (Insumos e acabados de

biológicos) e fabricam ativamente em território nacional. 6 empresas não possuem quaisquer instalações e não pretendem internalizar quaisquer etapas.

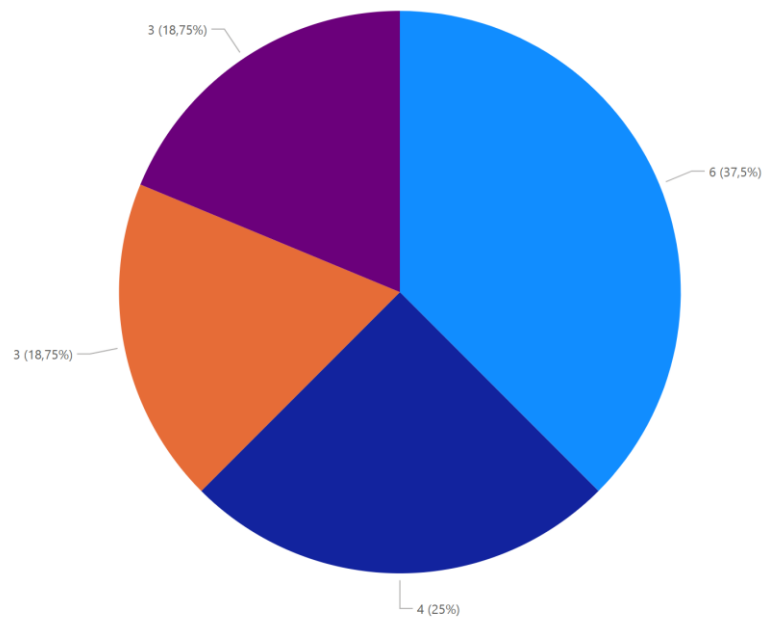


Outra informação extraída das respostas foi um cruzamento das manifestações sobre já possuírem registros de biossimilares e intenção em fabricar estes produtos em território nacional. 25 % das participantes (4 empresas) não possuem ainda registro de biossimilares, porém pretendem fabricar localmente

Já 18,75 % de participantes (3 empresas), ainda pretendem registrar biossimilares, porém somente importados.

Já relativamente a empresas que possuem biossimilares já registrados, 18,75 % (3 empresas) pretendem permanecer apenas como importadores e 6 (37,5 %) empresas já possuem registros e intenção de manter ou ampliar a fabricação local.

Possui registro de Biossimilar? Somente importar? ● Sim Não ● Não Não ● Não Sim ● Sim Sim



Questões subjetivas:

Além do levantamento de dados de localização, se já possui registros, produção nacional ou importação, seja do produto estéril ou do Insumo Ativo Biológico, e se há intenção de fabricação em território nacional, para as empresas que estão neste mercado e ainda não o fazem, foram realizados questionamentos para a Anvisa identificar e avaliar possibilidades em relação a 4 tópicos:

- Principais dificuldades e entraves regulatórios
- Sugestões de melhorias no marco regulatório vigente
- Medidas regulatórias para estimular a entrada de novos biossimilares
- Se há dificuldades quanto a captação de recursos humanos para o setor

A primeira pergunta visava diretamente identificar entraves técnicos, especialmente quanto às provas requisitadas e forma de análise de processos, falta de harmonização de interpretações da regulamentação vigente e também questões de falta de harmonização regulatória entre as resoluções vigentes em território nacional e as principais regulamentações internacionais.

A segunda buscava identificar os pontos específicos da regulamentação, relacionados ao questionamento anterior, e já colher possíveis soluções que poderiam contribuir com a

resolução das dificuldades, inclusive a identificação de guias internacionais que pudessem subsidiar discussões e eventualmente, revisão ou edição de normas que dispõem sobre o tema.

A terceira questão tinha um foco diferenciado, muito mais voltado a medidas de estímulo aos protocolos, não necessariamente relacionados às resoluções e guias vigentes, mas medidas que possam vir a auxiliar e estimular o mercado, dentro da gestão da própria Anvisa ou até para ser encaminhada junto a outros órgãos com competência específica a estimular o processo de fabricação nacional de medicamentos, ainda que questões regulatórias que venham a ser identificadas e eventuais ajustes também funcionem como estímulo às submissões.

Por fim, a última questão buscava confirmar uma impressão quanto a dificuldade de captação de profissionais especializados em biotecnologia e especialmente com o conhecimento aplicado às necessidades técnicas para se desenvolver produtos biossimilares. Tal situação já havia sido identificada em consulta da própria OMS (WHO Survey (2019 – 2020) Identifies Global Regulatory Challenges for Biosimilars*), que colocou este ponto como um dos desafios em países em desenvolvimento. Ainda que a Anvisa tenha pouca capacidade de resolução neste tema, trata-se de um diagnóstico importante, para confirmar um *gap* de formação e a necessidade clara de formação neste mercado.

As respostas foram sintetizadas conforme se segue, e contabilizadas quanto a sua natureza para permitir uma melhor análise por esta Agência.

Quais as principais dificuldades e entraves observados pela sua empresa para a submissão de pedidos de registro pela via da comparabilidade?

Foram citadas dificuldades em conseguir o número mínimo de pacientes para doenças raras, incluindo biossimilares e risco de problemas estatísticos nos resultados dos estudos.

Um ponto sensível e que foi repetido como dificuldade por 6 participantes. A exigência de um arquivo em formato excel que não seria internacionalmente utilizado. As empresas alegam que se trata de um documento que apenas replica os dados já existentes, mas em um formato específico.

Outro ponto relacionado à rotina da CETER, com 4 referências é falta de uma regulamentação mais específica para biossimilares e a utilização obrigatória de modelos de relatórios que são desenhados para produtos sintéticos, com inúmeros itens não aplicáveis, especialmente quanto à formatação para disposição e conteúdo, que indica necessidade de melhor harmonização das normas. Isto implica também em uma certa dificuldade de entendimento dos requisitos para biossimilaridade, gerando necessidade de reuniões e exigências, que acabam solucionando as questões, porém com um gasto excessivo de tempo e recursos tanto das empresas quanto da Anvisa.

Ainda, colocam uma falta de harmonização, com necessidade de envio de dados brutos e muitos relacionados à rastreabilidade de amostras, que não são exigidos em submissões internacionais,

o que demanda tempo considerável para que a empresa consiga levantar, já que muitas vezes envolvem empresas contratadas e contratos de confidencialidade.

