

**PróG**enéricos

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**

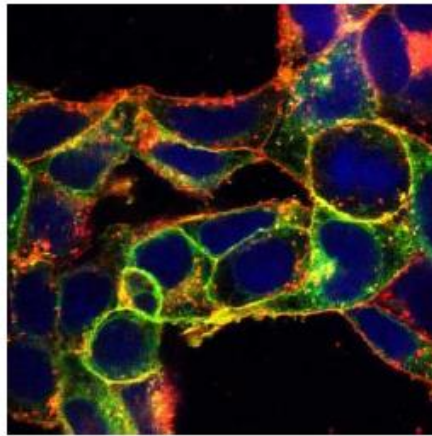
Pró-Genéricos

# **A Produção de um Biofármaco Originador**

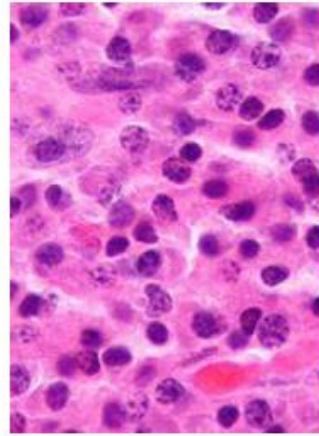
# As Células Produtoras

## Cell lines:

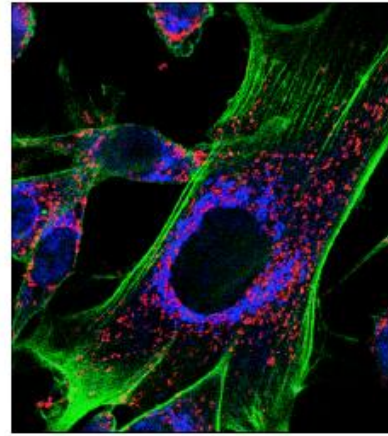
- Hybridoma (mostly for development :: source of gene sequences)
- Chinese Hamster Ovary (CHO)
- Mouse Myeloma (NS0; Sp2/0)
- Human Embryonic Kidney (HEK)
- Baby Hamster Kidney (BHK)
- Human embryonic retina (PER.C6)



