



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Nota Técnica 36/2020 DIAF/SPS/SES/SC

Assunto: Informações sobre a disponibilização de medicamentos biológicos originadores e seus biossimilares pelo Ministério da Saúde no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Prezados senhores,

Considerando a Portaria de Consolidação nº 2 de 28 de setembro de 2017: Consolidação das Normas sobre as Políticas Nacionais de Saúde do Sistema Único de Saúde. Anexo XXVIII - Título IV - Trata das regras de Financiamento e Execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no Âmbito do SUS;

Considerando a Retificação da Portaria de Consolidação nº 2 de 28 de setembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 71 de 13/04/2018;

Considerando a Portaria de Consolidação nº 6 de 28 de setembro de 2017: Consolidação das Normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Título V - Capítulos II e III - Trata do Financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.848 de 06 de novembro de 2007 que publica a Tabela Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando a Portaria SAS/MS nº 804 de 25 de agosto de 2020 que inclui medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS – Rituximabe na apresentação 500 mg injetável (por frasco ampola de 50 mL) Biossimilar para os CID 10: M05.0; M05.1; M05.2; M05.3; M05.8; M06.0 e M06.8;

Nota Técnica 36/2020 DIAF/SPS/SES/SC de 26 de outubro de 2020.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / fax: 3665-4527 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Considerando a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 14 de 31 de agosto de 2020 que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes de Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil;

Considerando a Nota Técnica CGCEAF/DAF/SCTIE/MS nº 633 de 15 de outubro de 2020 que traz informações sobre a disponibilização de medicamentos biológicos originadores e seus biossimilares de compra centralizada pelo Ministério da Saúde para atendimento aos pacientes no âmbito da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), e da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer;

Considerando a Nota Informativa 17/2020 DIAF/SPS/SES/SC que traz orientações sobre a utilização de receituários e LME emitidos por meio digital no âmbito do CEAF durante o período de pandemia de Covid-19;

Considerando a Deliberação CIB nº 398/2014, que aprova as competências das esferas estadual e municipal para a operacionalização do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Estado;

Informamos:

Com a publicação da Nota Técnica CGCEAF/DAF/SCTIE/MS nº 633 de 15 de outubro de 2020, o Ministério da Saúde - MS traz informações sobre a disponibilização de medicamentos biológicos originadores e seus biossimilares de compra centralizada pelo Ministério da Saúde tendo em vista o entendimento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sobre intercambialidade na Nota de Esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA, a organização do Sistema Único de Saúde, a legislação vigente sobre compras públicas, as Políticas para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde, que têm como estratégia o estabelecimento de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), entre outros fatores.

Os medicamentos biológicos, segundo a RDC nº 55/2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, são “medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos”. Nesse sentido, esclarece-se que essa definição agrega tanto os medicamentos comumente chamados de inovadores, originadores ou de referência, quanto os medicamentos biossimilares.

Nota Técnica 36/2020 DIAF/SPS/SES/SC de 26 de outubro de 2020.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / fax: 3665-4527 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Com a expiração das patentes dos medicamentos biológicos originadores e, devido aos altos custos dos tratamentos, iniciou-se o desenvolvimento de medicamentos conhecidos como biossimilares. Por medicamento biossimilar, entende-se por biofármaco similar a um medicamento biológico que, para ser aprovado, precisa demonstrar qualidade, segurança e eficácia comparáveis às do biofármaco original, utilizado como medicamento de referência.

A base do desenvolvimento de um medicamento biossimilar consiste, assim, numa extensa caracterização estrutural e funcional e na comparação com o medicamento de referência. De acordo com a Anvisa, devido à impossibilidade de elaboração de produtos totalmente idênticos, tais produtos são registrados pela chamada via de desenvolvimento por comparabilidade.

Os estudos de comparabilidade devem demonstrar que não existem diferenças clinicamente significativas com o biológico comparador. Ressalta-se, entretanto, que essa constatação de biossimilaridade deve envolver a totalidade da evidência disponível: provas de qualidade, segurança e eficácia, por meio de dados pré-clínicos (caracterização, atividade, pureza) e clínicos (comparação com o produto inovador), em que o biológico de referência e o biossimilar são diretamente comparados para confirmar a segurança e eficácia.

Considerando que, atualmente, as moléculas de medicamentos biológicos apresentam mais de um registro válido na Anvisa, a aquisição desses produtos deve seguir a Lei nº 8.666/1993, que estabelece a modalidade licitatória pregão eletrônico como estratégia para ampliar a disputa entre aqueles que competem no mercado pelo mesmo produto. Por outro lado, o artigo 51 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02/2017, estabelece as ações de “desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde” como um dos critérios para definir os medicamentos do Grupo 1A, ou seja, aqueles medicamentos que serão adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde.

No contexto das estratégias para o fortalecimento do complexo industrial brasileiro, destaca-se a instituição de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Esse modelo permite que empresas privadas se articulem com instituições públicas para transferir as tecnologias consideradas estratégicas para o sistema de saúde brasileiro, com o objetivo de ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS, reduzir as dependências produtiva e tecnológica, racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos, entre outros.

Nota Técnica 36/2020 DIAF/SPS/SES/SC de 26 de outubro de 2020.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / fax: 3665-4527 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Informa-se, ainda, que após uma PDP estar apta, não significa que o medicamento será disponibilizado imediatamente, uma vez que se faz necessária a conclusão do trâmite formal de aquisição pelo Ministério da Saúde.

Tomando como premissas as informações apresentadas, a distribuição dos referidos medicamentos será compatibilizada com as respectivas quantidades adquiridas em cada processo de aquisição, seja ele por dispensa via PDP ou por pregão eletrônico, para atingir o maior número de tratamentos possíveis, considerando os dados presentes na literatura, o impacto do switch entre o medicamento originador e o biossimilar, e o período de uso, desde que os estudos concluam que não há diferença em eficácia, farmacodinâmica, imunogenicidade e segurança entre o medicamento originador e o biossimilar, confirmando o biossimilar como uma alternativa efetiva para o tratamento dos pacientes.

Rituximabe:

O medicamento Rituximabe, na apresentação 500 mg injetável (por frasco ampola de 50 mL), está incorporado ao rol de medicamentos do CEARF, estando seu uso preconizado para o tratamento de Artrite Reumatoide (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 14 - 31/08/2020) – CID-10: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8 e M08.0, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da patologia.

