

PróGenéricos

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS



Audiência Pública

Debate sobre a necessidade de regulamentação da
intercambialidade entre produto originador e biossimilar

Câmara dos Deputados – Brasília, DF – 23/11/2017

Intercambiabilidade de Biossimilares

Thiago Mares Guia, MD, PhD

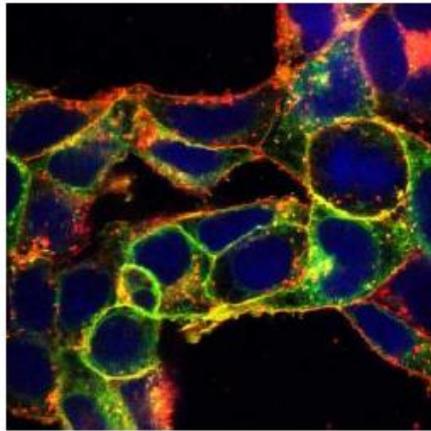
Pró-Genéricos

A Produção de um Biofármaco Originador

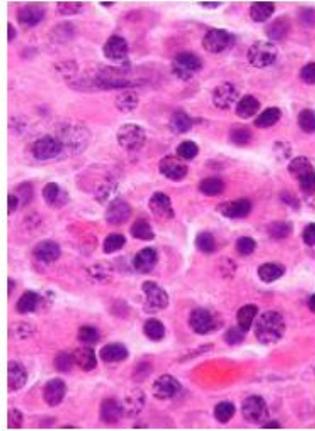
As Células Produtoras

Cell lines:

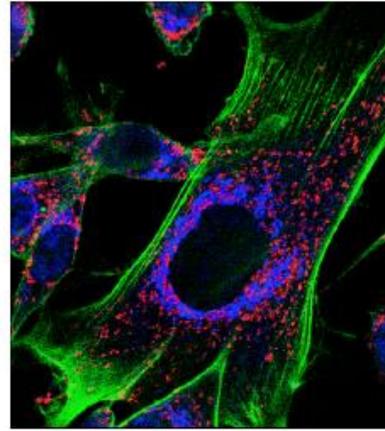
- Hybridoma (mostly for development :: source of gene sequences)
- Chinese Hamster Ovary (CHO)
- Mouse Myeloma (NS0; Sp2/0)
- Human Embryonic Kidney (HEK)
- Baby Hamster Kidney (BHK)
- Human embryonic retina (PER.C6)



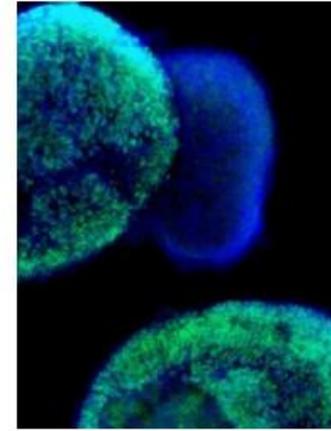
HEK cells



NS0 cells



BHK cells



PER.C6 cells

UPSTREAM: O Cultivo das Células e a Produção do Biofármaco



Biorreator de 1,5 L



Biorreator de 150 L

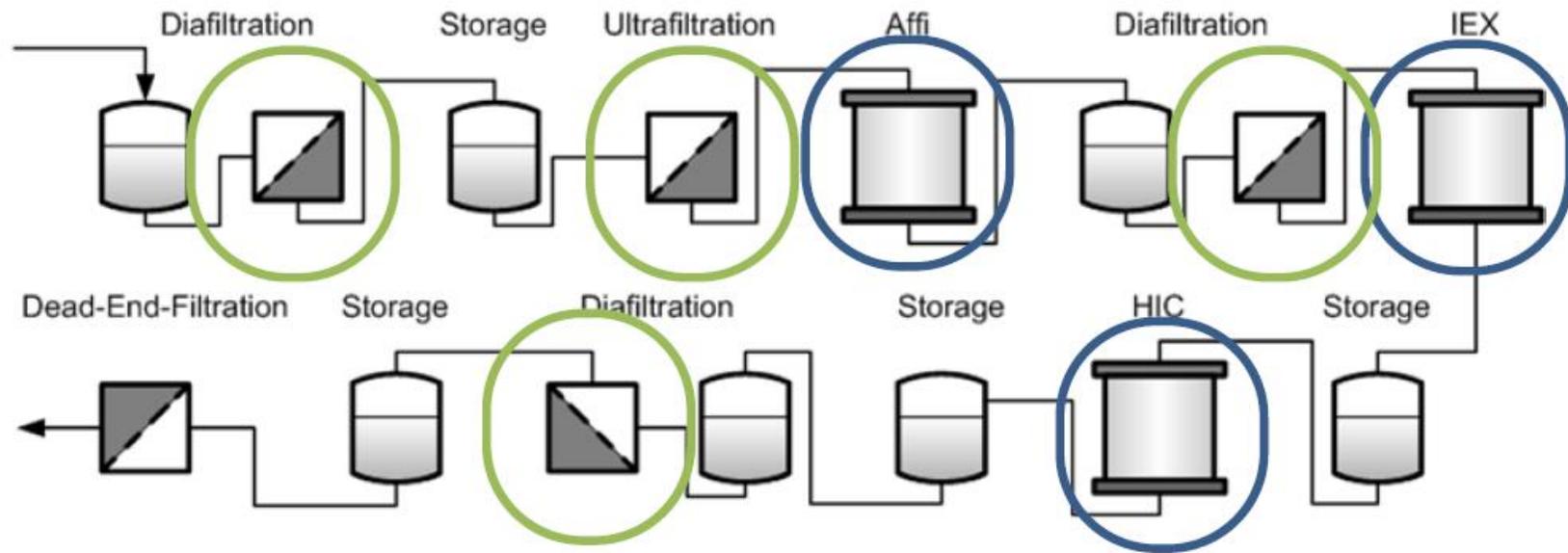
UPSTREAM: O Cultivo das Células e a Produção do Biofármaco