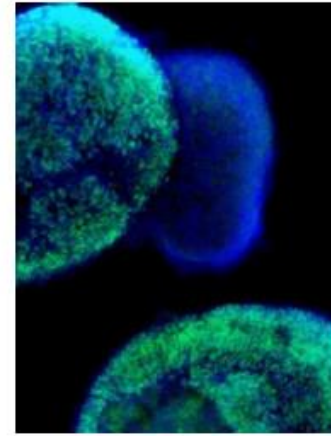
HEK cells



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

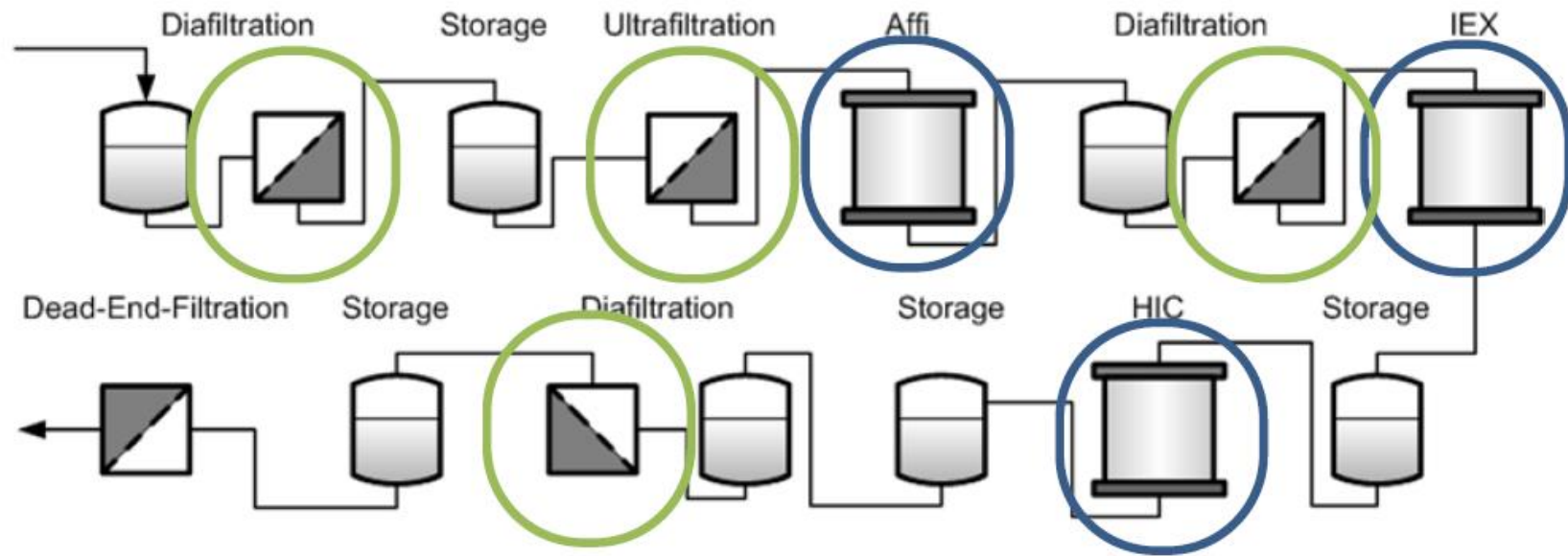


# UPSTREAM: O Cultivo das Células e a Produção do Biofármaco

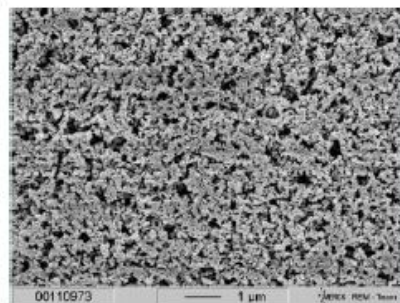
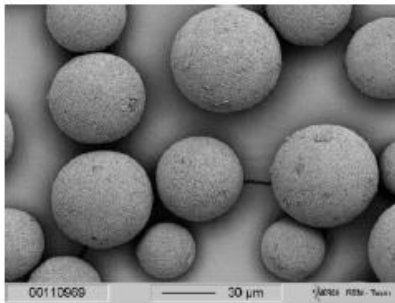




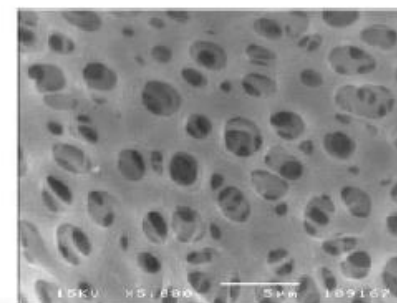
# DOWNSTREAM: A Purificação do Biofármaco