Foi questionada também a necessidade de apresentação de todos os dados da submissão/autorização inicial em casos de pedidos de processos que se relacionem a transferência de tecnologia, o que segundo a empresa, acaba impactando o tempo total.

A falta de estabelecimentos em território nacional que sejam capazes de realizar estudos de PK/PD e especialmente de centros analíticos, com capacidade para realizar a caracterização detalhada das moléculas, etapa muito importante do desenvolvimento de um biossimilares, são colocados como uma grande dificuldade das empresas para o mercado de biossimilares, especialmente as empresas nacionais, que expuseram estas dificuldades em 5 manifestações. Isso impacta em necessidade de buscar soluções internacionalmente, com considerável incremento nos tempos, visto a necessidade de coletas e transporte de amostras, bem como custo de toda a operação, que é em moeda estrangeira, o que cria uma dificuldade adicional às empresas nacionais em adentrar ao mercado.

A mesma questão é colocada, mas com uma indicação pontual neste caso, de indisponibilidade de estrutura adequada para a realização de ensaios não clínicos e clínicos com biossimilares.

Há uma citação pontual que questiona a necessidade de inclusão de dados de comparabilidade na bula dos medicamentos, e questiona se estes são relevantes e importantes, especialmente para os profissionais de saúde prescritores na tomada da decisão sobre o medicamento.

A principal dificuldade apontada por inúmeros participantes, sejam eles empresas nacionais ou internacionais, foi a falta de harmonização regulatória com alguns guias internacionais que são referências para o mercado, especialmente citadas a OMS e o MHRA, e em menor frequência com a FDA. Tais citações ocorreram em 9 manifestações, o que mostra a relevância de discussão destes pontos.

Entre os pontos citados como desarmonizados está a obrigatoriedade pela regulamentação brasileira de realização, sem qualquer exceção, de ensaios não clínicos em todas as submissões. Como fundamentação, as empresas citam especialmente a OMS que indica um caminho buscando ao máximo a necessidade de estudos em animais e também colocam que esta exigência de estudos não clínicos em animais é dispensada na maioria dos casos no mercado internacional, baseados em dados de caracterização da molécula. Isso implica na necessidade de realização de estudos não clínicos exclusivos para atender as exigências do mercado brasileiro, gerando custos adicionais bem como atraso nas submissões para a geração de um dado que, segundo as participantes, não contribui para a avaliação da comparabilidade e que seria desnecessário, considerando que as moléculas possuem estudos já realizados, especialmente pelos produtos de referência. Assim, questionam que a regulamentação nacional não possui mecanismos de isenção.

Ainda, na mesma linha, colocam que os guias internacionais já caminham e preveem a possibilidade de isenção de estudos clínicos fase III em submissões de biossimilares, considerando para tal os dados robustos de caracterização das moléculas e exercícios de comparação química das moléculas, o que não é uma previsão regulamentar brasileira, que exige os estudos clínicos fase III comparativos em 100 % das submissões.

Colocam também que não há previsão de utilização de dados de experiência clínica, farmacovigilância e de vida real que permitam simplificar o desenvolvimento do biossimilar no país e isenção de execução de estudos clínicos.

Também citam que o “Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos biológico”, publicado em 2011 e que está bastante desatualizado, com necessidade de revisão urgente.

Recebemos uma manifestação colocando como dificuldade a não existência de mecanismos de priorização em casos de PDP, o que dificulta o seguimento de projetos.

Um ponto colocado como dificuldade e citado 6 vezes foi a dificuldade de conseguir as unidades necessários do comparador, para fins de execução dos ensaios, especialmente falta de clareza quanto ao uso de comparador internacional quando este for aprovado no Brasil. Neste sentido, apontam muita dificuldade em adquirir o produto, seja por indisponibilidade deste no mercado nacional, ainda que registrado, seja pelo número de lotes disponíveis, o que impede a aquisição fácil da quantidade lotes necessárias para os exercícios de comparabilidade.

Ressaltam a falta de clareza na possibilidade de utilização de produtos importados e dificuldades nesta importação, uma ação que poderia simplificar os processos vistos que muitos produtos já registrados não são comercializados no país por decisão das detentoras de registro e a permissão clara de importação do mesmo produto do mercado internacional seria benéfica. A mesma questão é colocada para que seja mais simples conseguir o número de lotes necessários para os estudos, pois muitas vezes o número de lotes no mercado nacional é insuficiente, ainda que disponíveis.

Indicam ainda a dificuldade de obter as informações regulatórias necessárias para o comparador, especialmente nos casos em que não tenhamos ainda a aprovação destes no Brasil e dificuldade com a obtenção do certificado de análise do produto comparador pelo detentor do registro do produto, pois a compra do produto comparador no mercado para realização da análise de controle de qualidade gera desafio pelo fato de o lote utilizado não ser mais acessível, que gera entraves para obtenção do Certificado de Análise;

Sobre este tema do comparador, também colocam como dificuldade a inexistência de um guia orientativo para auxiliar na seleção de comparadores internacionais, caso o biossimilar seja referente a um produto internacional.

Há ainda citações pontuais de dificuldades em obtenção do plano de minimização de riscos do comparador, ausência de previsibilidade de prazos regulatórios.

Dificuldades com sistemas operacionais da Anvisa, com *softwares*, visto que muitas vezes os arquivos dos produtos de mercado internacional possuem documentos e dados em *softwares* para os quais a Anvisa não possui sistema que permita a leitura, gerando necessidade de adequação de documentos a formatos acessíveis à Anvisa, o que pode gerar atrasos.

Citado também de forma pontual, uma possível falta de harmonização técnica da Anvisa, entre os variados profissionais, gerando exigências bastante diversas em processos relativamente semelhantes, o que impacta na organização e planejamento dos departamentos regulatórios.

Falta de clareza na IN 65/202 de pós-registro de biológicos, causando dificuldades no enquadramento de alterações, muitas vezes classificadas como maiores por falta de previsibilidade na regulamentação.

Uma queixa recebida de empresas importadoras foi a necessidade de algumas vezes precisarem adequar especificações apenas para o mercado brasileiro, ficando estas diferentes das existentes no mercado internacional.