Com a publicação da Portaria SAES/MS nº 804 de 25/08/2020 o Ministério da Saúde - MS incluiu na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS o medicamento Rituximabe 500 mg injetável (por frasco-ampola de 50mL) - Biossimilar.

Assim, informamos que o medicamento Rituximabe 500 mg injetável biossimilar passará a ser distribuído para atendimento aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) a partir do 4º trimestre de 2020.

O medicamento referência do Rituximabe tem nome comercial Mabthera®, sendo comercializado pela empresa Roche no Brasil. Constam no país cinco registros deste medicamento, conforme consulta no sítio eletrônico da Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br>): Mabthera® (Roche), Riximyo® (Sandoz), Rixuence® (Wyeth), Truxima® (Celltrion) e Vivaxxia® (Libbs).

Por sua vez, o Complexo Industrial da Saúde no Brasil aprovou 3 processos de transferência de tecnologia por meio de PDP para o Rituximabe, onde duas estão aptas para fornecimento: Instituto

Nota Técnica 36/2020 DIAF/SPS/SES/SC de 26 de outubro de 2020.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / fax: 3665-4527 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Butantan, que tem como parceiros as entidades privadas Libbs e Mabxience, responsáveis pela transferência de tecnologia à instituição pública; e Bio-Manguinhos, que tem como parceiros as entidades privadas Bionovis e Sandoz, responsáveis pela transferência de tecnologia.

Segundo dados presentes na literatura, o impacto do switch entre o medicamento originador e o biossimilar foi avaliado em vários estudos clínicos após 24 semanas de uso no tratamento de artrite reumatoide. Todos os estudos concluíram que não houve diferença em eficácia, farmacodinâmica, imunogenicidade e segurança entre o medicamento originador e o biossimilar, confirmando o biossimilar como uma alternativa efetiva para estes pacientes.

Além disso, não foram observadas diferenças na proporção de pacientes com eventos adversos, maior probabilidade de eventos adversos relacionados à infusão ou desenvolvimento de anticorpos drogas ou anticorpos neutralizadores após a troca do originador pelo biossimilar.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente para Artrite Reumatoide (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 14 - 31/08/2020) estabelece a posologia para uso do medicamento Rituximabe: “1.000 mg nos dias 0 e 14. A dose de 1.000 mg que deve ser mantida com aplicação de uma dose a cada 6 ou mais meses”. Ao analisar a posologia preconizada e as informações descritas acima, infere-se que o paciente com Artrite Reumatoide pode migrar do medicamento biológico de referência, que era distribuído até então, para o medicamento biossimilar a partir da terceira aplicação, quando o paciente já terá usado o medicamento por 24 semanas.

Diante do exposto, orientamos:

1. Pacientes já em uso de Rituximabe deverão apresentar Termo de Consentimento Médico ou documento que apresente as informações correspondentes ou Receita médica referenciando a descrição biossimilar. No caso de prescrições eletrônicas, o termo pode ser transcrito em um documento médico eletrônico assinado digitalmente pelo prescritor para ocorrer a troca. Serão aceitos documentos emitidos e validados pela plataforma do CRM/SC conforme Nota Informativa 17/2020 DIAF/SPS/SES;
2. Novas solicitações de Rituximabe já cadastradas e encaminhadas para avaliação central serão devolvidas para inclusão dos seguintes documentos: Termo de Consentimento Médico ou Receita médica referenciando a descrição biossimilar;
3. Novas solicitações encaminhadas a partir de 1º de dezembro de 2020 serão atendidas com o medicamento biossimilar sem necessidade de apresentação de documentos

Nota Técnica 36/2020 DIAF/SPS/SES/SC de 26 de outubro de 2020.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / fax: 3665-4527 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

além daqueles previstos nos PCDTs. Observar que o **cadastro no SISMEDEX deverá ser realizado utilizando o código Rituximabe 500 mg biossimilar**;

4. Para as novas solicitações e adequações todos os documentos deverão ser preenchidos por médico Reumatologista.

Etanercepte 50 mg

Em relação ao medicamento Etanercepte 50 mg, ficam revogadas as informações contidas na Nota Técnica nº 484/2019 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS e na Nota Técnica nº 655/2019 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, tornando-se vigente as informações dispostas na Nota Técnica nº 633 de 15/10/2020 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS.

Desta forma a DIAF mantém as orientações encaminhadas anteriormente de que os pacientes já em uso **poderão permanecer renovando e recebendo o Etanercepte referência por tempo indeterminado, independente da pandemia, até novas orientações**. Lembramos que as renovações do CEAF estarão ocorrendo de forma automática (sem apresentação de LME e receita) até o mês de dezembro de 2020.

Solicita-se a ampla divulgação do teor desta Nota Técnica e da Nota Técnica nº 633 de 15/10/2020 do Ministério da Saúde, a todos os profissionais e serviços envolvidos com o tema. A ANVISA ressalta que a avaliação médica e a adequada atenção farmacêutica são imprescindíveis nos casos de trocas de produtos biossimilares, tanto para fins de prescrição e uso adequado, quanto para fins de farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado.

Considerando a importância da farmacovigilância para identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro e com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os possíveis/potenciais riscos por eles causados, destacamos a importância de que médicos, demais profissionais de saúde e pacientes sejam incentivados e orientados a notificar qualquer tipo de reação adversa relacionada ao uso do medicamentos biossimilares.

A notificação de possíveis reações adversas a qualquer medicamento deve ser realizada por meio do VigiMed, que substituiu o Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária (Notivisa), somente nos casos de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas. Cidadãos e

Nota Técnica 36/2020 DIAF/SPS/SES/SC de 26 de outubro de 2020.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / fax: 3665-4527 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

profissionais de saúde sem vínculos com instituições podem notificar casos de possíveis reações adversas por meio do formulário eletrônico aberto do VigiMed, que não demanda cadastro e se encontra disponível no portal da Anvisa no endereço eletrônico <https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR>. As instituições de saúde já cadastradas no VigiMed devem acessar o endereço eletrônico <https://vigiflow.who-umc.org/searchicrs> para realizar notificações de possíveis reações adversas a medicamentos. Além disso, as dúvidas podem ser encaminhadas para o e-mail vigimed@anvisa.gov.br.

