

## NOTA TÉCNICA Nº 60/2026/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.909839/2026-01

|  |   |
|--|---|
|  | <b>Intercambialidade de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (biossimilares) e o medicamento biológico comparador</b> |
|--|---|

### 1. RELATÓRIO

Trata-se de manifestação da Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO) acerca do entendimento técnico sobre intercambialidade de medicamentos biossimilares e do medicamento biológico comparador, à luz do conhecimento técnico e de referências internacionais atualizadas.

Os biossimilares são os medicamentos registrados no Brasil pela via de desenvolvimento por comparabilidade, preconizada pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, e pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 875, de 28 de maio de 2024. O desenvolvimento destes produtos inclui a realização de um exercício abrangente de comparabilidade em relação ao medicamento biológico comparador previamente aprovado no país, em conformidade com padrões científicos e regulatórios internacionalmente reconhecidos.

O objetivo principal do exercício de comparabilidade é demonstrar que o candidato a biossimilar apresenta alto grau de similaridade ao medicamento biológico comparador em termos de atributos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia, sendo que eventuais diferenças observadas não devem ser clinicamente relevantes. Dessa forma, o produto biossimilar não precisa demonstrar novamente a eficácia e segurança da molécula, uma vez que estas já foram estabelecidas pelo medicamento biológico comparador.

Conforme as regulamentações vigentes anteriormente citadas, para a concessão do registro sanitário de um biossimilar pela Anvisa, a empresa interessada deve submeter à Agência um dossiê contendo, em termos de qualidade, dados de produção e caracterização do medicamento biossimilar, acompanhados de dados de avaliações comparativas robustas que demonstrem a alta similaridade analítica, biológica e funcional em relação ao produto comparador. Em termos da avaliação clínica comparativa a ser realizada e submetida para avaliação pela Anvisa, a sua extensão é dependente da totalidade das evidências produzidas na comparabilidade analítica, biológica e funcional e do tipo de produto biossimilar que está sendo desenvolvido, bem como do conhecimento sobre o mecanismo de ação do medicamento em cada indicação terapêutica.

Nesse contexto, ressalta-se que os requerimentos estabelecidos pela RDC nº 55/2010 e pela RDC nº 875/2024 para registro de produtos biossimilares estão alinhados com as recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e com guias internacionalmente reconhecidos de outras autoridades reguladoras de referência, como a *European Medicines Agency (EMA)*, a *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*

(MHRA), a *Health Canada* e a *Food and Drug Administration* (FDA).

A partir do registro e da disponibilização dos primeiros biossimilares no mercado, passando a existir mais de uma opção terapêutica para a mesma molécula, surgiram dúvidas quanto à segurança e à eficácia dos tratamentos em situações de alternância entre o medicamento biológico comparador e seus biossimilares.

Com o objetivo de esclarecer essas questões, a Anvisa publicou a Nota de Esclarecimento nº 003/2017 [1]. Entretanto, considerando a evolução do conhecimento a respeito de biossimilares, em grande parte decorrente da experiência acumulada com seu uso, torna-se necessária a atualização do entendimento atual da Agência sobre o tema.

Dessa forma, a presente Nota Técnica tem por objetivo prestar esclarecimentos à sociedade e aos profissionais de saúde, consolidando o entendimento no âmbito da Anvisa e atualizando diretrizes previamente comunicadas em documentos orientativos, como a Nota de Esclarecimento nº 003/2017.

Para fins desta Nota Técnica, a intercambialidade se refere ao reconhecimento científico-regulatório de que dois medicamentos podem ser utilizados um no lugar do outro com expectativa do mesmo efeito clínico [2]. Reitera-se que o registro de medicamentos biossimilares deve seguir as disposições da RDC nº 55/2010 e da RDC nº 875/2024, não sendo intenção desta Nota Técnica modificar quaisquer requisitos regulatórios aplicáveis a esses produtos no Brasil.

## **2. ANÁLISE**

### **2.1. Evidências e posicionamentos internacionais**

A experiência internacional acumulada ao longo de quase duas décadas, aliada a múltiplos estudos clínicos e dados de farmacovigilância, demonstra que os biossimilares oferecem os mesmos benefícios terapêuticos de seus medicamentos biológicos comparadores, constituindo componente relevante das práticas médicas contemporâneas. Nesse contexto, evidências científicas robustas, provenientes de ensaios clínicos e dados de farmacovigilância, confirmam que a alternância entre biossimilares e seus medicamentos biológicos comparadores é segura e eficaz, sem impacto clinicamente relevante em termos de eficácia, segurança ou imunogenicidade [3].

