

# Biossimilares

## Fundamentos e Desafios Regulatórios

**Valdair Pinto**

Novembro 23, 2017

## DECLARAÇÃO DE POSSÍVEL CONFLITO DE INTERESSE

Nos últimos 12 meses, Valdair Pinto prestou consultoria e/ou recebeu por palestras de: AbbVie, Allergan, Janssen, Pfizer, Roche, Sanofi e Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Seus pontos de vista não refletem necessariamente as opiniões de nenhuma empresa ou instituição.

Para esta audiência pública o meu traslado São Paulo-Brasília-São Paulo foi cortesia da empresa Abbvie.

# Biossimilares

## Fundamentos e Desafios Regulatórios

1. Medicamentos sintéticos e biológicos
2. Genéricos e biossimilares
3. Intercambialidade e substituição
4. Necessidade de regulamentação
5. Impacto na farmacovigilância

# *Medicamentos Biológicos*

---

Medicamentos Biológicos são produtos farmacêuticos cujos princípios ativos são obtidos de sistemas vivos através de processos biotecnológicos.

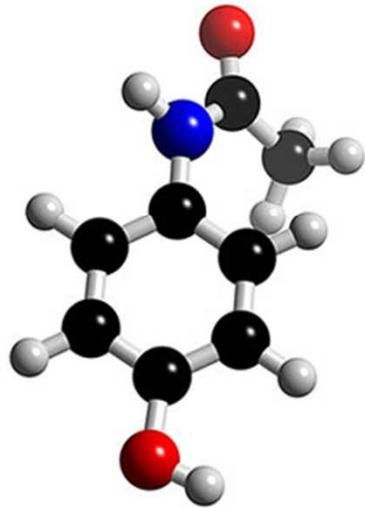
## Exemplos

---

Hormônios:	insulina, hormônio de crescimento,
Citocinas:	interferonas, interleucinas,
Fatores de crescimento:	eritropoietina, filgrastima,
Heparinas:	HNF, enoxaparina, dalteparina,
Trombolíticos:	alteplase, reteplase,
Enzimas de reposição:	imiglucerase, taliglucerase,
Fatores de coagulação:	fator anti-hemofílico
Anticorpos monoclonais:	trastuzumabe, bevacizumabe,
Proteínas de fusão:	etanercepte, abatacepte,

---

# Medicamentos sintéticos vs. biológicos

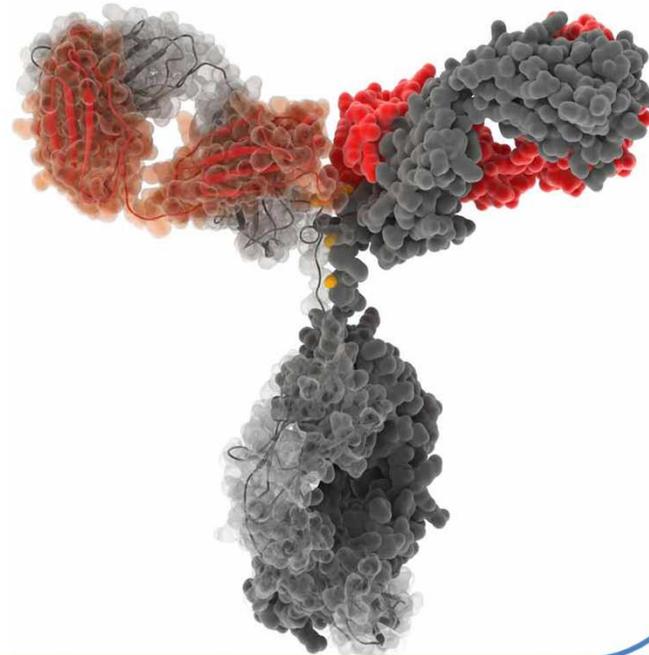


Paracetamol

$C_8 H_9 O_2 N$

20 átomos

151 Da



Rituximabe

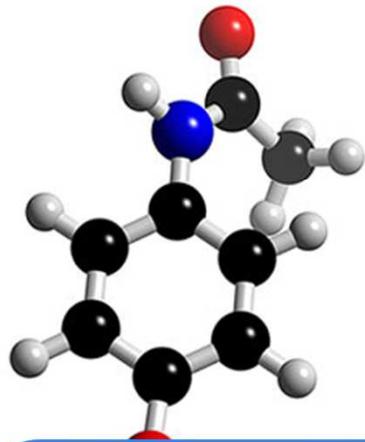
$C_{6416} H_{9874} N_{1688} O_{1987} S_{44}$

