

## O desafio dos biossimilares e a postura do Ministério da Saúde no Brasil

Os biossimilares vêm ganhando cada vez mais participação de mercado mundial. De acordo com o IQVIA Institute for Human Data Science, instituto especializado na análise de dados do mercado de saúde, em 2020, nos EUA, biossimilares à base de bevacizumabe, trastuzumabe e rituximabe chegaram a *market shares* de 42%, 38% e 20% respectivamente, já no primeiro ano. A expectativa é que atinjam quase 60% ao final do segundo ano [1]. No Brasil, o aumento da participação também ocorre, ainda que em razão de uma dinâmica própria do país: por meio das compras de medicamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (“SUS”), em especial, do programa das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (“PDP”).

A análise das compras do Ministério da Saúde (“MS”) de produtos à base de etanercepte, por exemplo, indica que o biossimilar fruto da PDP entre Bio-Manguinhos e a Bionovis representava 0% das compras totais desse produto em 2018, passando para 53,86% em 2019 e para 100% em 2020 [2]. O mesmo também ocorreu com os produtos à base de rituximabe. O biossimilar fruto da PDP entre Bio-Manguinhos e a Bionovis representava 0% das compras totais desse produto em 2018 e em 2019, passando para 100% em 2020 [3].

O presente artigo traz um breve panorama da evolução da postura do MS acerca dos biossimilares e sua possível intercambialidade. Se a postura, antes de 2018, era de pouca interferência no tema, hoje se identificou que o MS vem adotando papel mais ativo para desenvolvimento técnico em torno do debate.

A compra pública de medicamentos biológicos necessariamente passa pelo tema da sua (inexistente) intercambialidade. Se a questão é pacífica em relação aos medicamentos sintéticos – em função da sua previsão legal (art. 3º, XXI a XXIII, da Lei 6.360/76) e da consequente exigência de as compras no SUS serem feitas a partir da identificação do seu princípio ativo (Lei 9.787/99, art. 3º) – o tema ainda é controverso em relação aos biológicos. A complexidade das suas estruturas moleculares impede que produtos de fabricantes diferentes possuam princípios ativos biológicos idênticos entre si, o que gera implicações práticas.

Em um caso concreto, a ANVISA não aprovou o Vivaxxia (biossimilar à base de rituximabe, da Libbs) para todas as quatro indicações terapêuticas do biológico original Mabthera, da Roche, mas somente para duas [4], por entender que os dados apresentados não seriam suficientes para fundamentar a extrapolação das indicações [5]. Essa é uma ilustração do gargalo da intercambialidade: como é que medicamentos biológicos que sequer estão aprovados para as mesmas indicações podem ser intercambiáveis entre si?

Natural que diante desse cenário não haja uma previsão legal ou regulatória estabelecendo a intercambialidade de medicamentos biológicos. Por meio da Nota de Esclarecimento nº 3/2017, a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos da ANVISA [6] se manifestou formalmente no sentido de que a intercambialidade dos medicamentos biológicos está mais relacionada à prática clínica (decisão do médico diante do caso concreto) do que a um *status* regulatório automaticamente concedido. Os estudos exigidos atualmente pela regulação para o registro de biossimilares não poderiam subsidiar decisões técnicas a esse respeito.

Nos EUA, a regulação americana do FDA exige estudos similares para a aprovação de um biossimilar e só confere o status de produto intercambiável [7] se o produto for objeto de estudos adicionais. Tais estudos adicionais devem ser realizados especificamente para esse fim, para avaliar se os riscos decorrentes da troca ou alternância entre o produto originador e o candidato a intercambiável não são maiores do que os riscos com o uso exclusivo do produto originador [8]. Até o momento, apesar de o FDA já ter aprovado 29 biossimilares, nenhum deles possui o *status* de intercambiável [9].

No Brasil a atuação do MS na aquisição desses produtos para distribuição no SUS vem contribuindo para a prática de uma intercambialidade forçada, por meio de uma análise evolutiva do tema. Em 2013, em razão das PDPs, a postura do MS era adquirir via dispensa de licitação diversos biossimilares para atendimento de 100% da sua demanda para os produtos objeto de PDPs [10]. O tema da intercambialidade não era diretamente enfrentado no programa, muito por conta da aquisição exclusiva via PDP.

Outro posicionamento do MS, no sentido de não lidar diretamente com o tema, pode ser extraído do Pregão nº 5/2019, para registro de preço de medicamento à base de trastuzumabe. Nessa oportunidade, o MS se manifestou no sentido de que caberia à ANVISA (e não ao MS) avaliar a eficácia e segurança do biossimilar, quando comparado com o produto comparador, cabendo-lhe tão somente observar as regras de licitações [11].