Com a convergência crescente dos padrões regulatórios internacionais e o acúmulo contínuo de evidências científicas, os biossimilares têm se consolidado como instrumentos fundamentais para ampliar o acesso global a medicamentos biológicos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), por exemplo, manifesta-se no sentido de que biossimilares que atendam aos padrões de qualidade, segurança e eficácia podem ser considerados intercambiáveis no contexto das políticas nacionais, como forma de ampliar o acesso e reduzir custos sem prejuízo ao cuidado em saúde [4].

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) estabelece que biossimilares aprovados na União Europeia (UE) são considerados intercambiáveis com o medicamento biológico comparador e com outros biossimilares, inclusive em situações de alternância múltipla, desde que compartilhem o mesmo medicamento biológico comparador e sejam usados conforme suas condições aprovadas em bula. O conceito científico de intercambialidade aplica-se a todos os biossimilares, independentemente da complexidade molecular ou de diferenças nas indicações e condições de uso, desde que respeitadas as autorizações concedidas [5].

Para a Health Canada, autoridade reguladora do Canadá, a mudança entre produtos autorizados refere-se à mudança do uso rotineiro de um produto específico para o uso rotineiro de outro produto específico. Os biossimilares são autorizados pela Health Canada para as indicações listadas na Monografia do Produto (equivalente à bula no Brasil). Pacientes e profissionais de saúde podem, portanto, ter confiança de que os biossimilares são eficazes e

seguros para cada uma de suas indicações autorizadas. Não são esperadas diferenças na eficácia e na segurança após uma mudança no uso rotineiro entre um biossimilar e seu medicamento biológico de referência em uma indicação autorizada [6].

A Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos, concluiu, com base na experiência acumulada nos últimos anos e em evidências científicas recentes, que o risco de segurança ou perda de eficácia após a alternância única ou múltipla entre biossimilar e o medicamento biológico comparador é, em geral, insignificante, tendo uma revisão sistemática seguida de metanálise não identificado diferenças relevantes em desfechos como morte, eventos adversos graves ou descontinuação do tratamento [7]. Adicionalmente, a FDA coloca que as técnicas analíticas atualmente disponíveis podem avaliar com precisão a estrutura e os efeitos de produtos biológicos, tanto em laboratório (*in vitro*) quanto em organismos vivos (*in vivo*), com mais precisão e sensibilidade do que os estudos de alternância (*switching studies*).

Embora anteriormente a FDA exigisse a apresentação de estudos clínicos que avaliassem a alternância (*switching*) entre produtos como parte do conjunto de dados necessários para comprovar intercambiabilidade, observa-se que a maioria dos biossimilares classificados como intercambiáveis não demandou dados adicionais desse tipo de estudo. Nesse contexto, proposta recente da agência sobre o tema indica que, em geral, esses estudos não serão mais necessários. A FDA reforça que biossimilares — com status aprovado de intercambiável ou não — atendem ao mesmo alto padrão de qualidade, segurança e eficácia do medicamento biológico comparador e disponibilizou minuta para consulta pública [7].

Para a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA), uma vez autorizado, um medicamento biossimilar é considerado intercambiável com o medicamento biológico comparador, o que fundamenta a decisão clínica do prescritor de escolher entre o biossimilar e o medicamento biológico comparador (ou vice-versa) com a expectativa de obtenção do mesmo efeito terapêutico. Da mesma forma, um biossimilar é considerado intercambiável com outro biossimilar do mesmo medicamento biológico comparador. Em decorrência desse reconhecimento científico, a alternância entre esses produtos tornou-se prática clínica consolidada, sob responsabilidade do prescritor [8]. Segundo o entendimento da MHRA, a substituição em farmácias sem consulta ao médico prescritor não é permitida para medicamentos biológicos, incluindo biossimilares [9].

A Agência Finlandesa de Medicamentos (Fimea) entende que os medicamentos biossimilares aprovados na União Europeia são intercambiáveis com seus produtos de referência. Segundo a Fimea, a alternância entre medicamentos biológicos é uma prática comum e, em geral, não tem sido associada a problemas clínicos, como observado, por exemplo, no contexto de processos de licitação hospitalar. Até o momento, não foram identificadas evidências de efeitos adversos decorrentes da alternância de um medicamento biológico de referência por um biossimilar. Adicionalmente, a agência conclui que a base teórica para a ocorrência desses potenciais efeitos adversos é considerada limitada [10].

## 2.2. **Considerações clínicas, farmacovigilância e comunicação**

A experiência internacional indica que a alternância entre o medicamento biológico comparador e o biossimilar não modifica de forma clinicamente significativa o perfil de segurança, eficácia e imunogenicidade, quando realizada em conformidade com as condições aprovadas de uso pela autoridade sanitária e as características do produto.

