



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA ANVISA Nº 875, DE 28 DE MAIO DE 2024

(Publicada no DOU nº 103, de 29 de maio de 2024)

Dispõe complementarmente sobre o registro de biossimilares por meio da via de desenvolvimento por comparabilidade.

A **DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 27 de maio de 2024, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Esta Resolução objetiva estabelecer os requisitos complementares à Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, para o registro de biossimilares no país visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes produtos.

Art. 2º Para efeitos desta Resolução, são adotadas as seguintes definições, além das previstas na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 2010, e Instrução Normativa - IN nº 289, de 20 de março de 2024:

I - biossimilar: medicamento biológico altamente similar à um medicamento biológico já registrado pela Anvisa (produto biológico comparador), cuja similaridade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia foi estabelecida com base em uma avaliação adequada de comparabilidade; e

II - estudo ponte: é o estudo analítico e funcional que compara a estrutura e função do medicamento biológico já registrado pela Anvisa (produto biológico comparador ou de referência) e o produto biológico comparador adquirido em mercado internacional que apresenta locais de fabricação distintos do comparador aprovado junto à Anvisa.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

CAPÍTULO II

**DO REGISTRO DE BIOSSIMILARES PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO POR
COMPARABILIDADE**

Seção I

Documentação para o registro de biossimilares

Art. 3º No ato do protocolo de pedido de registro de biossimilar pela via de desenvolvimento por comparabilidade, além do disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 2010, e suas atualizações, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:

I - dados gerais:

a) declaração indicando o nome do medicamento biológico comparador, o seu país de obtenção e os locais de fabricação;

b) declaração com comprovação de que o mesmo medicamento biológico comparador foi utilizado ao longo dos estudos de desenvolvimento do candidato a biossimilar; e

c) descrição detalhada das etapas do exercício de comparabilidade, com indicação da capacidade de detectar diferenças nos atributos de qualidade entre o candidato a biossimilar e o medicamento biológico comparador.

II - relatório do exercício de comparabilidade analítica entre o candidato a biossimilar e o produto biológico comparador, sendo obrigatórias minimamente as seguintes informações:

a) descrição dos testes e das metodologias analíticas utilizados para avaliação da comparabilidade analítica dos atributos de qualidade do produto candidato a biossimilar e do medicamento biológico comparador;

b) informações sobre o sistema de expressão utilizado para a fabricação do candidato a biossimilar e do medicamento biológico comparador;

c) avaliação dos contaminantes e impurezas identificados no candidato a biossimilar, com discussão do potencial impacto na sua qualidade, segurança e eficácia;

d) resultados obtidos para cada teste conduzido para a avaliação da comparabilidade analítica dos atributos de qualidade;

e) descrição dos lotes e justificativa da quantidade de lotes utilizada para o produto candidato a biossimilar e para o produto biológico comparador no exercício de comparabilidade; e



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

f) conclusões sobre a demonstração da comparabilidade analítica, contendo informações suficientes para predizer se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade têm potencial impacto adverso na segurança e eficácia do candidato a biossimilar.

§ 1º O exercício de comparabilidade deve abranger a avaliação comparativa de estruturas primárias e de ordem superior, de purezas e impurezas (incluindo variantes de carga, tamanho, ácidas e básicas, quando aplicável), de caracterização funcional e de estabilidade entre o produto candidato a biossimilar e o produto biológico comparador.

§ 2º Caso seja necessário isolar a substância ativa do medicamento biológico comparador utilizado no exercício de comparabilidade, a empresa solicitante do registro deve apresentar estudos que demonstrem que o princípio ativo não foi alterado pelo processo de isolamento.

§ 3º Um candidato a biossimilar não pode ser considerado comparável quando os procedimentos analíticos utilizados não forem suficientes para apontar diferenças relevantes que possam impactar a segurança e eficácia do produto e/ou quando a relação entre os atributos de qualidade específicos, de segurança e de eficácia não estiver estabelecida.

§ 4º Todos os estudos analíticos, não-clínicos e clínicos, quando aplicáveis, do programa de desenvolvimento do candidato a biossimilar devem ser de natureza comparativa.

§ 5º Produtos passíveis de registro pela via da comparabilidade não serão registrados pela via individual.

Art. 4º. O medicamento biológico a ser utilizado como comparador no exercício de comparabilidade deverá ser o produto registrado na Anvisa cujo registro tenha sido embasado por um dossiê completo.

§ 1º O mesmo medicamento biológico comparador deverá ser utilizado em todas as etapas do exercício de comparabilidade.

§ 2º Pode ser utilizado o medicamento biológico comparador adquirido em mercado internacional, desde que seja registrado por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) reconhecida pela Anvisa e que seja demonstrado que os fabricantes são os mesmos do medicamento registrado no país.

