



**SENADO FEDERAL**  
**SECRETARIA-GERAL DA MESA**  
**SECRETARIA DE REGISTRO E REDAÇÃO PARLAMENTAR**

**REUNIÃO**

15/08/2017 - 32ª - Comissão de Assuntos Sociais

**A SRª PRESIDENTE** (Marta Suplicy. PMDB - SP) - Havendo número regimental, declaro aberta 32ª Reunião, Extraordinária, da Comissão de Assuntos Sociais da 3ª Sessão Legislativa Ordinária da 55ª Legislatura do Senado Federal. Antes de iniciar os nossos trabalhos, proponho a dispensa da leitura e a aprovação da ata da reunião anterior. Os Senadores e as Senadoras que concordam permaneçam como se encontram. (*Pausa.*)

Aprovada.

A presente reunião destina-se à realização de audiência pública em atendimento ao Requerimento nº 29 da Comissão de Assuntos Sociais, de 2017, de iniciativa da Senadora Ana Amélia, para debater questões relacionadas à intercambialidade entre medicamentos biológicos e biossimilares.

Convido para compor a Mesa os ilustres oradores:

- Varley Dias Sousa, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - bem-vindo;
- Ivan Zimmermann, especialista na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde - bem-vindo;
- Valdair Ferreira Pinto, representante da Associação Médica Brasileira - bem-vindo;
- Valderílio Feijó Azevedo, Conselheiro Científico da Biored Brasil - muito bem-vindo; Concedo a palavra, agora, à Senadora Ana Amélia, para as suas considerações.

Comunico também aos senhores oradores que esta Presidência concederá a palavra por dez minutos, que serão marcados naquele relógio ali em frente.

Então, agora, com a palavra a autora da proposta de audiência, Senadora Ana Amélia.

**A SRª ANA AMÉLIA** (Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Cara Presidente, serei muito breve: é apenas para agradecer a V. Exª pela Presidência desta audiência pública e aos convidados que aquiesceram a este convite, cujo tema é extremamente relevante. E temos a certeza de que a audiência pública servirá para evidenciar a relevância dos trabalhos que vem sendo feitos e também servirá para os esclarecimentos da Anvisa em torno desse assunto, que é extremamente grave.

Eu me lembro de que, quando comecei o mandato, Senadora Marta, estava se discutindo a sibutramina. O então Presidente da Anvisa, Dr. Dirceu Barbano, tratava da questão porque a Anvisa não queria saber de nenhum medicamento para tirar apetite. Mas era uma questão em que os cardiologistas tinham grande interesse, em função dos efeitos da obesidade nas doenças cardiológicas. Então, à luz disso - apenas dou como exemplo da mudança de entendimento da Anvisa ao longo do tempo, pois foram sete, cinco anos, mais ou menos -, espero que também sobre essa matéria tenhamos, de parte da Anvisa, a sensibilidade para pensar nos pacientes e numa qualidade de vida melhor.

Então, muito obrigada, Senadora Marta Suplicy, acho que a audiência vai dar mais esclarecimentos a todos nós, especialmente a nós que fazemos, entre aspas, "clínica geral" nos assuntos de que tratamos aqui nesta Casa, não sendo médicos.

Muito obrigada.

**A SRª PRESIDENTE** (Marta Suplicy. PMDB - SP) - Com certeza, Senadora. Gostei, porque muitas vezes temos que votar, e o nosso conhecimento em algumas áreas não são grandes. E essas audiências realmente nos ajudam a fazer um voto melhor, assim como as relatorias.

Com a palavra o primeiro orador, o Sr. Valderílio Feijó Azevedo, por dez minutos.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** (*Fora do microfone.*) - Posso ficar aqui?

**A SRª PRESIDENTE** (Marta Suplicy. PMDB - SP) - Dá para gravar ele em pé, ou é melhor ele se assentar?

*(Intervenções fora do microfone.)*

**A SRª PRESIDENTE** (Marta Suplicy. PMDB - SP) - Aperte o botãozinho aqui. Pronto, deu certo.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - A nossa apresentação, na verdade, é uma reflexão da Biored....

Não está passando aqui. Acho que travou o meu.... *(Pausa.)*

Esses são os meus conflitos de interesse: sou professor da Universidade Federal do Paraná; coordeno, há oito anos, o Fórum Latino-Americano de Biossimilares; faço parte do Comitê Executivo da Fundação de Saúde das Américas, cuja sede é em Washington nos Estados Unidos; trabalho com investigação clínica; e, desde o ano passado, sou consultor científico da Biored, e é por isso que eu estou aqui a representando então nesta sessão, nesta audiência.

Próximo.

Essa é a Biored, uma rede com várias entidades e associações filiadas desde 2016. São 31 organizações não governamentais, sempre preocupadas com questões relacionadas à saúde em várias áreas - gastroenterologia, dermatologia, reumatologia, oncologia. Então, é uma grande rede nacional, que prima por discutir assuntos que são de grande interesse e de grande relevância à saúde da população brasileira. Esses são os objetivos da minha apresentação. Vou falar um pouco sobre intercambialidade, o cenário geral, algumas conclusões e dados de troca.

A intercambialidade - especificamente aqui estamos falando de biossimilares - é uma propriedade que é conferida, na verdade, a duas moléculas. Mas, principalmente, uma molécula biossimilar permite ser trocada por um produto de referência e isso não gera nenhuma diferença em termos de eficácia e segurança para o paciente, ou seja, seria muito seguro um paciente estar usando uma molécula biossimilar que é intercambiável. Esse paciente está controlado clinicamente. Ao trocar por essa outra molécula, não vai gerar nenhum dano adicional, seja em eficácia ou em segurança a esse paciente. Essa é a definição.

A grande questão que nós trazemos é quem deve tomar essa decisão. Existem algumas definições adicionais. A troca é feita naturalmente por muitos médicos. É uma decisão. Por exemplo, quando está falhando uma terapia em um paciente, o médico troca por outra terapia. Isso se faz todos os dias.

A intercambialidade é um termo que foi criado inicialmente com uma designação regulatória, que é essa definição que eu coloquei. Um produto intercambiável, além de preencher os critérios de ser uma molécula biossimilar, deve também produzir o mesmo efeito terapêutico que o produto de referência em um dado paciente, em uma dada enfermidade. E a substituição automática é o estado legal. E são os pagadores que tomam a decisão. É a prática de dispensar um medicamento, ao invés de outro equivalente, de fato, que seja pelo menos intercambiável. Esse ato usualmente é tomado, é realizado por um farmacêutico, sem que haja consulta prévia ao prescritor. É um ato, então, é o estado legal. Não há ciência dentro dessa classificação, em termos científicos.

Existem várias autoridades regulatórias que têm regulamentado a intercambialidade, porque hoje, para uma molécula ser biossimilar, ela precisa de mais do que só a sua aprovação regulatória. Ela precisa vencer diversas barreiras relacionadas ao *marketing*, a reembolso, à preferência dos pacientes, à preferência dos médicos. O que ocorre muitas vezes é que, se uma molécula cópia vier ao mercado, aprovada, e não tiver intercambialidade, a sua penetrância no mercado é muito baixa. Por exemplo, existem dados econômicos nos Estados Unidos segundo os quais, se uma molécula for somente biossimilar e não intercambiável, ela vai preencher somente 5% do mercado. Então, a promessa de um biossimilar de diminuir custos em saúde não será feita sem intercambialidade. Essa é uma base feita em relação à produção dos medicamentos.

Com a intercambialidade, por exemplo, no mercado americano, existem estimativas de que possam ocupar cerca de 70% do mercado das moléculas de referências. A única razão - e aí eu gostaria de enfatizar - para que haja biossimilares no mercado é a diminuição de custos. Não há nenhuma outra razão para haver moléculas cópias, porque toda a experiência com as moléculas inovadoras já temos até este momento. A única razão para haver moléculas biossimilares, ou seja, cópias regulamentadas, é que elas baixem os custos de saúde.

Quem decide a intercambialidade pode ser médico, paciente, pagador ou agência reguladora. Existem vários países e várias entidades. A Organização Mundial de Saúde, por exemplo, não tem uma posição final. Ela reconhece a importância do tópico. A agência europeia não nos ajudou a decidir sobre intercambialidade, porque ela deixou para os países membros da União Europeia que cada país decida com a sua agência regulatória específica. Na maior parte dos países, isso é discutido com o médico farmacêutico. Existe a anuência do médico para essa prescrição, mas a substituição automática tem sido feita em vários países da Escandinávia. Noruega e Dinamarca são países nos quais houve uma decisão pública dos governos de trocarem, em todos os pacientes, os produtos de inovação por biossimilares. Junto com isso, um programa de educação continuada para os médicos foi iniciado, e o sistema de farmacovigilância foi incrementado, para dar mais robustez a isso. Então, não foi uma medida somente de deixar de fazer a substituição automática, mas de melhorar o sistema como um todo, melhorando a sua farmacovigilância e educando médicos, pacientes e pagadores. Então, essa decisão de deixar solta a intercambialidade não pode estar desatrelada de educação continuada, inclusive para beneficiar o sistema e não gerar as dúvidas e as celeumas que possam existir em relação às trocas. O FDA evoluiu de uma forma diferente. Ele determina se um produto é biossimilar ou se ele é biossimilar e intercambiável. Existe uma lista, inclusive, chamada *Purple Book*, que identifica se o produto é biossimilar ou biossimilar e intercambiável. Até o momento, não há nenhum produto biossimilar e intercambiável aprovado nos Estados Unidos. Por que isso? Porque a substituição automática não é frequente nos Estados Unidos. Nos países onde a substituição automática não é frequente ou é muito raramente exercida, a intercambialidade normalmente é regulada. Nos países onde a substituição automática é frequente, a intercambialidade não é regulamentada. Ela é deixada para a decisão de médicos e pacientes.

Eu não vou me deter aqui, mas só para colocar em relação a biossimilares e intercambialidade, que a Europa não nos ajudou a sanar o tópico. Na Finlândia, Portugal e Holanda - são alguns exemplos - são permitidas as trocas, desde que haja a supervisão de um profissional de saúde.

O posicionamento da Anvisa, dado em uma nota de esclarecimento, que vai ser comentada aqui pela própria agência, foi de deixar essa decisão para médicos e pacientes. Foi uma decisão na qual, dada a complexidade do tema e dado o momento em que nós estamos vivendo, sem uma geração de dados robusta no mercado brasileiro, a Anvisa optou por essa decisão. É importante ressaltar que, nessa decisão, deixar para o médico é como deixar para alguém que não tem nenhuma educação fiscal que decida sobre política fiscal. Então, o que nós precisamos fazer, nesse segundo momento - e é um pensamento da Biored -, é que os médicos precisam ser esclarecidos em um programa de educação continuada, talvez pelo próprio Ministério da Saúde, que vai ser o principal pagador e o principal dispensador de moléculas biológicas no mercado brasileiro. Por exemplo, aqui há uma pesquisa feita pela Agfa, que é uma associação internacional: 35% dos médicos na América Latina nunca ouviram falar e não podem definir o que são biossimilares; 50% têm algum conhecimento básico do que são biossimilares; e só 12% dos médicos têm algum conhecimento, estão familiarizados e entendem completamente isso. Como vamos deixar que esses profissionais façam a decisão correta em relação à intercambialidade de produtos? Então, nós estamos diante de um desafio, que é a educação de pacientes.