Por fim são citadas pontualmente, com uma citação, possíveis dificuldades de registro de produtos mais antigos devido ao estudo clínico em desenho fora do exigido atualmente e ausência de alternativas; Dificuldade quanto a validação de metodologias utilizadas na comparabilidade, muitas vezes numerosas e dificuldade aplicar critérios da RDC 166/2017. Sugestão de elaboração de um guia específico com metodologias mais comumente utilizadas e abordagens aceitas pela Anvisa, sobre a necessidade ou não de validação de determinado teste, preocupação com os potenciais impactos de patente de segundo uso em desenvolvimento de produtos, em casos de ampliação da patente original e ocorrência de exigências técnicas adicionais decorrentes da Análise, ainda que não claramente descritas nas resoluções e além dos *check-lists*.

Ainda, ocorreu uma citação relacionada à exigências específicas de vacinas e estudos de *immunobridging*, não sendo uma questão relacionada aos produtos biossimilares, visto que vacinas não podem ser registradas pela via da comparabilidade.

A empresa tem sugestões quanto a pontos do marco regulatório de biossimilares que podem ser aprimorados?

Uma sugestão recebida tratou de possíveis flexibilizações para estudos visando doenças raras e possibilidade de estudos adaptativos, uso de biomarcadores em estudos, inclusive farmacodinâmicos.

Foi sugerida também o estabelecimento de previsibilidade real de prazos para análise inicial do registro e respostas de exigências.

Um importante ponto de melhoria regulatória citado foi a necessidade de melhor regulamentação e evolução nos processos de reliance aplicados pela GGBIO, sendo apontadas algumas dificuldades e frustrações com a aplicação da OS 45/2018, que na opinião das empresas não resultava em sensível benefício em termos de tempo de análise em relação à via regular, bem como indicam que os processos acabam recebendo inúmeras exigências que anulam o benefício pretendido pelo mecanismo de confiança. Indicam ser essencial a efetiva implementação de análise simplificada de processos previamente aprovados por EUA e Europa.

Há também menção em 4 sugestões de aprimoramento de marco regulatório em relação à possibilidade de priorização de processos de biossimilares, as motivações citadas são variáveis, sendo colocadas as questões de PDPs com um possível fator que conceda o benefício da priorização a um biossimilar. Também foi solicitado que o rol de possibilidades que permita a

priorização inclua os 3 primeiros biossimilares de uma determinada molécula, nos mesmos moldes já realizados para genéricos, visando maior competição no mercado.

Por fim, sobre priorização, foi sugerida a priorização de expedientes de alterações pós-registro de qualidade (CMC) para esta classe de produtos, bem como a desobrigação do parecer de confirmação de desabastecimento pela GIMED para a utilização desta hipótese de priorização.

Também foram feitos questionamentos isolados relacionados à regulamentação de Boas Práticas, não especificamente para biossimilares, com sugestão de isenção da apresentação de certificado emitido pela autoridade local (ou comprovação da condição de BPF) como pré-requisito para a certificação de BPF pela Anvisa.

Possíveis alterações específicas na regulamentação de produtos biológicos foram a principal sugestão de melhoria regulatória colocada, o que vai de encontro ao que recebemos na primeira questão, quando o maior volume de indicações de dificuldades citadas englobava alguns critérios, guias e outros pontos em que a regulamentação brasileira está potencialmente mais rígida em relação à regulamentações internacionais.

As principais sugestões requerem a revisão dos atos normativos, em especial a RDC 55/2010, bem como o Guia de Biossimilares, para atualizar e convergir com algumas autoridades internacionais citadas. Os guias mais citados foram o “Guidelines on evaluation of biosimilars” da OMS e o “Guidance on the licensing of biosimilar products” do MHRA. Os principais itens apontados com necessários para serem contemplados em futura revisão regulamentar foram:

Possibilidade de isenção da realização de estudos não clínicos com animais, muitas vezes dispensados nas autorizações internacionais, baseados nos resultados de comparabilidade de qualidade e estudos in-vitro, que permitem extrapolar estes dados de segurança em animais obtidos pelos produtos de referência, e publicação de guias específicos para guiar os critérios para esta isenção.

Possibilidade prevista para a isenção de estudos Clínicos fase III, com base em dados robustos de comparabilidade da molécula bem como resultados expressivos de semelhança dos perfis de PK/PD.

No caso de estudos não clínicos em animais, as sugestões indicam a possibilidade de isenção, com base nos dados in-vitro e comparabilidade, ou em algumas destas, até a completa isenção de estudos com animais. Estas sugestões citam como fundamentação os guias da OMS, que estimulam a redução de estudos com animais, e da MHRA. Ainda, fundamentam que os dados em animais não contribuem com a avaliação de biossimilaridade. Assim entendem que, minimamente, podem ser dispensados mediante dados robustos de comparabilidade mas algumas sugestões vão mais a fundo, com requerimento de isenção total dos estudos em animais, baseados no Guia do MHRA, que indica que não são necessários estes estudos nas submissões, incluindo estudos de farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade em animais

Tais possibilidades de isenção precisariam ser embasadas por dados robustos sendo citados os Guias mais recentes da OMS e da MHRA como referência para estas requisições. Também citam o guia da FDA, ressaltando que estes preveem esta possibilidade, mas excluindo os Anticorpos

Monoclonais do rol de produtos biossimilares que possam ter isenção de execução de estudos Fase III. Porém, todas as sugestões, baseadas nas referências citadas, vinculam a isenção dos estudos clínicos de acordo com os resultados robustos de comparabilidade e de estudos de PK/PD. Ainda, em algumas sugestões, não é citada a isenção de realização da fase III mas somente de forma não detalhada, a redução do pacote clínico com base nestes dados de comparabilidade e PK/PD.

De toda forma, um grande volume de sugestões requer a previsão legal de isenção de estudos de fase III, sendo bastante citado o Guia da MHRA que indica que embora cada desenvolvimento de biossimilar deva ser avaliado caso a caso, considera-se que, na maioria das situações, pode não ser necessário um ensaio comparativo de eficácia, baseada em uma fundamentação científica sólida que apoie esta dispensa, a ser apresentada na documentação de suporte para a autorização.

Também há sugestão da revisão do guia Orientativo para a condução dos estudos de Comparabilidade, que foi citado como bastante defasado em relação às práticas mais recentes com biossimilares.

E na mesma linha de ajustes normativos, foi citada a necessidade de revisão e atualização das normas dos estudos de PK para melhor harmonização aos critérios internacionais e especialmente para considerar as características específicas de biológicos.

Sugerem a adoção de guias específicos da EMA e FDA para essas questões como orientações, tratando de cada tipo/classe de produtos, de mas não mandatórios para permitir espaço de discussão para particularidades. Não citam especificamente os exemplos de guias pleiteados.

