



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

**Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO**

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

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

1. Recentemente, as dúvidas e demandas sobre intercambialidade dos produtos “biossimilares” com o respectivo produto biológico comparador vem crescendo de forma rápida. Com o intuito de prestar alguns esclarecimentos a sociedade, faz-se necessária a publicação desta Nota.

2. 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 é feito através 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 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 Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Health Canada e FDA.

3. A intercambialidade pode ser definida, a partir do documento “What you need to know about biosimilar medicinal products”, publicado pela EMA em 2013,

Junho/2017

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. Neste país, a competência para declarar dois produtos como intercambiáveis fica a cargo de cada província de acordo com as suas próprias regras e regulações. Para o 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, o FDA publicou recentemente um Guia sobre intercambialidade descrevendo todas as recomendações técnicas, como por exemplo, o desenho de estudo, tamanho de população, 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 pelo FDA, ficando a critério da empresa conduzir ou não estudos com esta finalidade. Os Órgãos Regulatórios, na sua maioria, determinam a biossimilaridade, mas não a intercambialidade. Este tema de intercambialidade encontra-se em discussão no cenário internacional e existem diferentes opiniões a respeito, conforme discutido em 2016 no 2º Debate Temático sobre Biossimilares, ocorrido na sede da Anvisa, em Brasília.

4. Após uma reflexão sobre algumas referências bibliográficas e sobre o cenário internacional atual, a GPBIO entende que a intercambialidade está mais diretamente relacionada à prática clínica do que a um status regulatório. A ação regulatória para o registro de um biossimilar deve se ater à comprovação da comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, incluindo a avaliação de imunogenicidade. Por outro lado, a definição de intercambialidade envolve aspectos mais amplos, como estudos específicos conduzidos pelas empresas, dados de literatura, a avaliação médica em cada caso e questões relacionadas a rastreabilidade e farmacovigilância.

5. Em consonância com o exposto acima, a GPBIO entende que a política e diretrizes sobre substituição e intercambialidade entre produtos biossimilares e o

produto biológico comparador deverão ser definidas pelos médicos prescritores e pelo Ministério da Saúde. No caso da utilização de produtos bioequivalentes 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 e de acordo com a resposta individual de cada paciente.

6. 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 feitos 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 intercambiabilidade não estão presentes no caso dos produtos bioequivalentes. A GPBIO entende que as informações sobre eventuais estudos apresentados no dossiê de registro, visando avaliar a intercambiabilidade, poderão ser incluídas na bula e no PPAM, para que os médicos e o Ministério da Saúde possam decidir sobre a intercambiabilidade dos referidos produtos em cada situação. No entanto, a GPBIO não classificará os produtos bioequivalentes como intercambiáveis ou não, visto que tal classificação pode envolver a avaliação de dados adicionais aos apresentados pelas empresas nos dossiês de registro, como dados de literatura, por exemplo.

7. Importante ressaltar que a avaliação médica é imprescindível no caso de substituição e intercambiabilidade de produtos bioequivalentes e seus comparadores, tanto para fins de prescrição do produto adequado ao paciente quanto para fins de farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado desses produtos. A GPBIO também entende não serem adequadas múltiplas trocas entre produtos bioequivalentes 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

Junho/2017