No estudo do tema, em que pese o posicionamento no pregão do trastuzumabe, a posição do MS parece indicar uma maior preocupação com o tema desde 2018, conforme ilustrado na linha do tempo a seguir.



Essa aparente evolução teve início em 3 de maio de 2018, quando o MS, por iniciativa própria, publicou a Portaria GM/MS nº 1.160 para instituir o **Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS (GT Biológicos)**, cujo relatório final foi disponibilizado em julho de 2019 [12]. A justificativa foi a necessidade de orientação e coordenação de ações específicas sobre a utilização

de medicamentos biológicos no âmbito do SUS [13]. Ressalta-se que não houve a participação de representantes da indústria, o que poderia ter enriquecido ainda mais o debate. O GT Biológicos concluiu que não seria possível fazer uma recomendação expressa e geral para a aprovação da intercambialidade de produtos biológicos, uma vez que não existia um entendimento científico único aplicável a todas as moléculas.

Foram apresentadas 20 diretrizes para subsidiar os gestores do SUS na formulação de políticas públicas. As cinco consideradas prioritárias envolviam medidas a curto e médio prazo, como a elaboração de atos normativos relativos à intercambialidade e a integração das informações clínicas dos pacientes em base única para monitoramento da segurança e efetividade do uso dos biológicos. Desde então, o MS tem publicado algumas notas técnicas sobre a distribuição de biossimilares pelo SUS, nas quais apresenta dados e orientações gerais a serem seguidas pelas Secretarias Estaduais de Saúde (“SES”):

- **Nota Técnica nº 484/2019 | 18 de julho de 2019.** Dispensação de biossimilar à base de etanercepte pelo SUS. O MS chegou a reconhecer que a realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade não é um requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar e que, no âmbito do SUS, deve ser definida caso a caso. Contudo, precedido de um discurso de necessidade de ampliação do acesso a medicamentos no SUS, entendeu que os dados apresentados pelo fabricante junto à ANVISA teriam demonstrado que as pequenas diferenças observadas com o produto comparador não impactariam na sua eficácia e segurança. O documento foi posteriormente complementado pela **Nota Técnica nº 655/2019**, com a previsão de orientações específicas quanto à intercambialidade: **(i)** para os pacientes que iniciaram o tratamento com o biológico de referência a partir de outubro de 2018, o MS garantiria o tratamento com o mesmo produto pelo período de até 1 ano; e **(ii)** diante da existência de PDP entre o Biomanguinhos, Bionovis e a Samsung Bioepis, o etanercepte biossimilar passaria a ser preferencialmente adotado no SUS. As notas desencadearam a manifestação de diversas sociedades médicas [14]. As principais críticas foram de que o MS teria distribuído o biossimilar quando o originador já estava em falta em diversos estados, fazendo com que, neles, fosse iniciada a intercambialidade forçada para pacientes em tratamento.
- **Nota Técnica nº 423/2020 | 29 de julho de 2020.** Dispensação de biossimilar à base de adalimumabe pelo SUS. O MS fez duas recomendações no que se refere à intercambialidade: **(i)** que os novos pacientes a partir de agosto de 2020 fossem direcionados para o uso do biossimilar, de modo que as Secretarias Estaduais de Saúde aguardassem a sua distribuição para iniciar o tratamento desses pacientes; e **(ii)** que as SES iniciassem a troca somente para aqueles pacientes que já estivessem em tratamento por mais de 26 semanas, considerando que dados da literatura indicaram um tempo de *switch* seguro entre 16 e 26 semanas após o início do tratamento. O MS também informou que, no intuito de auxiliar as SES durante a dispensação e no monitoramento dos pacientes, estava estudando uma maneira de criar procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS que distinguíssem de maneira administrativa os medicamentos originadores e biossimilares. Aproximadamente um mês depois, o MS publicou a **Portaria nº 804/2020**, que alterou a referida tabela

para promover a distinção dos códigos dos biológicos originadores e dos biossimilares à base de etanercepte e de rituximabe.

- **Nota Técnica nº 633/2020 | 15 de outubro de 2020.** Dispensação de biossimilares à base de adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e trastuzumabe pelo SUS. O MS forneceu novas informações individualizadas sobre a dispensação e intercambialidade desses produtos, considerando a peculiaridade de cada molécula, e revogou as notas técnicas anteriores a respeito do etanercepte e do adalimumabe. No caso do trastuzumabe, por exemplo, a orientação foi no sentido de que as SES gerenciassem os seus estoques para permitir o uso do mesmo biológico ou biossimilar durante todo o tratamento dos pacientes.