Por exemplo, definir diferentes classes de biológicos: se é um biológico, se é um inovador, se é um biossimilar ou um produto não comparável, que são cópias não regulamentadas, porque não têm estudos clínicos... Aliás, um dos detalhes importantes é que essas cópias necessitam de estudos cabeça, realizados em seres humanos. São estudos de duas fases - fases 1 e fase 3 -, que são necessárias aí. Então, 50% dos médicos, somente, conseguem definir adequadamente essas três classes de produtos.

Mais um agravante é que biossimilares são biossimilares em relação ao produto de referência. Então, eles têm dados de comparação entre um biossimilar e o produto de referência. Imagine no mercado brasileiro, dada a política de PDP, que vai ser uma reserva de mercado para as cópias no Brasil, no sistema público, especialmente, em que nós vamos ter três ou quatro cópias. Essas cópias são intercambiáveis dentro do produto de referência, mas não há dados de intercambialidade entre elas. Elas não podem ser consideradas intercambiáveis, até que gerem dados de intercambialidade.

Existem muitas diferenças em termos de imunogenicidade entre essas cópias.

*(Soa a campanha.)*

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Eu pediria... Esse é o meu tempo que se esgotou? Eu tenho um minuto? Então, eu tentar ser o mais breve...

**A SRª PRESIDENTE** (Marta Suplicy. PMDB - SP) - Vou pôr mais três.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Por favor. Muito obrigado, Senadora.

Em relação às trocas, existem várias entidades preocupadas com isso. A própria Liga Europeia de Combate ao Reumatismo tem, mas não fala. Quando um médico deve fazer a troca, ele só diz que um biossimilar pode ser utilizado. Algumas entidades, como a Sociedade Brasileira de Reumatologia, têm se posicionado em relação a isso. Todas as entidades apoiam fortemente a introdução de biossimilares no mercado, ninguém é contra a introdução de biossimilares, desde que haja regras muito claras e que, na verdade, para haver substituição automática, essas cópias sejam no mínimo intercambiáveis, tenham pelo menos dados de intercambialidade.

Aqui eu não vou falar, mas é só para mostrar qual é a primeira legislação. É a legislação europeia, feita pela EMA (European Medicines Agency), em 2006. O primeiro produto aprovado como biossimilar é uma cópia do hormônio do crescimento da Sandoz, que é o Omnitrope. De lá para cá, temos mais de 34 moléculas biossimilares aprovadas no mercado europeu, nenhum problema significativo de segurança pública com os biossimilares na Europa, não há nenhum *paper*, nenhuma descrição científica que possa desabonar as cópias biossimilares que estão no mercado europeu. Então, existe muita celeuma também com relação à segurança e eficácia que não pode ser comprovada na prática clínica.

Aí, são dois artigos. A própria agência acabou de publicar também uma experiência de dez anos de biossimilares na Europa. Esse documento está à disposição a qualquer uma das autoridades aqui presentes.

Existem também alguns estudos nos países onde houve substituição automática, especialmente com uma das cópias que já está no Brasil, chamada CT-P13, que é comercializada já no Brasil. Tanto na Dinamarca quanto na Noruega, eu não vou entrar no detalhe aqui, mas para mostrar, não houve diferenças. Apesar de esses estudos terem sido criticados, não houve diferença em relação a ele.

Várias revisões sistemáticas na literatura também, mais de 153 *papers* revisados, nenhum mostrando nenhuma importante diferença entre biossimilares em termos de eficácia e segurança.

Como conclusão, eu diria que intercambialidade é uma propriedade de duas moléculas, elas é que têm que ser intercambiáveis. Todas as decisões médicas têm que ser feitas sobre o conhecimento dos dados relativos a essa propriedade.

Implica deixar para os médicos e pacientes que eles têm o conhecimento apropriado para decidir que molécula tem ou não essa propriedade, o que claramente não é verdadeiro neste momento, especialmente na América Latina, nem digo só no Brasil. Temos discutido com várias agências reguladoras o problema de educação continuada para essa área, é o mesmo para todos. Então, uma das sugestões - e volto a reforçar - é que haja um programa de educação continuada para os profissionais que atendem a rede pública e que isso possa ser proporcionado pelo Ministério da Saúde...

*(Soa a campanha.)*

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - ... e não deixar na mão das autoridades de sociedades específicas.

Por último, eu gostaria de agradecer muito o fato de estar aqui falando para as autoridades e fico à disposição para qualquer dúvida adicional que possa existir.

Muito obrigado. *(Palmas.)*

**A SRª PRESIDENTE** (Marta Suplicy. PMDB - SP) - Aqui não temos o costume. Eu vou pedir a vocês nem aplaudirem, nem vaiarem. Só escutam. Às vezes, dá vontade de aplaudir. Fiquei muito também impactada com as informações que o senhor deu. O difícil é fazermos isso direito aqui, mas isso vai ser discutido.

O pouco tempo depois se justifica, porque a Relatora está aqui presente e ela vai fazer as perguntas para fazer o relatório que vai nos auxiliar a todos para aprofundarmos.

Então, com a palavra o Dr. Ivan Zimmermann, que é da Conitec.

**O SR. IVAN ZIMMERMANN** - Boa tarde a todos.

Agradeço a Senadora Ana Amélia, a Senadora Marta Suplicy e demais integrantes da mesa por esta oportunidade de vir aqui enriquecer essa discussão tão necessária.

Eu fico feliz, porque boa parte de alguns argumentos eu acho que o Valderílio já comentou e até atualizou melhor. Eu vou conseguir passar à frente alguns eslaides.

Só resgatando o que seria a Conitec, foi constituída a comissão em si a partir da Lei 12.401, em 2011, que começou a ter execução mesmo, ter a sua atividade a partir de 2012. Eu sempre ressalto a importância dessa lei, que passa a tratar a avaliação de tecnologias de saúde como uma política de Estado, não apenas um plano de um governo, e isso deu muito mais estabilidade a todo o processo de avaliação crítica das evidências e as devidas recomendações sobre a incorporação de tecnologias de saúde.

Essa lei alterou a nossa Lei Orgânica do SUS, a Lei 8.080, criando a Conitec e trazendo a ela a base para que a avaliação das novas incorporações de tecnologias no SUS, assim como as ampliações de cobertura do que já está disponível para outras condições ou até exclusões e constituição de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas fossem realmente alinhadas com os domínios da avaliação de tecnologias de saúde, tratando não somente da evidência clínica, dos dados de efetividade, segurança, no aspecto diferente da nossa Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que eu acho que pode comentar melhor depois. Não seria no âmbito de um papel regulatório, mas mais de busca de efetividade, de saber se aquela nova tecnologia tem a agregar ao que o SUS já disponibiliza ou é algo que não deveria ser reembolsado e disponibilizado, da mesma forma, poderia trazer mais ganhos para os pacientes.

Pacientes entram aqui na nossa perspectiva. Temos investido cada vez mais na participação social, na coleta das preferências dos pacientes, no incentivo a essa participação.

E, é claro, um dos domínios também é a parte econômica, tanto do custo-efetividade, do quanto que investimos individualmente em um paciente e quanto isso traria de retorno, quanto é o nosso valor ao recurso investido. Além disso, a parte do impacto econômico. Às vezes, podemos ter uma tecnologia altamente custo-efetiva, mas o tamanho da população a ser tratada exige uma necessidade de negociação, de priorização de pacientes mais graves, assim por diante, para conseguirmos ter uma política factível.

E os passos também do que chamamos de implementação, as barreiras que podem fazer com que aqueles dados tão importantes a serem observados na pesquisa clínica sejam realmente traduzidos para a realidade. E isso nem sempre é verdade, dadas algumas barreiras relacionadas a cada contexto.

Rapidamente, já tomei três minutos do meu tempo, mas passando só um ponto: nós temos prazo para realizar isso. A nossa comissão é constituída por 13 membros, incluindo secretarias do próprio Ministério da Saúde e demais atores envolvidos nesse processo de avaliação de tecnologias em saúde, incluindo aí representação dos usuários, com o Conselho Nacional de Saúde, dos gestores, com os conselhos de secretarias e secretários de Estado de Saúde estaduais e municipais, o Conas e CONASEMS, o Conselho Federal de Medicina, a Agência de Vigilância Sanitária, a Agência Nacional de Saúde Suplementar.

Depois disso, outro ganho que houve com essa regulamentação da Lei 12.401 e o posterior Decreto 7.646 foi não só um prazo para essa avaliação, essa tomada de decisão, mas um prazo também para implementação, para efetiva incorporação e oferta dessa tecnologia no SUS, que deve ser em 180 dias. Então, eu poderia ficar aqui falando sobre todos os ganhos que tivemos com esse arcabouço legal da Conitec, mas acho que nosso tema hoje é mais importante por outro aspecto.

Só resgatando o ponto do custo-efetividade, como eu comentei, podendo ser duas incertezas principais: quando eu tenho mais efetividade numa tecnologia, porém, ela tem um custo maior. Daí, cabe a nossa decisão, dentre as tecnologias, qual a mais efetiva e quanto nós estaríamos dispostos a pagar por uma tecnologia. Do outro lado, quando a gente tem uma efetividade um pouco menor, mas um custo menor, isso pode permitir à política de saúde ampliar cobertura e assim por diante. Cabe aqui a grande discussão do quão menor é essa efetividade. Se ela não tem relevância clínica, não tem impacto para o paciente ou para toda a assistência, cabe essa discussão.

Também do impacto, as nossas incertezas são acerca de quando o custo de oferta da tecnologia para toda a população exige essa necessidade de buscar uma redução de custos, buscar uma priorização de subgrupos e assim por diante. Assim foi feito no caso da hepatite C. No início, precisamos priorizar os pacientes com quadros mais graves, com a fibrose avançada, e hoje já partimos para uma política de tratamento de todos os demais pacientes.

Biossimilares na Avaliação de Tecnologias em Saúde. Um campo bastante incerto ainda. Nós ainda temos essa necessidade de definições do papel de cada ente nesse processo de decisão.

No aspecto da Avaliação de Tecnologias em Saúde em si, eu tive de fazer uma revisão inclusive para buscar os posicionamentos que temos tido por parte de todas as agências que tratam da incorporação de tecnologia em saúde. E eu destaco os posicionamentos do NICE, agência inglesa que trata da Avaliação de Tecnologias em Saúde com um arcabouço já de grande experiência bem criteriosa.

A primeira dúvida seria em relação às indicações já avaliadas, recomendações que já foram realizadas pela Comissão e passam a ter um biossimilar disponível. Acho que a interpretação do NICE é bastante prudente, dadas as evidências disponíveis hoje, de que as evidências disponíveis para a molécula original se aplicam completamente ao biossimilar. Trata-se de uma evidência indireta com pouco impacto, dados os resultados que temos observado, como o Valderflio comentou, de toda experiência que não tenha apresentado grandes impactos tanto de efetividade quanto de segurança.

