

**INTERFARMA**

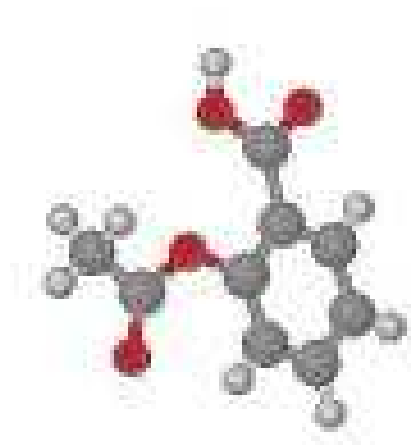
Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

**Audiência Pública - Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA  
na regulação da intercambialidade entre o produto originador e o  
produto biossimilar"**

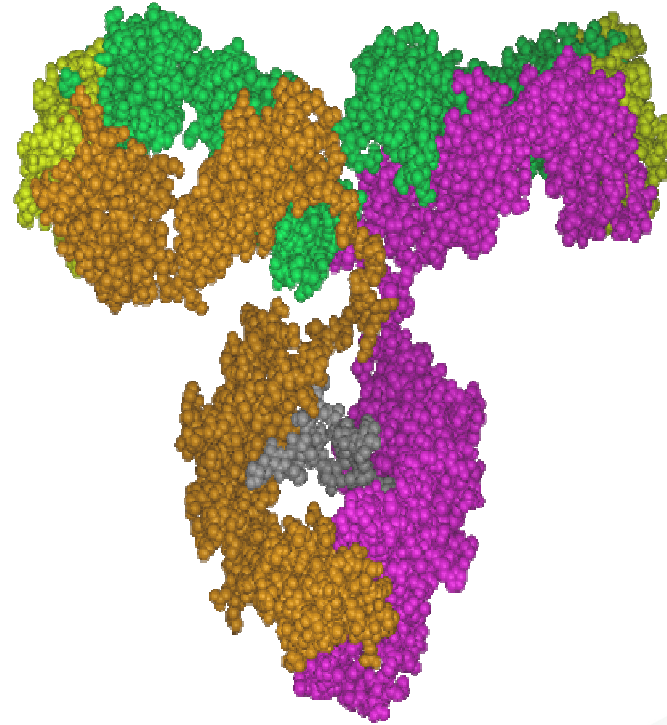
# Biológicos / Biotecnológicos

- São medicamentos produzidos por meio do uso de um sistema ou de um organismo vivo.
- Em geral, são proteínas feitas de uma cadeia de centenas de aminoácidos dentro de uma complexa estrutura tridimensional
- Atualmente os produtos biológicos são fabricados usando a biotecnologia como recombinação genética do DNA, dando origem ao nome biotecnológico

# Sintéticos x Biológicos



Aspirina



Anticorpo Monoclonal

# Sintéticos x Biológicos

Medicamento sintético	Medicamento biológico
Molécula pequena (simples e estável)	Molécula grande (complexa, instável)
Sintetizada quimicamente	Feita em sistemas vivos
Previsível pelo processo químico,	Variável, imprevisível,
Cópias idênticas podem ser feitas	Impossível realizar cópias idênticas
Patente única	Múltiplas
Imunogenicidade ocasional	Frequente