Em casos de notificação, cópia da mesma deverá ser encaminhada à DIAF.

Seguem anexados a Nota Técnica nº 633 de 15/10/2020 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, a Nota de Esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA da ANVISA e o Termo de Consentimento Médico.

Por fim, informa-se que esta Nota Técnica entra em vigor na data de sua publicação e poderá ser revista a qualquer tempo, por novas determinações do Ministério da Saúde.

Atenciosamente,

[Assinado Digitalmente]

Adriana Heberle
Diretora DIAF

[Assinado Digitalmente]

Graziella Melissa Scarton Buchrieser
Gerente Técnica DIAF

Florianópolis, 26 de outubro de 2020.

Nota Técnica 36/2020 DIAF/SPS/SES/SC de 26 de outubro de 2020.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / fax: 3665-4527 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br





Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

NOTA TÉCNICA Nº 633/2020-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS

1. ASSUNTO

1.1. Informações sobre a disponibilização de medicamentos biológicos originadores e seus biossimilares de compra centralizada pelo Ministério da Saúde para atendimento aos pacientes no âmbito da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), e da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer.

2. INTRODUÇÃO

2.1. Esta Nota Técnica tem o objetivo de discorrer sobre a proposta do Ministério da Saúde a respeito do uso de medicamentos biológicos originadores e seus biossimilares para atendimento aos pacientes no âmbito da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), e da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer, tendo em vista o entendimento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sobre intercambialidade na Nota de Esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA^[1], a organização do Sistema Único de Saúde, a legislação vigente sobre compras públicas, as Políticas para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde, que têm como estratégia o estabelecimento de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), entre outros fatores.

3. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1. A necessidade de tratamentos novos e mais eficazes, com maiores benefícios para os pacientes, é uma tendência constante na área da saúde. A chegada dos medicamentos biológicos representou novas alternativas no tratamento de diversas condições clínicas^[2], como as reumatológicas e as oncológicas. Em comparação aos medicamentos sintéticos, os medicamentos biológicos, especialmente os anticorpos monoclonais, utilizam moléculas mais complexas, obtidas por processos biotecnológicos com necessidade de rigoroso controle para manutenção de sua consistência e qualidade. Devido às propriedades moleculares e farmacêuticas peculiares, os medicamentos biológicos exigem critérios e testes adicionais ou diferentes dos medicamentos sintéticos para sua avaliação^[3].

3.2. Os medicamentos biológicos, segundo a RDC nº 55/2010^[4], da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, são “*medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos*”. **Nesse sentido, esclarece-se que essa definição agrega tanto os medicamentos comumente chamados de inovadores, originadores ou de referência, quanto os medicamentos biossimilares.** De acordo com a referida Resolução^[4], são produtos biológicos: vacinas, soros, hemoderivados, biomedicamentos (medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou por procedimentos biotecnológicos), anticorpos monoclonais e medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos.

3.3. As etapas produtivas relacionadas aos medicamentos biológicos demandam processos de alta performance, devido à complexidade inerente ao sistema biológico das células hospedeiras, exigindo análises, igualmente complexas, para comprovar cientificamente a qualidade do produto durante e ao final dos processos de fabricação, tornando os preços destes produtos elevados quando chegam ao mercado.

3.4. Com a expiração das patentes dos medicamentos biológicos originadores e, devido aos altos custos dos tratamentos, iniciou-se o desenvolvimento de medicamentos conhecidos como biossimilares^[2]. Por medicamento biossimilar, entende-se um biofármaco similar a um medicamento biológico que, para ser aprovado, precisa demonstrar qualidade, segurança e eficácia comparáveis às do biofármaco original, utilizado como medicamento de referência^[5].

3.5. A base do desenvolvimento de um medicamento biossimilar consiste, assim, numa extensa caracterização estrutural e funcional e na comparação com o medicamento de referência. De acordo com a Anvisa, devido à impossibilidade de elaboração de produtos totalmente idênticos, tais produtos são registrados pela chamada via de desenvolvimento por comparabilidade. Os estudos de comparabilidade devem demonstrar que não existem diferenças clinicamente significativas com o biológico comparador. Ressalta-se, entretanto, que essa constatação de biossimilaridade deve envolver a totalidade da evidência disponível: provas de qualidade, segurança e eficácia, por meio de dados pré-clínicos (caracterização, atividade, pureza) e clínicos (comparação com o produto inovador), em que o biológico de referência e o biossimilar são diretamente comparados para confirmar a segurança e a eficácia^[6,7,8].

4. DA AQUISIÇÃO CENTRALIZADA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DE REFERÊNCIA E SEUS BIOSSIMILARES

4.1. A aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde de um determinado medicamento padronizado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) tem como base legal o que determina os artigos 96 e 100, Capítulo III, Seção I, da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017.

4.2. Considerando que, atualmente, as moléculas de medicamentos biológicos apresentam mais de um registro válido na Anvisa, a aquisição desses produtos deve seguir a Lei nº 8.666/1993, que estabelece a modalidade licitatória pregão eletrônico como estratégia para ampliar a disputa entre aqueles que competem no mercado pelo mesmo produto.

4.3. Por outro lado, o artigo 51 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02/2017, estabelece as ações de “desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde” como um dos critérios para definir os medicamentos do Grupo 1A, ou seja, aqueles medicamentos que serão adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde.

4.4. No contexto das estratégias para o fortalecimento do complexo industrial brasileiro, destaca-se a instituição de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Esse modelo permite que empresas privadas se articulem com instituições públicas para transferir as tecnologias consideradas estratégicas para o sistema de saúde brasileiro, com o objetivo de ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS, reduzir as dependências produtiva e tecnológica, racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos, entre outros.

