



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO

**NOTA DE ESCLARECIMENTO Nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA -
REVISADA**

OBJETO: Intercambialidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador.

1. Recentemente, as dúvidas e demandas sobre intercambialidade e substituição dos produtos “biossimilares” com o respectivo produto biológico comparador vêm crescendo de forma rápida. Este tema da intercambialidade encontra-se em discussão no cenário internacional e existem diferentes opiniões a respeito, conforme discutido em Debates Temáticos promovidos pela Anvisa sobre o tema.

2. Com o intuito de prestar alguns esclarecimentos à sociedade, faz-se necessária a publicação desta Nota¹.

3. Os produtos conhecidos internacionalmente como “biossimilares” são aqueles registrados no Brasil pela via de desenvolvimento por comparabilidade, preconizada pela RDC nº 55/2010. O desenvolvimento destes produtos inclui a realização de um exercício de comparabilidade em relação ao produto biológico comparador (produto biológico registrado com a apresentação de um dossiê completo). O objetivo principal da comparabilidade é demonstrar que não existem diferenças significativas em termos de qualidade, eficácia e segurança entre ambos os produtos. Dessa forma, o produto biossimilar não precisa estabelecer a eficácia e segurança da molécula, uma vez que estas já foram estabelecidas pelo produto biológico comparador. A realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade, por sua

¹ Foram utilizados os seguintes conceitos na elaboração desta Nota:

Intercambialidade: prática médica de troca de um medicamento por outro que se espera obter o mesmo efeito clínico em um determinado contexto clínico e em qualquer paciente, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor.

Substituição: prática de dispensar um medicamento em vez de outro equivalente e intercambiável no nível da farmácia sem consultar o prescritor.

vez, não é um requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar. Portanto, entendemos não ser cabível a definição sobre a intercambialidade no momento do registro sanitário do produto. Vale ressaltar que os requerimentos da RDC nº 55/2010 para registro de produtos biossimilares estão alinhados com as recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de Guias internacionalmente reconhecidos de outras Agências Reguladoras, como a da Europa (EMA), do Canadá (Health Canada) e dos Estados Unidos (FDA).

4. A intercambialidade pode ser definida, a partir do documento “What you need to know about biosimilar medicinal products”, publicado pela EMA em 2013, como a prática médica de troca de um medicamento por outro equivalente, em um determinado contexto clínico, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor. Para o Health Canada, a autorização de comercialização de um biossimilar (registro sanitário) não é uma declaração de equivalência ao produto biológico comparador. No Canadá, o termo intercambialidade normalmente se refere à possibilidade de um paciente ter um medicamento trocado por um outro equivalente por um farmacêutico, sem a intervenção do médico prescritor. A competência para declarar dois produtos como intercambiáveis fica a cargo de cada província de acordo com as suas próprias regras e regulações. Para a FDA, a intercambialidade significa que o produto biossimilar pode ser substituído pelo produto biológico comparador sem a intervenção do profissional de saúde que prescreveu o produto. No entanto, a FDA publicou recentemente uma proposta de Guia sobre intercambialidade descrevendo todas as recomendações técnicas, como por exemplo, o desenho de estudo, tamanho de população e considerações para o monitoramento pós-mercado, necessárias para que um biossimilar possa ser considerado como intercambiável ao produto biológico comparador. Ainda assim, a demonstração de intercambialidade não é requisito para registro de produtos biossimilares pela FDA, ficando a critério da empresa conduzir ou não estudos com esta finalidade.

5. Após uma reflexão sobre algumas referências bibliográficas e sobre o cenário internacional atual, pode-se concluir que a intercambialidade e a substituição estão mais diretamente relacionadas à prática clínica do que a um status regulatório. A ação regulatória para o registro de um biossimilar, em diversos países, se atém à comprovação da comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança,

incluindo a avaliação de imunogenicidade. A definição de intercambialidade e substituição envolve aspectos mais amplos, como estudos específicos conduzidos pelas empresas, dados de literatura, a avaliação médica em cada caso e o custo-efetividade. Os Órgãos Regulatórios, na sua maioria, determinam a biossimilaridade, mas não a intercambialidade e a substituição.

6. Em consonância com todo o exposto, a GPBIO entende que o registro sanitário é um dos componentes a ser considerado na definição das políticas e diretrizes sobre substituição entre produtos biossimilares e o produto biológico comparador. No entanto, aspectos adicionais a serem considerados poderiam incluir os protocolos clínicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, o posicionamento de sociedades médicas relacionadas ao tema e estratégias de controle e monitoramento pós-mercado. No caso da utilização de produtos biossimilares e produto biológico comparador de forma intercambiável, a GPBIO entende ser essencial a avaliação e o acompanhamento pelo médico responsável, que poderá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação, de acordo com as características do produto, patologia existente, resposta individual, histórico de tratamento de cada paciente e demais diretrizes aplicáveis.

7. A partir de 2015, a Anvisa começou a publicar em seu site a Carta de Aprovação, atualmente denominada Parecer Público de Aprovação do Medicamento (PPAM). O objetivo do PPAM é dar transparência aos atos de aprovação de medicamentos realizados pela Anvisa, por meio da publicação das bases técnicas e científicas utilizadas pela Agência durante a avaliação do dossiê de registro de um medicamento. Portanto, as principais informações relacionadas à qualidade, eficácia e segurança estão presentes no PPAM. Em documentos semelhantes publicados por outras Agências Reguladoras, como por exemplo, a EMA e o Health Canada, informações sobre intercambialidade não estão presentes no caso dos produtos biossimilares. No entanto, a ANVISA incluirá informações sobre eventuais estudos apresentados no dossiê de registro, visando avaliar a intercambialidade, na bula e no PPAM, sempre que aplicável, para que os médicos e o Ministério da Saúde, no que tange o estabelecimento de protocolos clínicos, possam ter mais uma fonte de informação para decidir sobre a intercambialidade e sobre a possibilidade de substituição dos referidos produtos em cada situação. Ressalta-se que a ANVISA, em

consonância com a atuação de agências reguladoras de outros países, não classificará os produtos biossimilares como intercambiáveis ou não. O estabelecimento da intercambialidade/substituição deve ser feito caso a caso, tomando como premissa básica o paciente e suas peculiaridades.

8. Importante ressaltar que a avaliação médica e a adequada atenção farmacêutica são imprescindíveis no caso de trocas de produtos biossimilares e seus comparadores, tanto para fins de prescrição e uso adequado do produto quanto para fins de farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado desses produtos. A GPBIO também entende não serem adequadas múltiplas trocas entre produtos biossimilares e o produto biológico comparador, ficando a rastreabilidade e monitoramento do uso bastante dificultados nestes casos.

Atenciosamente,

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Outubro/2018