



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

REGULAMENTAÇÃO DA INTERCAMBIALIDADE ENTRE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E BIOSSIMILARES

Daniela Marreco Cerqueira

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO

CÂMARA DOS DEPUTADOS
COMISSÃO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, COMUNICAÇÃO E INFORMÁTICA
Brasília, 23/11/2017



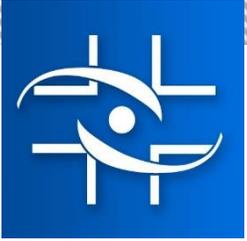
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

"Promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada com os estados, os municípios e o Distrito Federal, de acordo com os princípios do Sistema Único de Saúde, para a melhoria da qualidade de vida da população brasileira."

MISSÃO

VALORES

- ▶ Ética e responsabilidade como agente público
- ▶ Capacidade de articulação e integração
- ▶ Excelência na gestão
- ▶ Conhecimento como fonte para a ação
- ▶ Transparência
- ▶ Responsabilização



Registro de Medicamentos e Produtos Biológicos

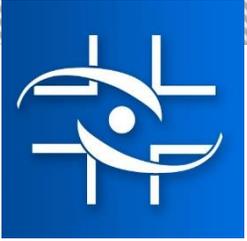
Base Legal

Lei nº 6360/1976

“Art. 12 Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.”

“Art. 16 O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...)

II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;”



Da Avaliação de Qualidade, Segurança e Eficácia para fins de registro e disponibilização de medicamento

Produção e comercialização de medicamentos no
mercado brasileiro



Manifestação de interesse através de
protocolo de dossiê pelo interessado,
junto a Anvisa



- documentação administrativa;
- documentação técnica: **comprovação de qualidade e de segurança e eficácia** do medicamento objeto do registro;
- certificação de cumprimento dos princípios de BPF no local no qual o medicamento será fabricado