Então, nesse caso, se necessário, as recomendações seriam atualizadas apenas com a informação da ampliação de produtos similares, não necessariamente seriam revisadas de acordo com a disponibilidade desse biossimilar, mas com a

periodicidade que nós já temos em lei de revisão de protocolos a cada dois anos e assim por diante. Então, na existência bioequivalente, é importante essa recomendação, deixar claro se há necessidade de aplicação para aquele caso.

Outro caso em que acho que os bioequivalentes podem trazer ainda mais ganho para o nosso País serão as indicações de que ainda não temos recomendações e passam já a ter um bioequivalente disponível, em que seria a capacidade até de um bioequivalente iniciar um processo de avaliação de tecnologia e saúde. Nesse ponto, é importante essa interpretação seguida pelo NICE de que a avaliação jamais deve ser realizada de forma isolada: avaliar as evidências disponíveis só daquele bioequivalente. Da mesma forma, as evidências do produto original relacionadas à efetividade, sobretudo, têm, sim, uma transposição com esses aspectos.

A busca ativa deve fazer parte desse nosso processo de avaliação. Quando que nós vamos revisar um protocolo químico disponível ou avaliar uma nova incorporação, é nossa responsabilidade fazer uma busca, uma prospecção sobre a possível disponibilidade, em breve, num horizonte de tempo curto, de bioequivalentes ou não e trazer esse impacto para a recomendação.

As recomendações não serão, não deveriam, pelo menos, não devem - e esse é um posicionamento que temos atendido até então - ser direcionadas a um produto específico bioequivalente ou original, e sim a um produto ativo, ou seja, com a sua nomenclatura sem a diferenciação, como tem havido na discussão em outros campos regulatórios.

O.k. Apesar de tudo isso, que barreiras temos observado para incorporação que podem dificultar esse ganho com a disponibilidade de novos produtos, produtos com menos custo, podendo ampliar o acesso da população a bioequivalentes? São várias, desde o processo de produção - e aí eu acho que Valderílio pode comentar muito melhor. E resgatei só o ponto da falta de incentivo, que é onde a gente pode trabalhar nesse aspecto em políticas associadas ao Ministério da Saúde, em comunicação, incentivar, trazer as informações e as evidências disponíveis sobre a efetividade e a segurança de bioequivalentes. E, obviamente, a ausência de intercambialidade, seja ela de forma regulatória ou por falta de um incentivo, é a grande barreira já comentada aqui para a incorporação de bioequivalente.

E o que tem sido observado é realmente o baixo impacto dessa intercambialidade. A experiência europeia tem mostrado com estudos até financiados de forma pública, como a Noruega e a Dinamarca, que o Valderílio comentou, em que os impactos não têm sido observados como havia a preocupação.

*(Soa a campainha.)*

**O SR. IVAN ZIMMERMANN** - Será que eu ganho mais um minuto?

*(Intervenção fora do microfone.)*

**O SR. IVAN ZIMMERMANN** - O.k. Tem um minuto, então? Perfeito.

Bom, eu acho que, só resgatando, creio que o posicionamento do FDA, a busca pela sua política tem sido a mais prudente, de trazer para o campo regulatório essa decisão sobre a substituição automática ou não. E espero que a gente tenha uma visão semelhante no futuro.

Eu vou deixar para a Anvisa mesmo comentar a nota de esclarecimento, que eu creio que seja o posicionamento atual no campo regulatório.

Convido todos a conhecerem o nosso portal [conitec.gov.br](http://conitec.gov.br), onde temos disponíveis todos os relatórios de recomendação da Conitec, o campo de participação social onde toda a sociedade pode contribuir com as avaliações vigentes.

Obrigado. Eu corri e consegui.

**A SRª PRESIDENTE** (Marta Suplicy. PMDB - SP) - Muito obrigada pela participação e pelas informações.

Agora, vamos ao Dr. Valdair Ferreira Pinto, representante da Associação Médica Brasileira.

Eu vi que eles estão dando 15 no tempo. Já desistiram de fazer picadinho.

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - Não devo tomar mais que dez minutos.

Boa tarde a todos. Em virtude de que nem todos são médicos e farmacêuticos, vou me permitir uma pequena introdução didática sobre o assunto, para que a gente conheça bem do que é que estamos falando. O que é intercambialidade? Quero elaborar um pouco mais esse conceito de intercambialidade.

Em primeiro lugar, a intercambialidade refere-se a produtos farmacêuticos, e não se refere a moléculas, a substâncias ativas. Lembro que o mesmo princípio ativo pode estar presente em vários produtos farmacêuticos. Então, quando falamos em intercambialidade, estamos nos referindo a produtos farmacêuticos. Dois ou mais produtos farmacêuticos são considerados intercambiáveis quando eles puderem ser trocados de forma única ou alternada sem prejuízo de eficácia e segurança para os pacientes.

Lembro que esse atributo, essa qualidade que conferimos a dois ou mais produtos farmacêuticos de serem intercambiáveis tem uma consequência muito importante, porque, uma vez estabelecido que dois ou mais produtos farmacêuticos são intercambiáveis, fica autorizada a substituição automática.

O que é substituição automática? É a condição em que o agente dispensador fica autorizado a trocar a prescrição do médico sem ao menos avisá-lo. Por exemplo, os genéricos são considerados intercambiáveis, na maioria das vezes. Existem casos específicos em que os genéricos não são intercambiáveis, mas, em geral, salvo algumas exceções, os genéricos, os produtos farmacêuticos genéricos são intercambiáveis entre si como produto de referência, porque a prova para a aprovação regulatória dos genéricos, que é conhecida como bioequivalência, é suficiente na maioria dos casos para ganhar esse atributo de intercambialidade. Então, os genéricos, que não são bioequivalentes, são intercambiáveis, e isso está regulamentado. Significa dizer que os genéricos são passíveis de substituição automática.

No entanto, os bioequivalentes, que se referem às cópias autorizadas dos medicamentos biológicos, em princípio, não são intercambiáveis. As provas necessárias para a aprovação de um bioequivalente, conhecidas como demonstração de bioequivalência, não são suficientes para assegurar intercambialidade. Um produto, uma vez aprovado como bioequivalente, é bioequivalente, ele pode ou não ser intercambiável. E, para ganhar esse atributo, academicamente, o que já está estabelecido pelo FDA, esse produto deve passar por provas adicionais.

Então, repetindo didaticamente, intercambialidade é um atributo ou uma propriedade atribuída a dois ou mais produtos farmacêuticos que, quando trocados de forma única ou alternada, não causa nenhum prejuízo ao paciente. Os genéricos são intercambiáveis e, em princípio, os biológicos não são intercambiáveis.

Já foi comentada a situação de intercambialidade em todo o mundo - para ganhar tempo eu não vou tocar mais nesse assunto -, mas eu quero lembrar que isso está regulamentado, e muito bem regulamentado nos Estados Unidos, pelo FDA. No FDA existe claramente a determinação: uma vez aprovado o bioequivalente pelas provas de bioequivalência, o produto é aprovado, pode ser prescrito e pode ser usado, mas não é intercambiável com seus produtos de referência.

Se, no entanto, o produtor desse bioequivalente agora aprovado tiver interesse em que esse produto seja, além disso, intercambiável, pode realizar provas clínicas adicionais para demonstrar que as trocas e alternâncias não alteram a eficácia e a segurança. Nesse caso, a autoridade regulatória americana pode conferir a esse par de drogas o atributo de intercambialidade. Então, esse é o conceito que vige nos Estados Unidos dessa maneira.

Existe uma discussão de como esses estudos devem ser realizados, que eu não vou focar aqui por falta de tempo. Nos Estados Unidos isso já está estabelecido. Existe no momento uma consulta pública nos Estados Unidos para discutir não a intercambialidade, mas os estudos clínicos para a demonstração de intercambialidade. Essa consulta pública foi lançada em janeiro, mas o assunto já está bem regulamentado, o conceito, pelo FDA.

A questão é a seguinte: e no Brasil, como está? No Brasil, a Anvisa emitiu no ano passado, em agosto do ano passado, uma nota técnica que nos alegrou, alegrou muito a classe médica. Nessa nota técnica, a Anvisa declara que entende que os produtos farmacêuticos podem ser intercambiáveis com os referências, os bioequivalentes podem ser considerados intercambiáveis com os referências, desde que passem por estudos clínicos específicos conduzidos com esse objetivo, para demonstrar a intercambialidade, como é feito nos Estados Unidos. Então, esse foi entendimento da Anvisa divulgado por essa nota técnica de agosto do ano passado.

Então, isso alegrou muito a classe médica, porque é exatamente isso que gostaríamos que acontecesse. Quando esses estudos são assim realizados e fica determinado que o produto é intercambiável, os dados desses estudos clínicos seriam ainda indicados na bula do produto, para tornar as coisas bem transparentes.

Então, esperávamos que, a partir dessa nota técnica de agosto do ano passado, pudessemos ter, em seguida, uma regulamentação, uma norma regulatória, seguindo esse entendimento.

No entanto, não ocorreu, porque a Anvisa teve outro entendimento em junho deste ano, menos de um ano depois, em que menciona que esse assunto não será regulamentado pela Anvisa e que a questão de intercambialidade fica para o exercício do médico e é decisão do Ministério da Saúde.

Nós, médicos, não estamos confortáveis com essa situação, porque os médicos não têm condição de regulamentar a intercambialidade. O médico tem poder, autoridade e responsabilidade para trocar medicação de qualquer paciente, mas não tem poder nem autoridade para decidir que produto farmacêutico vai constar nas listas das instituições médicas.

E as instituições médicas, algumas, públicas e privadas, estão exercendo a intercambialidade por decisões próprias, sem que esse assunto seja regulamentado.

Então, deixar na mão do médico não é uma situação apropriada, porque o médico não tem poder de determinar que produto vai ficar disponível nessas instituições.

E deixar por conta do Ministério da Saúde também não nos deixa confortáveis, porque o Ministério da Saúde, em recentes manifestações, indica que essas questões técnicas, médicas, de segurança dos pacientes, algumas vezes, não são totalmente levadas em consideração. O Ministério da Saúde está muito orientado para a questão econômica, e acredito que a questão da intercambialidade não pode ser decidida apenas pelos argumentos econômicos.

Então, nós gostaríamos muito de ter essa questão regulamentada. Como regulamentada? Desejavelmente como a Anvisa expressou na sua nota técnica de agosto do ano passado.

Muito obrigado.

**A SRª PRESIDENTE** (Marta Suplicy. PMDB - SP) - Muito obrigada pelos esclarecimentos.

Agora, a palavra ao Dr. Varley Dias Sousa, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos da Anvisa.

**O SR. VARLEY DIAS SOUSA** - Boa tarde a todos.

Peço desculpas pela minha voz. Peguei um resfriado nesta semana e talvez não tenha a capacidade de me expressar tão rapidamente como meus colegas.