Por fim, na questão de revisão normativa, sugerem a previsão de consideração de dados de Vida Real para a demonstração de segurança do produto, no caso de produtos já autorizados e amplamente utilizados em outros países.

Foram sugeridas a elaboração de guias específicos, sendo esta uma sugestão que apareceu por 5 oportunidades. Dentro os guias pleiteados, foi sugerida a elaboração de um guia para a condução de estudos não clínicos e clínicos, voltado a biossimilares, tratando de potenciais desenhos e desfechos que possam ser adotados, bem como orientando quanto ao tratamento estatístico e especialmente indicando os parâmetros e variações que permitiria a isenção potencial de estudos não clínicos ou até mesmo de estudos fase III, no caso de alta caracterização da molécula. Também foi sugerida a elaboração de um guia de produtos biológicos de menor complexidade ou de uso já estabelecido, não sendo, porém, a sugestão colocada no âmbito de biossimilares.

Ainda, recebemos a sugestão de urgente revisão do guia Orientativo para a condução dos estudos de Comparabilidade com maior detalhamento da avaliação da caracterização das moléculas, quantidade de lotes/tratamento estatístico, bem como orientação para definição das especificações de comparabilidade, acelerando assim o desenvolvimento dos produtos.

Quanto a estudos clínicos de produtos importados e suas especificações, foram recebidas duas sugestões relacionadas, indicando que nestes casos deveriam ser aceitas as especificações aprovadas na Europa sem quaisquer customizações ao mercado brasileiro, bem como uma obrigação de que os estudos clínicos exigidos tenham os mesmos critérios dos realizados para

atender a outras autoridades, sem adaptações a serem realizadas para permitir o registro do produto no Brasil;

Sugerido incluir no Guia a ser revisado maior clareza quanto a utilização de comparador internacional, tornando claro na regulamentação que estes podem ser utilizados e definindo critérios de seleção para guiar o desenvolvimento da empresa.

Sugestão de ampliação das reuniões obrigatórias de pré-submissão para os produtos biossimilares, visando melhor orientação das empresas quanto a submissão. Nesta mesma linha, sugerem também que a CETER realize reuniões individuais para debate dos estudos e critérios dos estudos de PK/PD e também a realização de reunião ampliada com o setor.

Sugerida a elaboração de levantamento global dos processos de biossimilares, indicando os principais itens de exigência técnica existentes, bem como principais itens de indeferimentos, com a inclusão de forma literal destes pontos na regulamentação vigente, de forma a evitar dificuldades ao setor com exigências não expressamente descritas na regulamentação ou que não constem no check list para o registro. Requisitam também que os revisores tenham maior convergência nas análises evitando assim itens inesperados ou incremento nos tempos regulatórios.

Sugestão de que o dossiê de PK seja analisado pela GPBIO para melhor entendimento dos produtos.

Sugestão de revisão da RDC 47/2009 e Nota de esclarecimento 002/2016 para indicar que a bula deve ser consistente, mas não necessariamente idêntica entre biossimilar, para evitar dúvidas, desalinhamento e perda de confiança no produto. Além disso sugerem a inclusão de obrigatoriedade e regras claras para materiais adicionais de minimização de risco, tais como folhetos informativos e outros, exigindo a consistência entre os dados do biossimilar e produto de referência.

Também foi requerida a expansão do tipo de arquivos eletrônicos aceitos para evitar necessidades de complementos em exigências em casos de impossibilidade de leitura de certos documentos.

Outro ponto citado de forma repetida, ainda que não em tanto volume quanto outras alterações de regulamentos, foi a sugestão para que a Anvisa deixe claro na regulamentação e declare de forma expressa, quando da aprovação, a intercambialidade entre o produto de referência e seus biossimilares bem como a intercambialidade entre estes

Recebemos uma manifestação de que o Marco é robusto e adequado, permitindo que os dossiês emitidos à EMA e FDA possam ser submetidos diretamente e que atendem aos requisitos da Anvisa, que estão em convergência geral com as principais regulamentações internacionais.

Outra sugestão isolada foi o pedido para ajuste no Art. 5º, Parágrafo 1º da RDC nº 219/18 para

permitir a utilização da minuta de parecer de pós-registro (obrigatório para biológicos) como uma análise crítica de risco e isentar a apresentação de uma análise de risco em separado e adicional dentro do aditamento obrigatório para a aprovação condicional.

Também foram sugeridas de forma pontual a elaboração de guias que definam como deve ser feito o desenvolvimento de metodologia e como caracterizar o tipo de comparador, desfechos e tempo de seguimento dos pacientes para simplificar a realização dos estudos clínicos. Nesta mesma linha requerem que sejam estabelecidos claramente os requisitos mínimos para a avaliação de biossimilaridade e possíveis variações aceitas, bem como demandam a criação de uma saída regulatória para casos em que mesmo se utilizando técnicas analíticas de vanguarda, não seja possível demonstrar eventuais diferenças relevantes dos produtos, o que hoje impede o registro do biossimilar.

Outras sugestões de revisão incluem a exclusão da obrigação de validação de cadeia de transporte por ser item BPF, a revisão da RDC 55 pra exclusão de itens desnecessários como tradução juramentada de bula, rubricas e também a consolidação de todas as normas aplicáveis para um registro quando da revisão desta RDC, inclusão das expectativas regulatórias de forma expressa nas resoluções e guias, previsão de aceitação de estudo de estabilidade acelerado concluído e de longa no sexto mês na submissão para o registro e também maior detalhamento no PPAM, alinhando este aos modelos da EMA.

Finalmente, recebemos uma sugestão para alterar o critério de excursões de temperatura sem a necessidade de continuar os estudos de longa duração após o estudo de ciclagem térmica, com avaliação dos dados conjuntamente dos estudos acelerados, longa e ciclagem, como feito por outras autoridades internacionais.

A empresa tem alguma sugestão de medida regulatória que possa estimular a submissão pela via da comparabilidade?

Foi solicitada sugestão de medidas que pudessem ser um estímulo à submissão de registro de biossimilares.

Citamos aqui novamente as sugestões de possíveis isenções de estudos não clínicos e clínicos, baseados em pacotes sólidos de caracterização, mesmo que esta otimização venha acompanhada de necessidade de estudos fase IV, após a concessão do registro. Também citadas a necessidade de aceitação de dados de vida real para produtos já registrados em outros países, adoção ou harmonização com os guias OMS e MHRA e atualização do guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos biológicos, publicado em 2011, com melhor descrição e de forma mais abrangente sobre as provas regulatórias, bem como previsão de isenção da necessidade de ensaios pré-clínicos e clínico fase III. Também, novamente, sugerem a Criação ou adoção de guias específicos por tipo de produto ou molécula, com detalhamento dos requisitos em cada caso, seguindo exemplos realizados no FDA e Europa, o que facilitaria o desenvolvimento de novos produtos.

