

Parecer Técnico da Câmara Técnica de Reumatologia do CRM-PR

Assunto: Intercambialidade entre produtos de referência e seus biossimilares

Conforme decidido em reunião ordinária da Câmara Técnica de Reumatologia do CRM-PR, realizada às 19 horas do dia 20 de outubro de 2025, na Sala de Audiências, andar térreo, na sede do CRM-PR, com participação online do Dr. Antônio Carlos Monteiro Ribas, da Dr.^a Carolina de Souza Müller, do Dr. Diogo Cunha Lacerda e do Dr. Fernando Augusto Chiuchetta, além da presença do Dr. Valderilio Feijó Azevedo e do Dr. Fernando Fabiano Castellano Júnior, foi elaborado um parecer do CRM-PR sobre intercambialidade entre produtos de referência e seus biossimilares, no sentido de orientar os médicos quanto a tratamento ou eventos adversos durante a troca desses produtos, reduzindo a probabilidade de instabilidade clínica ou respostas nocebo.

Este parecer baseia-se em parecer sobre o tema recentemente exarado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), com diretrizes aprofundadas pelo grupo de especialistas, levando a um posicionamento sobre intercambialidade, que se tornou também artigo já aceito para publicação pela *Advances in Rheumatology*, de janeiro de 2026.

Essa abordagem é apoiada por uma revisão sistemática e metanálise conduzida pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), que avaliou 44 períodos de troca de tratamento (TSPs) envolvendo mais de 5.200 pacientes em 31 estudos. A análise não encontrou aumento estatisticamente significativo em eventos adversos, interrupções de tratamento ou imunogenicidade em pacientes que foram trocados para biossimilares em comparação àqueles que permaneceram na terapia com o originador.

Em linha com esses achados, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) apoiou publicamente a remoção dos estudos obrigatórios de troca para designação de intercambiabilidade. Evidências de estudos internacionais e latino-americanos reforçam essa posição.

O ensaio NOR-SWITCH demonstrou não inferioridade nos desfechos clínicos após a troca do originador do Infliximabe para seu biossimilar. A declaração de consenso da PANLAR e dados regionais recentes, incluindo um estudo de coorte brasileiro, também apoiam a troca em pacientes estáveis.

Embora biossimilares aprovados por autoridades regulatórias rigorosas – como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ou aquelas que seguem caminhos alinhados à OMS – possam ser considerados intercambiáveis com seus produtos de referência, a troca frequente em intervalos curtos não é recomendada.

Embora biossimilares aprovados por autoridades regulatórias rigorosas – como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ou aquelas que seguem caminhos alinhados à OMS – possam ser considerados intercambiáveis com seus produtos de referência, a troca frequente em intervalos curtos não é recomendada.

De um lado, para preservar a integridade da farmacovigilância e minimizar confusões entre prescritores e pacientes, as melhores práticas atuais sugerem limitar as trocas terapêuticas (tanto de originadores para biossimilares quanto entre biossimilares do mesmo produto de referência) a no máximo uma vez por ano. Por outro, pacientes com atividade da doença moderada a alta, falha terapêutica ou eventos adversos relacionados ao seu biológico atual não são candidatos adequados à transição médica para biossimilar. Em relação a esses casos, a troca para outro agente terapêutico com mecanismo de ação alternativo é preferível.

Em resumo, a troca segura e eficaz requer uma seleção cuidadosa dos pacientes com base na estabilidade da doença e tolerabilidade ao tratamento, apoiada por farmacovigilância contínua e processos regulatórios transparentes.

Múltiplas trocas (entre originadores e biossimilares ou entre biossimilares) devem ser evitadas em menos de um ano.

A justificativa para manter um intervalo mínimo de 12 meses entre as trocas de agentes imunobiológicos baseia-se em múltiplas considerações clínicas, farmacológicas e operacionais. Os principais são os desafios relacionados com imunogenicidade, avaliação, farmacovigilância e rastreabilidade, além da disponibilidade limitada de evidências robustas de estudos que avaliam interruptores de curto intervalo ou múltiplos intervalos.

Mudanças frequentes em períodos de tempo mais curtos podem obscurecer a atribuição de perda de eficácia ou eventos adversos a um produto específico, comprometendo os esforços de farmacovigilância e limitando a avaliação precisa e causalidade. Essas preocupações são particularmente relevantes em sistemas de saúde pública com compras centralizadas, em que múltiplas trocas não médicas podem ser motivadas por fatores logísticos ou financeiros. Além disso, trocas repetidas em um curto período podem causar confusão entre pacientes e profissionais de saúde, potencialmente aumentando o risco de efeitos nocebo e reduzindo a adesão ao tratamento.

Da mesma forma, estudos de coorte no mundo real (por exemplo, registros dinamarqueses) e revisões sistemáticas sugerem não haver aumento na imunogenicidade ou desfechos adversos com até dois interruptores; entretanto, períodos de acompanhamento normalmente variam em torno de 12 meses, e os dados sobre múltiplos interruptores em intervalos mais curtos continuam sendo escassos.