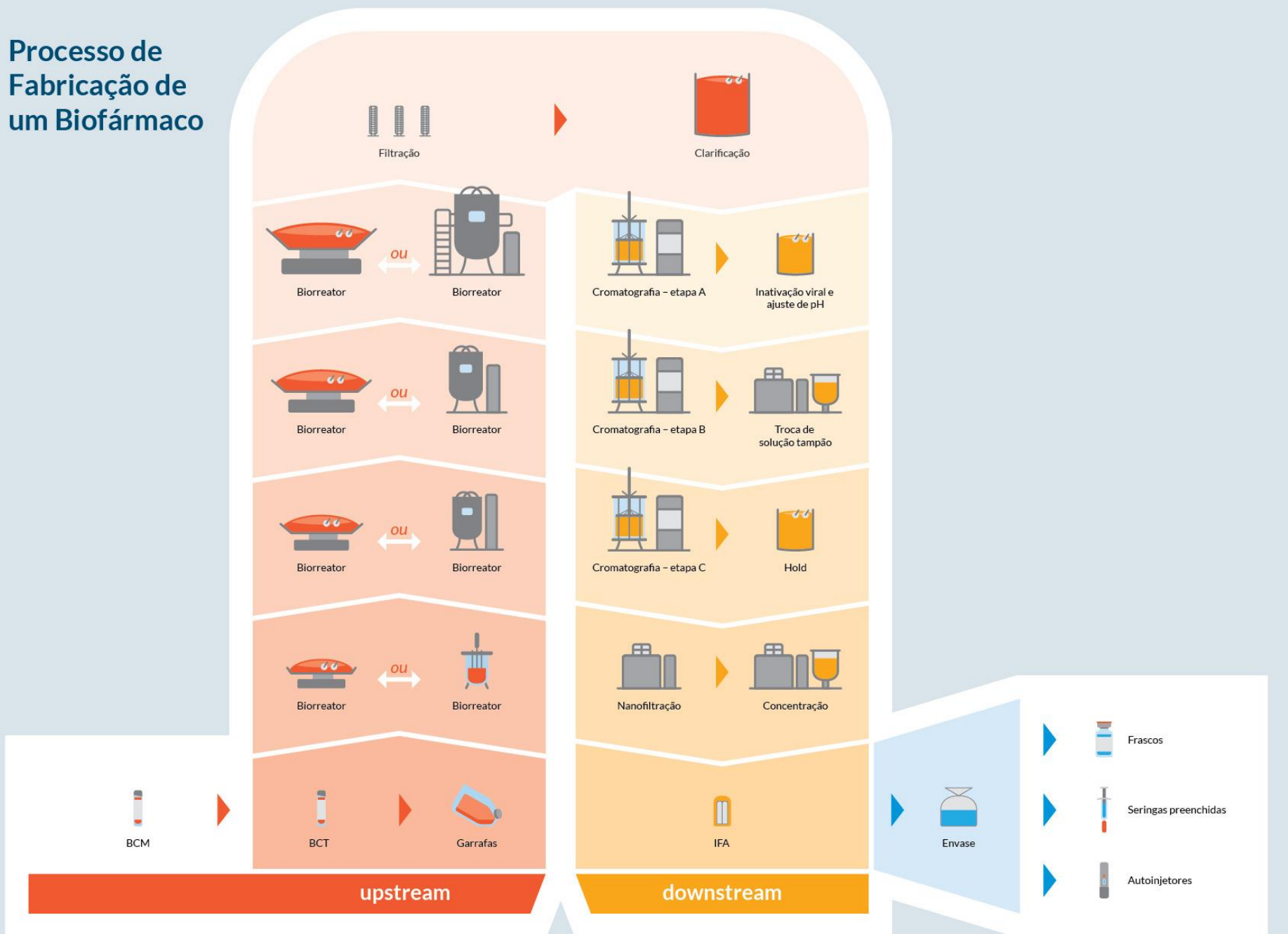
Chromatographic supports



Membranes



# Processo de Fabricação de um Biofármaco





# A Revolução da Biotecnologia Farmacêutica

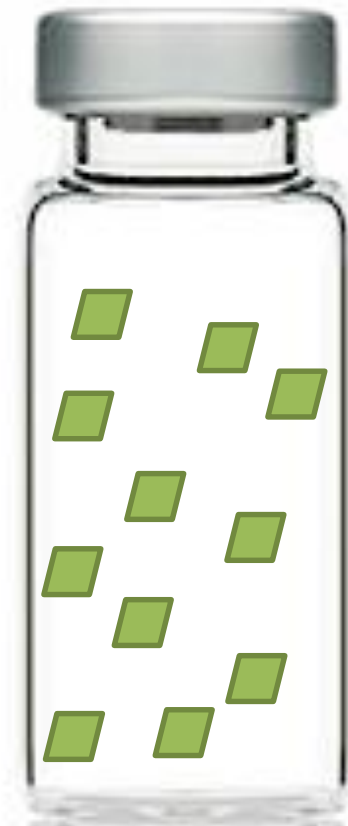


COURTESY: ROCHE

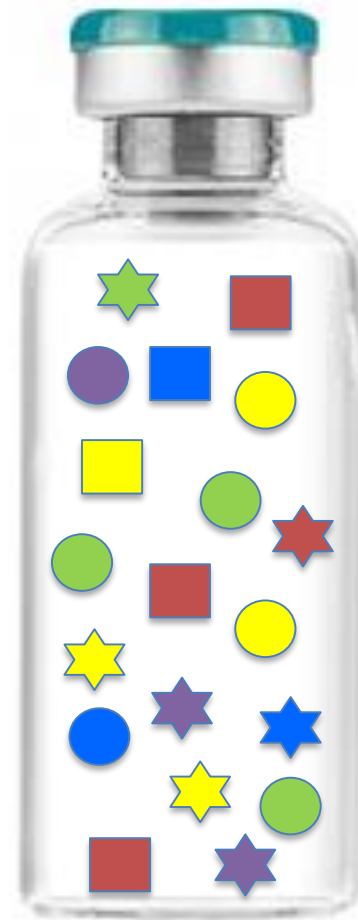


# Heterogeneidade e Variabilidade

# A Microheterogeneidade dos Biofármacos

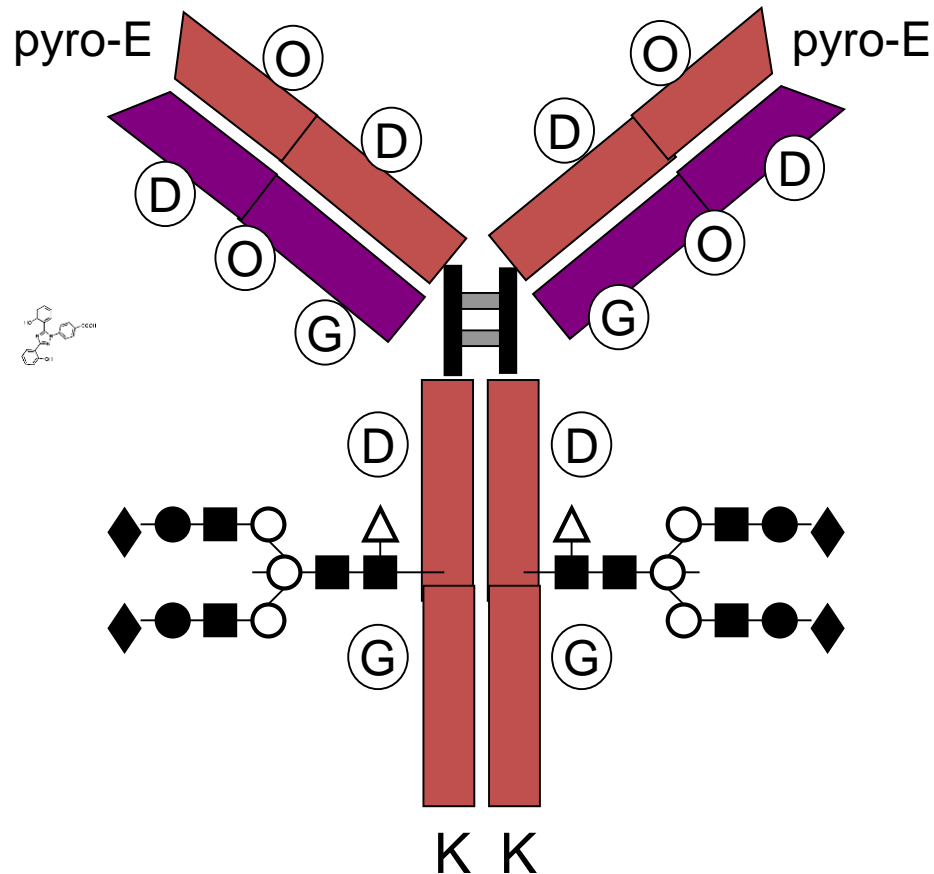


**Fármaco**  
(pequena molécula,  