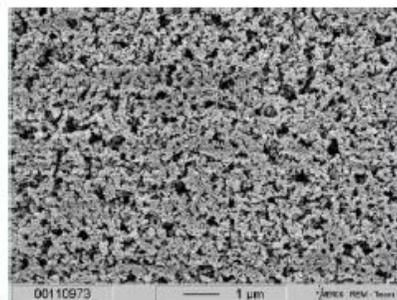
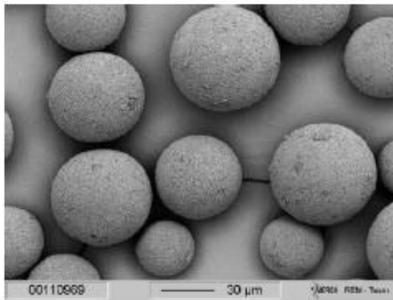
UPSTREAM: O Cultivo das Células e a Produção do Biofármaco



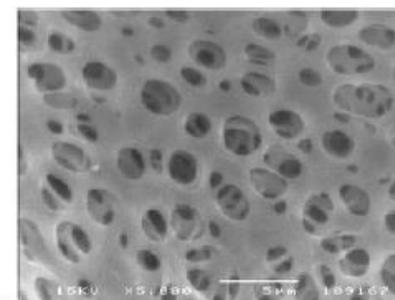
DOWNSTREAM: A Purificação do Biofármaco



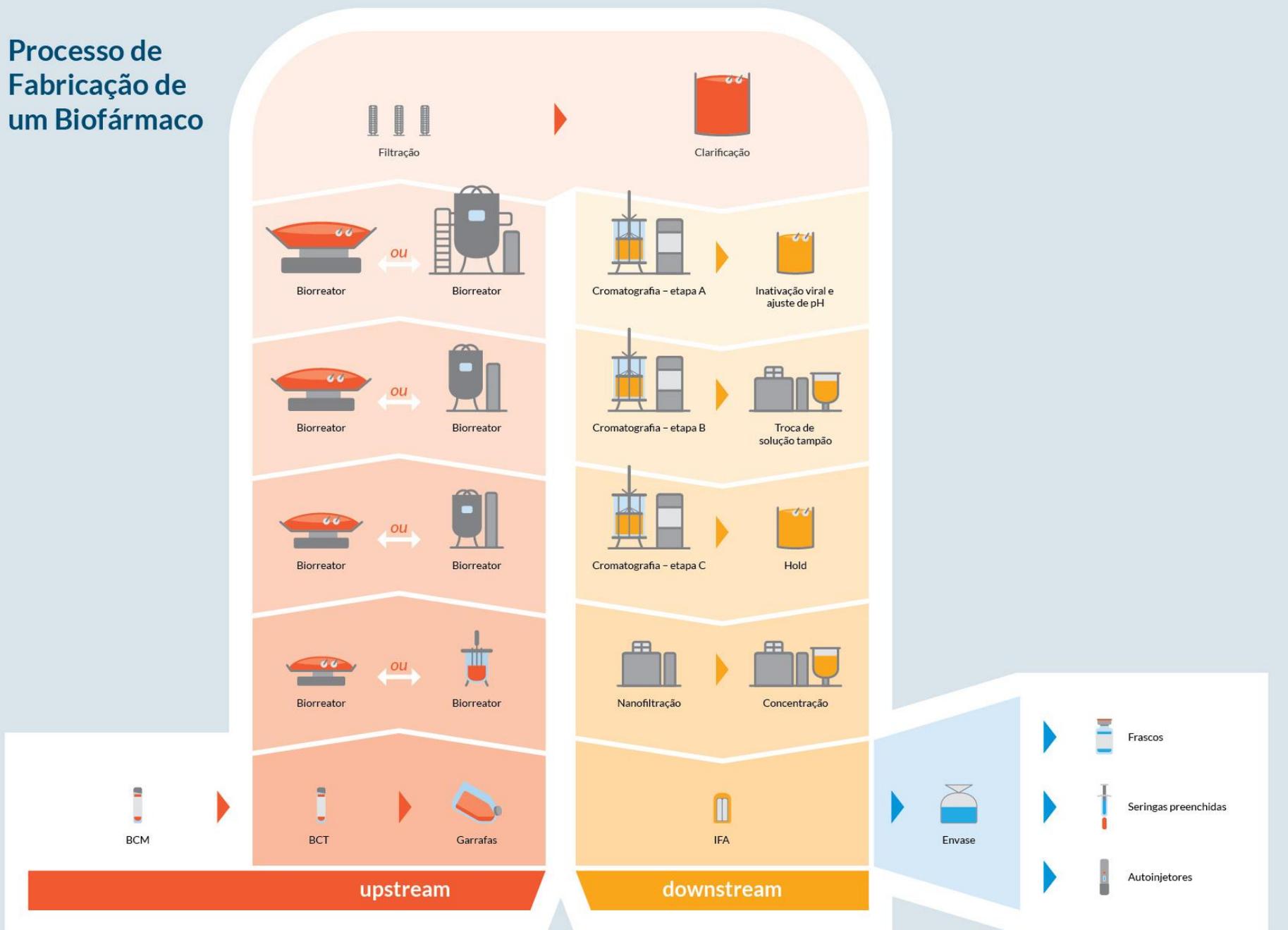
Chromatographic supports



Membranes



Processo de Fabricação de um Biofármaco