Análise criteriosa das informações protocoladas

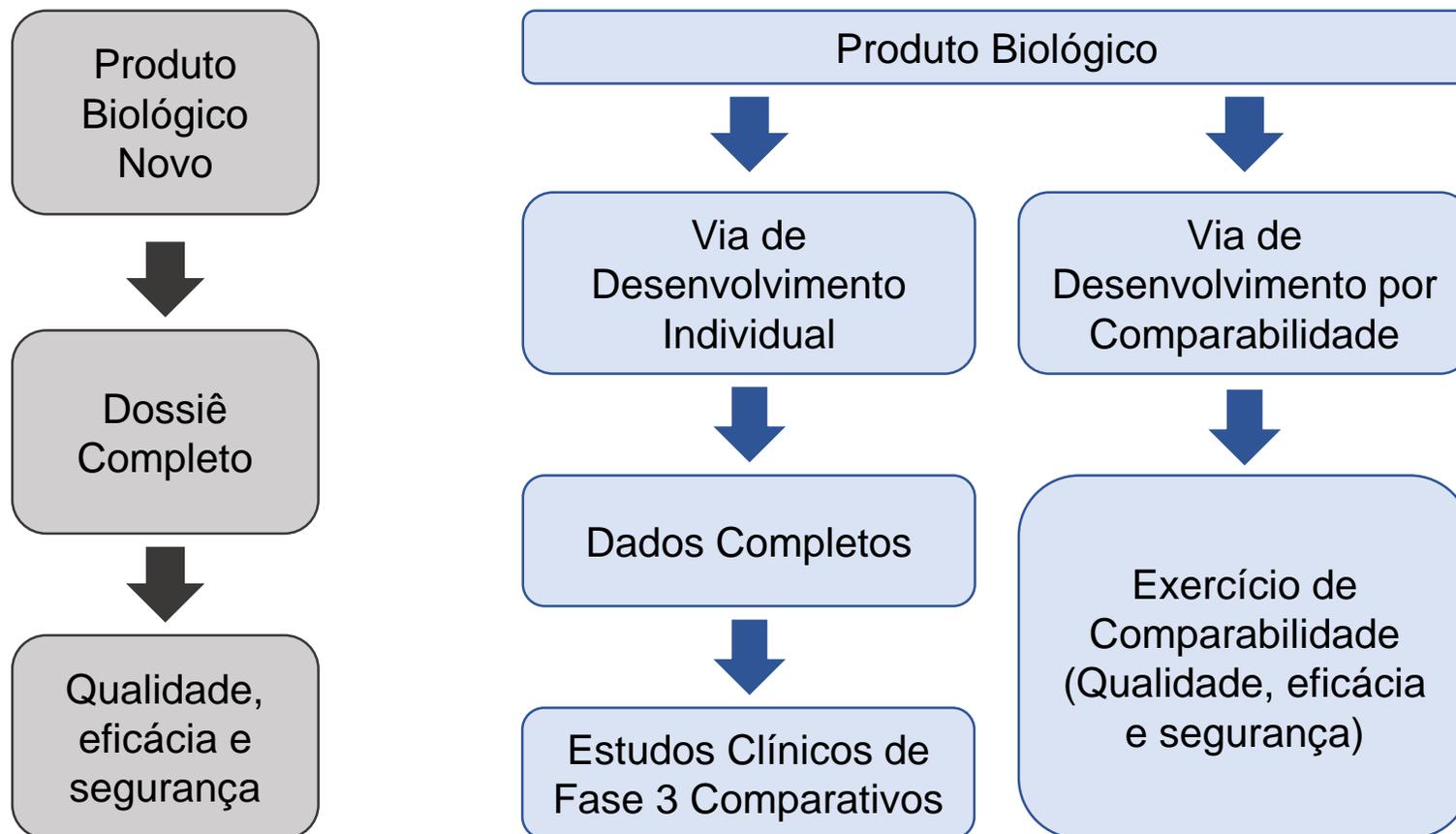


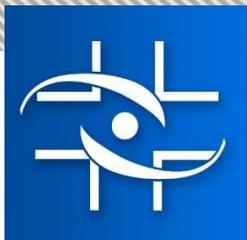
Concessão de registro



RDC 55/2010

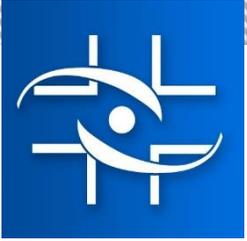
Vias para Registro de produtos biológicos no Brasil





Requerimentos regulatórios para registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos

| | Produtos Biológicos Novos | Produtos Biológicos (não novos) | |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---|
| | | Comparabilidade | Individual |
| Manufatura e Qualidade | Necessários | Comparativos | De acordo com padrões |
| Estudos Pré-Clínicos | Necessários | Comparativos | Podem ser reduzidos |
| Estudos Clínicos 1 e 2 | Necessários | Comparativos | Quando necessários podem não ser comparativos |
| Estudos Clínicos 3 | Necessários | Comparativos | Comparativos com exceções |
| Estudos de Imunogenicidade | Necessários | Comparativos | Necessários |
| Mesmo Comparador | Não | Sim | Não especificado |
| Plano de Farmacovigilância | Necessários | Necessários | Necessários |
| Extrapolação de Indicações | Não aplicável | Possível | Não é possível |



Intercambialidade - Definições

Intercambialidade: prática médica de troca de um medicamento por outro, na qual se espera obter o mesmo efeito clínico em um determinado contexto clínico e em qualquer paciente, sob a iniciativa ou com o consentimento do prescritor.

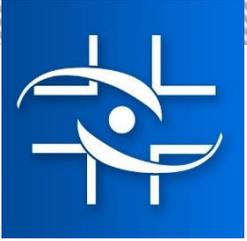
Substituição: prática de dispensar um medicamento em vez de outro equivalente e intercambiável no nível da farmácia sem consultar o prescritor.

Troca (switching): decisão do médico responsável de trocar um medicamento por outro com a mesma intenção terapêutica em pacientes submetidos a **determinado** tratamento.



Intercambialidade – Status Regulatório Mundial

|  OMS |  EMA |  FDA |  Health Canada |  Austrália |
|---|---|--|---|---|
| <p>Os biossimilares não são idênticos aos produtos comparadores, mas a "não-identidade" é um princípio normal na biotecnologia. Dentro desse conceito, se não houver diferença no impacto clínico, eles podem, de uma perspectiva científica, ser usados indistintamente.</p> | <p>EMA não avalia se um produto é intercambiável. Deve ser discutido com o médico e farmacêutico. Cada país membro trata do tema individualmente.</p> | <p>Determina se o produto é biossimilar e se é intercambiável (guia em <i>draft</i>).</p> <p>Há uma lista "Purple Book" que identifica se o produto é biossimilar (B) ou biossimilar e intercambiável (I).</p> | <p>Não apoia a substituição automática e recomenda a decisão médica.</p> <p>Trocas repetidas entre biossimilares e produtos comparadores podem aumentar a imunogenicidade com efeitos potencialmente negativos.</p> | <p>TGA aprova se o produto é biossimilar.</p> <p>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) decide se o produto poderá ser substituído pelo farmacêutico com base em dados clínicos.</p> |