É fundamental que os profissionais envolvidos na assistência estejam atentos ao fenômeno caracterizado por reações adversas desencadeadas unicamente por expectativas negativas do paciente em relação à mudança do tratamento, sem relação direta com os efeitos terapêuticos do medicamento.

Dessa forma, são elementos essenciais, ao se alterar entre produto comparador e

biossimilares e entre biossimilares [6, 11, 12, 13, 14]:

- a) Comunicação clara e transparente ao paciente;
- b) Educação e treinamento da equipe de profissionais de saúde, gestores e tomadores de decisão, por meio de diretrizes que abordem as necessidades no processo de transição, apoiando o uso de produtos regularizados na prática clínica, de acordo com as suas características de aprovação. Como exemplo dessas iniciativas, destaca-se o desenvolvimento de diretrizes e protocolos clínicos [12, 14];
- c) Documentação da mudança realizada;
- d) Garantia de rastreabilidade (identificação inequívoca de produto e lote);
- e) Clareza nas informações da bula aos profissionais de saúde.

Em alinhamento com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a evidência científica atesta a segurança e a manutenção da eficácia inclusive em situações de alternância múltipla. No entanto, do ponto de vista exclusivo da prática clínica e da farmacovigilância, ressalta-se que alternâncias frequentes e não planejadas podem dificultar o monitoramento e a rastreabilidade do produto para a gestão de eventuais riscos [14]. Portanto, a alternância entre medicamento biológico comparador e biossimilar devidamente registrado, ou entre biossimilares de um mesmo comparador, quando realizada em conformidade com os critérios técnicos aplicáveis, com observância das boas práticas assistenciais, garantia de rastreabilidade e monitoramento clínico adequado do paciente, é considerada segura e eficaz, não sendo esperadas diferenças clinicamente relevantes em relação ao medicamento comparador. Caso os requisitos acima não sejam cumpridos, os impactos e riscos resultantes podem incluir a ausência de resposta adequada do paciente e a ocorrência de eventos adversos, comprometendo, portanto, o êxito do tratamento.

### 2.3. **Transparência regulatória no Brasil (PPAM)**

Desde 2015, a Anvisa publica em seu Portal Eletrônico a Carta de Aprovação, atualmente denominada Parecer Público de Aprovação do Medicamento (PPAM). O objetivo do PPAM é dar transparência aos atos de aprovação ou reprovação de medicamentos pela Anvisa, por meio da publicação das bases técnicas e científicas utilizadas pela Agência durante a avaliação do dossiê de registro. Portanto, as principais informações relacionadas à análise realizada e aos dados que foram apresentados para comprovação da qualidade, eficácia e segurança de um medicamento biológico, incluindo os produtos biossimilares, estão presentes no PPAM e são, portanto, de domínio público.

## 3. **CONCLUSÃO**

A experiência acumulada ao longo dos anos demonstra que os medicamentos biossimilares aprovados pela Anvisa são altamente semelhantes aos seus respectivos medicamentos biológicos comparadores e não apresentam diferenças clinicamente relevantes. As evidências científicas disponíveis, aliadas às recomendações e práticas adotadas por autoridades reguladoras internacionais de referência, corroboram a segurança da alternância entre biossimilares e seus medicamentos biológicos comparadores, bem como entre diferentes biossimilares que possuam o mesmo medicamento biológico comparador.

Nesse contexto, esta Gerência-Geral entende que as evidências científicas que fundamentam o registro dos biossimilares aprovados no Brasil suportam sua utilização em alternância com o medicamento biológico comparador, bem como entre biossimilares que compartilhem o mesmo comparador, desde que observadas as condições de uso aprovadas pela Anvisa e adotadas medidas adequadas de acompanhamento assistencial, orientação ao paciente, rastreabilidade e farmacovigilância.

O registro sanitário constitui um dos principais elementos para a confiança nesses produtos, uma vez que a aprovação de um biossimilar depende da demonstração robusta de comparabilidade em relação ao medicamento biológico comparador, segundo critérios científicos e regulatórios internacionalmente reconhecidos. Ao considerar a prescrição ou a alternância entre medicamentos biológicos, devem ser observadas as condições aprovadas no registro sanitário, incluindo indicações terapêuticas, posologia, forma de administração, apresentações disponíveis e demais informações constantes da bula aprovada.