§ 3º Deve ser realizado estudo ponte demonstrando a representatividade do produto comparador adquirido internacionalmente em relação ao produto efetivamente registrado em território nacional nos seguintes casos:



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

I - a empresa proponente não consiga demonstrar que os locais de fabricação do produto comparador adquirido internacionalmente são os mesmos do produto comercializado no Brasil; ou

II - o comparador internacional possua diferentes locais de fabricação em relação ao produto registrado junto à Anvisa.

Art. 5º Em caso de comprovada indisponibilidade de medicamento biológico no mercado nacional e internacional que possa ser usado como comparador, a eleição do medicamento a ser utilizado no exercício de comparabilidade deverá ser previamente discutida e anuída pela Anvisa.

Parágrafo único. Na situação prevista no caput, será candidato a comparador o medicamento biológico registrado com um dossiê completo e por AREE para medicamentos biológicos, nos termos da Instrução Normativa - IN nº 289, de 2024, e suas atualizações.

Seção II

Informação não-clínica e clínica

Art. 6º No ato do protocolo do pedido de registro do candidato a biossimilar, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios completos dos estudos não-clínicos e clínicos.

Parágrafo único. Os estudos não clínicos e clínicos devem ser comparativos e desenhados para detectar diferenças significativas entre o candidato a biossimilar e o medicamento biológico comparador.

Art. 7º A empresa solicitante deverá apresentar os relatórios dos seguintes estudos não-clínicos in vivo:

I - estudos de farmacodinâmica relevantes para as indicações terapêuticas pretendidas; e

II - estudos de toxicidade cumulativa (dose-repetida), incluindo a caracterização dos parâmetros da cinética de toxicidade, conduzidos em espécie(s) relevante(s).

§ 1º Os estudos não clínicos em animais podem ser dispensados mediante justificativa técnico-científica a ser avaliada pela Anvisa.

§ 2º O racional sobre a isenção deve ser baseado em guias de medicamentos biológicos publicados por AREE ou em guias editados pela Anvisa.

Art. 8º. A empresa solicitante deverá apresentar os protocolos e relatórios dos seguintes estudos clínicos:

I - estudos de farmacocinética;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

II - estudos de farmacodinâmica; e

III - estudos de imunogenicidade, segurança e eficácia clínica.

§ 1º Alguns estudos clínicos e/ou parâmetros da avaliação clínica comparativa podem ser dispensados desde que demonstradas alta comparabilidade, funcionalidade e caracterização do produto candidato a biossimilar, e mediante justificativa técnico-científica a ser avaliada pela Anvisa.

§ 2º O racional sobre a isenção deve ser baseado em guias de medicamentos biológicos publicados por AREE ou em guias editados pela Anvisa.

§ 3º O desenho e as margens de comparabilidade dos estudos de segurança e eficácia previstos no inciso III deste artigo devem ser especificados e respaldados estatística e clinicamente.

§ 4º Quando disponíveis, os resultados de estudos fase IV deverão ser apresentados na submissão do registro.

Art. 9º A extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas dos biossimilares registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade será estabelecida por meio de guias específicos, devendo ser utilizados os guias publicados por AREE devidamente reconhecida pela Anvisa para medicamentos biológicos, na ausência de guias publicados pela Anvisa.

§ 1º Os casos previstos no caput deste artigo serão possíveis depois de demonstrada a comparabilidade em termos de qualidade, segurança e eficácia entre os produtos.

§ 2º O modelo do teste clínico utilizado para a comprovação da segurança e eficácia deve ser capaz de detectar diferenças potenciais, se existentes, entre os produtos.

§ 3º O mecanismo de ação e receptores envolvidos para as diferentes indicações pretendidas devem ser os mesmos, mas havendo diferenças, a empresa deve justificá-las tecnicamente.

§ 4º A segurança e a imunogenicidade do candidato a biossimilar devem estar suficientemente caracterizadas.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 10. A Anvisa poderá, a seu critério e mediante justificativa técnica, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do medicamento biossimilar ou requerer novos estudos para comprovação de eficácia e segurança do medicamento proposto para registro.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Parágrafo único. A exigência de provas adicionais ou de novos estudos pode ocorrer a qualquer momento, mesmo após a concessão do registro, desde que ocorram fatos que ensejem avaliações complementares.

Art. 11. Ficam revogados os artigos 19 e 27 e o Capítulo V da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 241, de 17 de dezembro de 2010, Seção 1, pág. 110,

Art. 12. Esta Resolução entra em vigor em 17 de junho de 2024.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente