



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

# **REGULAMENTAÇÃO DA INTERCAMBIALIDADE ENTRE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E BIOSSIMILARES**

**Daniela Marreco Cerqueira**  
Gabinete do Diretor Presidente – GADIP

CÂMARA DOS DEPUTADOS  
COMISSÃO DE SEGURIDADE SOCIAL E FAMÍLIA  
Brasília, 23/05/2018



## Registro de Medicamentos e Produtos Biológicos Base Legal

*“Art. 12 Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.”.*

**Lei nº 6360/1976**

*“Art. 16 O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...)”.*

*II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;”.*



## Produtos Biológicos

O que é registrado como produto biológico no Brasil?

- Vacinas
- Soros hiperimunes
- Hemoderivados
- Biomedicamentos, obtidos a partir de:
  - Fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal
  - Procedimentos biotecnológicos
- Anticorpos monoclonais
- Medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos
- Probióticos
- Alergênicos



**RDC nº 55/2010** – Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

Produto Biológico

- molécula já registrada no país

Produto Biológico Novo

- molécula inédita no país

Produto Biológico Comparador (PBC)

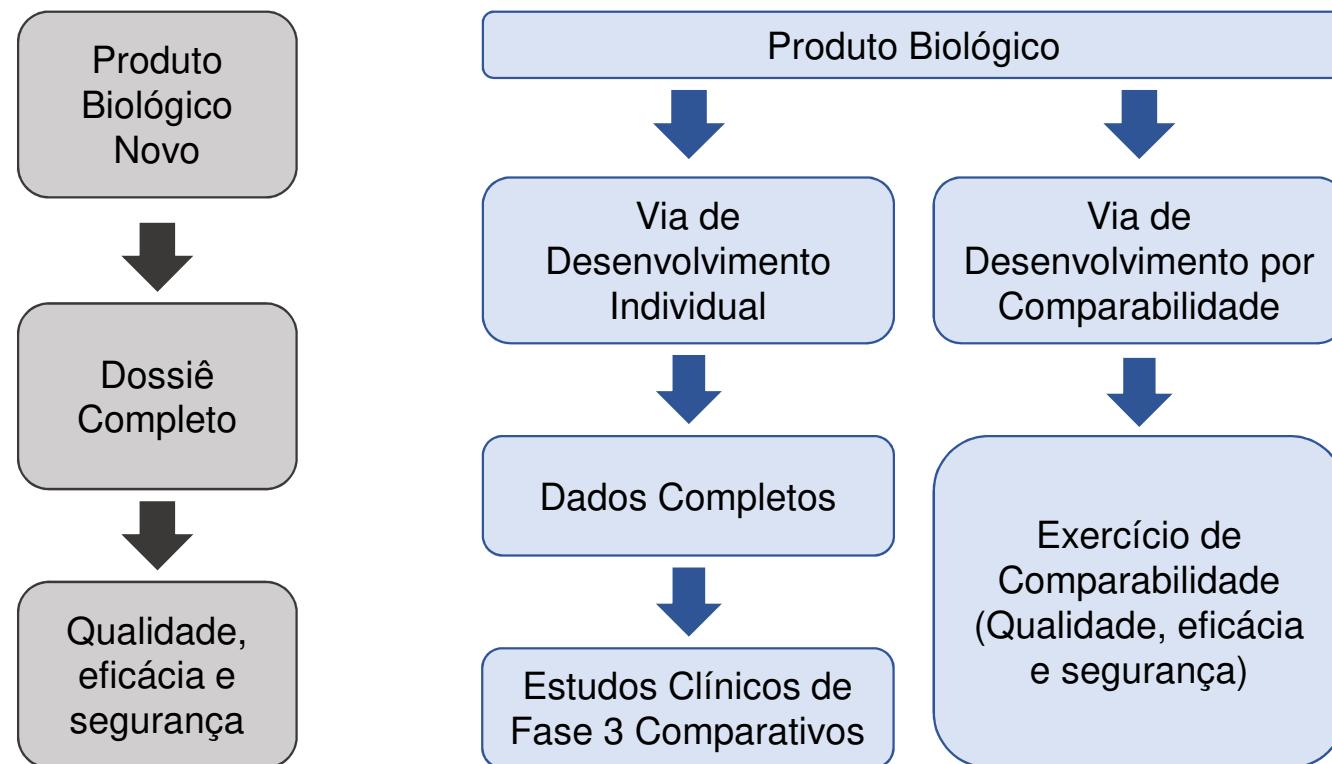
- registrado com dossiê completo

Dossiê Completo

- qualidade, eficácia e segurança



## RDC nº 55/2010 – Vias para Registro de produtos biológicos no Brasil.



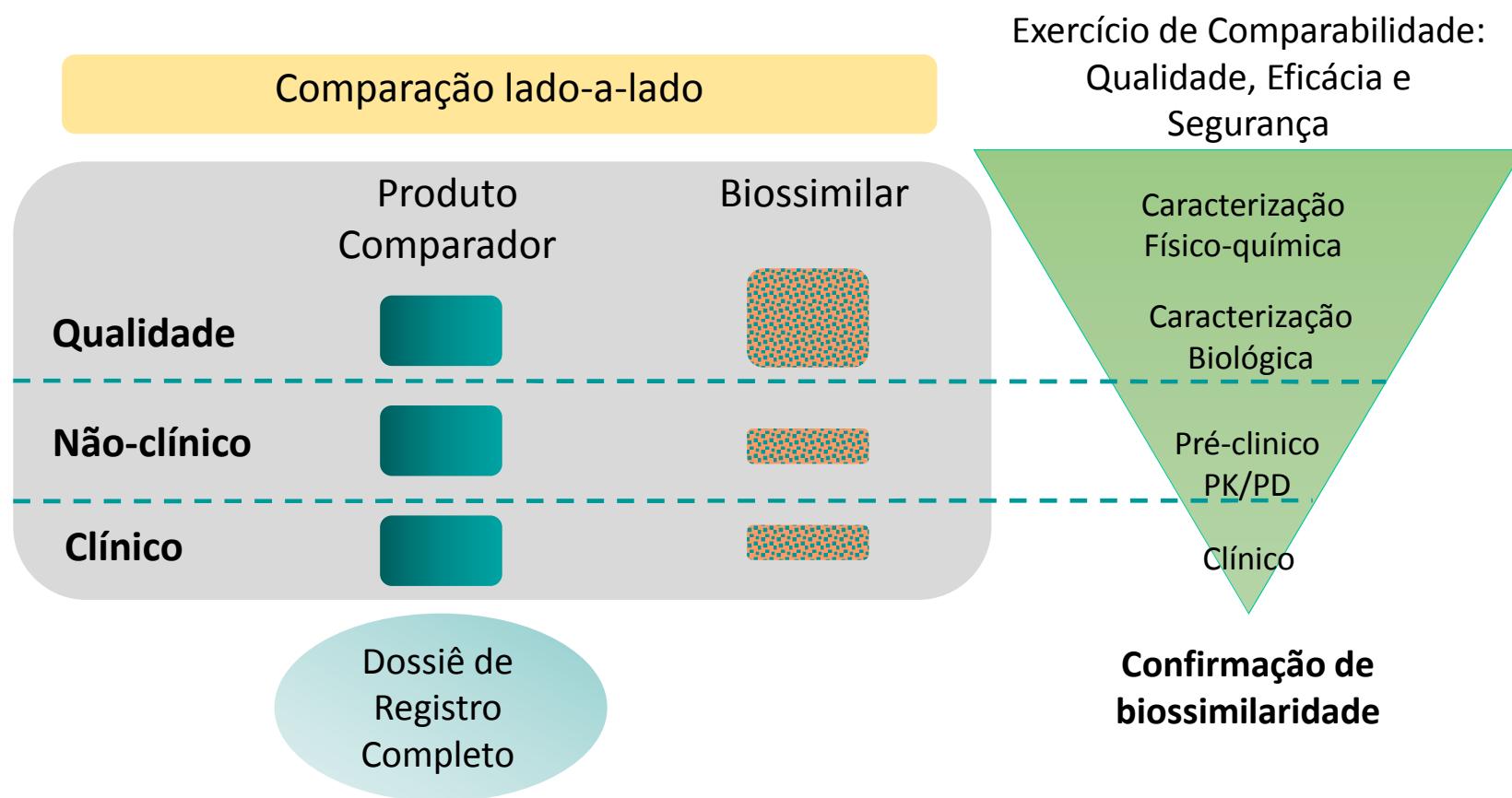


## Requerimentos regulatórios para registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos

	Produtos Biológicos Novos	Produtos Biológicos (não novos)	
		Comparabilidade	Individual
<b>Manufatura e Qualidade</b>	Necessários	Comparativos	De acordo com padrões
<b>Estudos Pré-Clínicos</b>	Necessários	Comparativos	Podem ser reduzidos
<b>Estudos Clínicos 1 e 2</b>	Necessários	Comparativos	Quando necessários podem não ser comparativos
<b>Estudos Clínicos 3</b>	Necessários	Comparativos	Comparativos com exceções
<b>Estudos de Imunogenicidade</b>	Necessários	Comparativos	Necessários
<b>Mesmo Comparador</b>	Não	Sim	Não especificado
<b>Plano de Farmacovigilância</b>	Necessários	Necessários	Necessários
<b>Extrapolação de Indicações</b>	Não aplicável	Possível	Não é possível