Outros itens colocados como estímulo incluem a implementação de mecanismos de reliance sem necessidade de revisão dos dados já avaliados para ampliar acesso e facilitar a transferência de tecnologia com revisão apenas dos estudos específicos para a transferência, sem necessidade de qualquer revisão dos dados originais.

Especialmente em relação aos mecanismos de reliance, além de reforço da importância e da necessidade de adoção desta ferramenta, há pelo menos 4 manifestações requerendo que estes casos deveriam ser muito mais simplificados, basicamente com a implementação de uma verificação da aprovação pelas Agências Europeia e Norte Americana.

Porém, o potencial estímulo a novos pedidos de registro mais citado na consulta, além das próprias revisões de regulamentação, sendo uma manifestação ocorrida por 7 vezes, é a implementação de mecanismos de priorização a pedidos de biossimilares. Há sugestões que vão desde a simples incorporação dos biossimilares na abrangência da RDC 204/2017, com aplicação dos benefícios descritos nesta norma, passando por priorização dos primeiros 3 registros biossimilares de uma molécula, aos moldes do aceite para produtos genéricos, priorização de biossimilares que venham associados a transferência de tecnologia para território nacional, especialmente para a fabricação dos insumos biológicos e algumas sugestões não de priorização, mas de criação de filas paralelas, separando os produtos biossimilares de outros registros, que com isso teriam um tratamento diferenciado, ainda que não ocorra priorização de fato.

Também são feitas citações muito mais relacionadas a ações de política pública como grande estímulo ao setor, como a criação de uma política de fomento à indústria de biotecnologia local, visando diminuir a dependência externa e ampliação de acesso, com estímulo à competitividade. Nesta mesma linha, há sugestão de que seja aprovada pelo Congresso uma Lei de Medicamentos Biossimilares, com estímulo à produção local de IFA e que estabeleça maior conexão entre os entes públicos, incluindo o INPI, para acelerar o desenvolvimento e registro de novos biossimilares no Brasil.

Há também citação à necessidade de ajustes no processo de precificação e revogação do Comunicado No 9/2016, além da publicação de norma de precificação que não crie barreira a entrada de novos biossimilares, com equidade de preços entre inovador e biossimilares, ainda que esta equidade seja vinculada à possível transferência de tecnologia para produção local.

Há também uma sugestão de posicionamento público da Anvisa quanto a intercambialidade para aumentar a confiança nestes produtos, com informação direta a prescritores e pacientes, demonstrando o alto critério técnico-científico no desenvolvimento destes produtos, vinculado à mudança na regulamentação para que a Anvisa ateste a intercambialidade como conclusão do registro.

Possibilidade de separação entre modelo de relatório para biológicos e para sintéticos.

Incluir estudos ponte ao marco para estudos de vacinas com comparador placebo não possível e pormenorizar desfechos necessários aos estudos (critérios de eficácia, segurança e imunogenicidade).

Por fim, uma importante questão colocada é a afirmação que a Anvisa irá proceder a avaliação de pleitos de registro de medicamentos biossimilares, mesmo que existam patentes de titularidade do detentor do medicamento inovador, ainda que isso implique em um biossimilar com um número menor de indicações do que o medicamento comparador quando houver indicações de bula protegidas por patente

Há dificuldades de contratação de recursos humanos especializados para o desenvolvimento e submissão de biossimilares?

Há quase um consenso quanto as dificuldades em se obter profissionais totalmente capacitados ao mercado de biossimilares, ainda que as necessidades e dualidades específicas possam individualmente variar. Foram 14 indicações neste sentido, muitas vezes associadas à dificuldade quanto a pouca disponibilidade de instituições para a realização de ensaios específicos.

Das dificuldades citadas relacionadas a pessoal, foram colocadas a escassez de profissionais capacitados para conduzir estudos de PK e PD voltados a biossimilares, falta de profissionais capacitados e especializados para desenvolvimento e condução de estudos pré-clínicos e clínicos. Citado como dificuldade neste sentido a ausência de disciplinas específicas em cursos profissionais que abordem a temática, inclusive para as operações básicas de produtos biológicos (*upstream, downstream*), mas ainda mais sentida quando se trata de biossimilares.

Também citada a dificuldade de contratação de profissionais de regulatório que tenham formação e experiência na área de biossimilares, existindo uma lacuna de pessoas que conheçam o processo de forma global. Outro ponto citado, até sendo expressamente tratado como consequência desta dificuldade em contratação de profissionais da área, é a alta rotatividade no setor, o que traz dificuldades adicionais às organizações. Ainda nesta linha, foi colocada que o setor precisa buscar os profissionais no meio acadêmico, realizar toda a formação, mas sendo difícil manter o profissional que é valorizado no mercado, sendo então buscado tanto no mercado nacional quanto internacional

Nesta mesma linha, sobre os regulatórios, um ponto citado por empresas multinacionais é a dificuldade de encontrar pessoal que consiga entender as diferenças e especificidades das regulamentações internacionais e brasileira, com alguma dificuldade em identificação da viabilidade de algumas submissões, gerando esforço adicional. Isso foi colocado como uma questão relevante inclusive para condução de transferências de tecnologia, o que gera atrasos nestes processos.

Ainda, recebemos duas manifestações, oriundas de multinacionais, citando que não possuem qualquer dificuldade na captação e contratação de profissionais formados para este setor.

Ocorreram 3 manifestações adicionais, mais no campo das sugestões, indicando que a ANVISA pode contribuir com a solução deste problema, fornecendo educação adicional, workshops, discussões, fóruns, com participação de indústrias internacionais e apoio de entidades do setor.

Discussão dos dados e conclusões:

Relativamente ao primeiro e segundo questionamentos realizados pela Anvisa, trata-se sobre a identificação de barreiras regulatórias e sugestões de soluções, sendo itens relacionado

Recebemos inúmeras manifestações sobre possível falta de harmonização em itens que eventualmente podem ser solucionados mediante alterações regulamentares. Recebemos sugestões visando ajustes no marco regulatório da Anvisa das mais variadas naturezas. Alguns pontos colocados já estão sendo tratados e outros já identificados para que sejam revisados futuramente, já que está nos planos da GGBIO e Segunda Diretoria realizar a revisão da norma base de medicamentos biológicos e inclusão deste tema na Agenda Regulatória do ciclo 2024-2026.