Muitas das informações que foram trazidas aqui pelos nossos colegas já estavam aqui, na minha apresentação. Vou me adiantar um pouco em relação a alguns eslaides mais cosméticos, que tratam da atribuição da Anvisa frente à regulamentação e controle de produtos médicos, inclusive, incluindo-se produtos biológicos considerados medicamentos; um pouco, a como se dá o processo de autorização de um produto, em que há uma avaliação de comprovação da sua segurança, qualidade e eficácia. E a Anvisa se manifesta frente a isso, agregando provas de controle de boas práticas de fabricação.

Ou seja, há critérios de que aquele produto demonstra qualidade para estar no mercado e de que a fábrica produtora demonstra capacidade de produzi-lo, seguindo as melhores práticas recomendadas, a depender do tipo de produto.

A RDC nº 55, desde 2010, trata de como os produtos biológicos são registrados na Anvisa.

Nós temos a opção de produto biológico novo, quando é feito um dossiê completo de provas e estudos, fase 1, 2 e 3, para garantir a segurança e a eficácia desse produto. E temos o que chamamos duas vias alternativas, que são as vias de desenvolvimento individual e a via de desenvolvimento por comparabilidade, na qual temos os chamados biossimilares.

Para fins de diferenciação, temos o que é necessário para um e outro aqui. Não vou entrar em pormenores, mas, caso algum dos membros presentes tenha algum questionamento, eu posso adentrar nesses quesitos. Em tese, o processo de via por comparabilidade favorece o acesso e a inserção desses produtos no mercado brasileiro, considerando que não há necessidade de ressubmeter novos voluntários para se provar um mesmo requisito que já se tem conhecimento, de que aquele produto é seguro e eficaz. Então, fazem-se provas simplificadas, que são mais rápidas e menos onerosas, que favorecem a inserção desses produtos tão importantes para a saúde pública.

Esse eslaide já estava até em outras apresentações, o que seria a definição de intercambialidade ou substituição e o que seria a substituição automática desses produtos.

De igual maneira temos o *status* regulatório desses produtos em âmbito mundial, como outras agências interpretam e regulam esse tema. Como foi já mencionado, a Organização Mundial de Saúde não tem uma posição formal sobre o processo de intercambialidade. Entretanto, reconhece a importância dos biossimilares para os mercados. A agência europeia deixou aberto para cada país fazer a sua própria regulamentação, em grande maioria cabe ao farmacêutico e ao médico decidirem sobre a troca ou a intercambialidade dos produtos de origem biológica. A FDA tem uma lista, que é a lista roxa, *Purple Book*, que diz quando o medicamento é biossimilar e quando ele é biossimilar e intercambiável. Hoje não temos nenhum medicamento intercambiável na agência americana.

Temos outros exemplos de formas de intercambialidade. A agência americana, FDA, traz um guia que traz as provas necessárias, como apresentado pelo colega Valdair, sobre o que é necessário provar para que dois medicamentos sejam intercambiáveis. É um guia recente, deste ano ainda. Como vocês podem ver as informações, os guias e as recomendações são todas muito recentes, todos estão em *draft* ou em fase de consulta pública. E alguns guias, mesmo os mais antigos, ainda levantam muitos questionamentos devido à complexidade e à inovação desse tema no mercado.

Alguns exemplos. Por exemplo, a agência europeia definindo o escopo geral. A agência finlandesa determinou que a intercambialidade depende da supervisão dos profissionais de saúde. A agência italiana coloca que é uma decisão do prescritor fazer a intercambialidade ou a troca. Já a agência francesa, que é a ANSM, diz que deve haver um processo de convencimento, de contato, entre o prescritor e o paciente para fins de troca.

Então, não é uma troca automática: ela exige um monitoramento do paciente pós-troca ou pós-substituição, que é extremamente importante, considerando as características dos medicamentos e a variabilidade que pode ocorrer a depender do tratamento e do paciente envolvido no processo.

A Holanda diz que a troca de produtos biológicos é permitida, mas apenas com monitoramento clínico adequado do paciente. A Bélgica diz que a substituição é promovida sob monitoramento também, sendo que a substituição automática não é permitida. O Reino Unido diz que a substituição automática não é apropriada para produtos biológicos e não é permitida. Entretanto, os prescritores podem trocar os tratamentos do paciente de acordo com o perfil de segurança e com adequado monitoramento desses pacientes. E a prescrição deve se dar pelo nome de marca, para que se evite a troca no âmbito da dispensação.

Health Canada, que é a agência canadense, também não aprova a substituição automática. No Japão, a intercambialidade e substituição automática são desencorajadas, uma vez que não existem evidências científicas que justifiquem.

E de forma geral, resumindo, a classificação do medicamento como similar não implica sua designação automática como produto intercambiável.

Há necessidade do consentimento do médico prescritor para que haja qualquer tipo de substituição desses produtos. Como bem falado pelo Dr. Valdair, é diferente do medicamento genérico, sintético, cujas propriedades são muito bem conhecidas, estabelecidas, a troca ocorre de forma quase automática, a depender do médico e do dispensador, que no caso é o farmacêutico.

O médico pode inclusive definir a não troca desse produto se assim desejar como forma de adequação do tratamento a um determinado paciente.

Há necessidade de acompanhamento pós-troca ou pós-substituição se assim houver.

Então, temos que ter esse tema de farmacovigilância e rastreabilidade desses produtos para que se assegure que, havendo qualquer falha de tratamento, qualquer inconformidade, seja facilmente e rapidamente identificável onde está o problema e o que ocorreu, se foi um problema do tratamento, se foi um problema do medicamento, se foi um problema do processo como um todo.

Há geração de dados a partir do acompanhamento com pacientes. Hoje, nós não temos esses dados. Então, o processo se dá de forma lenta, até porque esses produtos estão em alguns mercados mais disseminados, mas são produtos muito restritos. Temos poucos produtos registrados até o momento, comparados obviamente com medicamentos sintéticos, onde há mais de 60 mil produtos registrados na Anvisa. Temos uma quantidade bem inferior, e são tratamentos muito caros, onerosos. Então, há necessidade de avaliação de perto sobre as consequências de um processo de troca ou intercambialidade, se assim for aprovada, a depender dos estudos que forem apresentados pelos petionadores.

É importante que haja um sistema de farmacovigilância, como mencionei acima, que envolva médicos, pacientes, agência e as próprias empresas no sistema de notificação e identificação do perfil farmacológico e farmacocinético desses produtos, o quanto são similares.

As provas hoje requeridas são de âmbito laboratorial, não são provas obtidas em âmbito comercial, quando há um grande número de pacientes envolvidos no processo.

Em relação ao posicionamento da Anvisa, trago aqui que a intercambialidade está mais diretamente relacionada à prática clínica do que a um *status* regulatório *per se*.

Certamente, como foi mostrado, algumas agências já trabalham em guias e provas que assegurem um processo de troca ou intercambialidade. Entretanto, são provas difíceis, senão impossíveis, porque não temos nenhum até momento, nenhuma empresa que conseguiu cumpri-las a contento, e, muitas vezes, elas são mais caras ou tão mais caras quanto um estudo clínico inicial.

Ou seja, muitas vezes, é mais fácil começar um novo estudo do que provar uma intercambialidade. Isso desencoraja e não favorece o processo de inserção de novos produtos no mercado.

Entretanto, como muitas agências se manifestaram, a cadeia médico/prescritor/paciente, as agências e o Ministério têm a responsabilidade de dar os subsídios suficientes para que isso aconteça da melhor forma possível.

A Intercambialidade envolve alguns aspectos mais complexos e mais amplos, como os da literatura, mecanismos de controle e múltiplas trocas - e aqui trago neste último posicionamento aqui -, que não são adequadas, e o processo de rastreabilidade pode ficar difícil, porque, quando há trocas de forma alternada, por exemplo, em não havendo sucesso de

um tratamento, torna-se complicado identificar onde está o problema: se no produto do comparador, ou se no produto biossimilar. Então, nós não temos essas respostas ainda.

Entendemos que é uma política, e diretrizes quanto à substituição e intercambialidade deverão ser definidas por médicos prescritores e pelo próprio Ministério da Saúde, enquanto orientador do sistema de protocolos e de definição de melhores tratamentos, porque alguns têm provas que outros não têm.

Essas provas ou informações adicionais, que serão subsídio para tomada de decisão, estão bem claramente descritas tanto na bula do próprio produto, como se deu o seu processo de aprovação, quanto no parecer público de aprovação do medicamento, que é uma ferramenta de transparência que a agência traz, no parecer público que os técnicos avaliaram, contendo o que foi avaliado, como foi avaliado, que provas esses medicamentos trouxeram.

Esse parecer pode ser acessado por qualquer profissional - médico, farmacêutico, autoridade regulatória e autoridade do Ministério ou de outras instituições que tratam do tema, como associação de pacientes - enfim, por toda a base científica que utilizada para aprovação daquele produto.

A Anvisa garante ou tenta garantir que eles são seguros, eficazes e têm qualidade. Entretanto, as bases de conhecimento utilizadas são diversas. Não é uma régua milimetricamente definida, em que é possível saber que todos foram aprovados da mesma forma.

Os produtos piores são produtos extremamente complexos. E aí a Nota 03, de 2017, que trago aqui - e tenho algumas cópias; caso seja de interesse dos membros e dos colegas aqui presentes terem acesso, ficarei feliz em distribuir essa nota, porque ela traz alguns entendimentos.

E aqui trago onde pode ser encontrado. Está no *site* da Anvisa, também chamado de carta de aprovação ou de reprovação. É possível verificar toda a base e o racional técnico utilizado para a tomada de decisão da agência.

Então, é possível que qualquer paciente médico, prescritor ou dispensador, tenha acesso às mesmas informações que os técnicos da Anvisa tiveram no momento de aprovação e saibam exatamente o que estão tomando, como estão tomando e porque estão tomando. Isso é importante porque empodera o paciente no processo de tomada de decisão. Entendemos que essa é uma decisão que não cabe somente ao médico, mas, sim, ao médico e ao paciente, baseado na sua condição, nas suas características patológicas e em que momento é ideal ou não recomendável uma possível troca de produto.

Novamente eu trago aqui, em nome do Dr. Jarbas e da Anvisa...

*(Soa a campanha.)*

**O SR. VARLEY DIAS SOUSA** - ...os esclarecimentos que se fizerem necessários ao tema. Entendo a complexidade deles e tentei trazê-los de uma forma mais suave ao tema.

Estou à disposição da Dr<sup>a</sup> Amélia e da Dr<sup>a</sup> Marta para os esclarecimentos que se fizerem necessários.

**A SR<sup>a</sup> PRESIDENTE** (Marta Suplicy. PMDB - SP) - Muito obrigada, Varley Dias Sousa, da Anvisa.

Peço à Senadora Ana Amélia se poderia assumir a Presidência e fazer o seu questionamento. *(Pausa.)*

**A SR<sup>a</sup> PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Eu agradeço à Senadora Marta Suplicy, na Presidência desta Audiência Pública.

Eu queria que todo mundo que entendeu tudo que foi dito aqui levantasse a mão. *(Pausa.)*

Ai que sorte! Fiquei aliviada, muito aliviada. Eu fiz um esforço enorme para me concentrar e prestar atenção. Não é um tema de fácil compreensão, porque há pontos de vista, inclusive entre os especialistas, que foram diferentes em alguns momentos.