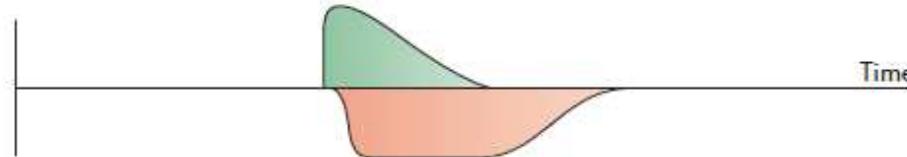
# Via de desenvolvimento por comparabilidade biosemilares



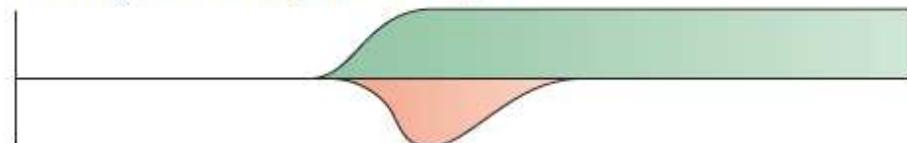


# Imunogenicidade

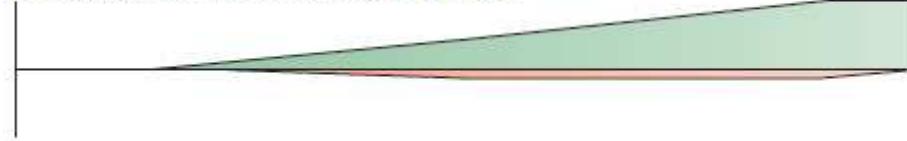
a Sudden appearance of an unusual antigen



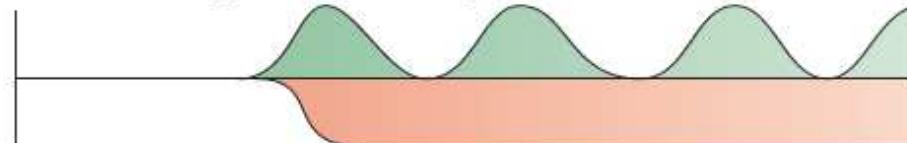
b Initially unusual but persistent antigen



c Slow appearance of an unusual antigen



d Intermittent appearance of an antigen





## Intercambialidade - Definições

**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.

**Troca (switching):** decisão do médico responsável de trocar um medicamento por outro com a mesma intenção terapêutica em pacientes submetidos a tratamento.



# Intercambialidade – Status Regulatório Mundial

WHO	EMA	FDA	Health Canada	Austrália
<p>Os biossimilares não são idênticos aos produtos comparadores, mas a "não-identidade" é um princípio normal na biotecnologia. Dentro desse conceito, se não houver diferença no impacto clínico, eles podem, de uma perspectiva científica, ser usados indistintamente.</p>	<p>EMA não avalia se um produto é intercambiável. Deve ser discutido com o médico e farmacêutico. Cada país membro trata do tema individualmente.</p>	<p>Determina se o produto é biossimilar e se é intercambiável (guia em <i>draft</i>). Há uma lista "Purple Book" que identifica se o produto é biossimilar (B) ou biossimilar e intercambiável (I).</p>	<p>Não apoia a substituição automática e recomenda a decisão médica. Trocas repetidas entre biossimilares e produtos comparadores podem aumentar a imunogenicidade com efeitos potencialmente negativos.</p>	<p>TGA aprova se o produto é biossimilar. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) decide se o produto poderá ser substituído pelo farmacêutico com base em dados clínicos.</p>



## Intercambiabilidade – Status Regulatório Mundial FDA

O biossimilar pode ser considerado intercambiável somente se as condições de intercambiabilidade forem atendidas (estudos específicos).

- Biossimilar intercambiável:

Mesmo resultado clínico que o produto de referência em qualquer paciente.

Sem risco adicional de segurança ou eficácia diminuída em relação ao uso contínuo do biológico originador.

- Guia regulatório.

- Cada estado determina se e quando os farmacêuticos estão autorizados a substituir um certo produto prescrito por outro produto intercambiável.



## Intercambialidade – Status Regulatório Mundial EMA

**EMA:** países decidem sobre intercambialidade e substituição, mas recomenda que os médicos e pacientes sejam responsáveis por decidir qual biológico é o mais apropriado em cada caso.

Os Estados-Membros têm acesso à avaliação científica realizada pela EMA e a todos os dados enviados para fundamentar suas decisões.

Como estudos multi-switch não fazem parte dos requisitos de registro, tais informações podem não estar incluídas no parecer do EMA (EPAR).