Relativamente aos itens englobados pela CETER, área responsável pela avaliação de estudos de PK/PD na autorização de Biossimilares, quanto a dificuldade população do estudo farmacocinético, trata-se de uma questão natural e relacionado ao próprio aspecto regulatório do processo. Para que se tenha um resultado estatisticamente relevante é necessário um número mínimo de pacientes para garantir a relevância dos resultados, o que é um desafio intrínseco quando se trata de doenças raras.

No caso dos estudos clínicos relacionados a doenças raras, a RDC 205/2017 possui a possibilidade de aprovação com termo de compromisso com estudo Fase III em andamento, baseado em resultados satisfatórios para os estudos Fase I e II. Porém esta possibilidade não se aplica ao estudo de PK/PD, que de fato já é um estudo reduzido para permitir a extrapolação de indicações.

A dificuldade efetivamente é que um número reduzido de pacientes pode acabar implicando em resultados fora da faixa de aceitação, mas devido ao baixo número de pacientes testados e não necessariamente na determinação de que um produto seria bioinequivalente.

Assim, realmente se trata de um desafio técnico intrínseco ao processo o estabelecimento, pela empresa, da quantidade mínima de pacientes, de forma a evitar uma eventual reprovação ocasionada por um resultado que não seja estatisticamente relevante.

Além disso, normalmente é submetido à Anvisa um pacote de estudos já submetido em outras agências (Comparador adquirido nos EUA vs produto candidato a registro vs comparador adquirido na Europa), não tendo a Anvisa a prerrogativa de influenciar na execução desses estudos já que eles são desenvolvidos para cumprimento do regulamento técnico internacional.

Outro ponto bastante citado foi a necessidade do formato dos dados a serem apresentados em arquivo Excel. Tal necessidade é devida a inserção das informações no *software* Phoenix WinNonlin®, produto que está atualmente licenciado para a Anvisa e em processo de renovação,

sendo a ferramenta utilizada para proceder com o recálculo dos parâmetros estatísticos necessários para determinação de comparabilidade farmacocinética entre as formulações.

A submissão em outro formato não é hoje possível pois não seria possível refazer os cálculos farmacocinéticos no momento da análise do estudo. Tal situação poderia ser eventualmente contornada por meio da aquisição de licenças de outros softwares que permitam a realização dos cálculos com base em outros tipos de arquivos, mas se trata de processo que ainda não foi possível. O *software* para estes cálculos que recebeu citações de empresas multinacionais como não aceito pela Anvisa é o SAS®.

Esta dificuldade com *softwares* também foi colocada como uma situação de impacto pontual em algumas análises e da mesma forma, algumas extensões esbarram na dificuldade quanto a licenciamento de programas.

Quanto aos modelos de relatório exigidos, a Anvisa disponibiliza duas opções aos entes regulados. Pelo disposto do Guia 24/2019, a Anvisa aceita a submissão dos relatórios dos estudos farmacocinéticos seguindo o Formato CTD. Porém, caso a empresa opte pela não submissão neste formato, é necessário seguir o modelo de relatório proposto na resolução RE 895/2003, destacando os itens não aplicáveis. Não há ainda um modelo específico publicado pela Anvisa de relatório de estudos farmacocinéticos para fins de registro de biossimilares, o que pode ser futuramente modificado, porém a Anvisa tem buscado caminhar pela efetivação do formato CTD como obrigatório, no formato eletrônico, o que seria uma solução provável para esta questão.

Sobre a harmonização, no caso dos estudos de PK/PD, indicamos a Anvisa participa de grupos técnicos de harmonização internacional que no momento está debatendo regulamentação para medicamentos sintéticos, mas neste momento, não para medicamentos biológicos, o que pode vir a ser ampliado no futuro. Entretanto, um avanço que foi obtido recentemente foi a publicação do guia ICH M10 que apresenta requerimentos para validação de métodos bioanalíticos que inclui métodos de ligação (*Ligand Bind Assay - LBA*), aplicável para medicamento biossimilares. Tal guia está em fase de implementação na Anvisa.

No caso dos atos normativos de registro de biossimilares, há muitas citações quanto a falta de harmonização do regulamento vigente pela Biológicos, a RDC 55/2010, em relação às normas internacionais, especialmente citadas a OMS e o MHRA, e em menor frequência com a FDA. Tais citações ocorreram em 9 manifestações, o que mostra a relevância de discussão destes pontos.

Os principais temas citados como desarmonizados colocam a obrigatoriedade na regulamentação vigente para realização, sem qualquer exceção, de ensaios não clínicos em todas as submissões bem como falta de previsão da possibilidade de isenção de estudos clínicos fase III em submissões de biossimilares, considerando dados robustos de caracterização das moléculas e exercícios de comparação química das moléculas.

Este são pontos bastante relevantes e que já foram identificados pela GGBIO como necessários a serem debatidos e harmonizados com as principais regulamentações internacionais. Assim, já há identificação da necessidade de revisão da Resolução RDC 55/2010 por parte desta gestão e este item será sugerido para a Diretoria Colegiada como um tema a constar na próxima Agenda Regulatória da Anvisa, para o triênio de 2024 a 2027, além da possibilidade de revisar de forma mais célere, ainda neste exercício, dos requisitos específicos para biossimilares.

Trata-se de um normativo de grande impacto e que possui inúmeros outros itens relevantes a serem revisados, como a necessidade de criação de uma norma específica para produtos biológicos de menor complexidade, além de outras questões pontuais citadas em manifestações colhidas neste edital. Obviamente os guias citados, “*Guidelines on evaluation of biosimilars*” da OMS e o “*Guidance on the licensing of biosimilar products*” do MHRA serão detalhadamente avaliados e considerados nesta revisão regulamentar.

Assim, serão vários itens debatidos nesta revisão, mas certamente a questão dos biossimilares será um dos objetos principais, podendo inclusive ser revisado antes da revisão completa da RDC 55/2010, já considerando a identificação de necessidade de evolução do ato normativo e convergência regulatória com as principais agências de referência, sendo os pontos citados no edital objetivamente identificados como passíveis de ajustes.