Houve um momento do empoderamento do médico, e também do farmacêutico, na prescrição do biossimilar com o biológico, e ele pode fazer a tal intercambialidade, a troca. Usam palavra tão difícil para falar a troca, a mudança, a troca de medicamento. Depois o Dr. Valdair vai me explicar isso, que me parece com o telefone, com a mobilidade. Eu tenho uma companhia e troco por outra mais barata e tal.

Aqui foi falado também do custo-benefício. Acho que foi o Dr. Ivan, do Conitec, que falou da efetividade maior de um e de outro. Este fator de efetividade determina o custo final do produto. Então, é uma escolha do paciente na compra do produto, e do médico, que está ministrando. Então, houve uma observação para se fazer essa distinção, porque os órgãos públicos olham o orçamento, é claro, evidentemente, senão haveria irresponsabilidade - eu entendo - de um gestor público que lida com saúde de aprovar, por conta apenas e exclusivamente da questão financeira, e não do impacto que isso terá sobre os pacientes. Seria, eu diria, um ato criminoso até fazer isso.

Então, aqui são essas as questões que foram levantadas.

Há um outro nome, porque eu frequento um médico que me dá medicamentos manipulados que se chamam bioidênticos. O Dr. Valdair já fez um sinal de que não existe. Não existe isso?

*(Intervenção fora do microfone.)*

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Bioidênticos. Eu recebo como bioidênticos. É a manipulação de um hormônio que é bioidêntico, que é aquele hormônio que se adapta ao meu organismo. Do que eu preciso num hormônio? Nós, as mulheres, e também os homens...

Eu também uso testosterona. Para aguentar esse estirão, tem que ter, porque é o hormônio da força.

Então, qual a diferença agora... O Dr. Valdair fez uma questão. Há dúvida sobre isso de bioidêntico?

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - Vamos esclarecer isso.

Em primeiro lugar, os hormônios a que a senhora se refere, estrógenos e testosterona, não são produtos biológicos. Não estamos discutindo produtos sintéticos. São produtos sintéticos. Isso que as farmácias de manipulação chamam de bioidênticos não são produtos biológicos, mas produtos sintéticos que, eventualmente, produzem o mesmo efeito dos outros produtos. Não tem nada... A palavra é inadequada. Não são produtos...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Bioidênticos.

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - ... bioidênticos. A palavra é inadequada. Na melhor das hipóteses, são bioequivalentes, porque são produtos sintéticos. Então, a expressão é incorreta e não deveria ser utilizada nesse contexto.

A segunda coisa que eu quero deixar clara é a seguinte: aqui está sendo feita uma pequena confusão entre troca e intercambialidade. São duas coisas distintas. Uma vez aprovado o biossimilar, ele é biossimilar, ele está aprovado, ele é prescritivo e é legal. O médico pode trocar, se a pessoa precisar, do jeito que ele quiser, inclusive por outros produtos. A troca depende do médico, é atributo do médico, na sua competência.

Intercambialidade é outra coisa. Intercambialidade é uma propriedade dos demais produtos farmacêuticos que os torna passíveis de substituição automática. Isso é uma definição regulatória. Tanto que é definido pelos genéricos. Por similaridade ou por simetria, deveria ser também definido regulatoriamente para os genéricos.

Então, há que se diferenciar o que é troca e o que é intercambialidade. Troca é trocar a prescrição médica. Muitas vezes, em diversas circunstâncias, troca um produto pelo outro, de acordo com a sua decisão médica. Isso é possível e depende do médico. Agora, a intercambialidade não pode depender do médico. A intercambialidade assegura o direito à condição de intercambialidade, e o médico não tem condição de definir isso, porque isso é uma definição regulatória. O médico não tem o poder de determinar qual o produto...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Eu lhe faço, então, outra pergunta. A intercambialidade dá ao médico melhor condição de prescrever o medicamento ao paciente?

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - Não. Dá melhor condição se o produto for biossimilar. Se o produto for definido como intercambiável, os órgãos dispensadores estão autorizados a trocar um pelo outro. Então, na prescrição do médico, quando vai dispensar, o agente dispensador está autorizado a trocar sem comunicar ao médico, se for intercambiável. Agora, se não for intercambiável, como está acontecendo hoje no Brasil, havendo troca de prescrições médicas na ponta pelo agente dispensador sem que a intercambialidade tenha sido demonstrada. Isso não deve continuar.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - E essa intercambialidade está expressa no rótulo do medicamento?

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - Não. Somente para genéricos.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** (*Fora do microfone.*) - Senadora, a senhora me permite uma pequena colocação?

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Pois não, Dr. Valderílio.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - São tantos vês aqui que é fácil confundir um nome com outro.

Na verdade, a troca simples pressupõe que nunca mais o paciente vai voltar para o medicamento que foi trocado. Por exemplo, se um paciente falhou, eu troco por outra droga, porque estou pressupondo que ele vai ter mais benefício ou um benefício igual ao que ele estava tendo antes da falha. Então, eu jamais volto para o produto que eu troquei.

A intercambialidade, não; ela pressupõe que se possa ir e voltar entre os dois produtos e que isso não agregue nenhuma diferença em eficácia e segurança.

A senhora pode estar usando, por exemplo, eu vou dar nomes aos bois aqui porque esses produtos estão no mercado, o Remicade e o Remsima. Então, num determinado mês, a senhora está usando o Remsima, mas depois o Remicade; e, no outro mês, a senhora esteja substituindo de volta para o Remsima. E, aí, eu posso fazer várias trocas durante o ano, indo e voltando...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - O meu organismo entende tudo e fica bem faceirinho e sem problema...

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - E fica bem.

Por isso é que foi colocada aqui a propriedade de duas moléculas.

E, na verdade, neste caso - e eu acho que vale a pena essa discussão -, nós não estamos falando de todos os produtos biológicos, não. Nós estamos falando de uma subespécie de produtos biológicos, que são os produtos biotecnológicos. Esses produtos são produzidos por seres vivos. Você tem que modificar geneticamente uma célula para que ela expresse essa proteína, que é mais do que uma proteína. No caso do anticorpo monoclonal, há açúcares, gorduras etc. É mais do que só uma proteína.

Então, essas substâncias, mesmo uma delas, qualquer um dos anticorpos monoclonais que nós temos tem várias apresentações dinâmicas. Ou seja, eles podem se compor como agregados, eles podem ter formas diferentes, algumas são mais bioeficazes do que outras, algumas têm mais perfis, porque têm mais açúcar do que outra. Isso, no mesmo produto. Um produto biológico tem essa característica: são, às vezes, vários produtos, mas eles estão dentro de uma margem também. Os próprios inovadores estão numa margem de equivalência, porque, ao longo do processo de desenvolvimento desse produto, podem ocorrer mudanças no processo de fabricação, que podem impactar também no futuro desses produtos, e, às vezes, variações biológicas, porque nós estamos falando de seres vivos que têm suas próprias variações biológicas.

Por exemplo, o Etanercepte que é produzido hoje não é igual ao Etanercepte que foi produzido há 20 anos. Ele está dentro de uma margem de equivalência; ele é muito parecido.

Até existem muitas discussões - e não são minhas as discussões -, há artigos na literatura que dizem: seriam os inovadores bioequivalentes deles mesmos? Então, essas discussões estão em franco desenvolvimento, porque nós não estamos falando de todos os produtos.

No caso dos produtos que são produzidos por laboratórios, que eu sei uma fórmula química e que eu posso reproduzir essa fórmula, como uma aspirina ou uma captoprila etc., que são os produtos chamados sintéticos, esses produtos, mostrando bioequivalência, eles podem realmente ser intercambiados.

No caso dos produtos biológicos, discute-se se só realmente a produção desses produtos e se essas diferenças que podem existir entre eles, enfim, se isso pode causar algum impacto. Daí a necessidade de confirmar através de ensaios clínicos.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - E do ponto de vista da eficácia para o paciente?

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Dos bioequivalentes, até o momento, nenhum.

Isso eu comentei aqui. Na Europa, agora, completam-se 11 anos de bioequivalentes na Europa e nenhuma diferença na bioeficácia desses produtos. Nenhuma diferença!

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - E os biológicos?

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Estamos falando de bioequivalentes, que são as cópias regulamentadas dos produtos de referência. Todos são biológicos. Quando a gente fala bioequivalente, estamos falando de biológico também. É que nós estamos dando nomes ao produto de referência, que é o que veio primeiro, que foi uma pesquisa de desenvolvimento específico...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - É o que tem a marca original?

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Exatamente.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - E o outros seria o...

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Exato.

Uma das coisas interessantes é que um produto... A única coisa que não expira e que é uma propriedade intelectual que não chega a domínio público é a célula, a modificação que foi feita naquela célula específica chamada célula-mãe, que é a célula que gera esse produto ao longo de várias décadas, ou pode gerar. Isso nunca cai em domínio público.

Então quem vai produzir uma cópia precisa fazer pesquisa e desenvolvimento para chegar proximamente a esse produto, que é o produto inovador.

Então, nós vemos o caso, por exemplo, de hormônios do crescimento muito parecidos, inclusive com perfil de glicosilação de açúcares, uns produzidos por *Saccharomyces cerevisiae*, que são fungos, e outros produzidos por *Escherichia coli*, uma bactéria. E, no caso dos anticorpos monoclonais, que são mais complexos, aí sim, nós temos células mais desenvolvidas; são células normalmente de mamífero, derivadas de mamíferos, como células de ovário de hamster, que a gente chama de célula CHO, que são as mais comuns, mas que também não são exatamente iguais à célula master do produto inovador.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Aqui veio a Consultoria técnica do Senado... Porque a gente precisa dos especialistas. Assim, são médicos, são farmacêuticos com formação na área da biologia e da área também médica.

Aqui eu vou reproduzir.

Em 1982, foi produzida, em cultura de bactéria... Agora vem um nome latino aqui...

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - *Escherichia coli*.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - ... *Escherichia coli* geneticamente modificada, a primeira insulina humana desenvolvida por engenharia genética. Ao contrário dos biólogos, os medicamentos sintéticos de pequenas moléculas são produzidos por meio de reações químicas bem definidas a partir de um número limitado de moléculas precursoras conhecidas. Como consequência são facilmente replicáveis e as réplicas são consideradas idênticas.

Assim, os resultados dos testes, que demonstram a segurança e a eficácia do medicamento inovador, podem ser extrapolados para o produto genérico, o que simplifica a sua aprovação. Isso tem importância para a saúde pública, uma vez que os medicamentos genéricos podem ser introduzidos no mercado a baixo custo quando a patente do medicamento inovador espira.

Eu queria o comentário do Dr. Ivan sobre essa pergunta, ou seja, exatamente se isso tem importância para a saúde pública, uma vez que os medicamentos genéricos podem ser introduzidos no mercado a baixo custo quando a patente do medicamento inovador espira.

A própria Anvisa pode também, se quiser, manifestar-se.