Intercambialidade – Status Regulatório Mundial FDA

O biossimilar pode ser considerado intercambiável somente se as condições de intercambialidade forem atendidas (estudos específicos).

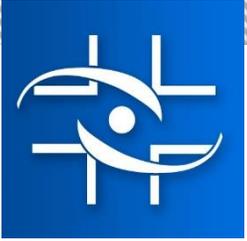
- Biossimilar intercambiável:

Mesmo resultado clínico que o produto de referência em qualquer paciente.

Sem risco adicional de segurança ou eficácia diminuída em relação ao uso contínuo do biológico originador.

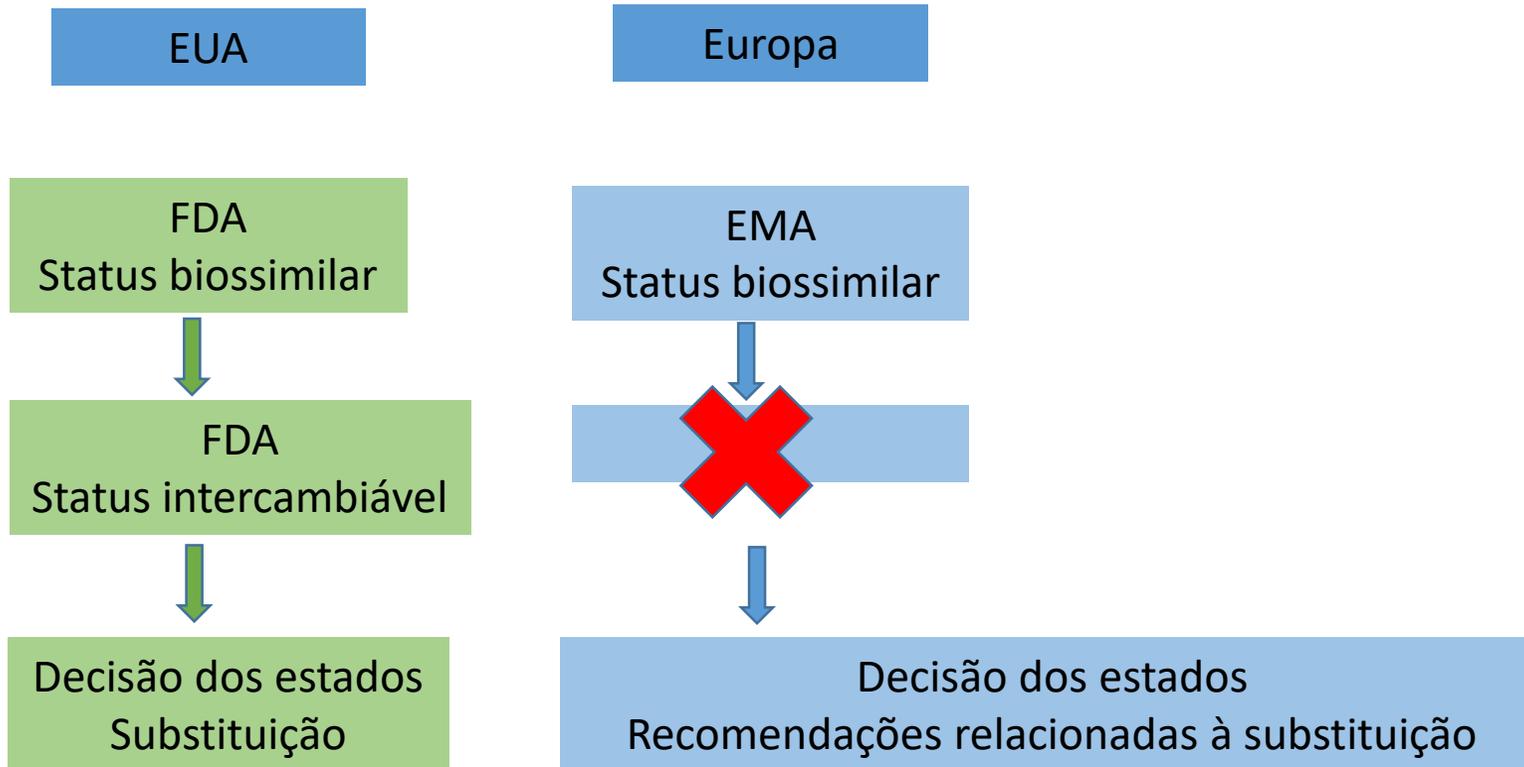
- Guia regulatório.