Esses posicionamentos do MS, embora deixem evidente o objetivo de ampliação do acesso a medicamentos pelo menor custo possível, abordam questões científicas relevantes no que se refere à intercambialidade, com orientações para a realização de eventuais trocas, a partir da dispensação dos biossimilares. Essas trocas devem ser devidamente baseadas em estudos técnicos, além da adoção de medidas administrativas que auxiliem as SES na distribuição desses produtos. Considerando a posição anterior do MS, há uma aparente evolução no que tange à preocupação administrativa com o aspecto da intercambialidade, a partir dos trabalhos e conclusões do GT Biológicos.

Entende-se que tal preocupação não só é necessária como também é positiva para o SUS. O dever constitucional de promoção da saúde pelo Estado deve ser lastreado no princípio da precaução, que visa à adoção de medidas preventivas de forma a preservar a dignidade e integridade dos indivíduos. Uma das conclusões lógicas de aplicação desse princípio é de que o Estado não pode agir apenas com base em interesses econômicos e financeiros, mas sim ter como principal objetivo a disponibilização dos medicamentos adequados aos tratamentos dos pacientes do SUS, fundamentada em critérios técnico-científicos.

Ao mesmo tempo, apenas a emissão de notas técnicas pelo MS com orientações gerais sobre a intercambialidade, ainda que ajude, não é suficiente para resolver o problema. É preciso que as SES de fato utilizem essas orientações e organizem as demandas dos Estados e Distrito Federal de acordo com a situação dos pacientes para que possam passar as informações adequadas ao MS, viabilizando o planejamento necessário para as compras públicas anuais desses produtos.

Cabe dizer que a preocupação com a justificativa do planejamento é hoje uma obrigação, inclusive para os pregões, visto que este se tornou princípio básico na nova lei de licitações (art. 5º, Lei 14.133/2021), com capítulo próprio referente à fase preparatória. Inovação relevante em relação ao quadro legal anterior para as licitações. A postura do MS, dessa forma, deve continuar a sua evolução, para dirimir o desafio dos biossimilares da maneira mais adequada à Administração Pública.

[1] The IQVIA Institute. Biosimilars in the United States 2020–2024, Competition, Savings, and Sustainability. 2020. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/biosimilars-in-the-united-states-2020-2024>.

[2] Em 2018, foram adquiridas 2.034.192 unidades do originador; em 2019 foram adquiridas 589.308 unidades do originador e 688.000 unidades do biossimilar fruto da PDP (53,86% do total); em 2020, foram adquiridas 1.053.332 unidades somente do referido biossimilar (100% do total). As referidas unidades do originador foram adquiridas no âmbito do Pregão Eletrônico nº 19/2018 e do Pregão Eletrônico nº 44/2019. As do biossimilar, por sua vez, foram adquiridas no âmbito da PDP por meio da Dispensa de Licitação nº 232/2019 e da Dispensa de Licitação nº 4/2020.

[3] Em 2018, foram adquiridas 67.350 unidades do originador e, em 2019, foram adquiridas 82.719 unidades do originador; já em 2020, foram adquiridas 72.906 unidades somente do biossimilar fruto da PDP (100% do total). As referidas unidades do originador foram adquiridas no âmbito da Inexigibilidade de Licitação nº 16/2018 e da Inexigibilidade de Licitação nº 2/2019. As do biossimilar, por sua vez, foram adquiridas no âmbito da PDP, por meio da Dispensa de Licitação nº 279/2020.

[4] A ANVISA não aprovou a extrapolação das seguintes indicações terapêuticas: atrite reumatoide e granulomatose com poliangiite.

[5] *“Com base nos dados apresentados, a empresa solicitou extrapolação de indicações para todas as indicações aprovadas para o produto MabThera®: (...) A extrapolação das indicações entre as populações oncológicas e com doenças reumatológicas e inflamatórias não é, portanto, adequada com base no conhecimento atual. A avaliação benefício/risco é favorável para a aprovação do produto Vivaxxia® para as indicações oncológicas, linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica (conforme descritas no item 1.2, subitem “a” deste PPAM).”* (ANVISA. Parecer Público referente ao Vivaxxia. 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351385179201842/?nomeProduto=vivaxxia>).

[6] ANVISA. Nota de Esclarecimento 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/revisada-nota-sobre-troca-de-produtos-biologicos>.

