



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 484/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS

1. ASSUNTO

1.1. Informações sobre a disponibilização do medicamento etanercepte 50 mg/mL injetável biossimilar a partir do 3º Trimestre de 2019 para atendimento aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

2. INTRODUÇÃO

2.1. Esta Nota Técnica tem o objetivo de disseminar algumas informações e prestar esclarecimentos sobre a distribuição do medicamento etanercepte 50 mg/mL injetável biossimilar, a partir do 3º Trimestre de 2019, para atendimento aos pacientes no âmbito do CEAF.

3. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E BIOSSIMILARES

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 patologias^[1], como aquelas da reumatologia. Em comparação com os medicamentos sintéticos, os medicamentos biológicos, especialmente os anticorpos monoclonais, incluem 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^[2].

3.2. Os medicamentos biológicos, segundo a RDC nº 55/2010^[3], 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 a definição agrega tanto os medicamentos comumente chamados de inovadores, originadores ou de referência, quanto os medicamentos biossimilares. De acordo com a referida Resolução^[3], 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. Os processos produtivos relacionados aos medicamentos biológicos demandam alta tecnologia, devido à complexidade inerente ao processo produtivo, exigindo análises, igualmente complexas, para comprovar cientificamente a qualidade do produto e dos processos de fabricação, o que resulta em um alto custo produtivo, tornando os preços destes produtos elevados quando chegam ao mercado.

3.4. Com a expiração das patentes dos medicamentos biológicos e, devido aos altos custos dos tratamentos, iniciou-se o desenvolvimento de medicamentos conhecidos como biossimilares.^[1] Por medicamento biossimilar, entende-se um biofármaco similar a um medicamento biológico que, para ser aprovado, tem de demonstrar qualidade, segurança e eficácia comparáveis às do biofármaco original, utilizado como medicamento de referência^[4].

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.^{[5],[6],[7]}

3.6. A realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade, por sua vez, não é um requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar. A Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) da ANVISA, por meio da Nota de Esclarecimento nº 3/2017 - Revisada^[8] sobre "Intercambialidade entre produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade ("biossimilares") e o produto biológico comparador", afirma que o "tema de intercambialidade encontra-se em discussão no cenário internacional e existem diferentes opiniões a respeito". Em seu esclarecimento, a GPBIO/GGMED/ANVISA esclarece 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".

3.7. É importante destacar que a GPBIO/GGMED/ANVISA, conforme esclarecimentos realizados neste documento, entende que "o registro sanitário é um dos componentes a ser considerado na definição das políticas e diretrizes sobre substituição entre produtos biossimilares e referências", e que "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."

3.8. Ademais, a Agência ressalta que "a avaliação médica e a adequada atenção farmacêutica são imprescindíveis nos casos 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”.

3.9. Ressalta-se que a definição quanto à intercambialidade de medicamentos biológicos no âmbito do SUS poderá ser definida caso a caso, considerando todos os critérios analisados para a comprovação da comparabilidade, em termos de qualidade, eficácia e segurança, incluindo a avaliação de imunogenicidade, dados de farmacovigilância e pós-mercado, além das evidências científicas e dados de mundo real quanto à troca destes medicamentos.

4. ETANERCEPTE BIOSSIMILAR

4.1. O etanercepte é um medicamento obtido por processo de fabricação biotecnológico, utilizado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite e psoríase. O medicamento referência do etanercepte tem nome comercial Enbrel®, sendo comercializado pela empresa Pfizer no Brasil. Trata-se de 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.

4.2. Constam no país dois registros deste medicamento, conforme consulta no sítio eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br>), Enbrel® (Pfizer) e Brenzys® (Samsung Bioepis BR). O biossimilar do etanercepte produzido pela Samsung Bioepis 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).

4.3. 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^[9]. 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^[10].

4.4. Ainda de acordo com o referido parecer, o estudo^[10] 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.

4.5. Destaca-se ainda que, conforme dados apresentados pelo fabricante, não houve diferenças relevantes evidentes no perfil de segurança do biossimilar

em comparação com o produto referência. Os resultados de segurança obtidos com 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.

4.6. O registro deferido pela ANVISA demonstra biossimilaridade entre os referidos produtos; e as pequenas diferenças observadas entre o biossimilar e o referência foram cuidadosamente investigadas, não sendo consideradas impactantes na eficácia e segurança do produto.

4.7. 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 dimérica recombinante, totalmente humana, reduzem a possibilidade do desenvolvimento de anticorpos anti-droga (ADA), quando comparados aos anticorpos monoclonais, que são estruturas mais complexas e, em algumas situações, são proteínas de origem murina ou humanizadas.

4.8. Cabe destacar que o produto biossimilar produzido pela Samsung Bioepis, 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.

5. FORNECIMENTO DO ETANERCEPTE PELO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

5.1. O CEAF, regulamentado por meio do anexo XXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02 e pelo capítulo II da Portaria de Consolidação GM/MS nº 06, ambas de 28 de setembro de 2017, é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde.