- Cada estado determina se e quando os farmacêuticos estão autorizados a substituir um certo produto prescrito por outro produto intercambiável.



Intercambialidade – Status Regulatório Mundial

FDA x EMA



**Considerations in
Demonstrating
Interchangeability With a
Reference Product
Guidance for Industry**

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-100), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Ebla Ali-Hussein, 301-796-3491, or (CDER) Office of Communications, Outreach and Development, 800-833-4709 or 340-403-8010.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for
Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2017
Revised



Intercambialidade – Status Regulatório Mundial EMA

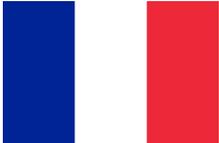
EMA: países decidem sobre intercambialidade e substituição, mas recomenda que os médicos e pacientes sejam responsáveis por decidir qual biológico é o mais apropriado em cada caso.

Os Estados-Membros têm acesso à avaliação científica realizada pelo EMA e a todos os dados enviados para fundamentar suas decisões.

Como estudos multi-switch não fazem parte dos requisitos de registro, tais informações podem não estar incluídas no parecer do EMA (EPAR).



Intercambialidade – Status Regulatório Mundial Europa

-  **FIMEA:** biossimilares são intercambiáveis com os seus produtos de referência sob a supervisão de um profissional de saúde.
-  **ANSM:** intercambialidade pode ser considerada sob as condições: 1) paciente deve ser informado e deve concordar; 2) monitoramento do paciente durante o tratamento; 3) rastreabilidade.
-  **AIFA:** decisão do prescritor. Médicos devem considerar a prescrição de biossimilares para pacientes virgens de tratamento, se representar economia significativa.
-  **Holanda:** troca entre produtos biológicos é permitida, mas apenas com monitoramento clínico adequado e informação ao paciente.



Intercambialidade – Status Regulatório Mundial Europa



Bélgica: substituição é promovida sob monitoramento; exclusão da prescrição por INN; substituição automática não é permitida.



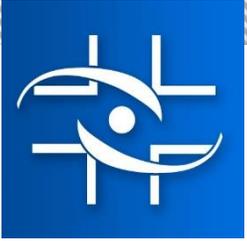
Reino Unido: substituição automática não é apropriada para biológicos e não é permitida. Os prescritores podem trocar os tratamentos do paciente, de acordo com o perfil de segurança e com monitoramento adequado. A prescrição deve ser realizada pelo nome de marca.



Noruega: substituição automática atualmente não é permitida; sistemas de licitação e atitudes dos médicos podem promover a troca de medicamentos.

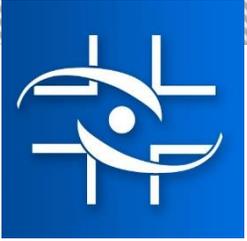


Irlanda: não é recomendado que os pacientes troquem entre medicamentos biológicos, já que a disponibilidade de dados sobre o impacto é limitada.



Intercambialidade – Status Regulatório Mundial

- **Japão:** intercambialidade e substituição automática são desencorajadas, visto que não existem evidências científicas atualmente que justifiquem essas práticas. É vital assegurar a rastreabilidade de eventos adversos durante o respectivo período de vigilância. Substituição ou aplicação combinada deve ser evitada ao longo do período de tratamento.



Intercambialidade – Status Regulatório Mundial

Austrália



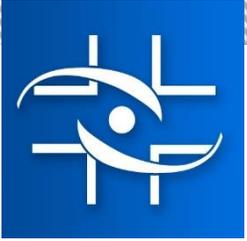
Primeira grande jurisdição regulatória a considerar a substituição automática de biossimilares.