original ou genérico)



**Biofármaco**  
(macromolécula,  
original ou biossimilar)

# Variações inerentes ou causadas por mudanças no processo de fabricação



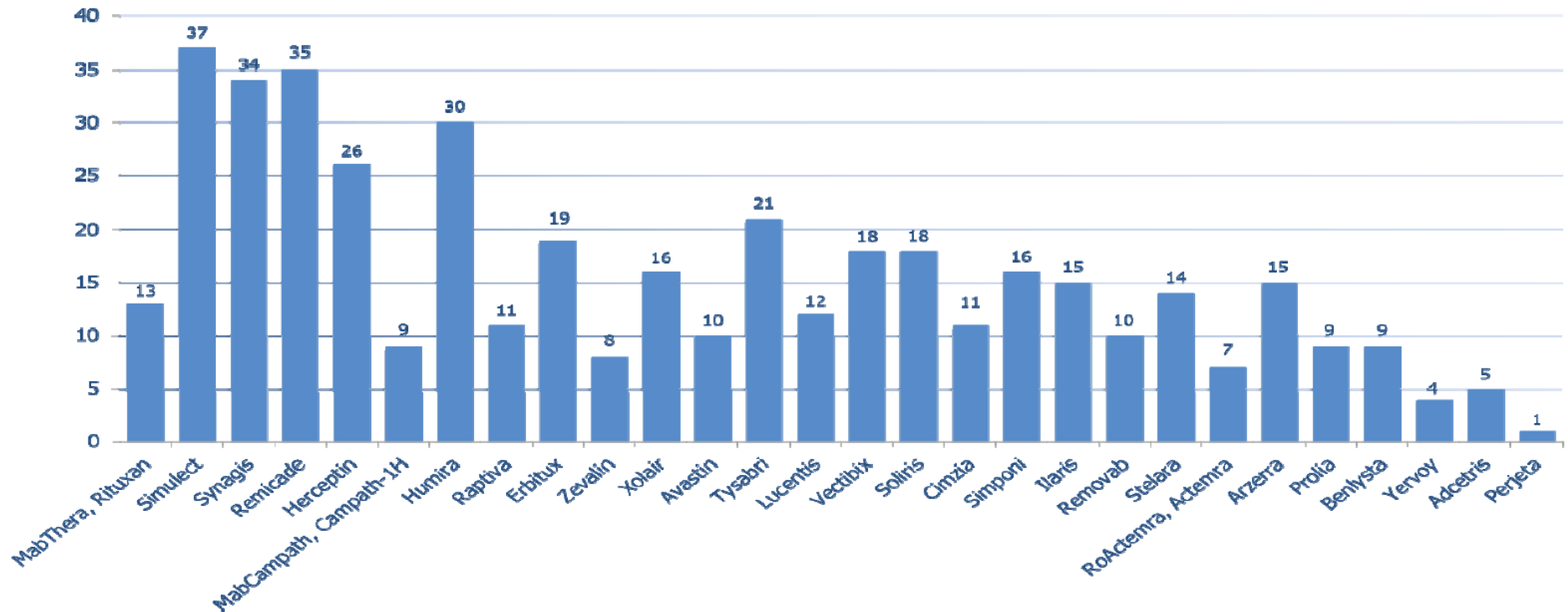
- Peptídeos piroglutamil
- Desamidação
- Oxidação das metioninas
- Glicosilação
- Manoses, G0, G1, G1, G2
- Sialilação
- Lisinas C-terminais
- Dentre outras

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.

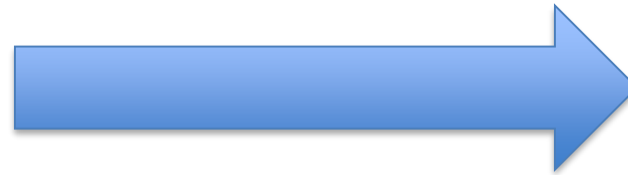


# A Variabilidade dos Biofármacos

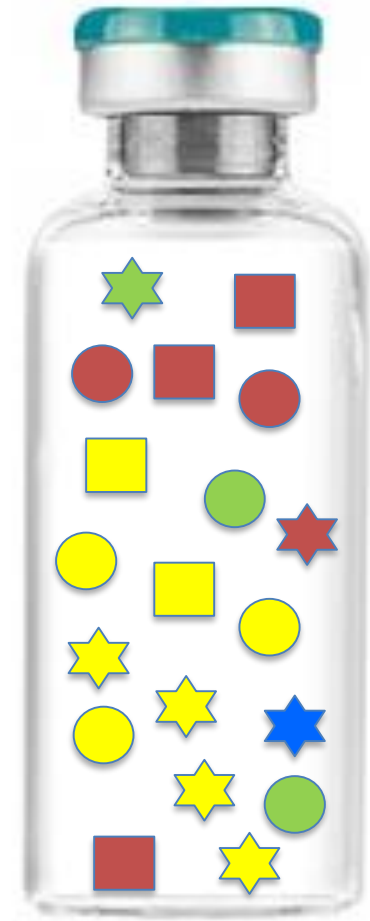


**Biofármaco**  
Produzido com  
processo inicial

Variabilidade Lote a Lote



Mudança no processo de  
Fabricação do Biofármaco

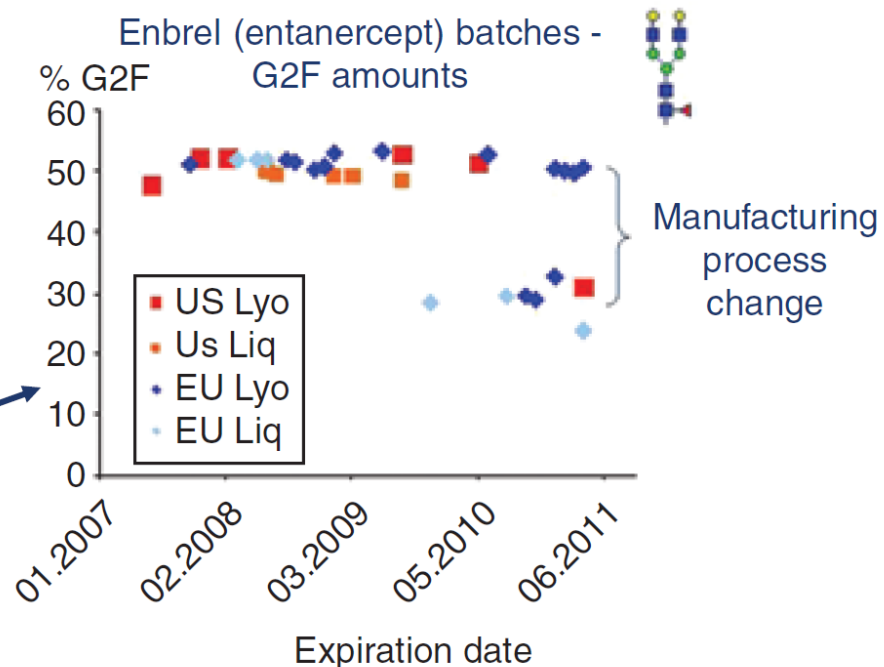


**Biofármaco**  
Produzido após  
mudança no processo

# 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



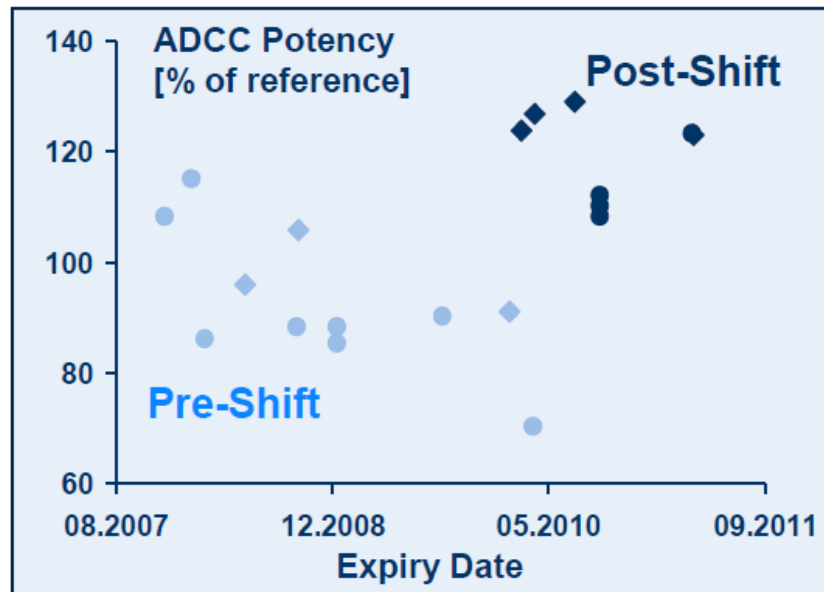
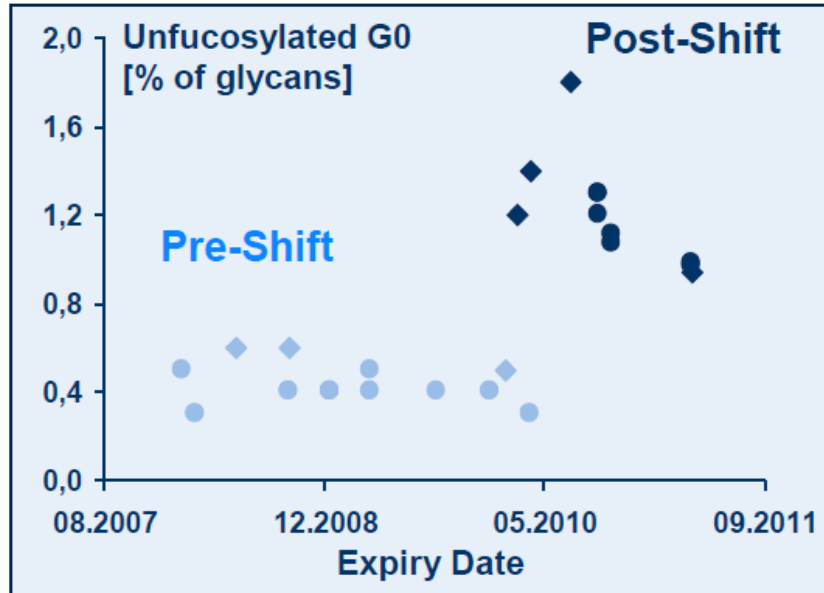
**Figure 1** Variability seen in Enbrel as documented in ref. 4 across various regions (United States and European Union) and across product forms (lyophilized and liquid).