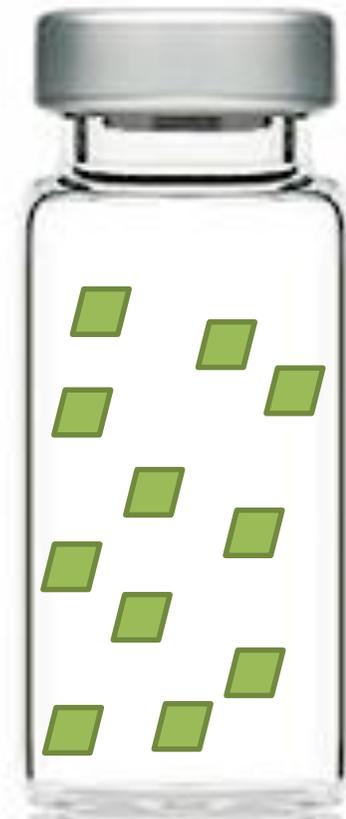


A Revolução da Biotecnologia Farmacêutica

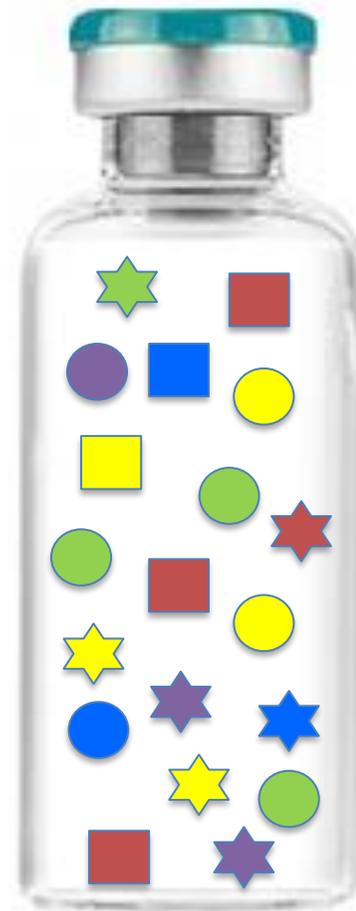


Heterogeneidade e Variabilidade

A Microheterogeneidade dos Biofármacos

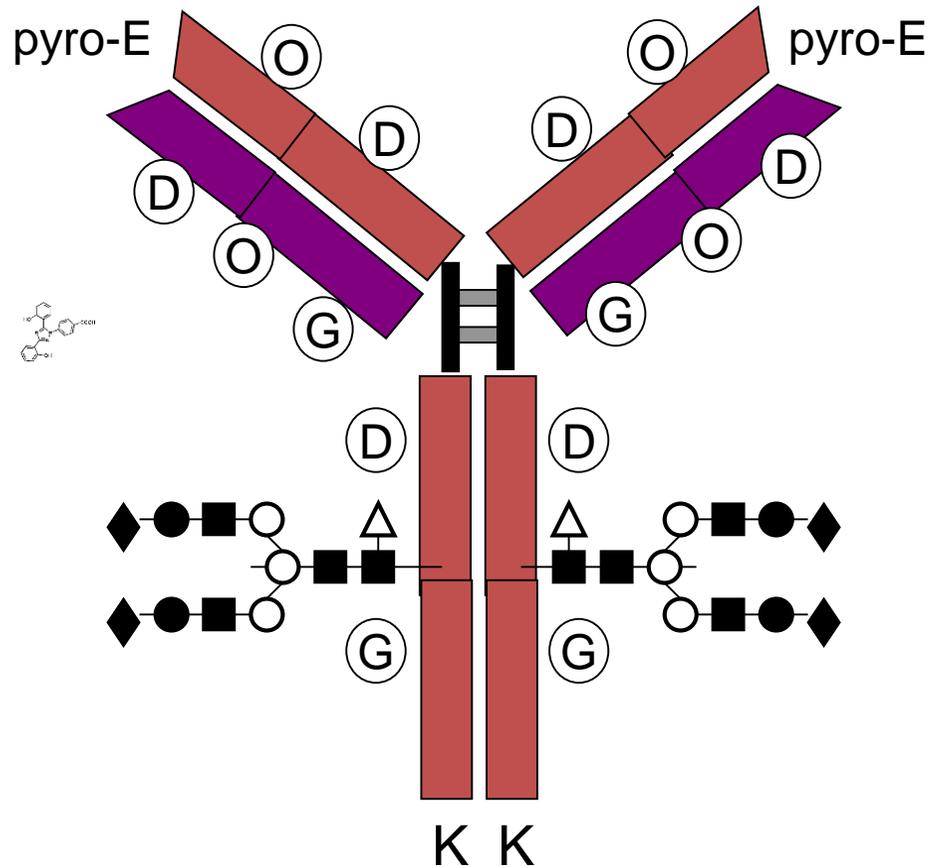


Fármaco
(pequena molécula,
original ou genérico)



Biofármaco
(macromolécula,
original ou biossimilar)