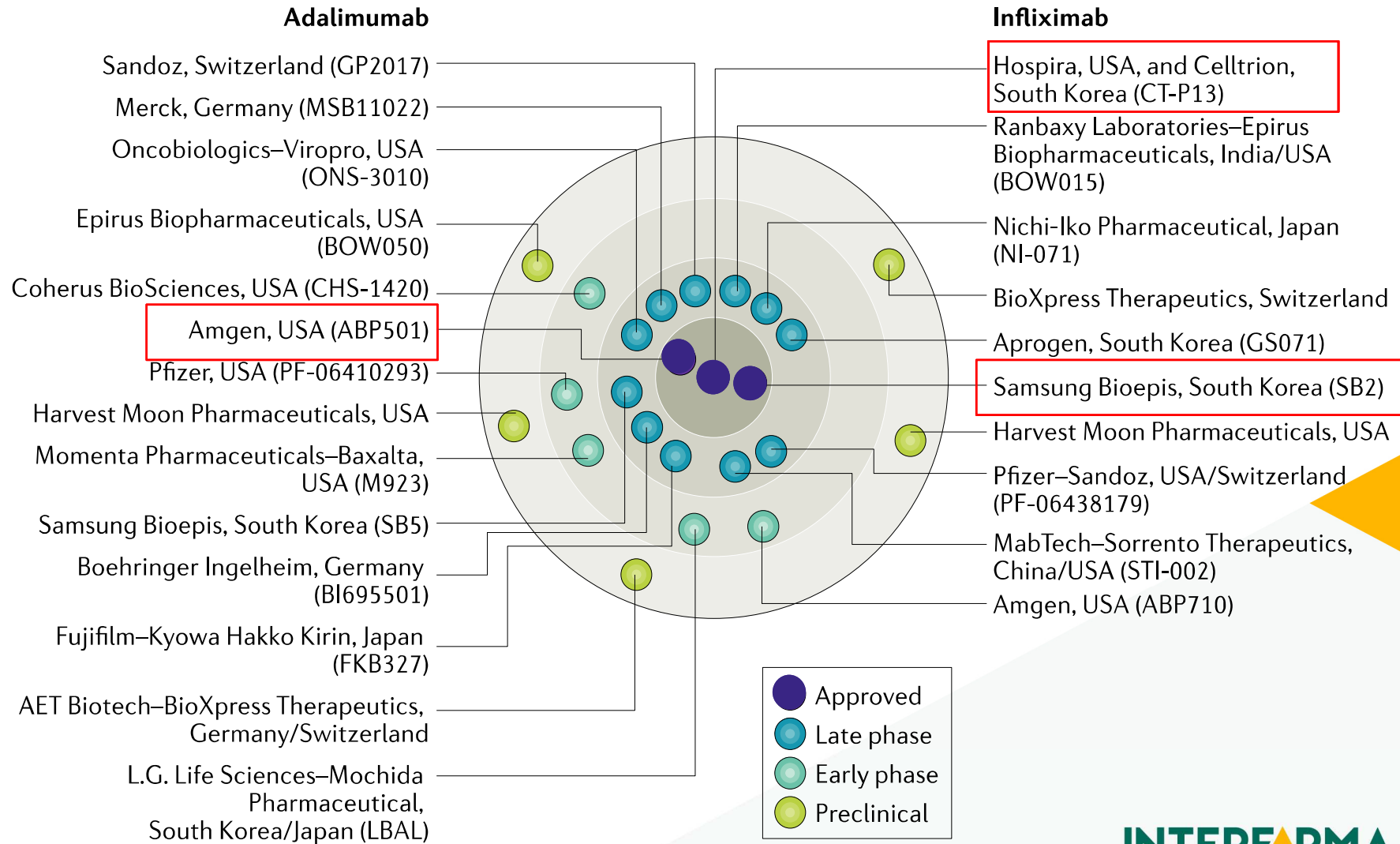
# Biossimilar

- Com o término da patente dos biológicos originadores/comparadores é possível a produção dos biossimilares, que são cópias similares aos originadores, ou seja, não são idênticas.
- São medicamentos eficazes, seguros e de qualidade, e economicamente mais acessíveis.
- Porém não são intercambiáveis com o seu originador/comparador, uma vez que não são idênticos.
- A troca de um biológico por um biossimilar, ou de um biossimilar por outro biossimilar, ou ainda de um biossimilar por um biológico em pacientes em tratamento, deve ser realizada mediante critérios clínicos, visto que essas diferenças existentes entre eles tem o potencial de ocasionar reações de imunogenicidade ou ineficácia no tratamento.

# Imunogenicidade

- Devido ao tamanho e complexidade da molécula, a reação do corpo humano à presença de uma substância estranha (resposta imunogênica) deve ser testada rigorosamente e monitorada para garantir que o paciente está recebendo os benefícios do produto de maneira segura.
- Portanto, testes pré-clínicos e clínicos apropriados são essenciais para garantir que mesmo pequenas mudanças não alteram o perfil de segurança (1) e eficácia (2) do produto.
- Empresas que desenvolvem produtos biológicos / biotecnológicos têm a responsabilidade de garantir que seus processos seguem padrões « estado da arte » nos aspectos de qualidade, que não coloquem em risco a segurança e eficácia aos pacientes e prescritores.

# Galaxia dos Biosimilares



# DILEMA

FDA – Draft estabelece os estudos necessários para a comprovação da intercambialidade de um Biossimilar e seu Originador

EMA – Deixou a cargo de cada país membro definir os critérios de intercambialidade.

A maioria dos países apontam o medico como o agente principal nesse processo e é ele que deve definir para o seu paciente qual o melhor medicamento Biológico. Substituição automática não e recomendada.



# Nota Técnica ANVISA

- O desenvolvimento destes produtos (Biossimilares) 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.

# Nota Técnica ANVISA

- 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.

# Nota Técnica ANVISA

- 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
- ...a intercambialidade e a substituição estão mais diretamente relacionadas à prática clínica do que a um status regulatório.

# Nota Técnica ANVISA

- ..., 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.**

# Nota Técnica ANVISA

- ...as principais informações relacionadas à qualidade, eficácia e segurança estão presentes no PPAM (Parecer Público de Aprovação do Medicamento).
- 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

# Nota Técnica ANVISA

- 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.
- 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.

# Conclusão – 1/2

- Com os critérios técnicos de alto nível para aprovação de biossimilares, estabelecidos pela ANVISA para o exercício de comparabilidade, não há dúvidas que o Brasil tem e terá biossimilares tecnicamente adequados para aumentar a competitividade no mercado.
- Hoje, a principal insegurança é sobre substituição automática de medicamentos biológicos em pacientes em tratamento. sem a intervenção medica.
- Qualquer intenção de substituir um medicamento biológico por outro nos pacientes em tratamento deve ser feita de maneira criteriosa e cautelosa levando-se em conta aspectos técnicos-científicos e a segurança do paciente e não priorizando somente aspectos econômicos.

# Conclusão - 2/2

- Concordamos com a ANVISA de que é imprescindível a avaliação médica, caso a caso, para qualquer troca de medicamento biológico de pacientes em tratamento. Já existem pelo menos 10 posicionamentos de instituições contra troca automática de biológicos.
- Considerando que os medicamentos biológicos não são idênticos, a diferenciação dos nomes dos princípios ativos de biológicos, por exemplo, com a utilização da marca para medicamentos biológicos no SUS, promoveria a transparência e daria à Farmacovigilância meios para efetuar um monitoramento adequado e segurança para os pacientes.



# Obrigada

Diretoria de Assuntos Regulatórios

Fone: (11) 5180-3481

E-mail: [regulatorio@Interfarma.org.br](mailto:regulatorio@Interfarma.org.br)

**INTERFARMA**  
Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

Rua Verbo Divino, 1.488  
cj. 7A · Chácara Sto. Antônio  
São Paulo · SP · 04719-904

t. +55 11 5180-3499  
f. +55 11 5183-4247

[www.interfarma.org.br](http://www.interfarma.org.br)