# 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.





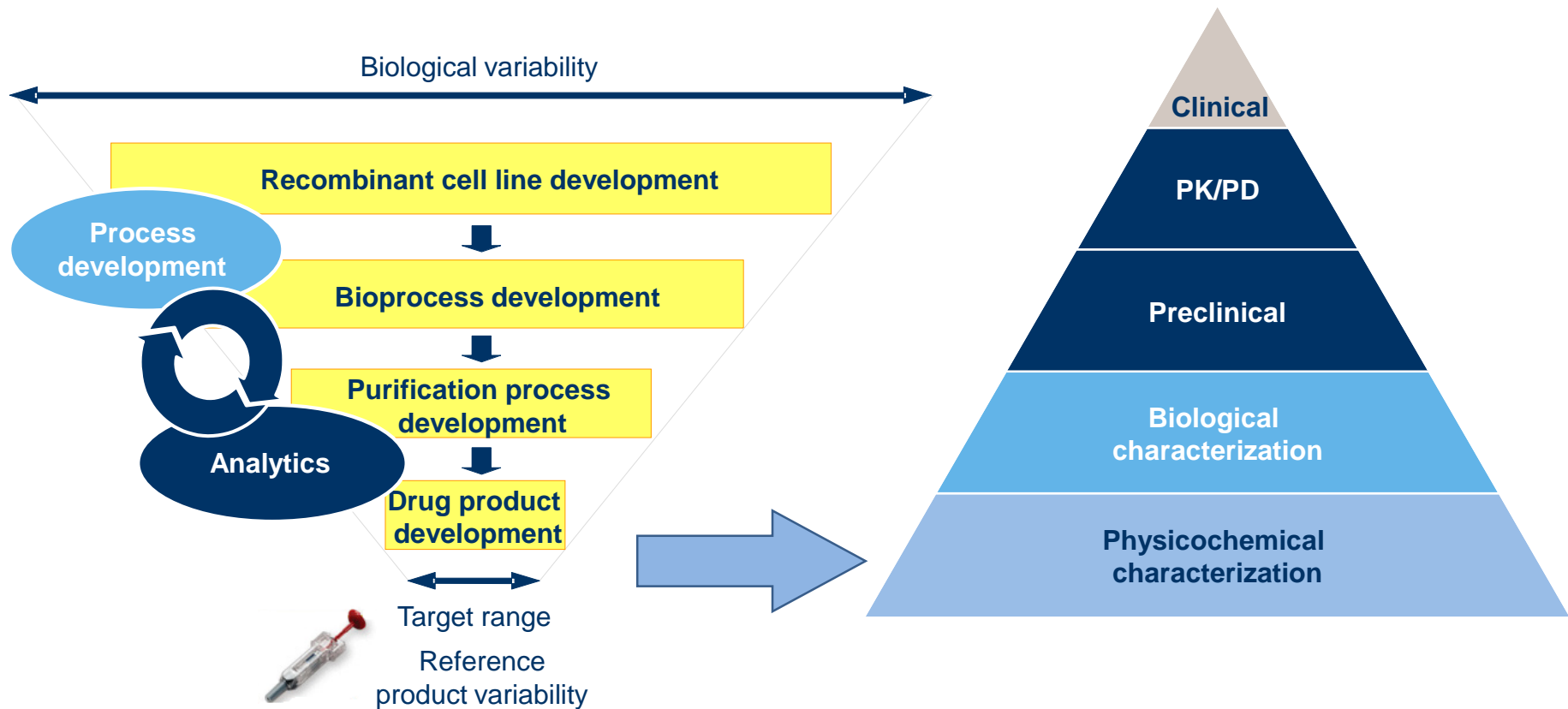
# A Produção de um Biossimilar

# 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**



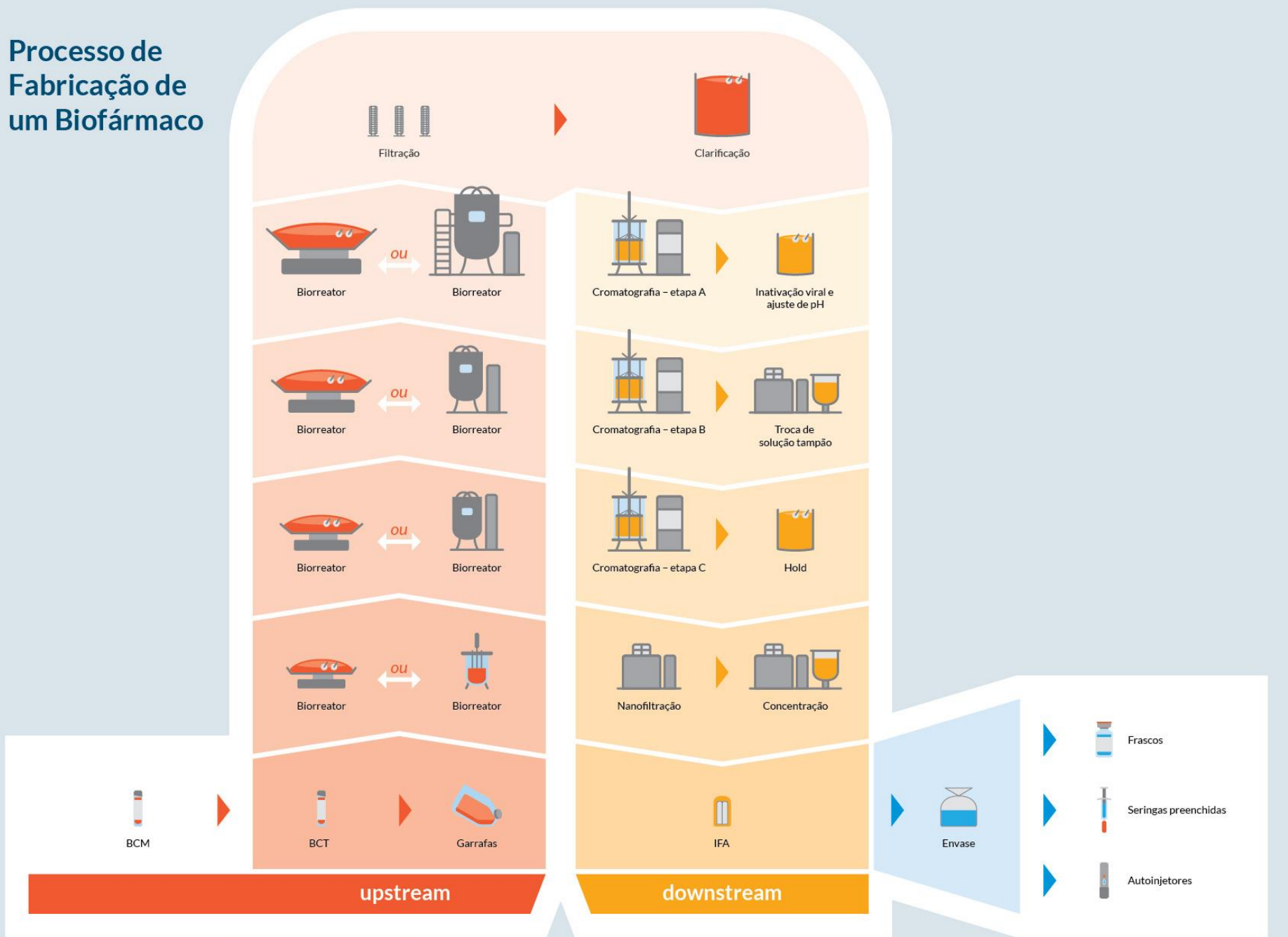
**Biorreator de 150 L**



# UPSTREAM: O Cultivo das Células e a Produção do Biofármaco



# Processo de Fabricação de um Biofármaco



# Métodos Analíticos e Bioanalíticos – lista não exaustiva

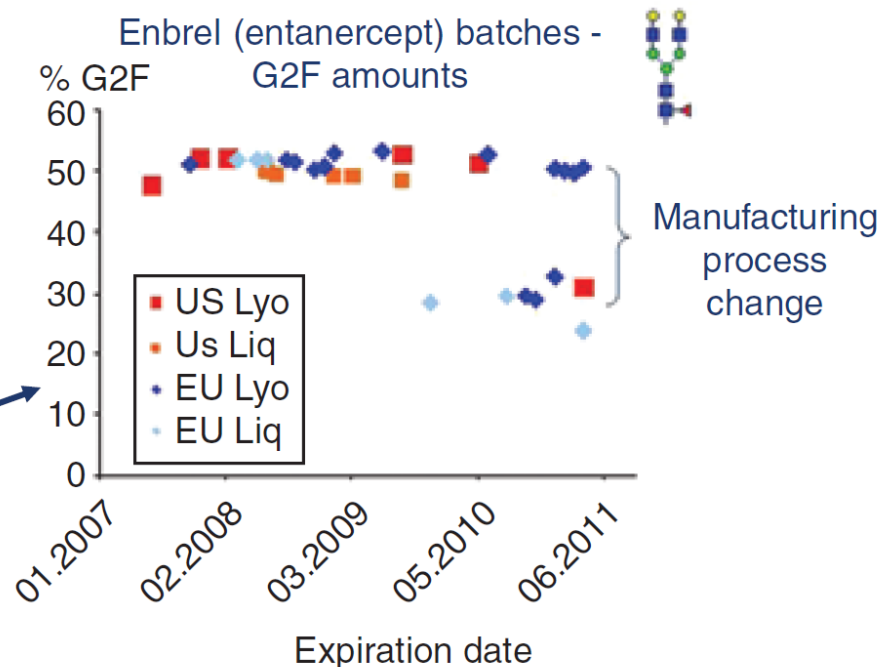
| Attributes   | Analytical Method   |
|--|---|