Variações inerentes ou causadas por mudanças no processo de fabricação

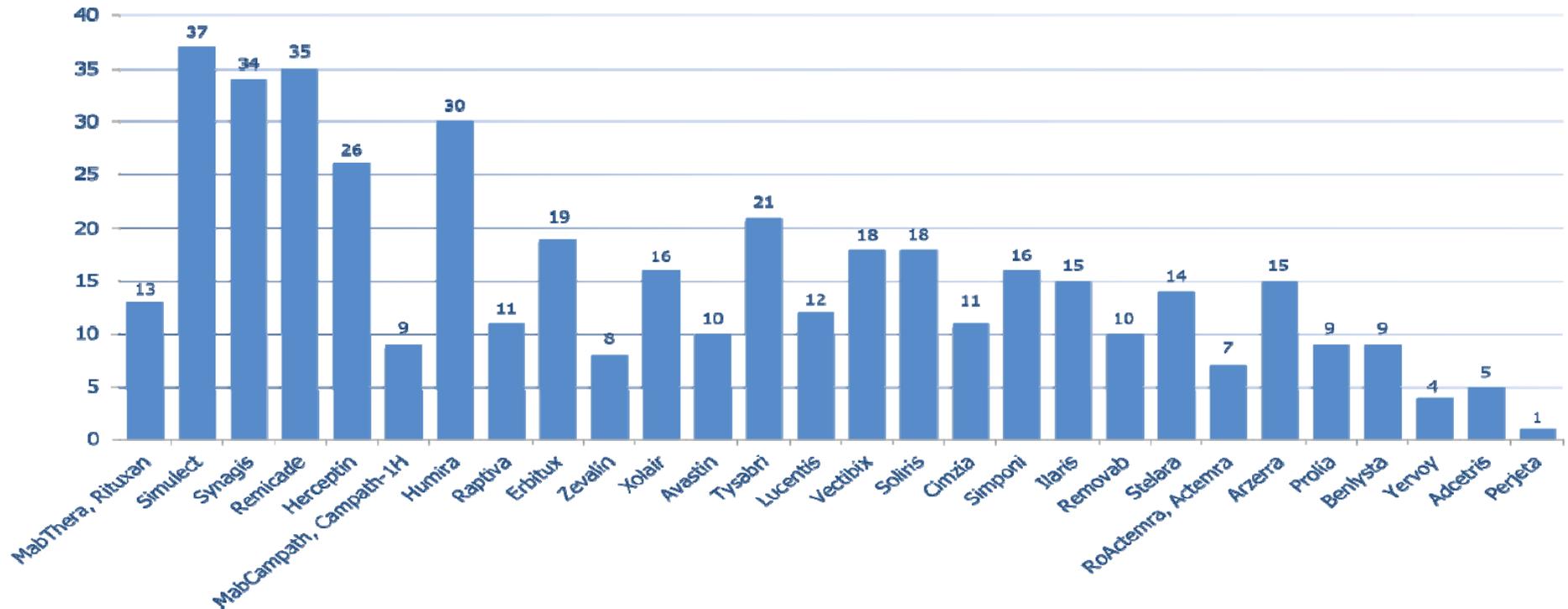


- Peptídeos piroglutamil
- Desamidação
- Oxidação das metioninas
- Glicosilação
- Manoses, G0, G1, G1, G2
- Sialilação
- Lisinas C-terminais
- Dentre outras

As modificações no processo fabril podem resultar em
100 milhões de variantes

As Mudanças nos Processos de Fabricação dos Biofármacos são Frequentes

- Os atributos de qualidade do biofármaco podem variar à medida que o fabricante introduz modificações no processo produtivo.
- É requerido um exercício de comparabilidade (molecular) quando tais mudanças são implementadas, mas não um estudo de switch ou intercambialidade (clínico) entre o originador fabricado antes e o originador fabricado depois da mudança.



A Variabilidade dos Biofármacos

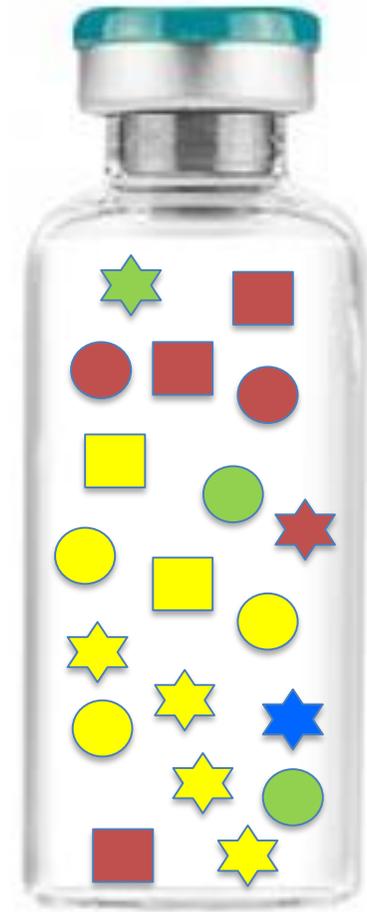


Biofármaco
Produzido com
processo inicial

Variabilidade Lote a Lote



Mudança no processo de
Fabricação do Biofármaco



Biofármaco
Produzido após
mudança no processo

A Variabilidade do Produto Original (Etanercepte)

- Analytical methods are sensitive to differentiate between
 - Batch to batch
 - Batches before and after a change of the manufacturing process
 - Batches from different sites

- Analytical methods can determine whether batches sourced in different countries are identical or not
 - Microheterogeneity of protein structure
 - » Purity profiles
 - » Glycan distribution