Da mesma forma, na execução da revisão destes normativos também será momento para discutirmos outros pontos sensíveis às submissões, como consideração de dados de farmacovigilância e dados de vida real para a análise dos pedidos de registro.

Outra questão citada com bastante frequência como uma dificuldade e como uma necessidade de regulamentação, é a questão dos mecanismos de *reliance* para a autorização. Trata-se de ponto sensível e que já está sendo efetivamente trabalhado por esta gestão, sendo um tópico abordado como uma das prioridades da Diretoria Colegiada da Anvisa, conforme manifestações públicas, bem como a edição de inúmeros atos relacionados.

A GPBIO já possui bastante experiência na aplicação destes mecanismos, sendo uma das áreas que mais utilizou o procedimento desenhado pela OS 45/2018, que estabeleceu critérios para a utilização de análises de agências de referência, especificamente FDA e EMA, nas avaliações realizadas pela GPBIO, tanto para registros quanto para pós-registros. Trata-se de um instrumento obviamente implicou em vantagens, ainda que seja um instrumento imperfeito e sujeito a inúmeras melhorias, como fica claro nas manifestações quanto a falta de visualização de efetiva vantagem no instrumento, ainda que na prática seja possível demonstrar que em geral tenhamos benefícios, ainda que em alguns casos específicos este não seja tão palpável, especialmente devido ao impacto das filas.

De toda forma, toda a experiência histórica de aplicação da Ordem de Serviço será utilizada na implementação do ato normativo sobre esta matéria. Destacamos também as ações da agência quanto ao tema, com a edição da RDC nº 741 que estabeleceu os critérios gerais para a admissibilidade de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente em processo de vigilância sanitária junto à Anvisa, por meio de procedimento otimizado de análise, vigente desde 10 de agosto de 2022, bem como a edição da RDC 750, publicada em 19 de setembro de 2022, que estabeleceu critérios e procedimentos temporários para fins de análise e decisão de petições de registro e pós-registro, norma recentemente prorrogada pela Anvisa e prorrogada em 17/03/2023 por meio da RDC Nº 781.

Dentro deste tema de *reliance*, há algumas sugestões de aprovação de especificações aprovadas na Europa sem quaisquer customizações ao mercado brasileiro, bem como uma obrigação de que os estudos clínicos exigidos tenham os mesmos critérios dos realizados para atender a outras autoridades, sem adaptações a serem realizadas para permitir o registro do produto no Brasil. Este é um ponto que precisa ser entendido dentro conceito de *reliance* regulatório, que é diferente de reconhecimento automático.

O *reliance* se refere a uma confiabilidade nas avaliações das autoridades de referência, porém sem vinculação à decisão, mantendo íntegra a autonomia regulatória da Anvisa. A definição de especificações ajustadas para o mercado brasileiro pode ocorrer, caso necessário, dentro das nossas necessidades e de fato, é algo recorrente no mundo, pois não é incomum a verificação, quando da realização de inspeções sanitárias, de especificações definidas para as várias autoridades, como PMDA, EMA e FDA, com diferenças entre estas e adaptadas às necessidades daquele ente regulador. Entendemos que ainda que seja importante manter a maior harmonização possível, considerando as características específicas do país pode ser necessário algum tipo de ajuste, tecnicamente justificado.

A mesma questão se vale para as avaliações dos aspectos clínicos. É importantíssimo que sejam considerados os aspectos epidemiológicos específicos da população brasileira quando da avaliação e, se necessário, ajustes devem ser realizados desde que tecnicamente justificados. Inclusive importante frisar que mesmo num sistema de *reliance*, não há vinculação inclusive à decisão, podendo a Anvisa tomar decisão oposta dentro de sua autonomia regulatória, considerando que os dados apresentados e descritos nos relatórios emitidos pelas autoridades de referência como base de análise, mas, novamente, sem existir qualquer vinculação de decisão, sendo mantida a autonomia regulatória da Anvisa.

Outro item frequentemente citado é relativo à utilização e aquisição de comparador internacional nos estudos. Trata-se de situação relevante visto ser possível a utilização e certa dificuldade especialmente quando este for aprovado no Brasi, devido a dificuldade em adquirir o produto no mercado nacional seja pelo número de lotes disponíveis, bem como a inexistência de um guia orientativo para auxiliar na seleção de comparadores internacionais, caso o biossimilar seja referente a um produto internacional. Esta é uma questão que pode ser melhor esclarecida e orientada pela Anvisa, possivelmente por meio de uma revisão do “Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para Registro de Produtos biológico”, que já se encontra obsoleto em outros pontos e poderia apresentar orientações específicas para a seleção e uso de comparador internacional. Este guia também poderia trazer maior detalhamento quanto aos critérios de execução dos estudos de comparabilidade em especial quanto a caracterização das moléculas, quantidade de lotes/tratamento estatístico, bem como orientação para definição das especificações de comparabilidade.

Uma alternativa em relação aos guias seria a adoção formal de guias já existentes e emitidos por autoridades de referência.

Quanto a dificuldades de obtenção de dados do comparador, trata-se de situação complicada pois é necessário a realização dos exercícios comparativos e a Anvisa não tem muita margem de manobra nestas situações, visto que são de produto de terceiros. É uma dificuldade real do processo, mas sem uma margem de ação tão ampla da Anvisa, visto que é necessário testar os lotes dentro do exercício de comparabilidade.

Além dos atos normativos técnicos, também são pontuados pelas empresas questões de regulamentações administrativas, em especial sobre priorização de análise. Há sugestões para incorporação de novos critérios, em especial relacionados a biossimilares em PDP e risco de

desabastecimento, além de sugestão da priorização de pedidos da via da comparabilidade. Este é um ponto que merece bastante atenção, porém é importante destacar que tanto o risco de desabastecimento quanto internalização de PDPs são já objetos de priorização de análise pela RDC 204/2017.

A questão de desabastecimento é hoje tratada diretamente pela GIMED, área vinculada à GGFIS e que possui a competência para avaliar as questões de mercado. Obviamente os instrumentos utilizados para esta avaliação podem ser sujeitos a melhorias, mas ainda que imperfeito se trata de critério objetivo para este tema. Já sobre PDPs, estes processos são priorizados quando ocorrem em pedidos visando a internalização da produção nacional. Destaca-se que as parcerias visam exatamente ampliar a capacidade de produção local e internalização de tecnologia, por isso a decisão de priorizar pedidos que impliquem nesta internalização. Sobre a priorização da categoria de biossimilares em condições semelhantes ao realizado para genéricos, é obviamente uma possibilidade, visando aumentar a competição no mercado e acesso à população. Porém qualquer alteração nestes critérios precisa ser muito bem avaliada visto que a ampliação excessiva pode ocasionar em problemas operacionais graves e não solucionar a questão do acesso, pois há limitação na capacidade operacional da agência.