| Primary structure  | Peptide mapping LC-ESI-MS / MS-MS, Quantitative peptide mapping |
| N- and C-terminal heterogeneity                          | Peptide mapping LC-ESI-MS / MS-MS                               |
| Aminoacid composition, Extinction coefficient            | 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

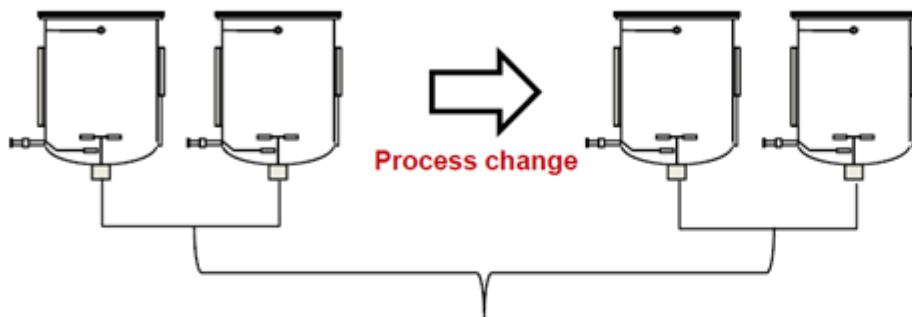


**Figure 1** Variability seen in Enbrel as documented in ref. 4 across various regions (United States and European Union) and across product forms (lyophilized and liquid).