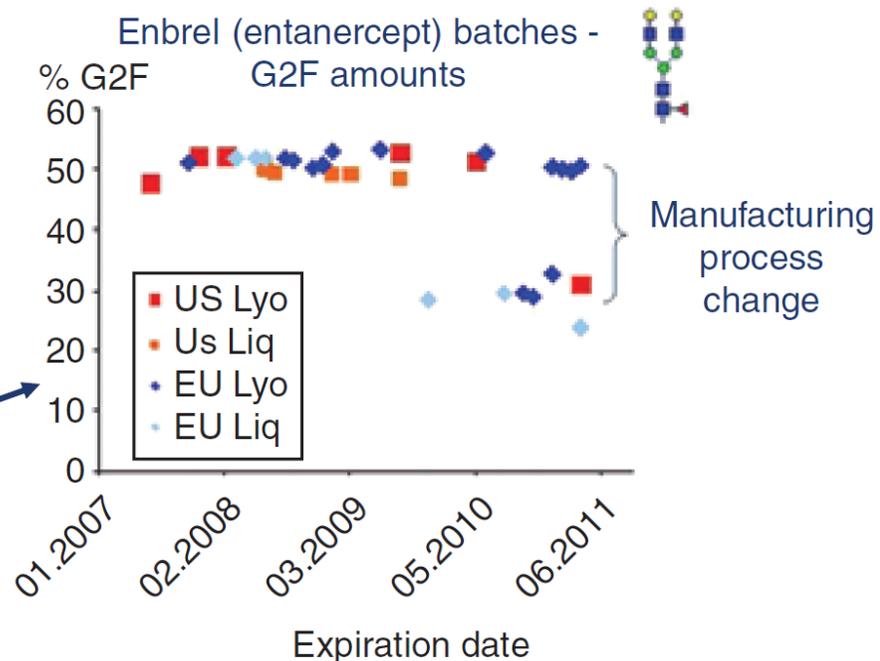


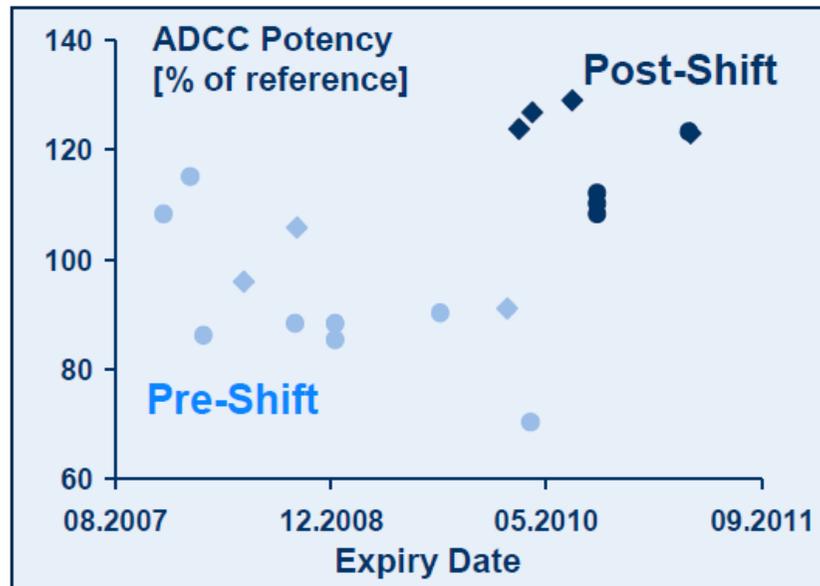
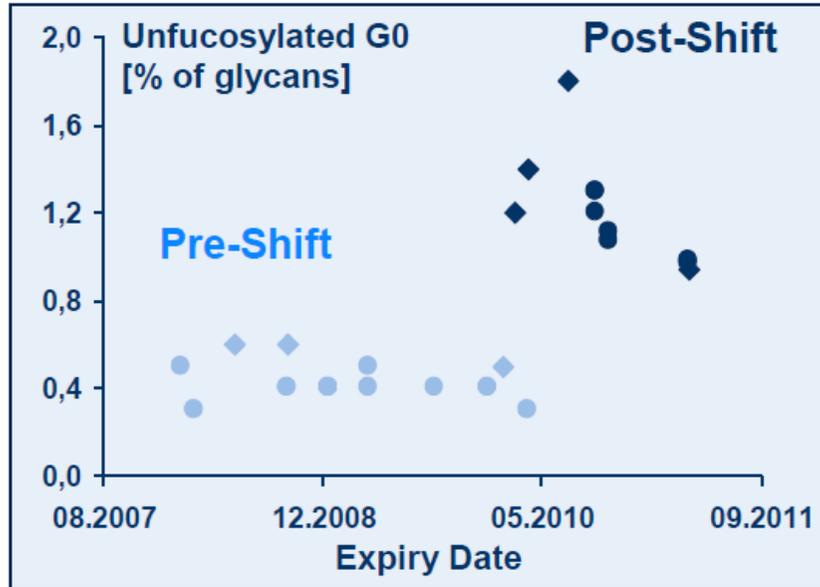
Figure 1 Variability seen in Enbrel as documented in ref. 4 across various regions (United States and European Union) and across product forms (lyophilized and liquid).

A Variabilidade do Biofármaco Original (Rituximabe)

Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals.

Schiestl, M. *et al.*, *Nature Biotechnology* **29**, 310-312, 2011

- A análise de diferentes lotes de mAbs registrados revela uma mudança nos atributos de qualidade.
- Modificações do padrão de glicosilação resultam em potências diferentes no ensaio ADCC.
- Indica mudança no processo de fabricação.
- Mudanças observadas em diversos produtos originadores.
- Os produtos são considerados igualmente seguros e eficazes pelo EMA e pelo FDA.