4.5. As PDPs de medicamentos biológicos de referência e seus biossimilares ofertados no âmbito do CEAF e que se encontram aptas neste momento são:

Medicamento	Instituição Pública	Parceiro Privado	Fa
Adalimumabe - solução Injetável (40mg/0,8mL)	Butantan	Libbs e Amgen (Biossimilar)	I
Rituximabe - solução injetável frasco com 10mL ou 50mL (10mg/mL)	Bio-Manguinhos	Bionovis/Sandoz (Biossimilar)	II
Rituximabe- solução injetável frasco com 10mL ou 50mL (10mg/mL)	Butantan	Libbs/ Mabxience (Biossimilar)	I

Trastuzumabe - Pó para solução injetável (150mg)	Bio-Manguinhos	Bionovis/Samsung Bioepi (Biossimilar)	II
Etanercepte - solução injetável (50mg/mL)	Bio-Manguinhos	Bionovis/Samsung Bioepi (Biossimilar)	II
Golimumabe - solução injetável (50mg)	Bio-Manguinhos	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda e Bionovis (Biológico de referência)	II
Infliximabe - pó para solução injetável frasco com 10mL (100mg)	Bio-Manguinhos	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda e Bionovis (Biológico de referência)	II

Fonte: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/29/PDP/Medicamento-Vacina-e-Hemoderivados---Parcerias-Vigentes---Parcerias-Vigentes.pdf>. Acesso em 14 out, 2020.

4.6. Informa-se, ainda, que o fato de determinada PDP estar apta, não significa que o medicamento será disponibilizado imediatamente, uma vez que se faz necessária a conclusão do trâmite formal de aquisição pelo Ministério da Saúde. Isso posto, das PDPs listadas acima, já foram iniciados todos os processos de aquisição e os do etanercepte, infliximabe, rituximabe, golimumabe e trastuzumabe com Bio-Manguinhos já foram concluídos, tendo os Termos de Execução Descentralizada (TED) publicados no Diário Oficial da União e com distribuição dos medicamentos para atendimento à Rede SUS em andamento.

5. DA DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DE REFERÊNCIA E SEUS BIOSSIMILARES

5.1. Tomando como premissas as informações apresentadas, a distribuição dos referidos medicamentos será compatibilizada com as respectivas quantidades adquiridas em cada processo de aquisição, seja ele por dispensa via PDP ou por pregão eletrônico, para atingir o maior número de tratamentos possíveis, considerando os dados presentes na literatura, o impacto do *switch* entre o medicamento originador e o biossimilar, e o período de uso, desde que os estudos concluam que não há diferença em eficácia, farmacodinâmica, imunogenicidade e segurança entre o medicamento originador e o biossimilar, confirmando o biossimilar como uma alternativa efetiva para o tratamento dos pacientes.

5.2. Dessa maneira, apresenta-se informações científicas disponíveis sobre os medicamentos biossimilares, que já estão sendo distribuídos, e as sugestões do Ministério da Saúde para que cada Secretaria Estadual de Saúde (SES) possa organizar a sua rede assistencial e a dispensação aos pacientes.

6. RITUXIMABE

6.1. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo/humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. Esse medicamento é utilizado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento de artrite reumatoide (AR) e para o tratamento de linfoma não-Hodgkin (linfoma folicular e linfoma difuso de grandes células B). O medicamento referência do rituximabe tem nome comercial Mabthera®, sendo comercializado pela empresa Roche no Brasil.

6.2. Constam no país cinco registros deste medicamento, conforme consulta no sítio eletrônico da Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br>): Mabthera® (Roche), Riximyo® (Sandoz), Rixuence® (Wyeth), Truxima® (Celltrion) e Vivaxxia® (Libbs).

6.3. Por sua vez, o Complexo Industrial da Saúde no Brasil aprovou 3 processos de transferência de tecnologia por meio de PDP para o rituximabe. No entanto, como apresentado anteriormente, duas estão aptas para fornecimento, conforme informado pela Coordenação-Geral do Complexo Industrial da Saúde (CGCIS/SCTIE/MS), área técnica deste Ministério responsável pelo acompanhamento dos processos de transferência de tecnologia: Instituto Butantan, que tem como parceiros as entidades privadas Libbs e Mabxience, responsáveis pela transferência de tecnologia à Instituição pública; e Bio-Manguinhos, que tem como parceiros as entidades privadas Bionovis e Sandoz, responsáveis pela transferência de tecnologia.

6.4. O biossimilar do rituximabe produzido pela Sandoz, objeto de PDP com Bio-Manguinhos, está aprovado em vários países, conforme avaliação das agências reguladoras, tais como a europeia *European Medicines Agency* (EMA), a suíça *Swissmedic*, a australiana *Therapeutic Goods Administration* (TGA), a canadense *Health Canada*, a neozelandesa *Clinical Leadership, Protection & Regulation*, *Ministry of Health* (Medsafe) e a brasileira (Anvisa).

6.5. No Brasil, o medicamento teve seu registro aprovado em 01 de abril de 2019, com base em dados de um estudo fase III, randomizado, controlado, duplo-cego, que comparou a eficácia, segurança e farmacocinética/farmacodinâmica de rituximabe em pacientes com linfoma folicular em estágio avançado e um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, que comparou a farmacocinética/farmacodinâmica, segurança e eficácia do produto em pacientes com artrite reumatoide, com elaboração do parecer público de avaliação do medicamento^[9]. Ainda de acordo com o referido parecer, os estudos concluíram que o biossimilar do rituximabe não é estatisticamente bioinequivalente para ambas as condições.

6.6. Para o tratamento de artrite reumatoide, o supracitado parecer descreve que em um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplo cego, de grupos paralelo, de 52 semanas (estudo GP13-201, um estudo exploratório para eficácia), o desfecho de eficácia (desfecho secundário) foi a alteração desde o valor basal no DAS28 (PCR) na Semana 24. O critério para a não inferioridade foi satisfeito. Os resultados da análise da resposta Colégio Americano de Reumatologia (ACR20) na semana 24 e da média dos respondedores ACR20 entre a semana 4 e a semana 24 mostraram que o rituximabe produzido pela Sandoz, objeto de PDP com Bio-Manguinhos, e o biológico de referência são semelhantes em relação às taxas de ACR20 ao aplicar margens de não inferioridade de $\pm 15\%$. Além disso a eficácia do rituximabe produzido pela Sandoz foi comparada a do rituximabe de referência em pacientes com linfoma folicular (estudo GP13-301, um estudo pivotal de eficácia) com demonstração de não inferioridade em relação à taxa de resposta global - ORR (desfecho primário de eficácia) que foi demonstrada com o intervalo de confiança 95% para a diferença na ORR entre os dois tratamentos dentro da margem de não inferioridade pré-especificada de $\pm 12\%$ ^[9].

