



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 paralelos, 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 estequinumabe), 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. Etanercept biosimilars. *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/bb86b1c8-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/kex269>. 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**.