Ainda sobre rotina administrativa, há sugestões no sentido de se ampliar a obrigatoriedade de reuniões pré-submissão aos produtos biossimilares. De fato, as reuniões podem ser úteis, como orientação, porém novamente esbarra na capacidade operacional da agência, por isso hoje estas são limitadas a casos descritos na regulamentação como estratégicos, o que incluem os biossimilares que se enquadrarem nestes critérios.

Uma ação que foi sugerida e certamente é mais viável operacionalmente é a realização de *workshops*/Seminários regulatórios, voltados ao tema de biossimilares, com apresentações visando orientação do setor para todos os aspectos relevantes em uma submissão de registro/pós registro, incluindo participação de especialistas da Anvisa nos setores de bioequivalência, registro e estudos clínicos, com orientações sobre como conduzir as etapas do processo.

Nestes momentos de interação inclusive existiria a possibilidade de apresentação dos principais itens que resultam em exigências e também os motivos de indeferimento, o que permitiria ao setor buscar melhorar estes aspectos em suas submissões. Certamente com este *feedback*, a tendência seria de melhora gradual das submissões, reduzindo naturalmente os tempos de análise e até os próprios tempos da empresa para responder as exigências emitidas. A realização destes eventos, em parcerias com organizações externas que possuem memorandos de entendimento com a Anvisa ou junto às próprias entidades representativas do setor, certamente é uma ação plausível e muito mais eficiente que a realização de reuniões individuais. Para viabilizar estas ações, porém, é necessário a realização de um levantamento global dos processos, para identificar os principais *gaps*, o que esbarra hoje na dificuldade com o número de servidores da área. A GGBIO buscará alternativas para viabilizar a realização deste grande levantamento para mapear estas questões e viabilizar a realização destes eventos.

Um outro ponto citado com alguma frequência é uma sugestão da Anvisa declarar a intercambialidade entre os biossimilares, sendo citada esta questão também como uma medida de estímulo a novos protocolos. Tal ponto é bastante polêmico e, de fato, o que a Anvisa recebe

de *feedback* em suas participações em eventos e congressos internacionais, é justamente que a declaração intercambialidade é algo que impacta negativamente em mercados externos e que a posição da Anvisa de não realizar esta manifestação, deixando as decisões para os profissionais médicos, é vantajosa dentro do mercado de biossimilares, existindo inclusive falas para que outras autoridades busquem saída semelhante à Anvisa. Neste sentido, vemos com reservas esta questão e entendemos que seria muito mais efetivo a realização de campanhas educativas, obviamente por parte das associações do setor, associadas às informações públicas da Anvisa por meio dos pareceres públicos de aprovação que demonstram o detalhamento e alto critério utilizado nas análises realizadas.

Quanto a medidas regulatórias visando estimular protocolos já era esperado que muitas das sugestões envolvessem ajustes da regulamentação técnica, o que entendemos como uma manifestação de que estes ajustes seriam por si só estímulo para que as empresas requeressem mais pedidos de registro.

Do ponto de vista administrativo, também foram citadas aqui como estímulo a necessidade ampliações nas possibilidades de priorização, para englobar mais este mercado de biossimilares, o que já foi discutido. Mas neste mesmo sentido, é citada a questão de patentes de segundo uso, realmente um item bastante sensível e que inclusive se encontra em processo de regulamentação pela Anvisa, no qual serão debatidos todos os aspectos e impactos desta questão para a publicação de uma regulamentação clara sobre o tema.

Há referências também à política de preços de medicamentos, com sugestões de alteração da forma cálculo e determinação do preço do medicamento no Brasil, especialmente para produtos importados, o que está fora da capacidade regulamentar da agência., sendo uma competência legal da CMED.

Também existem manifestações relacionadas à necessidade de fomento ao desenvolvimento da Indústria local, não somente para biossimilares, mas para a indústria de biotecnologia. Obviamente que se trata de questão absolutamente importante, porém é um tema que está fora da competência regulamentar da Anvisa sendo, porém, algo já manifestados pelos entes políticos competentes como uma prioridade para reduzir a dependência do setor farmacêutico com o mercado externo, dando maior segurança e autonomia ao país.

Por fim, conforme já esperado, foi identificada uma dificuldade, especialmente para as empresas nacionais, para a contratação de profissionais com formação em biotecnologia, tanto na parte de P&D, industrial ou regulatória. Essa foi uma questão também apontada em levantamento feito pela OMS em países em desenvolvimento.

As possíveis causas desta carência estão certamente fora da capacidade de solução da Agência, mas é importante que seja constatado de forma direta, para permitir que os setores que possuam a capacidade de suprir estas necessidades possam agir e tomar as medidas adequadas. Uma das prováveis causas pode estar diretamente ligada ao ensino prático nestas disciplinas de biotecnologia e também de ciências regulatórias, ficando a formação dos profissionais a cargo das próprias farmacêuticas, conforme pode ser inferido pelas sugestões, o que demanda tempo e acaba implicando também em alta rotatividade no setor e inclusive perda destes para mercados externos.

As questões estruturais abordadas nas manifestações, como falta de centros especializados tanto em pesquisa clínica quanto em realização de estudos de PK/PD, também estão fora da capacidade de resolução da Anvisa, mas são importantes de serem registradas, ficando inclusive clara a existência de um mercado potencial nesta área com uma demanda reprimida, que acaba buscando as soluções no mercado internacional.

Em conclusão, o EDITAL DE CHAMAMENTO Nº 15, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2022 trouxe importantes informações que serão utilizadas em discussões correntes e futuras sobre o mercado de Biossimilares, para subsidiar a elaboração e alterações de regulamentações sobre os temas.

Importante destacar que inúmeras das questões abordadas, especialmente quando se trata de sugestões de regulamentação, tiveram foco e concentração em temas que já estão sendo endereçados pela Anvisa, como a questão do *reliance*, bem como outras questões que já tinham sido identificadas e constavam nos planos de médio/longo prazo da área, tal como a Revisão da RDC 55/2010 objetivando convergir com as melhores práticas internacionais. Todas as contribuições, inclusive as mais pontuais que não foram citadas na avaliação crítica dos dados serão certamente consideradas para estas discussões.