## Intercambialidade – Status Regulatório Mundial Europa

-  **FIMEA:** biossimilares são intercambiáveis com os seus produtos de referência sob a supervisão de um profissional de saúde.
-  **ANSM:** intercambialidade pode ser considerada sob as condições: 1) paciente deve ser informado e deve concordar; 2) monitoramento do paciente durante o tratamento; 3) rastreabilidade.
-  **AIFA:** decisão do prescritor. Médicos devem considerar a prescrição de biossimilares para pacientes sem tratamento prévio, se representar economia significativa.
-  **Holanda:** troca entre produtos biológicos é permitida, mas apenas com monitoramento clínico adequado e informação ao paciente.



## Intercambialidade – Status Regulatório Mundial Europa

 **Bélgica:** substituição é promovida sob monitoramento; exclusão da prescrição por INN; substituição automática não é permitida.

 **Reino Unido:** substituição automática não é apropriada para biológicos e não é permitida. Os prescritores podem trocar os tratamentos do paciente, de acordo com o perfil de segurança e com monitoramento adequado. A prescrição deve ser realizada pelo nome de marca.

 **Noruega:** substituição automática atualmente não é permitida; sistemas de licitação e atitudes dos médicos podem promover a troca de pacientes.

 **Irlanda:** não é recomendado que os pacientes troquem entre medicamentos biológicos, já que a disponibilidade de dados sobre o impacto é limitada.



## Intercambialidade – Status Regulatório Mundial

**Japão:** intercambialidade e substituição automática são desencorajadas, visto que não existem evidências científicas atualmente que justifiquem essas práticas. É vital assegurar a rastreabilidade de eventos adversos durante o respectivo período de vigilância. Substituição ou aplicação combinada deve ser evitada ao longo do período de tratamento.



## Intercambialidade – Status Regulatório Mundial Austrália



Primeira grande jurisdição regulatória a considerar a substituição automática de biossimilares.

Autoridade de reembolso pode classificar os biossimilares como “A-flag”, permitindo a substituição automática.

Nem todos os biossimilares são “A-flag”, consideração caso a caso:

- dados para sugerir diferenças significativas na eficácia clínica ou segurança;
- populações onde os riscos de usar o biosimilar são desproporcionalmente elevados;
- dados para suportar a troca;
- dados para pacientes “naïve”;
- classificação pelo TGA como biossimilar.

Médicos podem manter o paciente na terapia atual (indicando que a substituição não é autorizada).



## Intercambialidade – Conclusões Gerais

- ✓ No geral, a classificação do medicamento como biossimilar não implica na designação automática do produto como intercambiável.
  - ✓ Consentimento do médico prescritor.
- ✓ Acompanhamento adequado do paciente – farmacovigilância e rastreabilidade.
  - ✓ Geração de dados a partir do acompanhamento dos pacientes.
- ✓ Rastreabilidade do medicamento: nome e lote descritos no prontuário do paciente.
  - ✓ Importância do Sistema de Farmacovigilância (Agência Regulatória, Empresa, médico, paciente).



## Intercambialidade - Posicionamento Anvisa

- A intercambialidade está mais diretamente relacionada à prática clínica do que a um status regulatório:

Aspectos regulatórios - comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, incluindo imunogenicidade;

Intercambialidade envolve aspectos mais amplos (estudos específicos, dados de literatura, avaliação médica, questões relacionadas a rastreabilidade e farmacovigilância);

- Múltiplas trocas não são adequadas, ficando a rastreabilidade e monitoramento do uso bastante dificultados nestes casos.



## Intercambialidade - Posicionamento Anvisa

- Política e diretrizes sobre substituição e intercambialidade deverão ser definidas pelos médicos prescritores e pelo Ministério da Saúde;
- É 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;
- Informações serão incluídas na bula e no PPAM, para que os médicos e o Ministério da Saúde possam decidir sobre a intercambialidade em cada situação.



# Intercambialidade – Posicionamento Anvisa



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

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

## **NOTA DE ESCLARECIMENTO N° 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



## Intercambialidade

### Conclusões

A introdução de biossimilares fornece uma oportunidade de aumentar significativamente o acesso do paciente ao tratamento.

A segurança da troca ainda não foi totalmente demonstrada em termos de sua eficácia, segurança e imunogenicidade. Assim, dados de programas de farmacovigilância são necessários para informar adequadamente os médicos na tomada de decisão em relação à troca entre esses medicamentos.

No entanto, na medida em que novas informações são geradas (particularmente com dados clínicos derivados de estudos adequadamente projetados e experiência do mundo real), a prática se adaptará.



# Obrigada

Gabinete do Diretor Presidente – GADIP

[gabinete.presidencia@anvisa.gov.br](mailto:gabinete.presidencia@anvisa.gov.br)



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília - DF

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

[www.twitter.com/anvisa\\_oficial](https://www.twitter.com/anvisa_oficial)

Anvisa Atende: 0800-642-9782

[ouvidoria@anvisa.gov.br](mailto:ouvidoria@anvisa.gov.br)