[7] Interchangeable product - IC – Seção 351(k) do Public Health Service Act. EUA. Public Health Service Act. Disponível em: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-8773/pdf/COMPS-8773.pdf>.

[8] Essa demonstração é realizada por meio dos estudos denominados *switching studies*. Segundo as diretrizes do FDA, o desenho padrão desses estudos consiste em dividir os participantes em dois grupos: um deles recebe apenas o produto originador; o outro grupo recebe ora o produto originador, ora o produto candidato a intercambiável. O FDA orienta que ocorrem pelo menos duas trocas, mas tal definição, bem como o intervalo entre cada troca, dependerá das especificidades de cada caso. (FDA. Considerations in Demonstrating

Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/124907/download>).

[9] AJMC center for biosimilars. The Difference Between an Interchangeable Biosimilar and One That Isn't. 2021. Disponível em: <https://www.centerforbiosimilars.com/view/the-difference-between-an-interchangeable-biosimilar-and-one-that-isn-t>.

[10] Em 2013, foram aprovadas 12 propostas de projetos de PDPs para produtos biológicos. A título de exemplo, foram aprovadas 4 propostas para o medicamento bevacizumabe, que é indicado para alguns tipos de câncer. Tais PDPs em conjunto atenderiam 100% da demanda do Ministério da Saúde, mas nenhuma delas foi aprovada tendo como parceiro privado a empresa titular do produto originador. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/16/medicamentos-vacina-e-hemoderivados-propostas-de-projeto-de-pdp-aprovadas-de-2009-a-2014.pdf>.

[11] O posicionamento do Ministério da Saúde se deu da decisão que apreciou a impugnação apresentada pela empresa Axis Biotec Farmacêutica S.A., que teve como um dos seus fundamentos a ausência de especificação quanto à natureza do processo produtivo do Trastuzumabe, se biológica ou biossimilar. Disponível em: [http://comprasnet.gov.br/livre/Pregao/avisos4.asp?qaCod=880678&texto=R&utm\\_source=%3Cspan%20class=jota%3EJOTA%3C/span%3E+Full+List&utm\\_campaign=2c2150a5b2-EMAIL\\_CAMPAIGN\\_2019\\_02\\_15\\_01\\_58\\_COPY\\_02&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_5e71fd639b-2c2150a5b2-380357973](http://comprasnet.gov.br/livre/Pregao/avisos4.asp?qaCod=880678&texto=R&utm_source=%3Cspan%20class=jota%3EJOTA%3C/span%3E+Full+List&utm_campaign=2c2150a5b2-EMAIL_CAMPAIGN_2019_02_15_01_58_COPY_02&utm_medium=email&utm_term=0_5e71fd639b-2c2150a5b2-380357973).

[12] Ministério da Saúde. Relatório Final GT Biológicos. 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/30/Relatorio-final-GT-Bio.pdf>.

[13] De acordo com o art. 3º da Portaria GM/MS nº 1.160/2018, o GT Biológicos foi composto por representantes (titulares e suplentes) das seguintes áreas e instituições: (i) Ministério da Saúde; (ii) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); (iii) Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED); (iv) Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS); (v) Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS); (vi) Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC/MS); (vii) Conselho Nacional de Saúde (CNS); (viii) Conselho Federal de Medicina (CFM); (ix) Conselho Federal de Farmácia (CFF); (x) Rede Brasileira de Centros de Informação de Medicamentos (REBRACIM); (xi) Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP - Brasil); (xii) Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS); e (xiii) Associação Médica Brasileira (AMB).

[14] Entre elas: (i) a Sociedade Brasileira de Reumatologia; (ii) o Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil; e (iii) a Sociedade Brasileira de Dermatologia (disponíveis, respectivamente, em: <https://www.reumatologia.org.br/site/wp-content/uploads/2019/10/Nota-SBR-Biossimilares-Intercambialidade-Outubro2019.pdf>; <https://bioeredbrasil.com.br/nota-tecnica-655-2019-posicionamento-do-grupo-de-estudos-da-doenca-inflamatoria-intestinal-do-brasil-sobre-etanercepte-e-uso-de-biologicos->



[2/#:~:text=O%20Grupo%20de%20Estudos%20em,2019%20que%20trata%20sobre%20a;https://www.sbd.org.br/mm/cms/2019/10/11/posicionamento-biosimilares-sbd-revisado.pdf](https://www.sbd.org.br/mm/cms/2019/10/11/posicionamento-biosimilares-sbd-revisado.pdf).

e

- **Ana Luiza Calil, Ricardo Campello, Paula Carvalho e Natália Toledo** são advogados do Licks Attorneys