6.7. Em relação ao parâmetro segurança, o biossimilar foi avaliado em quatro estudos clínicos conduzidos em pacientes adultos com artrite reumatoide, em linfoma folicular (LF) e outros Linfomas não-Hodgkin de células B. Os perfis de segurança, incluindo a imunogenicidade em duas populações principais (AR e LF), são consistentes com o perfil de segurança conhecido do comparador, referido em ensaios clínicos e avaliações pós-comercialização^[9].

6.8. Os eventos adversos foram, em geral, semelhantes com o perfil de segurança bem estabelecido dos produtos comparadores. No geral, as taxas de formação de anticorpos antidroga (ADA) foram baixas tanto no ensaio de AR como no estudo em LF, demonstrando que os resultados entre o biossimilar e os comparadores são semelhantes^[9].

6.9. Segundo dados presentes na literatura, o impacto do *switch* entre o medicamento originador e o biossimilar foi avaliado em vários estudos clínicos após 24 semanas de uso no tratamento de artrite reumatoide^[10,11,12,13]. Todos os estudos concluíram que não houve diferença em eficácia, farmacodinâmica, imunogenicidade e segurança entre o medicamento originador e o biossimilar, confirmando o biossimilar como uma alternativa efetiva para estes pacientes. Além disso, não foram observadas diferenças na proporção de pacientes com eventos adversos^[10,11], maior probabilidade de eventos adversos relacionados à infusão^[10,11] ou desenvolvimento de anticorpos antidrogas ou anticorpos neutralizadores após a troca do originador pelo biossimilar^[10,11,13].

6.10. Considerando que o rituximabe produzido pela Libbs e Mabxience, objeto de PDP com o instituto Butantan, tem registro apenas para uso na oncologia, seu uso será destinado apenas para atendimento aos pacientes com linfoma.

6.11. Destaca-se que o rituximabe registrado pela Mabxience está disponível em sete países, sendo eles: Argentina, Paraguai, Guatemala, Jordânia, Uruguai, Zâmbia e Uganda. De forma geral, os estudos disponíveis^[14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25] realizaram comparação do produto referência (MabThera) com o produto biossimilar proposto (RTXM 83), a partir da realização de testes pré-clínicos *in vitro* (caracterização físico-química e biológica), clínicos (perfil farmacocinético, farmacodinâmica e de segurança - imunogenicidade) e de farmacovigilância. Os estudos de fase 4 (farmacovigilância) foram realizados com o biossimilar aprovado na Argentina (Novex). Todos os estudos apresentaram resultados positivos em termos de desfechos primários e secundários propostos, sem vieses evidentes.

6.12. Em relação à utilização de rituximabe na oncologia, não foram localizados ensaios clínicos controlados contemplando a troca entre originador e o biossimilar. Contudo, um estudo retrospectivo^[26] utilizando registros médicos de pacientes em tratamento com o esquema CHOP-Rituximabe identificou pacientes que realizaram a troca do medicamento e os comparou aos pacientes que utilizaram apenas o originador e apenas o biossimilar. A troca do medicamento ocorreu entre o segundo e sexto ciclos de tratamento e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na taxa de resposta,

eficácia, tempo de sobrevivência livre de progressão da doença, tempo de sobrevivência e eventos adversos. Nenhum dos pacientes apresentou reação relacionada à infusão após a troca.

6.13. Adicionalmente, tendo em vista que o Ministério da Saúde, independentemente do laboratório produtor, encaminha o quantitativo total necessário para os seis ou oito ciclos de rituximabe preconizados para o tratamento dos pacientes com linfoma, entende-se que não há *switch* do medicamento ao longo desses ciclos, cabendo às SES fazer a gestão do estoque deste medicamento de modo a permitir o tratamento completo dos pacientes sem *switch*.

6.14. Em relação aos pacientes com artrite reumatoide, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 14 - 31/08/2020) estabelece a seguinte posologia para uso do medicamento rituximabe: "1.000 mg nos dias 0 e 14. A dose de 1.000 mg deve ser mantida com aplicação de uma dose a cada 6 ou mais meses". Ao analisar a posologia preconizada e as informações divulgadas nos estudos científicos descritas acima, infere-se que o paciente com artrite reumatoide pode migrar do medicamento biológico de referência, que era distribuído até então, para o medicamento biossimilar a partir da terceira aplicação, quando o paciente já terá usado o medicamento por 24 semanas.

6.15. Esta Coordenação-Geral já realiza a distribuição de 4 frascos para os pacientes com artrite reumatoide em início de tratamento e 2 frascos para os pacientes em manutenção. Considerando as informações científicas disponíveis e a posologia descrita no PCDT, entende-se que essa distribuição assegura aos pacientes o tratamento pelo tempo mínimo antes de fazer o *switch* (24 semanas), cabendo às SES fazer a gestão do estoque do rituximabe e a distribuição de acordo com o perfil dos pacientes atendidos.

6.16. Salienta-se a importância do controle do medicamento dispensado, conforme respectivo procedimento do medicamento no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (Sigtap): 06.04.68.002-3 – RITUXIMABE 500 mg INJETÁVEL (POR FRASCO AMPOLA DE 50 mL) (ORIGINADOR) ou 06.04.68.003-1 - RITUXIMABE 500 MG INJETÁVEL (POR FRASCO AMPOLA DE 50 ML) (BIOSSIMILAR A) - Rixymio/Rituximabe Bio-Manguinhos.

7. ETANERCEPTE

7.1. O etanercepte é um medicamento obtido por processo de fabricação biotecnológico, qual seja uma proteína de fusão que inibe a ligação do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa) aos seus receptores. O TNF-alfa é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide e de outras doenças autoimunes, portanto a inibição de suas ações contribui para a redução dos sinais e sintomas relacionados a essas doenças.

7.2. Constam no país dois registros deste medicamento, conforme consulta no sítio eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br>), Enbrel® (Pfizer) e Brenzys® (Samsung Bioepsis BR).

7.3. O biossimilar do etanercepte produzido pela Samsung Bioepis, objeto de PDP com Bio-Manguinhos, está aprovado em vários países conforme avaliação das agências reguladoras, tais como a americana Food and Drug Administration (FDA), a europeia European Medicines Agency (EMA), a suíça Swissmedic, a canadense Health Canada, a australiana Therapeutic Goods Administration (TGA), a coreana Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), a neozelandesa Clinical Leadership, Protection & Regulation, Ministry of Health (Medsafe), a israelita Ministry of Health (MoH) e a brasileira (Anvisa).