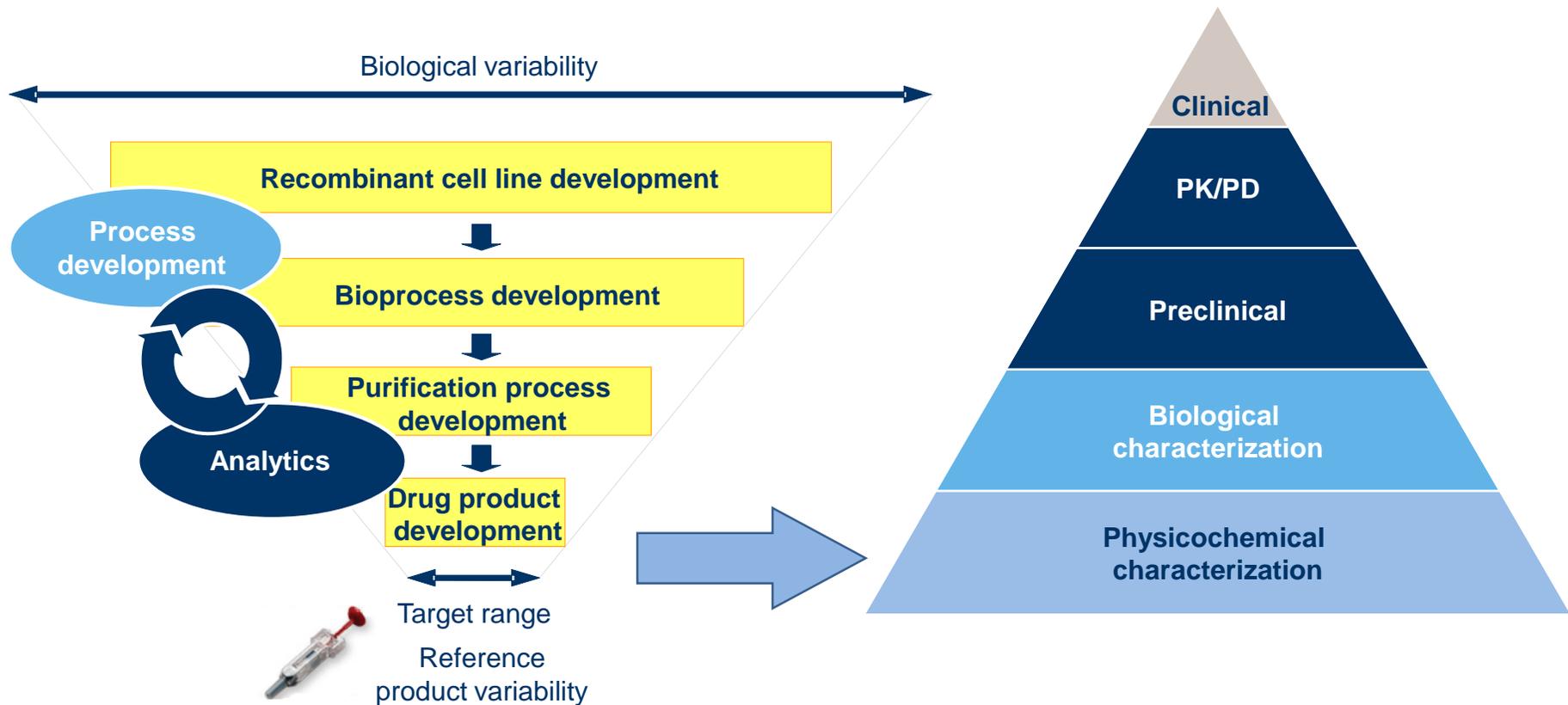
A Produção de um Biossimilar

Biossimilares no Mundo (lista não exaustiva)



*CRAMS, Contract Research and Manufacturing Services ** Based on press release news

O Desenvolvimento de um Biossimilar



The State of the Art in the Development of Biosimilars. McCamish & Woollett, Clinical pharmacology & Therapeutics, 91:405-417 (2012).