**O SR. IVAN ZIMMERMANN** - Com certeza. É o que comentei a respeito da ampliação de acesso e a redução do custo. De qualquer forma, sejam medicamentos genéricos, sejam medicamentos biossimilares que tenham essa prova de intercambialidade e substituição automática, eles trazem benefícios enormes, e não só no campo do acesso, mas no campo da produção nacional, do desenvolvimento do complexo industrial em saúde do Brasil. A gente só vem a ter ganhos. Claro, garantida a efetividade e segurança que é o que já tem sido observado.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Há a questão do medicamento sintético e do medicamento biológico - o sintético tradicional.

Então, também pergunto ao Dr. Valdair e à própria Anvisa: há uma diferença na formulação desse medicamento, na apresentação do medicamento, na dosagem dele e no consumo, no uso por parte do paciente que vai ter a recomendação médica para uso desse medicamento?

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Na verdade, nós estamos falando de definições que têm que ficar muito claras. Medicamento sintético é produzido por reações químicas. Não existe uma célula modificada geneticamente que vai produzir...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Mas é isso que está... O sintético é o químico; é o produzido...

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Isso, é o químico. Exato.

Já a formulação varia de medicamento para medicamento.

Eu não entendi qual é a pergunta em relação à formulação?

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Aqui exatamente o que lhe pergunto é se a formulação... A apresentação dele como é? Se ele vem sob a forma de um comprimido, sob uma drágea, se ele vem mais líquido...

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Normalmente, os produtos biológicos eles não são utilizados por via oral, porque se trata de proteínas que podem ser inativadas no estômago, hidrolisadas no estômago pelo suco gástrico, além do que a absorção também é muito difícil dado o tamanho. São macromoléculas que precisam ter aquele tamanho, são proteínas enormes. É como eu comparar uma bicicleta com um grande jato quando eu comparo um produto sintético com um biológico em termos de tamanho.

Então, a nanotecnologia, talvez, possa fazer com que, no futuro, a gente tenha algum produto biológico que possa ser utilizado via oral, mas até o momento esses produtos ou são utilizados por via subcutânea ou endovenosa na maioria das vezes. Raramente intramuscular, mas normalmente endovenosa ou subcutânea. Já a maioria dos produtos sintéticos é por via oral. Pode ser em xarope, drágea, comprimido etc., também injetável, endovenoso e até subcutâneo.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Conforme o tipo.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Exato.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Agradeço-lhe a explicação. O que mudou - aqui ninguém é da indústria farmacêutica, mas acho que o Valderílio pode responder - na indústria farmacêutica com o advento dos medicamentos biológicos?

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Bom, duas coisas importantes. Acho que muitos pacientes que estão aqui sabem disso claramente. Até a introdução de alguns anticorpos monoclonais, havia doenças... Vou dar o exemplo da espondilite anquilosante, porque eu trato, há mais de 20 anos, pacientes com espondilite anquilosante. O paciente entrava por uma porta no nosso serviço no Hospital de Clínica, e a vontade que a gente tinha era sair pela outra, porque não existia medicamento eficaz. Com a entrada dos monoclonais, que são alvos específicos...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Explica que doença é essa.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - A espondilite anquilosante é uma doença autoimune que deixa a coluna dura. Essa é uma doença que deixa a coluna dura.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - É bom explicar.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Mas há outros exemplos. Há a artrite reumatoide, lúpus, etc., que também são doenças autoimunes. Então, para essas doenças não havia tratamento específico. Na verdade, a maior parte do tratamento era aproveitado da oncologia. Quimioterápicos utilizados em oncologia foram utilizados de forma empírica no tratamento de doenças autoimunes, inclusive com dosagens diferentes. Por exemplo, o metotrexato, que é a molécula mais utilizada no tratamento da artrite reumatoide, é usado em oncologia, já foi usado em osteosarcoma, já foi usado em alguns tumores gestacionais, só que em doses 100 vezes maiores. Nós utilizamos em doses menores.

Então, não existia um produto específico para doença autoimune. Era um aproveitamento de moléculas que eram utilizadas em outras especialidades. Hoje não. Com a biotecnologia, somos capazes de identificar um alvo terapêutico específico no processo inflamatório, desenvolver um anticorpo contra aquele alvo específico e, com isso, neutralizar a atividade inflamatória daquela enfermidade. É o caso do anti-TNF. O TNF-alfa é um mediador do processo inflamatório, e, ao ser inativado, eu diminuo toda a inflamação de pacientes com artrite reumatoide. Não é bem para todos, mas para a maioria deles.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - O Dr. Valderílio quis fazer uma explicação sobre a doença que eu...

*(Intervenção fora do microfone.)*

**A SRª ANA AMÉLIA** (Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Falem bem no microfone, por favor.

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - Dado o medicamento sintético, aspirina, paracetamol, os hormônios que, eventualmente, a senhora toma, qualquer químico orgânico um laboratório medianamente instalado consegue produzir, mas, se tomamos um medicamento biológico, um monoclonal para artrite reumatoide, nenhum laboratório do mundo consegue sintetizar esse produto. Para produzir esse produto, é necessário um equipamento sofisticadíssimo, que é a célula. Todos os medicamentos biológicos que nós estamos tratando são produzidos em células. São dois universos distintos. Ao

vencer a patente de um medicamento sintético, cópias idênticas se produzem. São os genéricos. Ao vencer a patente de medicamento biológico, cópias idênticas não se produzem. Produzem-se cópias similares. Por isso, são biossimilares. As regras que regem o mundo dos sintéticos e o mundo dos biológicos são totalmente distintas. É por isso que nós estamos discutindo isso aqui.

Uma vez aprovado o biossimilar, que é biológico, ao contrário do medicamento sintético, ele não é automaticamente intercambiável. Para que possa ser intercambiável, nós queremos provas adicionais de que as trocas e alternâncias não alteram a eficácia e segurança, porque a maneira com que produzimos essa cópia pode interferir não somente na eficácia, mas também na imunogenicidade desses produtos. Então, é necessário que tratemos essas duas coisas como dois universos distintos e separados.

Em qualquer autoridade regulatória do mundo, existem normas regulatórias para os sintéticos e genéricos e normas regulatórias para biológicos e similares. O que nós estamos pleiteando aqui são normas regulatórias também para a intercambialidade de medicamentos biológicos e suas cópias, como já existem regras para medicamentos sintéticos.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Entendi agora pela forma didática como se manifestou.

Posso lhe perguntar, do ponto de vista tempo entre um e outro sintético e biossimilar, e aí dentro dessa discricção que no sintético nós temos o genérico, no biossimilar o que precisa é a intercambialidade, e aí eu lhe pergunto: do ponto de vista médico, do uso de um e outro, o medicamento sintético e o medicamento biossimilar, do ponto de vista de uma determinada doença é possível usar os dois? É recomendado só um? E como o senhor, como médico que conhece bem a matéria, vê esse avanço tecnológico em relação a biossimilares e também os chamados biológicos?

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - Para uma determinada patologia, existem medicamentos sintéticos que são prescritos para essa patologia. No entanto, os medicamentos biológicos que surgiram nas últimas décadas revolucionaram o tratamento de muitas patologias, como o câncer, a artrite reumatoide, esclerose múltipla, modificou a vida desses pacientes.

Então, quando o médico está diante dessas doenças autoimunes, como por exemplo o câncer, ele dispõe agora de uma outra...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - De uma outra gama.

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - ... outro arsenal terapêutico, os medicamentos biológicos, que transformou a Medicina e transforma a vida de muitos pacientes.

Acontece que as cópias desses medicamentos chamados biossimilares não são totalmente idênticas, e quando nós tratamos o original e a cópia, nós teremos que ter essa consciência. Por quê? Porque os riscos associados aos medicamentos biológicos são em geral maiores dos que os riscos associados aos medicamentos sintéticos.

Quando se prescreve o medicamento biológico temos que ter a consciência que existem riscos maiores, por exemplo acidentes imunogênicos...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Isso pela inovação, pela novidade?

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - Pela complexidade das moléculas e complexidade das patologias. Ao manipular, ao tratar pacientes com medicamentos sintéticos e biológicos temos preocupações distintas com relação à segurança dos pacientes. É por isso que essas cópias aprovadas, portanto legais, que podem ser prescritas, não devem ser automaticamente consideradas intercambiáveis.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Eu queria saber se a Mesa tem algum comentário sobre o que disse o Dr. Valdair a respeito disso.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Eu acho que o Dr. Valdair colocou muito bem a questão, mas eu queria lembrar duas coisas.

Primeiro, nós não temos ainda... Cada produto biossimilar tem que haver uma avaliação de molécula por molécula, não podemos generalizar essa conversa toda, porque cada produto tem que ser analisada a sua especificidade. Então, nós estamos falando de um assunto muito complexo, porque também nós temos que individualizar para cada molécula.

Segundo é que mesmo o *draft*... Isso é um *draft*, é um borrador. É sobre isso que o FDA não tem uma posição definida. Isso está em consulta pública. A tendência é haver a separação da intercambialidade.

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** (*Fora do microfone.*) - Só estudo clínico.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Sim, eles propuseram, mas está em consulta pública. Eu estive olhando ainda ontem no *site* da FDA e há lá pelo menos umas cinquenta observações de pessoas que estão fazendo...

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** (*Fora do microfone.*) - A norma já está estabelecida não só pela norma do FDA como por lei aprovada. O que está em consulta pública são os delineamentos experimentais de estudos clínicos. É outra coisa.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Mas é que esse delineamento, Dr. Valdair, ele é impactante, porque se eu exijo um delineamento muito complexo de estudo clínico, eu vou impactar no custo do medicamento e eu posso inviabilizar as cópias biossimilares. Então, eles estão tentando um equilíbrio nessa situação. Pode ser antes, num estudo pivotal, ou posso isso depois de um estudo de extensão, que deve existir com certeza. Por exemplo, no caso do CTP-13, que está na Europa já há três anos, não houve um estudo clínico de intercambialidade. Quer dizer, houve um estudo de troca: trocou-se do produto referência para o produto biossimilar.

O que aconteceu ao longo do tempo? Os países onde era permitida a intercambialidade começaram a trocar - como o Leste Europeu -, e aí, hoje, depois de três anos, nós temos dados da intercambialidade desse produto. Ele é intercambiável. Não há nada que desabone, por exemplo, o CTP 13 em termos de intercambialidade. Há mais de 90 *papers* na literatura, e nenhum fala em diferença em termos de segurança e eficácia de um produto em relação ao produto de referência. Ainda mais que nós estamos falando de uma molécula; cada uma das moléculas vai ter que gerar os seus dados. Essa é a grande diferença.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Obrigada, Dr. Valderílio.

Aqui vieram duas perguntas, que já foram respondidas.

Como as principais agências regulatórias de medicamentos do mundo normatizam a biossimilaridade e a intercambialidade dos medicamentos biológicos? Qual o posicionamento da OMS (Organização Mundial da Saúde)? Ela não se manifestou ainda, não existe um regramento internacional da OMS sobre isso - foi o que eu ouvi ao longo desta audiência.

Aqui, no caso, é a Anvisa que determina se os produtos biossimilares são intercambiáveis ou não? Por quê?

Então, a resposta é para o senhor, Dr. Varley.