Além das preocupações clínicas, podem surgir desafios legais e éticos ao se atribuírem resultados adversos a um produto específico quando múltiplas trocas ocorrem em pouco tempo. Essas questões ressaltam a importância de manter a rastreabilidade dos produtos, garantir transparência na tomada de decisões clínicas e preservar a integridade da comunicação médico-paciente.

Em conjunto, as evidências disponíveis e o consenso de especialistas apoiam a recomendação de se evitarem múltiplas mudanças em um período de 12 meses. Essa abordagem preventiva promove a estabilidade terapêutica, melhora a precisão da farmacovigilância e aumenta a confiança e a adesão do paciente.

A troca reversa para o originador deve ser considerada apenas em casos excepcionais de eventos adversos confirmados ou perda comprovada de eficácia, excluindo efeitos nocebo.

A troca reversa, definida como a transição de um biossimilar de volta para seu biológico de referência, deve ser reservada para circunstâncias clínicas excepcionais, como eventos adversos confirmados ou perda objetivamente verificada de eficácia terapêutica. Crucialmente, tais decisões devem excluir fenômenos relacionados ao nocebo, que podem imitar falhas no tratamento, mas são impulsionados pela percepção do paciente, não por fatores farmacológicos ou imunológicos.

Em alguns casos, fatores justificados medicamente podem exigir comutação reversa. Essas incluem reações de hipersensibilidade a excipientes biossimilares (tais como formulações contendo citrato), diferenças na usabilidade do dispositivo (formatos de seringa ou autoinjeter, por exemplo), tolerabilidade ao volume de injeção ou outras preocupações específicas de tolerabilidade do paciente. Nesses casos, retornar ao originador é considerado um ajuste terapêutico racional, não uma decisão motivada pelo efeito nocebo.

Apesar de sua relevância clínica em casos selecionados, a troca reversa não é tratada de forma consistente nos marcos regulatórios internacionais. No entanto, revisões de especialistas e declarações de consenso enfatizam que a troca reversa rotineira ou não médica deve ser desencorajada, pois pode minar a confiança nos biossimilares, prejudicar a continuidade do cuidado e comprometer a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Assim, em casos de falha percebida no tratamento ou eventos adversos após a troca de biossimilar, uma reavaliação clínica estruturada deve ser o primeiro passo. Isso inclui avaliação objetiva da atividade da doença (escores validados e biomarcadores, entre outros), avaliação da adesão ao tratamento e comunicação aberta com o paciente para explorar possíveis contribuintes psicológicos ou perceptivos. Somente quando os efeitos nocebo forem excluídos e a deterioração clínica for confirmada é que se deve considerar uma troca reversa.

Essa abordagem está em consonância com as melhores práticas em farmacovigilância e tomada de decisão compartilhada, reforçando a confiança dos pacientes e apoiando a credibilidade dos biossimilares como alternativas terapêuticas seguras e eficazes.

Médicos assistentes podem se opor a uma mudança ou recomendar o retorno a um biológico anterior quando clinicamente justificado, com base em fatores individuais do paciente, como atividade da doença, falha terapêutica anterior ou preocupações de segurança.

Uma comunicação eficaz e transparente entre médicos, pacientes e pagadores é essencial para garantir decisões seguras e baseadas em evidências sobre a substituição de terapias biológicas. Embora a autorização do prescritor não seja universalmente obrigatória para substituição de biossimilares, os clínicos mantêm o direito de se opor a uma mudança se clinicamente justificado de acordo com evidências científicas, cujas objeções devem se basear em fatores específicos do paciente – como atividade da doença moderada a alta, falha terapêutica documentada, eventos adversos ou preocupações com imunogenicidade – e devem ser amparadas por fundamentação científica ou clínica robusta.

Mecanismos estruturados, como formulários padronizados de justificativa, conselhos de apelação ou comitês terapêuticos, desempenham papel fundamental na resolução de desacordos e na garantia de que as decisões de substituição sejam transparentes, consistentes e responsáveis. O julgamento clínico do prescritor permanece central, especialmente em cenários de troca não médica, em que a segurança do paciente e a continuidade terapêutica podem estar em risco.

Importante mencionar os profissionais de saúde, que devem ser informados sobre o produto específico dispensado a fim de se garantir a devida farmacovigilância, a rastreabilidade e a continuidade do cuidado. A EMA enfatizou que, mesmo em contextos em que a substituição não exige autorização prévia do prescritor, manter a transparência e a rastreabilidade é inegociável.

Para proteger os desfechos dos pacientes, as decisões de mudança devem ser guiadas por protocolos específicos para cada doença e incluir avaliações clínicas abrangentes de risco, considerando fatores como adesão ao tratamento, estabilidade da doença e reações adversas anteriores.

