NOTA TÉCNICA Nº 233/2026/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.933857/2026-04

	Possibilidade de reenquadramento de medicamentos sintéticos análogos a produtos biológicos para similares

1. Relatório

A presente Nota Técnica tem por finalidade avaliar os efeitos regulatórios decorrentes do enquadramento dos medicamentos sintéticos análogos a produtos biológicos registrados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022, bem como esclarecer os impactos da faculdade regulatória prevista no § 3º do art. 35 da referida norma, que permite o reenquadramento desses produtos para a categoria de medicamento similar.

A análise decorre da necessidade de harmonização das disposições constantes da regulamentação de registro de medicamentos sintéticos com as normas relativas à intercambialidade e ao procedimento simplificado de registro de medicamentos ("clones"), especialmente à luz da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 954, de 20 de dezembro de 2024.

Especificamente, busca-se esclarecer:

a) a natureza regulatória dos medicamentos sintéticos análogos a produtos biológicos registrados nos termos da RDC nº 753/2022;

b) a aplicabilidade das regras de intercambialidade previstas para medicamentos genéricos e similares;

c) a possibilidade de utilização desses produtos como matriz para procedimentos simplificados de registro; e

d) os efeitos jurídicos e regulatórios decorrentes do reenquadramento para a categoria de medicamento similar.

2. Análise

2.1 Fundamentação legal e regulatória

A RDC nº 753/2022 estabelece os requisitos para registro de medicamentos de uso humano contendo princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificando-os como medicamentos novos, inovadores, genéricos ou similares. No âmbito dessa resolução, os medicamentos sintéticos análogos a produtos biológicos possuem enquadramento regulatório inicial na categoria de medicamento novo.

Por sua vez, a regulamentação sanitária brasileira estabelece que a intercambialidade constitui instituto regulatório associado à demonstração de equivalência terapêutica em relação a um medicamento de referência. Essa demonstração inclui apresentação de estudos de equivalência farmacêutica e, quando for o caso, bioequivalência.

No caso dos medicamentos genéricos, a legislação foi estruturada para assegurar sua intercambialidade com o respectivo medicamento de referência mediante comprovação dos requisitos técnicos exigidos para registro.

De forma semelhante, a RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014, dispõe que somente serão considerados intercambiáveis os medicamentos similares cujos estudos de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, biodisponibilidade relativa, bioequivalência ou bioisenção tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela Anvisa, sempre em relação ao medicamento de referência correspondente.

A própria orientação institucional sobre intercambialidade esclarece que o arcabouço regulatório brasileiro contempla a intercambialidade entre medicamento genérico e seu medicamento de referência e entre medicamento similar intercambiável e seu medicamento de referência, não estando prevista intercambialidade para medicamentos enquadrados em outras categorias regulatórias. Ou seja, não há previsão normativa ou legal para intercambialidade entre produtos biológicos e medicamentos sintéticos (mesmo que análogos deles), nem entre diferentes medicamentos novos.

Adicionalmente, a RDC nº 954/2024, que disciplina o procedimento simplificado de registro de medicamentos, estabelece que a utilização desse rito pressupõe a existência de petição matriz adequada e apta a sustentar petições vinculadas, observando os requisitos regulatórios pertinentes à categoria do medicamento envolvido. Com efeito, a alínea b do inciso II do art. 4º esta Resolução define como um dos critérios para possibilitar o registro simplificado a partir de um medicamento matriz que este seja equivalente terapêutico a um medicamento de referência - as outras alíneas com possibilidades diversas se refeririam ao próprio medicamento de referência (alínea a) ou a medicamentos que não tem conceito de intercambialidade, como fitoterápicos e específicos (alínea c).

Diante disso, o arcabouço legal impõe um impasse para medicamentos sintéticos análogos a produtos biológicos registrados como medicamento novo, a saber: só é possível um dos medicamentos (o primeiro comercializado) constar na lista de medicamentos de referência e, com isso, servir de matriz para procedimento simplificado de registro (alínea a), estando os demais em situação que, se registrados, não podem servir de matriz para registros simplificados, o que gera potencial percepção de falta de isonomia e, possivelmente, limitação na disponibilidade de produtos e na ampla concorrência.

2.2 Fundamentação técnica

O instituto da intercambialidade possui natureza excepcional no direito sanitário brasileiro e depende de previsão normativa expressa. Isso se dá porque um medicamento intercambiável com outro não mostra apenas eficácia e segurança, mas demonstra necessariamente as mesmas alegações de eficácia e segurança, nas mesmas condições, aplicáveis à mesma população com as mesmas limitações. É por este motivo que mesmo dois medicamentos com o mesmo princípio ativo, forma farmacêutica e concentração, que tenham realizado estudos clínicos independentes entre si podem até ser considerados seguros e eficazes, mas não são necessariamente intercambiáveis (ou equivalentes terapêuticos) entre si. A intercambialidade, via de regra, requer demonstração de mesmo comportamento farmacocinético, seja por meio de estudo de biodisponibilidade relativa, seja cumprindo critérios restritos de bioisenção, a depender da forma farmacêutica.