**O SR. VARLEY DIAS SOUSA** - Em verdade, a Anvisa não determina; ela faz uma avaliação do que é solicitado.

Como o colega Valderílio falou, cada produto é individualizado; sob o processo de análise ele é individualizado, porque não há uma rota de... Como foi bem colocado, diferentemente de um produto sintético, ele é um pouco mais complexo. Comparada uma bicicleta como um jato, então cada jato é avaliado de uma forma individualizada e tem suas características. A Anvisa avalia o que chega ao seu conhecimento de informações e toma a decisão para a aprovação, falando se ele é seguro, tem qualidade e eficácia.

Quanto às possíveis provas de intercambialidade, como as sugeridas pelo próprio FDA, se chegarem essas provas, a avaliação dessas provas será inserida no processo de aprovação. Então, quando a Anvisa aprova, ela vai dizer: "Esse produto possui essas provas." Por exemplo, um medicamento que tem amplo uso no Leste Europeu tem trocas conhecidas e segurança e eficácia bem conhecidas. Isso vai ser colocado num escopo de aprovação de um produto desse.

Nós não estamos dizendo que são intercambiáveis; mas não estamos dizendo que não são. É uma colocação... Por isso tivemos uma segunda nota técnica diferente da primeira - parecem ser iguais, mas não são.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Qual é a diferença?

**O SR. VARLEY DIAS SOUSA** - A diferença é que agora eu estou dizendo que... Eu não sei se não são. Eu estou dizendo que pode ser que seja, mas cabe... (*Risos.*)

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Eu já conheço alguém que fala isso... E não é o Tiririca, e não é o Tiririca... (*Risos.*)

**O SR. VARLEY DIAS SOUSA** - Pode ser que não seja.

O que a gente quis dizer é que deixamos o escopo de avaliação aberto; aberto aos prescritores, aberto ao paciente e aberto ao próprio Ministério, num processo de avaliação de possíveis alternativas terapêuticas para uma mesma enfermidade.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Em cima disso, vou lhe fazer mais uma pergunta. E havia outra também.

Como é que está sendo realizada a vigilância pós-comercialização desses produtos?

**O SR. VARLEY DIAS SOUSA** - Hoje o processo de farmacovigilância não tem distinção entre produtos sintéticos ou biológicos.

Nós temos um sistema de farmacovigilância, em que temos o sistema Notivisa, em que temos o sistema de notificação pelas redes sentinelas, ou seja, recebemos notificações dos médicos, hospitais, pacientes, profissionais de saúde - desde farmacêuticos a fisioterapeutas ou qualquer profissional envolvido na cadeia de dispensação de um produto -, e todos chegam centralizados a esse sistema, e a Anvisa faz esse controle.

O processo de notificação é acompanhado de número de lote e nome de marca do produto. Se houver algum desvio, é possível identificar exatamente qual o produto que teve algum problema. Quando há identificação de algum problema ou de alguma linha de tendência de erro, a Anvisa atua ou suspendendo o produto preventivamente ou mesmo solicitando a retirada do mercado, quando temos provas de que há alguma deficiência.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Agora, há uma questão em que, desde quando começaram a falar aqui, falavam muito no médico, no farmacêutico e no paciente. Médico é uma autoridade para fazer a prescrição; às vezes, um farmacêutico, no caso do genérico, explica. Também se falou aqui, quando se tratou dos intercambiáveis, dos biossimilares e dos medicamentos biológicos, da necessidade de estudos. Eu entendi esses estudos como o entendimento de quem opera a saúde pública, os médicos, os farmacêuticos, sobre, afinal, que propriedade tem um determinado medicamento desse tipo, para que ele tenha mais segurança na hora de ministrar ou prescrever. Eu entendi dessa forma.

Eu estou falando isso, porque aqui nós fizemos um debate, a meu pedido, sobre fibromialgia, que é uma doença de fundo neurológico. Essa doença tem um problema sério, pois nem todos os médicos são capazes de identificar a fibromialgia, porque ela não tem nenhum sintoma a não ser a dor do paciente. E 99% dos pacientes com fibromialgia são mulheres. E, naquele momento, foi mostrado que não há formação para entender que fibromialgia é isso ou o que é essa doença.

Agora, quando se diz que o paciente, para esses medicamentos, precisa também tomar a decisão de autorizar e tal, eu quero saber como é fica o paciente, se o próprio médico precisaria ter um conhecimento maior a respeito disso. Como é que isso se opera? Eu não sei, mas penso que é prudente questionar a capacidade do paciente, pois aqui está se falando muito que o paciente vai decidir. Como é que ele vai decidir? Isso é para o senhor, também para o Dr. Valdir e também depois para o...

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Muito obrigado.

Eu acho que a pergunta é a mais pertinente de todas agora, porque eu tentei colocar...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Obrigada.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - É claro que, em dez minutos, nós não podemos discutir tudo isso, mas uma das coisas mais importantes para produtos biológicos é a farmacovigilância - talvez a mais importante. Por quê? Mesmo um produto biológico que é aprovado pode demonstrar algum dado de insegurança ao longo do tempo, cinco, dez anos depois. Por exemplo, tuberculose nunca foi um grande problema para os anti-TNFs, até que, em registros biológicos pós-comercialização, se mostrou uma incidência aumentada de tuberculose. E hoje nós aprendemos que, para utilizar um anti-TNF, que são esses anticorpos monoclonais, eu preciso fazer um raio X de tórax, coletar dados de epidemiologia de tuberculose do paciente e fazer um PPD. Então, isso se tornou um problema - e ainda bem - depois da comercialização. Daí a importância da farmacovigilância.

A farmacovigilância precisa rastrear, identificar. É preciso facilitar o reporte, a comunicação. A farmacovigilância é um problema no Brasil, pois é muito ruim a nossa farmacovigilância. Talvez a indústria farmacêutica faça a melhor farmacovigilância dos produtos biológicos. Então, nós precisamos melhorar o nosso sistema de farmacovigilância, dar mais robustez, treinar, educar. Por exemplo, os médicos não sabem o que é farmacovigilância, eles saem da escola médica depois de seis anos sem saber a importância da farmacovigilância. E digo mais: os farmacêuticos também. Os farmacêuticos vão aprender farmacovigilância depois. E isso não é um problema só do Brasil. Aqui, na América Latina, é uma queixa generalizada.

Então, nós precisamos de educação continuada. Por quê? Porque é importante que se identifique corretamente um efeito adverso, porque aquilo, no futuro, pode fazer parte da bula, esse medicamento pode ser retirado do mercado.

Aconteceu que uma cópia não regulamentada no México - uma cópia do Rituximab, chamada Kikuzubam, produzida por uma empresa nacional mexicana - mostrou, ao longo do tempo, que os pacientes desenvolviam mais efeitos adversos, como choque anafilático e problemas cutâneos. Essa cópia foi retirada do mercado depois de três anos de comercialização. Ela não está mais disponível nem para o Panamá nem para Bolívia ou para o próprio México. Isso ocorreu por quê? Por causa da farmacovigilância.

Então, eu ficaria muito seguro, mesmo que a Anvisa não regulamentasse a intercambialidade, se nós tivéssemos um sistema robusto de farmacovigilância capaz de realmente detectar essas diferenças e que nós pudéssemos fazer a interceptação ou o reporte, a comunicação em tempo hábil, para garantir a segurança em termos de saúde pública dos pacientes. O problema é deixar a intercambialidade correr solta, sem educar os médicos e sem haver um sistema robusto de farmacovigilância. Eu acho que esse é o problema que nós vamos enfrentar.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Dr. Valdair, daria para o senhor comentar.

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - É preciso considerar o dilema do paciente dentro desse conceito da intercambialidade que estamos discutindo.

Como estão as coisas atualmente desenhadas, ao receber uma prescrição de um medicamento biológico, o paciente que recebe esse tratamento biológico da instituição, do SUS ou de instituição privada, na realidade, não saber que produto farmacêutico vai receber, porque ele é refém da situação.

Como a Anvisa declara que intercambialidade não está autorizada nem desautorizada, pode ser e pode não ser, existe um vácuo regulatório. A Associação Médica Brasileira, os médicos em geral gostariam de que esse vácuo fosse preenchido com regulamentação, para que os pacientes e médicos não se tornem reféns dessa situação, em que uma prescrição pode ser trocada desautorizadamente, e o paciente não sabe que medicamento irá receber no próximo mês.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Esta pergunta agora fica para o Dr. Ivan.

A pergunta é: "Como os senhores avaliam o impacto do aumento da utilização de biológicos no sistema público de saúde e no SUS?"

Como o senhor é da área científica e tecnológica e avalia também as compras de uso pelo SUS, como essa questão é tratada?

**O SR. IVAN ZIMMERMANN** - Eu acho que é mudança não só do Brasil. Todo o perfil de inovação - o Valderílio e o Valdair me corrijam - tem caminhado para a inovação em medicamentos biológicos. É realmente o campo em que a gente tem maior produção. Os grandes *blockbusters* da indústria têm essa característica e, obviamente, vai ter impacto no nosso sistema.

Hoje é cada vez mais difícil decidir. Tomar a decisão, quando se tem uma opção só já, é difícil; imaginem quando há mais. Então, a gente tem caminhado também para a avaliação de desempenho de tudo o que a gente já tem disponível, buscando se é realmente efetivo aquilo que a gente já disponibilizou, se há necessidade até de se retirar algum tratamento que hoje é menos efetivo do que o que temos disponibilizado. Então, a gente só tem ganhos com essa inovação, sobretudo com o biossimilar.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Agradeço.

Eu quero apenas fazer uma incursão aqui.

A Drª Maria Ligia Lyra Pereira é do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - peço licença aos senhores -, que me apresentou um estudo. Eu queria que a senhora, do ponto de vista democrático, fizesse a pergunta sobre uma dúvida que a senhora tenha ficado, como especialista que é e por tendo vindo de Santos, em São Paulo. A senhora poderia fazer a indagação para contribuir também democraticamente com esta nossa audiência pública.

**A SRª MARIA LIGIA LYRA PEREIRA** - Primeiro quero agradecer a oportunidade e dizer que são muito boas as explanações. Mas, como o doutor falou, vocês são reumatologistas, a gente trabalha com doença inflamatória, que é uma doença intestinal, e a gente sabe que quando a gente usa biológico para doença reumática é diferente de quando a gente usa para doença inflamatória. Eu acho que o grande problema está na intercambialidade. Não sei se o conceito e essa visão têm que ser um pouco mais esmiuçados.

Nós tivemos uma grave denúncia, que foi levantada há pouco tempo, em março, quando tivemos uma reunião. Um paciente estava tomando dois frascos... Normalmente, essas drogas são dadas de forma endovenosa, de acordo com o peso do paciente. Então, às vezes, ele precisa de três frascos e, quando ele vai melhorando, vai aumentando a quantidade de peso, vai havendo necessidade de aumento de dose. O que acontece? Normalmente, o SUS só libera até 300 miligramas para cada dose do paciente, e ele já está em 400 ou 500. Aí ele entra judicialmente, e judicialmente é mais barato comprar o biossimilar. Aí esse paciente não está tomando uma medicação na mesma dose, na mesma tomada; ele toma duas medicações diferentes, três frascos de um, dois frascos de outro. Isso, em termos científicos, para a gente, é incabível.