Uma estrutura de governança para implementação de biossimilares deve incluir:

1. Alinhamento entre prescritores e administradores de saúde em critérios de substituição;
2. Monitoramento rotineiro pós-troca para avaliar eficácia e tolerabilidade;
3. Estratégias de comunicação transparentes para atender às percepções dos pacientes e mitigar os efeitos nocebo;
4. Estabelecimento de comitês multidisciplinares de especialistas para resolver conflitos e apoiar a tomada de decisões clínicas.

Embora atualmente não regule a intercambiabilidade, a ANVISA reconhece biossimilares aprovados por meio de vias de comparabilidade como alternativas terapêuticas. Mesmo assim, a autonomia clínica deve ser preservada, especialmente em relação a casos em que a troca possa comprometer a eficácia ou a segurança do tratamento.

Assim, quando um médico se opõe a uma mudança, a justificativa deve ser explicitamente documentada e baseada em um raciocínio clínico sólido. Preservar a integridade da relação médico-paciente e apoiar a tomada de decisão compartilhada é essencial para manter a confiança nos biossimilares e garantir a integração responsável na prática clínica.

Farmacovigilância e educação médica estruturada são pilares essenciais para a implementação segura e eficaz da intercambiabilidade de biossimilares na prática clínica. Esses elementos não apenas garantem o alinhamento com os padrões regulatórios, mas também desempenham um papel fundamental na proteção da segurança do paciente, manutenção da continuidade terapêutica e promoção da confiança pública e profissional na adoção de biossimilares.

O ACR e a SBR destacam o papel fundamental de uma infraestrutura robusta de farmacovigilância – abrangendo sistemas obrigatórios de notificação e integração com registros específicos de doenças – como pré-requisito para adoção segura e eficaz de biossimilares na reumatologia. Isso é especialmente importante no contexto de doenças crônicas imunomediadas, cujo monitoramento de segurança a longo prazo e identificação de padrões de imunogenicidade dependem da coleta precisa e sustentada de dados.

Estabelecer tal estrutura de farmacovigilância exige governança clínica abrangente, incluindo protocolos institucionais padronizados para relato de eventos adversos, avaliação sistemática dos resultados terapêuticos após transições de biossimilares e canais de comunicação eficientes entre prescritores e administradores de saúde. Além disso, a formação de comitês técnico-científicos multidisciplinares também é recomendada para mediar disputas e garantir o alinhamento com as melhores práticas clínicas.

Nesse sentido, observa-se que essas estratégias de governança promovem a consistência na tomada de decisões clínicas, aumentam a responsabilidade do sistema e ajudam a construir confiança sustentada entre clínicos e pacientes.

Além de garantir a segurança, a farmacovigilância desempenha um papel mais amplo no fortalecimento da credibilidade e transparência dos sistemas de saúde e, ao capturar dados reais de eficácia e segurança, reforça a confiança dos prescritores e dos pacientes, especialmente em ambientes com exposição prévia limitada a biossimilares. Além disso, o monitoramento contínuo permite atualizações baseadas em evidências de diretrizes clínicas, políticas regulatórias e estruturas de reembolso, contribuindo sobremaneira para a sustentabilidade a longo prazo da integração de biossimilares.

Complementar a farmacovigilância e a educação médica estruturada – voltada tanto para profissionais de saúde quanto para pacientes – é essencial para fechar lacunas de conhecimento sobre desenvolvimento de biossimilares, aprovação regulatória e equivalência clínica.

Organizações internacionais líderes, incluindo EULAR, ACR e PANLAR, defendem consistentemente iniciativas educacionais contínuas para apoiar a tomada de decisões informadas e reduzir equívocos, porque profissionais de saúde adequadamente informados estarão bem preparados para participar de decisões compartilhadas, tratar das preocupações dos pacientes e evitar atribuição incorreta de resultados adversos ao próprio biossimilar.

Paralelamente, a educação centrada no paciente desempenha papel fundamental na mitigação do efeito placebo, um fator bem documentado que contribui para a descontinuação do tratamento. Por exemplo, Fischer et al. relataram que alguns pacientes com doença inflamatória intestinal que voltaram ao Infliximabe originador após uma troca de biossimilar citaram perda subjetiva de eficácia, apesar das medidas objetivas estáveis da doença. Esses achados enfatizam a influência de fatores psicológicos na percepção do tratamento e a importância da segurança educacional para manter a adesão.

Portanto, farmacovigilância e educação médica, juntas, fornecem uma base sinérgica para a integração bem-sucedida dos biossimilares, e sua implementação garante que a intercambiabilidade seja conduzida de maneira cientificamente sólida, transparente e centrada no paciente, preservando, em última análise, a integridade terapêutica e otimizando os resultados em todos os sistemas de saúde.

É o nosso parecer.

CÂMARA TÉCNICA DE REUMATOLOGIA
Conselho Regional de Medicina do Estado do Paraná

Curitiba, 03 de fevereiro de 2026.