Para desenvolvimento de medicamentos genéricos e similares, já é muito bem reconhecida e aplicada a regra de demonstração de intercambialidade no pedido de registro, seja por meio de demonstração de bioequivalência, ou de equivalência terapêutica por outras formas no caso de produtos bioisentos. Porém, para medicamentos novos e inovadores a estratégia para obtenção do registro é variada, podendo envolver estudos de biodisponibilidade relativa (semelhantes a estudos de bioequivalência) com medicamentos que tenham alguma diferença (ex. diferente concentração, forma farmacêutica, etc.), estudos de bioequivalência com medicamentos que não são registrados no Brasil, entre outras estratégias - sempre

acompanhados de racional clínico e justificativa técnica para demonstrar a eficácia e a segurança (frise-se, não necessariamente a intercambialidade) do produto que se pretende registrar.

No caso de análogos sintéticos de produtos biológicos, não é possível em um primeiro momento o registro como genérico ou similar porque, no contexto normativo brasileiro, produtos biológicos não podem ser medicamentos de referência. Assim, a via de registro para esses produtos como sintéticos é a de medicamento NOVO - IFA análogo, conforme definições da RDC nº 948, de 12 de dezembro de 2024. Com efeito, como é de conhecimento público, esta via tem sido usada para registro de análogos sintéticos de diversos peptídeos, como semaglutida, liraglutida e teriparatida.

O conjunto de dados para demonstração de eficácia e segurança de análogos sintéticos de produtos biológicos é bastante particular. De maneira geral, ele não envolve estudos clínicos, mas demonstração de que o IFA contém de fato a mesma estrutura química (primária, secundária, terciária e ordem superior) e a mesma atividade biológica que o comparador biológico. No caso de peptídeos relativamente complexos (entre 20 e 80 aminoácidos), como é o caso dos citados anteriormente, essa demonstração termina por assegurar que o análogo sintético se trata do mesmo peptídeo, organizado espacialmente da mesma forma, e que interage com receptores da mesma maneira, que o comparador biológico.

Outro foco muito importante para registro desses produtos é a presença, a quantidade e o monitoramento adequado de impurezas, visto que o perfil de impurezas de um peptídeo decorrente de síntese química tende a ser muito diferente dos produtos obtidos por métodos biológicos. Quanto a essas impurezas, há que se considerar que os limites adotados para solventes residuais é o mesmo que o internacionalmente aceito para qualquer medicamento, inclusive genéricos, conforme disposto no guia ICH Q3C. Para impurezas elementares (metais pesados e outros compostos elementares que podem ter toxicidade elevada) também há limites internacionalmente aceitos conforme guia ICH Q3D. Restam então impurezas relacionadas ao peptídeo (a saber, peptídeos ou peptídeos modificados por reação com outros compostos químicos, formados durante o processo de síntese ou pela degradação na presença de outras impurezas) e os agregados (decorrentes de interações intermoleculares entre moléculas do próprio peptídeo, ou de moléculas do peptídeo com impurezas). Para esses tipos específicos de contaminantes, há guias de agências reguladoras estrangeiras equivalentes definindo limites e critérios de avaliação aplicáveis, como, por exemplo, os guias produto-específicos da agência norte-americana (FDA) para liraglutida e semaglutida, que têm sido utilizados como referência nas análises desses registros pela ANVISA.

Em suma, para impurezas e agregados há limites e critérios de aceitação muito bem definidos. Ademais, importa ressaltar que diferenças em perfil de impurezas não são fatores que prejudicam a intercambialidade nem mesmo entre medicamentos sintéticos, sendo possível para um medicamento genérico ou similar ter impurezas não presentes no medicamento de referência, ou vice-versa, desde que a segurança dessa impureza esteja dentro de limites considerados seguros (utilizando-se como referência a RDC 964/2025 ou os guias ICH Q3A e Q3B, referências internacionalmente aceitas para limites e demonstração de segurança de impurezas).

Outro aspecto muito importante para a intercambialidade que deve ser considerado é o dispositivo aplicador, quando presente. No caso, muitos desses análogos sintéticos são dispostos em dispositivos de autoaplicação (popularmente chamados de "canetas"). A exatidão de dose e a avaliação de eventuais diferenças na forma de aplicação, assim como a consideração de fatores humanos na ativação dos dispositivos, também é parte fundamental da análise dos registros. Ademais, embora seja mais rara, também existem medicamentos genéricos e similares com dispositivos aplicadores (como os dispositivos para inalação de pó - DPI), o que demonstra que a existência de dispositivos aplicadores por si só não é um empecilho para a intercambialidade, desde que os dispositivos sejam comparados e considerados equivalentes em termos de precisão e exatidão de dose.