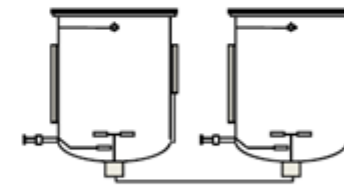
# Sob os pontos de vista técnico e científico: o princípio ativo de um bioequivalente é tão similar ao produto original quanto são similares produtos originais produzidos antes e após mudanças no processo de fabricação

Original product



Process change

Biosimilar



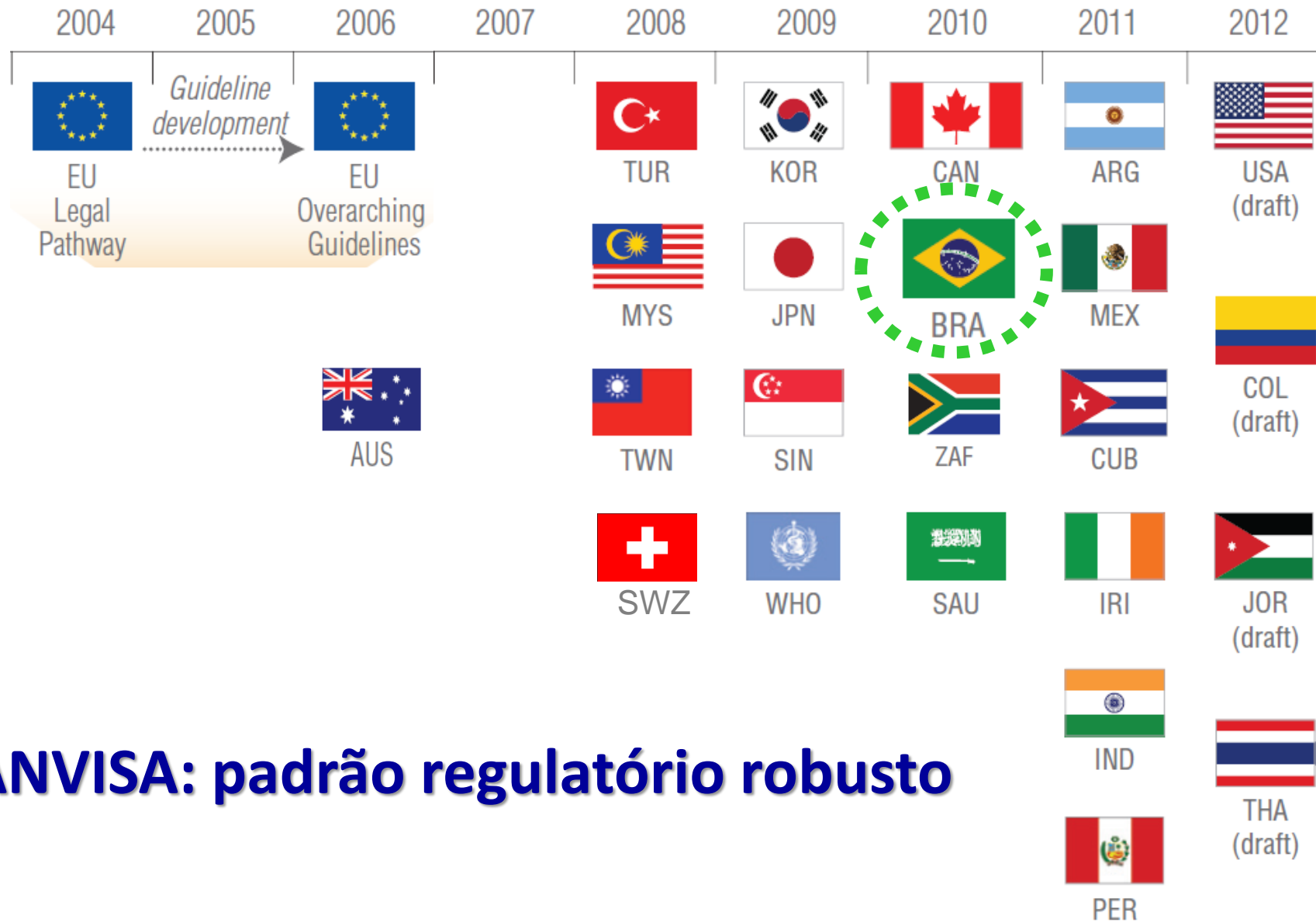
Variation from **process change**  
**Comparability exercise**, comparisons between the pre- and post-changed products, is **required by the regulatory authorities**

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](http://www.progenericos.org.br)  
E-mail: [progenericos@progenericos.org.br](mailto:progenericos@progenericos.org.br)