Autoridade de reembolso pode classificar os biossimilares como “A-flag”, permitindo a substituição automática.

Nem todos os biossimilares são “A-flag”, consideração caso a caso:

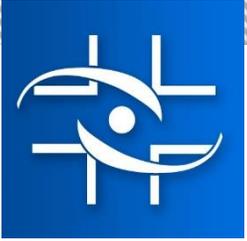
- dados para sugerir diferenças significativas na eficácia clínica ou segurança;
- populações onde os riscos de usar o biossimilar são desproporcionalmente elevados;
- dados para suportar a mudança;
- dados para pacientes naïve;
- classificação pelo TGA como biossimilar.

Médicos podem manter o paciente na terapia atual (indicando que a substituição não é autorizada).



Intercambialidade – Conclusões Gerais

- ✓ No geral, a classificação do medicamento como biossimilar não implica na designação automática do produto como intercambiável.
 - ✓ Consentimento do médico prescritor.
- ✓ Acompanhamento adequado do paciente – farmacovigilância e rastreabilidade.
 - ✓ Geração de dados a partir do acompanhamento dos pacientes.
- ✓ Rastreabilidade do medicamento: nome e lote descritos no prontuário do paciente.
- ✓ Importância do Sistema de Farmacovigilância (Agência Regulatória, Empresa, médico, paciente).



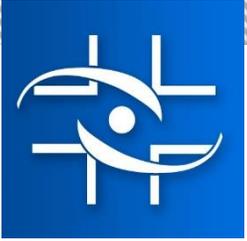
Intercambialidade Posicionamento Anvisa

- A intercambialidade está mais diretamente relacionada à prática clínica do que a um status regulatório:

Aspectos regulatórios - comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, incluindo imunogenicidade;

Intercambialidade envolve aspectos mais amplos (estudos específicos, dados de literatura, avaliação médica, questões relacionadas a rastreabilidade e farmacovigilância);

- Múltiplas trocas não são adequadas, ficando a rastreabilidade e monitoramento do uso bastante dificultados nestes casos.



Intercambialidade Posicionamento Anvisa

- Política e diretrizes sobre substituição e intercambialidade deverão ser definidas pelos médicos prescritores e pelo Ministério da Saúde;
- É essencial a avaliação e o acompanhamento pelo médico responsável, que poderá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação e de acordo com a resposta individual de cada paciente;
- Informações serão incluídas na bula e no PPAM, para que os médicos e o Ministério da Saúde possam decidir sobre a intercambialidade em cada situação.



Intercambialidade – Posicionamento Anvisa



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO

NOTA DE ESCLARECIMENTO Nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA

OBJETO: Intercambialidade entre produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador.

1. Recentemente, as dúvidas e demandas sobre intercambialidade dos produtos “biossimilares” com o respectivo produto biológico comparador vem crescendo de forma rápida. Com o intuito de prestar alguns esclarecimentos a sociedade, faz-se



Transparência

- Parecer Público de Avaliação do Medicamento (PPAM)
 - ✓ Cartas de aprovação e reprovação disponíveis no site da Anvisa.
 - ✓ Exposição dos motivos de aprovação ou reprovação do registro de medicamentos.



Parecer Público de Avaliação do Medicamento

| | |
|------------------------|---|
| Medicamento: | <input type="text"/> |
| Princípio Ativo: | <input type="text"/> |
| Categoria Regulatória: | <input type="text" value="Todos"/> |
| Empresa: | <input type="text"/> |
| Decisão: | <input type="text" value="Todos"/> |
| Período de Publicação: | <input type="text"/> a <input type="text"/> |
| Registros por Página: | <input type="text" value="10"/> |

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z TODAS





Obrigada

produtos.biologicos@anvisa.gov.br

Sítio eletrônico

<http://www.anvisa.gov.br>

Central de Atendimento

0800 642 9782.

Ligação gratuita de qualquer estado do Brasil.

O horário de funcionamento é das 7h30 às 19h30, de segunda a sexta-feira, exceto feriados.

Fale Conosco

<http://www.anvisa.gov.br/institucional/faleconosco/FaleConosco.asp>

Atendimento Eletrônico

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/ouvidoria>

Twitter: @anvisa_oficial