Assim, tem-se que no caso específico de registro de medicamentos sintéticos análogos a produtos biológicos, principalmente peptídeos, as demonstrações que se devem fazer para obtenção do registro são equivalentes às demonstrações de intercambialidade. Tal afirmação não se aplica a muitos medicamentos novos e inovadores, ainda que desenvolvidos por estudos de comparabilidade, porque esses estudos muitas vezes incluem uma margem de aceitação - os estudos de bioequivalência, por exemplo, em geral têm critério de aceitação para médias geométricas de ASC e Cmax de 80,00% a 125,00%, sendo possível que três medicamentos (A, B e C) não sejam completamente bioequivalentes entre si - A pode ser bioequivalente com B e B bioequivalente com C, sem C necessariamente ser bioequivalente com A.

Como para medicamentos sintéticos análogos a produtos biológicos não há, em geral, estudo de bioequivalência (pois eles são passíveis de bioisenção pela forma farmacêutica, por serem soluções parenterais), e como os guias internacionais adotados pela ANVISA requerem mesma fórmula qualitativa (Q1) e quantitativa (Q2), e ainda como a principal demonstração de eficácia e segurança envolve comprovação de que se trata da mesma estrutura (sem margem de aceitação, como ocorre no estudo de bioequivalência), tem-se que a preocupação quanto à intercambialidade entre os produtos A, B e C mencionada anteriormente é muito menor para este tipo de produto.

2.3 Definições de intercambialidade e proposta de fluxo para reenquadramento

Diante do que foi discutido anteriormente, e considerando ainda o elevado e crescente número de questionamentos que têm sido direcionados a esta Gerência-Geral, apresentam-se a seguir os seguintes esclarecimentos:

- Reitera-se que medicamentos sintéticos não podem ser intercambiáveis a produtos biológicos, visto não haver disposição legal ou normativa nesse sentido;

- Reitera-se que medicamentos novos e inovadores, ainda que contenham o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma forma farmacêutica e mesma concentração, não são intercambiáveis entre si, e não é possível o registro simplificado de medicamento ("clone") de medicamentos novos e inovadores que não estejam na lista de medicamentos de referência porque isso geraria um similar ou genérico não intercambiável com o medicamento de referência ou sem medicamento de referência;

- Reitera-se o disposto em normativas, de que medicamentos genéricos são intercambiáveis com medicamentos de referência, e medicamentos similares geralmente são intercambiáveis com medicamentos de referência (sendo necessária conferência conforme disposto neste link: Saiba como consultar medicamentos similares intercambiáveis).

Adicionalmente, propõe-se um fluxo para medicamentos sintéticos análogos a produtos biológicos que foram ou que venham a ser registrados como medicamentos novos, mas não foram inseridos na lista de medicamentos de referência pela inserção anterior de outro produto com mesmo ativo, concentração e forma farmacêutica que tenham interesse em se tornar similares (e, portanto, ter a possibilidade de gerar clones):

1. A empresa detentora do registro do medicamento deve avaliar a possibilidade e o seu interesse em se tornar medicamento similar intercambiável;

2. Havendo interesse, a empresa deve encaminhar a manifestação por meio do Fale Conosco da ANVISA, direcionado à Gerência-Geral de Medicamentos e citando esta Nota Técnica;

3. A Gerência-Geral de Medicamentos avaliará o pedido da empresa e, estando o registro válido e com medicamento de referência devidamente eleito, criará uma petição no processo de reenquadramento do produto, solicitando por Ofício à empresa que envie estudo de equivalência farmacêutica com o medicamento de referência no prazo de 24 meses (conforme art. 35, §3º da RDC 753/2022) e apresente notificações de alteração de bula e de rotulagem no prazo de 30 (trinta) dias para que a bula passe a ser baseada na bula padrão, nos

termos da RDC 47/2009 e que a rotulagem passe a ser de medicamento similar, sem alteração de nome comercial ou de número de registro;

4. Após criação da petição e envio do Ofício, o produto será considerado similar e, portanto, poderá servir de matriz para registro de medicamentos clones, nos termos da RDC 954/2024 desde que cumpridas as demais disposições daquela norma.

Ressalta-se que o fluxo aqui proposto é **facultativo**, cabendo à empresa detentora do registro avaliar se tem interesse em tornar o medicamento similar, mas que a manutenção do produto como novo impede o registro simplificado tendo este produto como matriz.

Ressalta-se também que o fluxo aqui proposto é baseado em normativas já vigentes e, portanto, não altera obrigações e disposições já previstas em norma, tais como: o fato de que o medicamento similar deve ter a sua bula completamente de acordo com a bula padrão (conforme RDC 47/2009), o disposto na Resolução RDC 73/2016 para mudanças pós-registro de medicamentos genéricos, similares, novos e inovadores, entre outras.

3. Conclusão

A GGMED propõe o fluxo optativo aqui mencionado de forma a assegurar o cumprimento das regras de intercambialidade e registro simplificado de medicamentos, mas também de oportunizar ampla concorrência sem prejuízo à saúde da população.

Documento assinado eletronicamente por **Raphael Sanches Pereira**, **Gerente-Geral de Medicamentos**, em 05/10/2026, às 14:09, 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.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **4513209** e o código CRC **D48D22BA**.

Referência: Processo nº 25351.933857/2026-04 SEI nº 4513209