Dr. Thomas Kirchlechner - Sandoz Biopharmaceuticals Development, Austria

UPSTREAM: O Cultivo das Células e a Produção do Biofármaco



Biorreator de 1,5 L

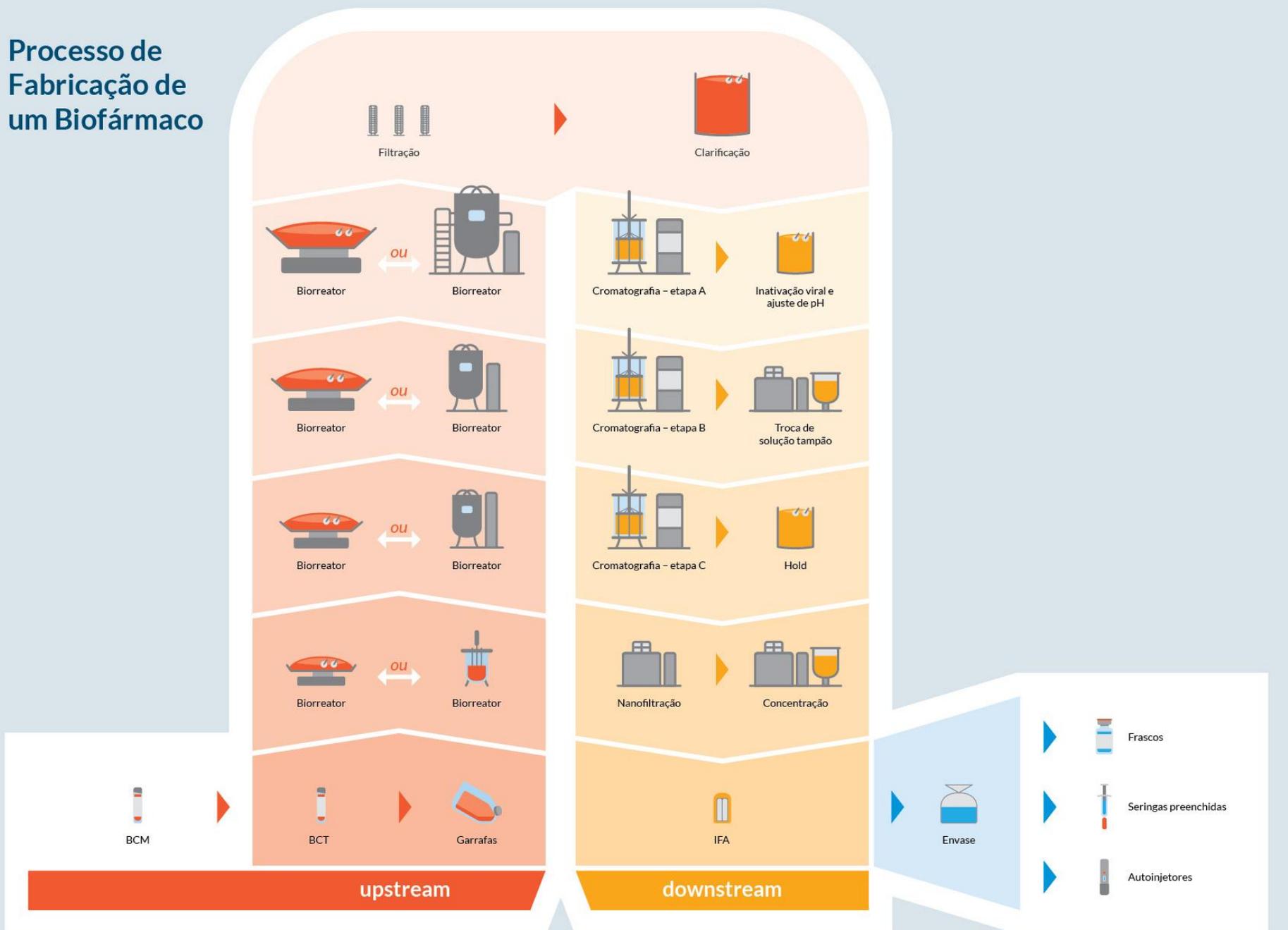


Biorreator de 150 L

UPSTREAM: O Cultivo das Células e a Produção do Biofármaco



Processo de Fabricação de um Biofármaco



Métodos Analíticos e Bioanalíticos – lista não exaustiva

Attributes	Analytical Method
Primary structure	Peptide mapping LC-ESI-MS / MS-MS, Quantitative peptide mapping
N- and C-terminal heterogeneity	Peptide mapping LC-ESI-MS / MS-MS
Aminoacid composition, Extinction coefficient	Aminoacid analysis
Intact mass	MALDI-MS
Disulfide bridges	Peptide mapping LC-ESI-MS / MS-MS
Free cysteines, Thioether bridging	Free sulfhydryls analysis
Folding stability	Differential Scanning Calorimetry, Circular Dichroism
Secondary and tertiary structures	Circular Dichroism
Secondary and tertiary structures	Far UV and Near UV spectroscopy
Tertiary structure	Fluorescence spectroscopy
Tertiary structure	H-D exchange MS
Glycation, oxidation, deamidation	LC-ESI-MS and MS/MS
Monosaccharide content	PMP-H PMP-HPLC PLC
Sialic acid content	DMB-HPLC
Total N-glycan profile	2AB-HILIC-UPLC
Glycosite occupancy Site-specific N-glycan profile	Peptide mapping – MS of N-glycopeptides
Glycosite occupancy: Site-specific O-glycosite occupancy	Peptide mapping – MS of O-glycopeptides
O-glycan profile	MALDI-MS
Charge variants, pI distribution	Capillary Iso-Electric Focusing, CEX-HPLC
Purity	SDS-Page, SDS-CGE, SE-HPLC
Aggregation	SE-HPLC, Analytical Ultracentrifugation
Hydrophobic variants	HI-HPLC
Truncation, Monomer Purity	Analytical Ultracentrifugation

Attributes	Bioanalytical Method
Specific potency	Cell-based assay
Target binding	ELISA, FACS or other assay
Affinity (KD) to all relevant targets/receptors	Biacore or other
Apoptosis, ADCC potency, CDC potency	Cell-based assay
Specific Mechanism of Action	Cell-based assay

A Variabilidade do Produto Original (Etanercepte)

- Analytical methods are sensitive to differentiate between
 - Batch to batch
 - Batches before and after a change of the manufacturing process
 - Batches from different sites

- Analytical methods can determine whether batches sourced in different countries are identical or not
 - Microheterogeneity of protein structure
 - » Purity profiles
 - » Glycan distribution

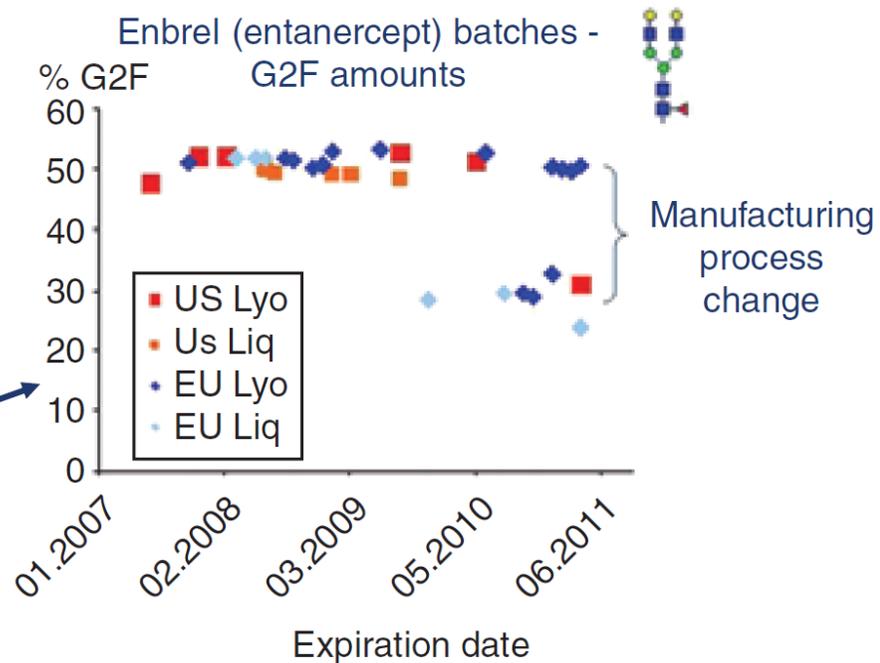
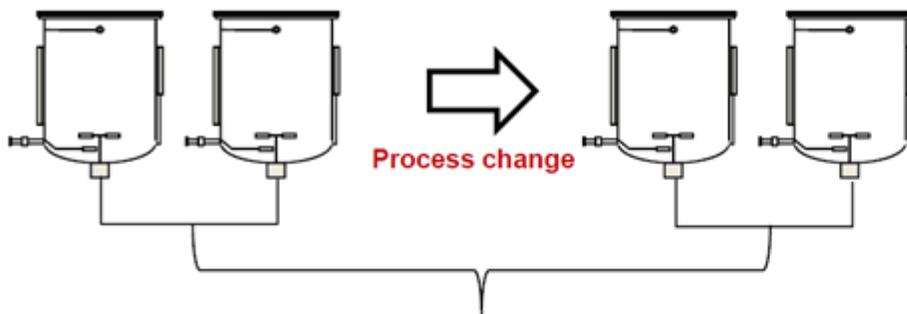


Figure 1 Variability seen in Enbrel as documented in ref. 4 across various regions (United States and European Union) and across product forms (lyophilized and liquid).