7.4. No Brasil, o biossimilar do etanercepte 50 mg teve seu registro aprovado no dia 18 de dezembro de 2017, com base em dados de um estudo randomizado, duplo cego de Fase III de 52 semanas, envolvendo 596 pacientes com artrite reumatoide, de moderada a grave, de 70 centros em 10 países^[27]. A proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos graves (EAGs) foi comparável entre os grupos de tratamento com produto referência, de acordo com as informações disponibilizadas no parecer técnico publicizado pela ANVISA^[28].

7.5. Ainda de acordo com o referido parecer, o estudo^[28] concluiu que o biossimilar do etanercepte foi bem tolerado e eficaz por mais de 2 anos em pacientes com artrite reumatoide. Além disso, a mudança do produto referência para o biossimilar não foi associada a questões emergentes, como aumento de eventos adversos ou imunogenicidade e perda de eficácia. Os eventos adversos observados foram consistentes com o esperado da literatura existente sobre o produto referência.

7.6. Os resultados de segurança obtidos com o biossimilar em pacientes com artrite reumatoide podem ser razoavelmente extrapolados para as outras indicações terapêuticas aprovadas do produto referência. Portanto, considerando os estudos de qualidade, eficácia e segurança apresentados pelo fabricante do medicamento biossimilar, foi concedido o registro do medicamento pela Anvisa, para uso nas indicações terapêuticas aprovadas por essa Agência.

7.7. No que tange às preocupações relativas à imunogenicidade devido à introdução do biossimilar etanercepte, destaca-se que as características estruturais da molécula, por ser uma proteína de fusão dimerica recombinante, totalmente humana, reduz a possibilidade do desenvolvimento de anticorpos anti-droga (ADA), quando comparada aos anticorpos monoclonais, que são estruturas mais complexas e, em algumas situações, são proteínas de origem murina ou humanizadas.

7.8. Cabe destacar que o produto biossimilar produzido pela Samsung Bioepsis, conforme informação disponível na bula, é indicado para tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e psoríase em placas, sendo contraindicado para crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.

7.9. Conforme orientações da NOTA TÉCNICA Nº 484/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS e da NOTA TÉCNICA Nº 655/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, o Ministério da Saúde iniciou a distribuição do etanercepte 50 mg biossimilar em outubro de 2019 e assegurou a garantia do tratamento por no mínimo um ano com o mesmo medicamento, seja ele o biossimilar (Brenzys® -Samsung Bioepsis BR) ou produto referência (Enbrel® - Pfizer).

7.10. Em relação ao etanercepte, um estudo^[29] de fase III, duplo-cego, demonstrou que a troca (*switch*) a partir de 24 semanas do etanercepte originador para o biossimilar, não afetou a eficácia, segurança ou imunogenicidade. Sendo assim, orienta-se que as Secretarias Estaduais de Saúde e do Distrito Federal (SES) garantam o tratamento dos pacientes pelo tempo mínimo de 24 semanas do etanercepte originador ou biossimilar antes de realizar a troca (*switch*).

7.11. Dessa forma, o Ministério da Saúde encaminhará o tratamento completo, correspondente à programação de dois trimestres (6 meses), sendo necessário o controle do medicamento dispensado pela SES, conforme respectivo procedimento do medicamento no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (Sigtap): 06.04.38.003-8 – ETANERCEPTE 50 mg INJETÁVEL (POR FRASCO AMPOLA OU SERINGA PREENCHIDA) (ORIGINADOR) ou 06.04.38.010-0 - ETANERCEPTE 50 MG INJETÁVEL (POR FRASCO AMPOLA OU SERINGA PREENCHIDA) (BIOSSIMILAR A) - Bio-Manguinhos Brenzys/ Etanercepte Bio-Manguinhos.

8. TRASTUZUMABE

8.1. O trastuzumabe é um antineoplásico biológico, especificado como um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2. Esse medicamento é utilizado no âmbito do SUS para a quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo à imuno-histoquímica (caracterizado como duas cruzes confirmadas por exame molecular ou como três cruzes), com alto risco de recidiva, em terapia adjuvante (câncer inicial ou câncer locorregionalmente avançado) ou prévia (câncer locorregionalmente avançado). O medicamento referência do trastuzumabe tem nome comercial Herceptin, sendo comercializado pela empresa Roche no Brasil.

8.2. Constam no país oito registros deste medicamento, conforme consulta no sítio eletrônico da Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br>): Herceptin® (Roche), Herzuma® (Celltrion), Kadcyca® (Roche), Kanjinti® (Amgen), Ontruzant® (Samsung), Tecpar Trastuzumabe® (Tecpar), Trazimera® (Wyeth) e Zedora® (Libbs).

8.3. O biossimilar do trastuzumabe produzido pela Samsung, que é objeto da PDP com Bio-Manguinhos e cujo instrumento de aquisição já foi finalizado, está aprovado em vários países conforme avaliação das agências reguladoras, tais como a americana Food and Drug Administration (FDA), a europeia European Medicines Agency (EMA), a australiana Therapeutic Goods Administration (TGA) e a brasileira (Anvisa).

8.4. No Brasil, esse biossimilar teve seu registro aprovado em 20 de maio de 2019, com base em dados de um estudo fase I, randomizado, duplo-cego, que comparou a farmacologia, segurança e tolerabilidade de trastuzumabe em pacientes saudáveis do sexo masculino e um estudo pivotal de fase III,

randomizado, duplo-cego, controlado, que comparou a eficácia clínica do produto em mulheres com câncer de mama avançado HER2-positivo ou localmente avançado em tratamento neoadjuvante, listados no parecer público de avaliação de medicamento^[30]. Ainda, de acordo com o referido parecer, os estudos concluíram que o biossimilar do rituximabe não é estatisticamente bioinequivalente para ambas as condições.

8.5. No estudo pivotal, o desfecho primário foi a taxa de resposta patológica completa (pCR) do tumor primário da mama e os resultados excluíram a probabilidade de inferioridade do biossimilar em relação ao originador. Já os desfechos secundários incluíram a resposta patológica completa total, a taxa geral de resposta clínica, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Os resultados mostraram que os desfechos secundários foram similares entre os grupos tratados com os dois medicamentos. Não houve diferenças notáveis nos valores médios dos exames clínicos e laboratoriais entre os grupos^[30].