O monitoramento contínuo da segurança e da efetividade dos medicamentos biológicos, incluindo biossimilares e seus medicamentos biológicos comparadores, permanece componente essencial do ciclo de vida desses produtos. Sistemas robustos de farmacovigilância, aliados à adequada rastreabilidade dos medicamentos utilizados, permitem a identificação e avaliação tempestiva de eventuais sinais de segurança, contribuindo para a proteção da saúde da população e para a manutenção da confiança nas decisões regulatórias adotadas.

A Anvisa ressalta a importância do planejamento e da adequada documentação das alternâncias entre medicamentos biológicos comparadores e biossimilares, especialmente em cenários que envolvam múltiplas mudanças sucessivas de tratamento. Embora as evidências científicas disponíveis não indiquem impacto clínico relevante em termos de eficácia, segurança ou imunogenicidade decorrente dessas alternâncias, o adequado registro das mudanças realizadas e a manutenção da rastreabilidade dos produtos utilizados são medidas importantes para assegurar a efetividade das atividades de farmacovigilância e o monitoramento contínuo dos pacientes.

Dessa forma, à luz do conhecimento científico disponível e das melhores práticas regulatórias internacionais, a Anvisa entende que a alternância entre o medicamento biológico comparador e seus biossimilares, bem como entre biossimilares que compartilhem o mesmo medicamento biológico comparador, pode ser realizada de maneira responsável, rastreável e alinhada às condições aprovadas no registro sanitário, sem prejuízo da manutenção das ações de farmacovigilância e do acompanhamento clínico adequado dos pacientes.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Nota de esclarecimento nº 003/2017 – medicamentos biológicos*. Brasília, DF: ANVISA, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/produtos-biologicos/documentos-orientativos-e-guias/nota-de-esclarecimento-003-de-2017-medicamentos-biologicos.pdf/view>. Acesso em: 09 jun. 2026.
- 2 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU*. Amsterdam: EMA, 2022. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf). Acesso em: 09 jun. 2026.
- 3 - ISKIT, A. B. *Biosimilars and interchangeability: regulatory, scientific, and global perspectives*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 213, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098725002234>. Acesso em: 09 jun. 2026.
- 4 - WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Biosimilars: expanding access to essential biologic therapies*. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/13-02-2025-biosimilars--expanding-access-to-essential-biologic-therapies>. Acesso em: 09 jun. 2026.
- 5 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Biosimilar medicines: overview*. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>.

Acesso em: 09 jun. 2026.

- 6 - HEALTH CANADA. *Biosimilars: fact sheet*. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/fact-sheet-biosimilars.html>. Acesso em: 09 jun. 2026.
- 7 - UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *FDA updates guidance on interchangeability*. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-alerts-and-statements/fda-updates-guidance-interchangeability> . Acesso em: 09 jun. 2026.
- 8 - NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS ENGLAND). *Biosimilar medicines*. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/medicines-2/biosimilar-medicines/>. Acesso em: 09 jun. 2026.
- 9 - MEDICINES & HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY (MHRA). *Guidance on the licensing of biosimilar products*. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-the-licensing-of-biosimilar-products>. Acesso em: 09 jun. 2026.
- 10 - FINNISH MEDICINES AGENCY (FIMEA). *The position of Fimea towards interchangeability of biosimilars*. Disponível em: <https://fimea.fi/en/the-position-of-fimea-towards-interchangeability-of-biosimilars>. Acesso em: 09 jun. 2026.
- 11 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (Revision 1)*. London: EMA, 2015. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non-clinical-and-clinical-issues-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active-substance-non-clinical-and-clinical-issues-revision-1_en.pdf). Acesso em: 09 jun. 2026.
- 12 - CAR, E.; VANDENPLAS, Y.; LACOSTA, T. B.; SIMOENS, S.; HUYS, I.; VULTO, A. G.; BARBIER, L. *Mitigating the nocebo effect in biosimilar use and switching: a systematic review*. *Pharmaceutical Medicine*, v. 38, n. 6, p. 429–455, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40290-024-00541-y>. Acesso em: 09 jun. 2026.
- 13 - BARBIER, L.; SIMOENS, S.; VULTO, A. G. et al. *European Stakeholder Learnings Regarding Biosimilars: Part II—Improving Biosimilar Use in Clinical Practice*. *BioDrugs*, v. 34, p. 797–808, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00440-z>. Acesso em: 09 jun. 2026.
- 14 - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Q&A on the Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU*. 2023. Disponível em: [QA - Biosimilars Interchangeability Statement - for publication 21 Apr 2023](#). Acesso em: 09 jun. 2026.



Documento assinado eletronicamente por **Anderson Vezali Montai, Gerente-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas Substituto(a)**, em 10/06/2026, às 17:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **4291726** e o código CRC **30DEA675**.