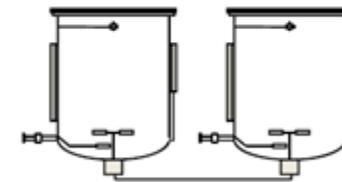
Sob os pontos de vista técnico e científico: o princípio ativo de um bioequivalente é tão similar ao produto original quanto são similares produtos originais produzidos antes e após mudanças no processo de fabricação

Original product



Process change

Biosimilar



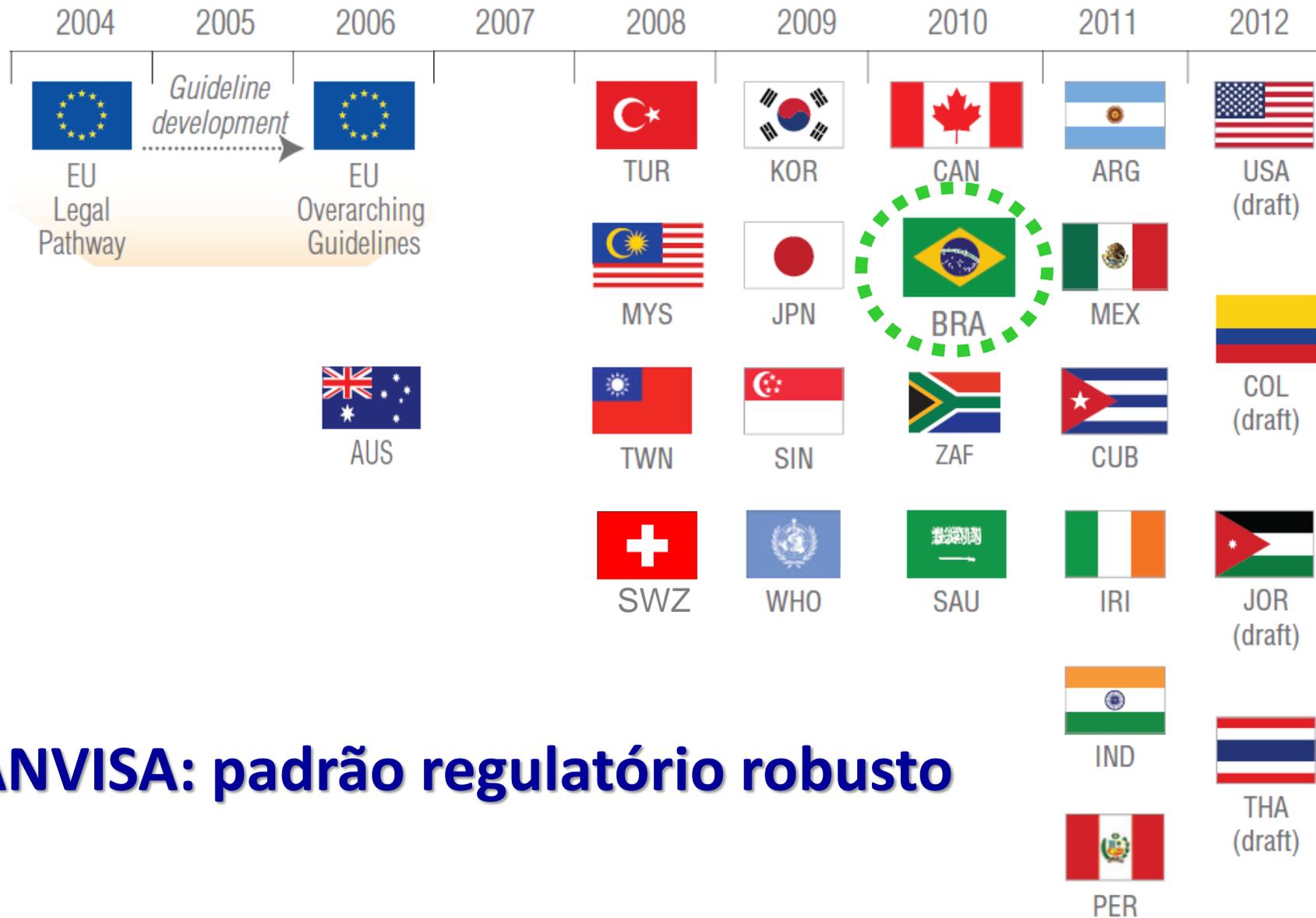
Variation from **process change**

Comparability exercise, comparisons between the pre- and post-changed products, is **required by the regulatory authorities**

Variation between **original and biosimilar**

Biosimilarity exercise, comparisons between the original drugs and biosimilar drugs, is **required by the regulatory authorities**

Regulamentação – Biológicos / Biossimilares



ANVISA: padrão regulatório robusto

Intercambialidade



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 necessária a publicação desta Nota.

Intercambiabilidade de biofármacos originais e biossimilares

- Necessidade de estudos clínicos adicionais para provar intercambialidade?
- Qual a experiência europeia sobre o tema?
- Após 11 anos, há relatos de problemas relacionados a eficácia, segurança e imunogenicidade na intercambiabilidade?

Conclusões

- A regulamentação de biológicos e biossimilares no Brasil (ANVISA) é robusta e está muito bem alinhada à de ambientes altamente regulados, como Europa (EMA) e Estados Unidos (FDA).
- Para ser registrado pela ANVISA, EMA ou FDA, um biossimilar deve obrigatoriamente possuir qualidade, segurança e eficácia comparáveis às do produto original.

Propostas

- A Pró-Genéricos está à disposição para prestar esclarecimentos e compartilhar informações sobre o tema intercambialidade de biossimilares, considerando que suas associadas terão papel fundamental na fabricação e fornecimento de biossimilares ao Ministério da Saúde via Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo.
- A Pró-Genéricos entende ser fundamental fornecer à sociedade, sobretudo médicos e pacientes, acesso a toda informação relevante sobre o tema.
- É fundamental que a logística do Ministério da Saúde e o Sistema de Farmacovigilância continuem operando de forma a garantir a rastreabilidade dos medicamentos dispensados aos pacientes usuários do SUS.
- A intercambialidade de biossimilares é essencial para que o Ministério da Saúde possa ter mais opções de fornecedores do mesmo biofármaco, promovendo o acesso de mais pacientes a tratamentos de alto custo e contribuindo para a sustentabilidade do SUS.

Pró Genéricos

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Rua Alvorada, 1280 | Vila Olímpia
São Paulo
Tel.: +55 11 3897 9767

Website: www.progenericos.org.br
E-mail: progenericos@progenericos.org.br