8.6. Em relação ao parâmetro segurança, a avaliação clínica mostrou que o perfil do biossimilar foi semelhante ao do originador em dois estudos clínicos. Os eventos adversos observados foram consistentes com o perfil de segurança já descrito para o originador^[30].

8.7. Considerando que a gestão da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer é uma atribuição do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), a referida área técnica, de modo objetivo, considerando as evidências disponíveis, a prática clínica atual (em especial em países europeus com farmacovigilância pujante) e a posição da Anvisa, por meio de sua Nota de Esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA, a qual, entre outros pontos, aborda que “a intercambialidade e a substituição estão mais diretamente relacionadas à prática clínica do que a um status regulatório” e que “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”, orienta que novos pacientes sejam direcionados para o uso do biossimilar atualmente distribuído, mas que os pacientes que já estavam em tratamento com o trastuzumabe inovador sigam em tratamento com esta molécula, caso haja estoques disponíveis, observando o que dispõem as orientações do médico especialista.

8.8. Tendo em vista a orientação do DAET/SAES/MS, o fato de que o tempo de tratamento de cada paciente depende do esquema prescrito, as informações sobre a PDP vigente para distribuição do medicamento biossimilar e o fato de que já foram assinadas Atas de Registro de Preços (ARP) com as empresas AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA e CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL LTDA, este Ministério orienta que as SES gerenciem os seus estoques para permitir o tratamento do paciente com o mesmo biológico ou biossimilar.

9. FARMACOVIGILÂNCIA

9.1. Considerando a importância da farmacovigilância para identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro e com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os possíveis/potenciais riscos por eles causados, destacamos a importância de que médicos, demais profissionais de saúde e pacientes sejam incentivados e orientados a notificar qualquer tipo de reação adversa relacionada ao uso do medicamento em questão, como de qualquer outro medicamento.

9.2. Reforça-se a importância da notificação de possíveis reações adversas a qualquer medicamento por meio do VigiMed, o qual substituiu o Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária (Notivisa), somente nos casos de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas. Cidadãos e profissionais de saúde sem vínculos com instituições podem notificar casos de possíveis reações adversas por meio do formulário eletrônico aberto do VigiMed, que não demanda cadastro e se encontra disponível no portal da Anvisa no endereço eletrônico <https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR>.

9.3. As instituições de saúde já cadastradas no Vigimed devem acessar o endereço eletrônico <https://vigiflow.who-umc.org/searchicrs> para realizar notificações de possíveis reações adversas a medicamentos. Além disso, as dúvidas podem ser encaminhadas para o e-mail vigimed@anvisa.gov.br.

9.4. Também é fundamental que a notificação contenha dados de qualidade. Assim, é imprescindível a correta identificação do medicamento suspeito, registrando dados como nome do medicamento, a empresa detentora do registro e lote do medicamento utilizado. Ainda, é importante registrar nesta mesma notificação, se houve troca do tratamento do medicamento originador para o biossimilar ou vice-versa.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1. Considerando que ainda não houve distribuição do medicamento adalimumabe biossimilar, informa-se que as orientações do Ofício Circular nº 36/2020/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS e da Nota Técnica nº 423/2020-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, que tratam sobre o uso do adalimumabe biossimilar, estão por ora revogadas. Oportunamente, quando houver distribuição do medicamento em questão, este Ministério encaminhará novas informações.

10.2. Em relação ao medicamento etanercepte, revoga-se as informações contidas na NOTA TÉCNICA Nº 484/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS e na NOTA TÉCNICA Nº 655/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, tornando-se vigente as informações postas na presente Nota Técnica.

10.3. Considerando que há apenas uma PDP apta com 100% da demanda do medicamento golimumabe e que esta PDP possibilitará a distribuição do medicamento biológico de referência, não há que se falar em *switch* de pacientes.

10.4. Sobre o medicamento infliximabe, informa-se que o abastecimento da Rede SUS está sendo feito com o medicamento biológico de referência, objeto da PDP com Bio-Manguinhos, e caso seja necessário, o Ministério da Saúde encaminhará outras informações, oportunamente.

10.5. Ressalta-se que, além desses medicamentos citados que são objetos de PDP, o Ministério da Saúde oferece outros 6 medicamentos biológicos (abatcepte, certolizumabe, pertuzumabe, secuquinumabe, tocilizumabe e ustequinumabe), que podem ser prescritos pelos médicos e utilizados pelos pacientes no âmbito do SUS, de acordo com as recomendações expressas nos PCDTs, que podem ser acessados em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.

10.6. Saliencia-se que o DAF/SCTIE está adotando as medidas necessárias para que, em tempo oportuno, informe às SES o número de tratamentos disponíveis por biológico de referência e seus biossimilares, considerando o tempo para realização do *switch* de maneira segura, descrito na literatura e de acordo com os processos de aquisição concluídos e em andamento.

10.7. Por fim, informa-se que esta Nota Técnica poderá ser revista a qualquer tempo, desde que o Ministério da Saúde julgue necessário.

10.8. Esta Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SCTIE/MS) se encontra à disposição para esclarecimentos adicionais por meio do telefone: (61) 3315-2973 ou e-mail: ceaf.daf@saude.gov.br