Eu acho que talvez aí o Dr. Valdair poderia até reforçar qual é a nossa preocupação da intercambialidade, por que há necessidade de a Anvisa chegar e definir como um marco regulatório que a gente não poderia ter troca. E, quando o

farmacêutico fica favorável e quando você tem acesso a uma droga que é mais barata judicialmente, você vai comprar o mais barato, e não o que é dispensado no posto do DRS (Departamento Regional de Saúde), que é o que acontece em São Paulo, para o paciente ter acesso à droga.

E ele só vai descobrir isso na hora em que ele vai até o Centro de Infusão. E normalmente não é ele que pega; é transportada essa droga, porque há todo um critério de transporte. Muitas vezes o paciente não vê o que está tomando, na hora é que vai perceber. Isso, em termos de farmacovigilância, fere todos os princípios, acaba completamente... Você não vai saber se esse efeito adverso que tenha é de uma droga ou se é de outra; se essa falha de medicamento que a gente está apresentando agora é por conta de uma droga ou se é de outra. Então, talvez... Ninguém está falando da necessidade... Se o biossimilar é ou não... Eu acho que o GEDIIB está para liberar agora uma diretriz apoiando o biossimilar como uma droga que já está sendo aprovada lá fora. Não é este o ponto. Acho que o ponto é como a gente utilizar e como manter acesso para o nosso doente. Porque a gente, que trabalha lá na ponta, nem sempre... A gente tenta tratar, e essa droga, como é muito cara - e a gente sabe o valor disso -, se você queima... Como o doutor falou, se queirmos, vamos ter que ir para outro que não está no SUS. Se você passa de um anti-TNF para um segundo anti-TNF, a gente vai ter que ir para uma antiintegrina que, se for judicializada, é muito mais cara ainda.

Desculpem o discurso inflamado. Para quem está na ponta, faz assistência e vê isso diariamente, acho que essa é a grande preocupação.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Agradeço muito.

Não sei se alguém quer fazer um comentário sobre a manifestação da Drª Maria Ligia. A Anvisa fará, e o Dr. Valdair também, para encerrarmos.

**O SR. VARLEY DIAS SOUSA** - Na Anvisa, nós manifestamos - inclusive é esse o nosso posicionamento - que somos contrários e não recomendamos qualquer tipo de troca, seja por... Esse é o pior caso, em que se recebem três frascos de um e dois de outro, é um caso extremo. Nós não recomendamos. É inadequado esse procedimento, tanto a troca alternada quanto ida e volta de medicamentos. A Anvisa se manifesta, tanto na nota como em manifestações prévias, no sentido de que esse procedimento não é recomendado e é desencorajado fortemente. Entretanto, sabemos das limitações de quem está na ponta em relação a custo, a processo de aquisição, a formas de acesso a esse produto. Aqui, acho que cabe a nós, como autoridade representativa dos entes que tratam do tema, entender o melhor mecanismo de assegurar que o produto chegue da melhor forma ao paciente. Acerca disso, trago uma indagação: trataremos por protocolos do Ministério, trataremos por orientações regulatórias ou se trataremos por resoluções?

Diferentemente de outros países, o Brasil é muito fechado, muito engessado. Então acho que, muitas vezes, o tema deve ser tratado por orientações e protocolos que tragam o melhor resultado para o paciente, porque, muitas vezes, quando se engessa, criam-se outros obstáculos difíceis de serem superados. Por exemplo, se não se tem uma compra para um determinado produto, você fica sem - sem o primeiro e sem o segundo. Então, muitas vezes o engessamento não é salutar. Agora, para um paciente virgem, um paciente que não deu início ao tratamento, duas opções de tratamento são viáveis e são plenamente aceitáveis, seguros e eficazes. Entretanto, para quem já começou o tratamento, é diferente. Portanto, a condição não se baseia na relação medicamento/doença, mas se baseia na relação medicamento/doença/paciente/condição/histórico/evolução. Acho que é algo que extrapola o conceito regulatório *per si*.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Obrigada, Dr. Varley.

Quer dar uma palavrinha, Dr. Valdair?

**O SR. VALDAIR FERREIRA PINTO** - Rapidamente.

É exatamente isso. A Anvisa não recomenda e fortemente desencoraja trocas, mudanças e prescrição desautorizadas. No entanto, elas estão acontecendo, e acontecendo com grande frequência. Por quê? Porque não existe uma regulamentação. A orientação da Anvisa, a recomendação da Anvisa é insuficiente para coibir essa má prática. Então, é necessária uma norma regulatória, no nosso ponto de vista.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Vamos para o encerramento. Vamos ter que voltar ao tema, porque é preciso. Entendi perfeitamente que é preciso.

"Nós, pacientes presentes, membros da Biored, não nos sentimos seguros com a intercambialidade, pois a troca automática, definida pelo comprador, pode comprometer a nossa qualidade de vida. Sem regulamento de fornecimento, estamos recebendo biológicos e biossimilares juntos. Como pode o Senado nos ajudar?"

É o que estamos fazendo com esta audiência pública. Foi a Priscila Torres que fez essa observação.

*(Intervenção fora do microfone.)*

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Use o microfone, por favor.

**A SRª PRISCILA TORRES** - Esta foto mostra o fornecimento de medicamento biológico e biossimilar. A mesma molécula, a molécula biológica e a molécula biossimilar...

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Vou mostrar aqui para a Anvisa...

**A SRª PRISCILA TORRES** - ... fornecida no SUS para o mesmo paciente. No mundo, não existem estudos clínicos que tenham avaliado o comportamento do paciente que recebe duas moléculas, biológicas e biossimilares, juntas, infundidas na mesma infusão. Isso é muito sério, isso subtrai toda a relação médico/ paciente. O médico perde a autonomia do tratamento, não sabemos como o organismo do paciente vai se comportar. E isso coloca médico e paciente em situação de total impotência porque o paciente não tem dinheiro para comprar o medicamento, e o médico não pode definir a compra. Então, precisamos ter regulamentação para fornecimento.

Secretarias Estaduais de Saúde estão comprando biossimilar atendendo ao preço menor, porque é evidente que precisamos trabalhar o uso racional dos recursos em saúde. No entanto, a qualidade do tratamento desses pacientes deve ser mantida.

Então, hoje, nós temos, em artrite reumatoide, aproximadamente dois milhões de brasileiros, 30% dos quais utiliza medicamentos biotecnológicos. Porém, esses pacientes estão no mercado de trabalho, estão, assim como eu, com qualidade de vida, trabalhando, contribuindo com os seus impostos.

Se a gente tiver uma queda na qualidade do fornecimento de medicamentos, podemos comprometer seriamente a nossa qualidade de vida e trazer custos socioeconômicos que não são contabilizados na conta do Ministério da Saúde no momento da compra. Esse custo bate na Previdência Social, na Assistência Social e na casa das famílias brasileiras.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Eu agradeço enormemente.

Isso aqui é muito uma questão de gestão. Evidentemente que entra a parte médico científica, mas, com a escassez de recursos, você está gastando e podendo criar um risco para a própria saúde do paciente, uma vez que pode gerar uma intoxicação medicamentosa ao se administrar uma dose cavalariça, eu diria, desnecessariamente.

Então, lesa duas vezes: lesa pela inadequação de se fornecer e de se dar ao paciente para consumir ou jogar fora. Então, vamos levar isso ao Ministério da Saúde, que é quem compra e distribui os medicamentos.

**O SR. VALDERÍLIO FEIJÓ AZEVEDO** - Trata-se, aqui, na verdade, claramente, de uma aberração do sistema. Depende da política de aquisição desses produtos. A depender da política de aquisição, você pode ter estoques do produto. E, às vezes, o que acontece é que isso, como não está regulamentado... E, aí, eu estou de acordo com o Dr. Valdair: deve existir uma regulamentação em relação à dispensação desses produtos para que isso não ocorra, porque isso já é uma aberração, isso extrapola o âmbito da intercambialidade que nós estamos discutindo.

Essa é uma aberração do sistema, repito. Não é possível receber uma cópia, um produto de inovação e um biossimilar ao mesmo tempo, porque não há nenhum dado concreto que deixe um paciente seguro ou o médico seguro de que isso possa estar acontecendo.

Isso aconteceu recentemente aqui em Brasília, Senadora, e não foi só no sistema público, não; foi no sistema privado também.

**A SRª PRESIDENTE** (Ana Amélia. Bloco Parlamentar Democracia Progressista/PP - RS) - Eu queria agradecer imensamente a participação de todos vocês que vieram aqui. Sei que grande parte são pacientes.

Agradeço a contribuição da Priscila e da Drª Maria Lígia, que falou com muita propriedade, porque conhece profundamente, ela que é médica.

Agradeço a todos que vieram aqui representando as suas respectivas instituições e entidades.

Agradeço ao Dr. Varley Dias Sousa, Gerente de Medicamentos e Produtos Biológicos da Anvisa; ao Dr. Ivan Zimmermann, especialista da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (SUS-Conitec), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde.

Obrigada, Dr. Ivan!

Obrigada, Dr. Valdair e Dr. Varley!

O Dr. Valdair Ferreira Pinto é representante da Associação Médica Brasileira, aqui à minha esquerda.

E agradeço ao Dr. Valderílio Feijó Azevedo, Conselheiro Científico da Bioered Brasil.

A todos os senhores eu gostaria de dizer que nós vamos continuar trabalhando nessa agenda, e a mais urgente é essa diretamente.

Gostaria de solicitar à minha assessoria que reunisse os documentos com o nome dos medicamentos de forma a formatar um documento para eu, pessoalmente, encaminhar, juntamente com a Comissão de Assuntos Sociais do Senado, ao Ministério da Saúde. Este é o primeiro passo.

Gostaria de ter a ajuda da Bioered para fazer toda uma documentação técnica e, assim, o Dr. Ivan Zimmermann, que participou aqui, também poderia opinar.

A gente vai mencionar que isso foi decorrente desta audiência e vamos dar a opinião do que o senhor ouviu aqui.

Agradeço também aos esclarecimentos didático do Dr. Valdair. O senhor didaticamente passou uma diferença que é bastante difícil para quem é leigo sobre isso. Mesmo especialistas aqui divergem, a gente viu, como se diz, as divergências de entendimento, mas é fácil, com uma boa discussão, numa audiência pública como esta, a gente entender. E vamos procurar evoluir e acompanhar com a Anvisa também esses procedimentos, porque estamos aqui para lutar pela qualidade de vida da população brasileira, que é o nosso dever.

Então, obrigado a todos os senhores.

Obrigada à Anvisa. Agradeço ao Dr. Jarbas Barbosa pela aquiescência para sempre estar aqui a Anvisa presente; ao Dr. Zimmermann, ao Dr. Azevedo e ao Dr. Ferreira Pinto.

Muito obrigado a todos.

Está encerrada esta audiência pública.

*(Iniciada às 14 horas e 27 minutos, a reunião é encerrada às 16 horas e 06 minutos.)*