5.2. O medicamento etanercepte, nas apresentações etanercepte 25 mg injetável (por frasco-ampola ou seringa preenchida) e etanercepte 50 mg injetável (por frasco-ampola ou seringa preenchida), integra o grupo 1A do CEAF, estando seu uso preconizado para as seguintes condições clínicas, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos nos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas:

1. Artrite Reumatoide (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 15 - 11/12/2017):

- M05.0 Síndrome de Felty
- M05.1 Doença reumatoide do pulmão
- M05.2 Vasculite reumatoide
- M05.3 Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M05.8 Outras artrites reumatóides soropositivas
- M06.0 Artrite reumatoide soronegativa

- M06.8 Outras artrites reumatóides especificadas
- M08.0 Artrite reumatoide juvenil

2. Artrite Psoríaca (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 26 - 24/10/2018):

- M070 Artropatia psoriática interfalangiana distal
- M072 Espondilite psoriásica
- M073 Outras artropatias psoriáticas

3. Espondilite Ancilosante (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 25 - 22/10/2018):

- M45 Espondilite ancilosante
- M46.8 Outras espondilopatias inflamatórias especificadas

5.3. Além de garantir o tratamento regular dos pacientes portadores de artrite psoríaca, artrite reumatoide e de espondilite ancilosante, dentre outras condições clínicas, o Ministério da Saúde desenvolve ações estratégicas para o fortalecimento do complexo industrial brasileiro, objetivando o fortalecimento dos laboratórios públicos, com a consequente ampliação do seu papel como regulador do mercado; o estímulo da produção local de produtos de custo elevado e/ou de grande impacto social e sanitário; o fomento do desenvolvimento da capacidade produtiva da indústria nacional de fármacos, tanto de base química como de base biotecnológica, cujo objetivo primordial é a garantia e a ampliação do acesso a medicamentos.

5.4. Neste contexto, partindo-se da premissa de que os medicamentos biossimilares têm maior competitividade frente aos produtos de referência, e considerando a contínua necessidade de aperfeiçoamento da aplicação de recursos, a busca pela efetividade das ações e serviços de saúde, com vistas ao aprimoramento das políticas de saúde e a garantia da sustentabilidade do SUS, esta Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SCTIE/MS) informa que distribuirá para atendimento, a partir do terceiro trimestre de 2019, o medicamento etanercepte 50 mg, cujo detentor do registro é a empresa Samsung Bioepis BR Pharmaceutical LTDA.

5.5. Reitera-se que o medicamento em questão foi registrado na ANVISA apenas para uso em pacientes adultos. Sendo assim, pacientes menores de 18 anos devem fazer uso da apresentação "etanercepte 25 mg injetável", que não possui biossimilar registrado no país e cujo registro permite o uso para pacientes pediátricos.

5.6. Registra-se que para as condições clínicas supracitadas há outros medicamentos modificadores do curso da doença (biológicos) que integram a mesma etapa da linha de cuidado, podendo também ser utilizados pelos pacientes como alternativa terapêutica, a saber:

1. Artrite reumatoide:

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg.
- Infliximabe: frascos-ampola de 100 mg/10ml.
- Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg.
- Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg.
- Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg.
- Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg.

2. Artrite psoríaca:

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.
- Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.

3. Espondilite ancilosante:

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos
- Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos

5.7. Em caso de alteração de uso para as demais alternativas terapêuticas preconizadas nos PCDT supracitados, salienta-se a necessidade de apresentação de um novo Laudo de solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME) e nova prescrição médica, devidamente preenchidos, bem como dos documentos e exames estabelecidos nos PCDT.

5.8. Ressalta-se que pacientes e médicos devem ser orientados quanto ao fornecimento do etanercepte 50 mg injetável (seringa preenchida) biossimilar e ao conteúdo desta Nota Técnica, para que todos se sintam seguros com o tratamento garantido ao paciente.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1. 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.

6.2. Possíveis reações adversas devem ser notificadas no Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária (NOTIVISA), disponibilizado no endereço eletrônico <https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/fmlogin.asp>. Em caso de dúvidas e problemas de acesso ao NOTIVISA, orienta-se entrar em contato através do e-mail notivisa@anvisa.gov.br detalhando o problema enfrentado.

ALEXANDRE MARTINS DE LIMA
Coordenador-Geral
Coordenação Geral do Componente
Especializado da Assistência
Farmacêutica - CGCEAF/DAF/SCTIE

EDIANE DE ASSIS BASTOS
Diretora Substituta
Departamento de Assistência
Farmacêutica e Insumos Estratégicos -
DAF/SCTIE

DENIZAR VIANNA ARAUJO

Secretário

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

- [1]AZEVEDO VF, GALLI N, KLEINFELDER A, D'IPPOLITO J, URBANO PC. *Etanercept biosimilars*. *Rheumatol Int*. 2015; 35:197-209
- [2]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.
- [3]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://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618. Acessado em: 26 jun, 2019.
- [4]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 26 jun. 2019
- [5]GARCIA, R. Intercambiabilidade entre medicamentos biológicos. *J. Bras. Econ. da Saúde*, 8:61–4, 2016
- [6]CHADWICK, L. et al. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, v. 20:84, n. 12, p.1-9, 2018.
- [7]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 26 jun. 2019.
- [8]BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018. Nota de esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA - REVISADA. Intercambiabilidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade ("biossimilares") e o produto biológico comparador. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c>. Acesso em 26 jun. 2019.
- [9]Paul Emery, Jiří Vencovský, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017 Dec; 56(12): 2093–2101. Published online 2017 Aug 19. doi: 10.1093/rheumatology/kex269.
- [10]PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO Brenzys ANVISA, disponível no endereço eletrônico: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351459382201601/?substancia=19763&situacaoRegistro=V>, acessado em: 26 jun 2019.



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Martins de Lima**, **Coordenador(a)-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, em 18/07/2019, às 19:41, 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 **Ediane de Assis Bastos**, **Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos**



Estratégicos, Substituto(a), em 18/07/2019, às 19:42, 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 **Denizar Vianna Araujo, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos**, em 18/07/2019, às 20:05, 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 **0010280895** e o código CRC **696EAC21**.

Referência: Processo nº 25000.064892/2018-35

SEI nº 0010280895

Coordenação-Geral de Monitoramento das Políticas Nacionais de Assistência Farmacêutica e de Medicamentos - CGMPAF
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br