ALEXANDRE MARTINS DE LIMA
Coordenador-Geral

Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CGCEAF/DAF/SCTIE

SANDRA DE CASTRO BARROS
Diretora

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE

HELIO ANGOTTI NETO
Secretário

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

REFERÊNCIAS

- [1] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018. Nota de esclarecimento nº 003/2017/GP/BIO/GGMED/ANVISA - REVISADA. Intercambiabilidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade ("biossimilares") e o produto biológico comparador. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efd21790c>. Acesso em 14 out, 2020.
- [2] AZEVEDO, VF et al. Etenacept biossimilars. *Rheumatology international*, v. 35, n. 2, p. 197-209, 2015.
- [3] KALESSE, M. Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development: Theory and Case Studies. Edited by C. Robin Ganellin, Roy Jefferis and Stanley M. Roberts. *ChemMedChem*, 9:856–856, 2014.
- [4] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Resolução RDC nº 55, de 16/12/2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. D.O.U. nº 241/2010, Seção 1:113. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/b86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618. Acesso em 14 out, 2020.
- [5] ABBASI, M et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy: the old and the new. *Journal of Cellular Physiology*. p. 1-14, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.27860>. Acesso em 14 out, 2020.
- [6] GARCIA, R. Intercambiabilidade entre medicamentos biológicos. *J Bras Econ Saúde*, v. 8, n. 1, p. 61-4, 2016.
- [7] CHADWICK, L et al. Review of biosimilar trials and data on etanercept in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports*, v. 20, n. 12, p. 84, 2018.
- [8] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1). 2013; v. 44, p. 1–13. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Acesso em 14 out, 2020.
- [9] PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO Riximyo ANVISA, disponível no endereço eletrônico: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351559801201784/?substancia=8052&situacaoRegistro=V>. Acesso em 14 out, 2020.
- [10] PARK, W et al. Efficacy and safety of switching from innovator rituximab to biosimilar CT-P10 compared with continued treatment with CT-P10: results of a 56-week open-label study in patients with rheumatoid arthritis. *BioDrugs*, v. 31, n. 4, p. 369-377, 2017.
- [11] TONY, HP et al. Comparison of Switching from the Originator Rituximab to the Biosimilar Rituximab GP2013 or Re-Treatment with the Originator Rituximab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Safety and Immunogenicity Results from a Multicenter, Randomized, Double-Blind Study. *Abstr. 2795*, American College of Rheumatology/ Association of Rheumatology Professionals annual meeting, 2017.
- [12] SCHIM, SC et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology*, v. 58, n. 12, p. 2193-2202, 2019.
- [13] COHEN, SB et al. Extension Study of PF-05280586, a Potential Rituximab Biosimilar, Versus Rituximab in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research*, v. 70, n. 11, p. 1598-1606, 2018.
- [14] SEIGELCHIFER M et al. Development of RTX83 (a potential rituximab biosimilar): in vitro and in vivo comparability with MabThera. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):e14020.
- [15] FLOREZ, A et al. Clinical Pharmacokinetic (PK) and Safety (Immunogenicity) of Rituximab Biosimilar RTX83 in Combination with Chemotherapy CHOP in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *BioDrugs*. 2014 Jun;30(3):225-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.5472.5472>. Acesso em 14 out, 2020.
- [16] CUELLO, HA et al. Comparability of Antibody-Mediated Cell Killing Activity Between a Proposed Biosimilar RTX83 and the Originator Rituximab. *BioDrugs*. 2016 Dez; 30, 225–231. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0171-8>.
- [17] MILONE, G et al. Pharmacovigilance of a Rituximab Biosimilar (Novex) in Argentina. *Blood*. 2016 Dez; 128 (22): 3568. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.3568.3568>. Acesso em 14 out, 2020.
- [18] MILONE, G et al. Safety of rituximab biosimilar (Novex) in the routine use treatment in Argentina. In: *Haematologica*, p. 845-845, 2017.
- [19] MILONE, G et al. Pharmacovigilance of rituximab biosimilar in the treatment of lymphomas in Argentina. *Hematological Oncology*, v. 35, p. 414-415, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1002/hon.2439_195. Acesso em 14 out, 2020.
- [20] CANDELARIA, M et al. Results of The Population PK Modelling of RTX83, A Rituximab Biosimilar Candidate in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Clinical Therapeutics*, v. 39, n. 8, p. e6-e7, 2017.
- [21] CANDELARIA, M et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing proposed biosimilar rituximab (RTX83) versus reference rituximab, both in combination with CHOP, in the first line treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*, v. 130, n. Supplement 1, p. 1556-1556, 2017.
- [22] CANDELARIA, M et al. Comparative assessment of pharmacokinetics, and pharmacodynamics between RTX83™, a rituximab biosimilar, and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma patients: a population PK model approach. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, v. 81, n. 3, p. 515-527, 2018.
- [23] CERUTTI, ML et al. Physicochemical and biological characterization of RTX83, a new rituximab biosimilar. *BioDrugs*, v. 33, n. 3, p. 307-319, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00349-2>. Acesso em 14 out, 2020.
- [24] JURCZAK, W et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *The Lancet Haematology*, v. 4, n. 8, p. e350-e361, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30106-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30106-0). Acesso em 14 out, 2020.
- [25] KIM, WS et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, v. 4, n. 8, p. e362-e373, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30120-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30120-5). Acesso em 14 out, 2020.
- [26] LEE et al. The clinical outcomes of rituximab biosimilar CT-P10 (Truxima®) with CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma: real-world experience. *Leukemia & Lymphoma*, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1742906>. Acesso em 14 out, 2020.
- [27] EMERY, P et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, v. 56, n. 12, p. 2093-2101, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq269](https://doi.org/10.1093/rheumatology/key269). Acesso em 14 out, 2020.
- [28] PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO Brenzys ANVISA, disponível no endereço eletrônico: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351459382201601/?substancia=19763&situacaoRegistro=V>. Acesso em 14 out, 2020.
- [29] JAWORSKI, Janusz et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETn, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. *Arthritis research & therapy*, v. 21, n. 1, p. 130, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1907-x>. Acesso em 14 out, 2020.
- [30] PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO Ontruzant ANVISA, disponível no endereço eletrônico: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351083624201832/?substancia=23119&situacaoRegistro=V>. Acesso em 14 out, 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 15/10/2020, às 16:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Martins de Lima, Coordenador(a)-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, em 15/10/2020, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hélio Angotti Neto, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 15/10/2020, às 17:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0017168725** e o código CRC **C46B9C9E**.



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



Termo de Consentimento

Considerando a Nota Técnica nº 36/2020 DIAF/SPS/SES/SC, que trata da distribuição pelo Ministério da Saúde de Rituximabe 500 mg bioequivalente, vimos informar que o medicamento Rituximabe 500 mg injetável bioequivalente passará a ser distribuído para o atendimento aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) a partir do 4º trimestre de 2020.

Desta forma, declaro estar ciente e aceito a substituição do medicamento Rituximabe 500 mg referência por RITUXIMABE 500 mg BIOEQUIVALENTE para o paciente _____.

Assinatura e carimbo do médico prescritor

Data: ____ / ____ / ____