20.009 átomos

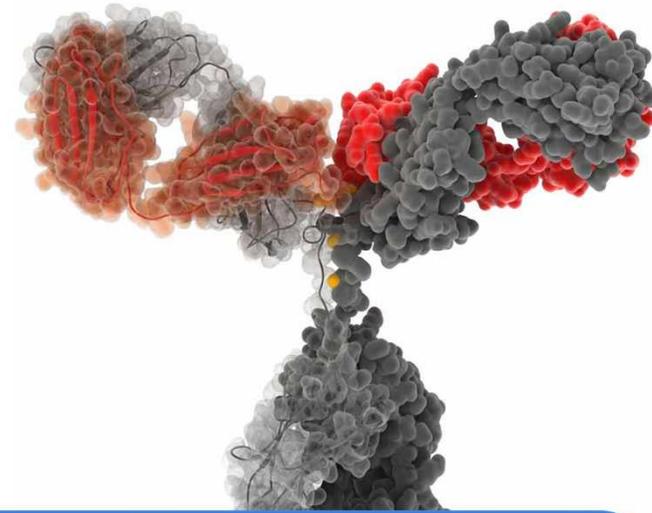
143.847 Da

1.117 aa

# *Medicamentos sintéticos vs. biológicos*



151 Da



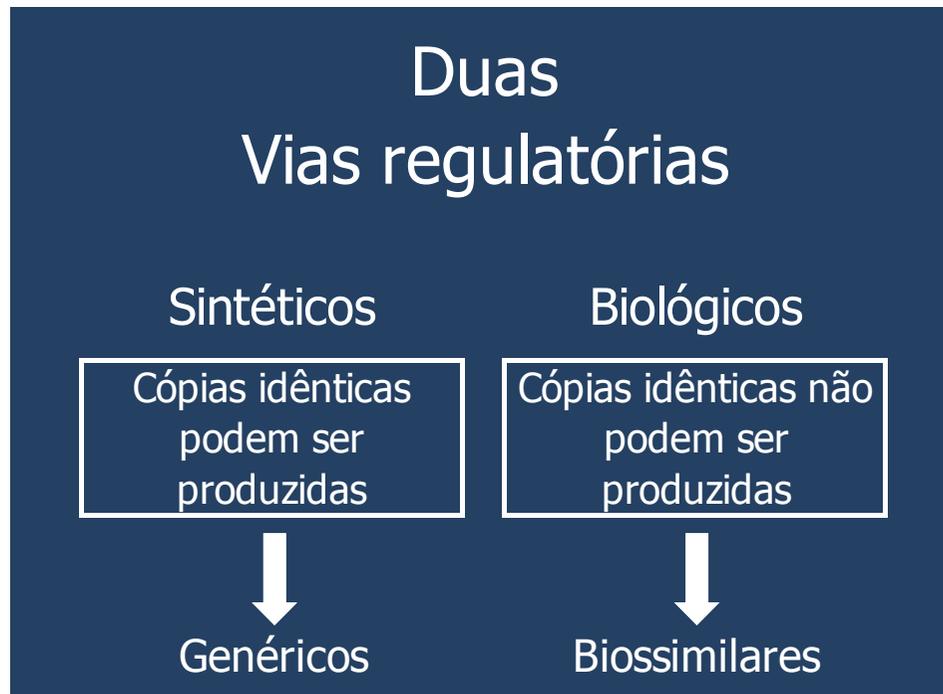
144.190 Da

## Principais características dos medicamentos biológicos

Moléculas grandes, complexas e instáveis.  
Incompletamente caracterizados.  
Susceptíveis a micro-heterogeneidade.  
Não permitem cópias idênticas

# *Duas vias regulatórias*

---



# *Duas vias regulatórias*

---

## Duas Vias regulatórias

### Sintéticos

Cópias idênticas  
podem ser  
produzidas

### Biológicos

Cópias idênticas não  
podem ser  
produzidas

### Genéricos

Substancias ativas são  
idênticas

Estudos de  
bioequivalência  
(Biodisponibilidade)

### Biossimilares

Substancias ativas NÃO  
são idênticas

Dossiê completo de  
manufatura + Estudos  
pré-clínicos + Estudos  
clínicos de eficácia e  
segurança

# *Duas vias regulatórias*

---



Biossimilares são cópias autorizadas de produtos biológicos que foram submetidas ao exercício de comparabilidade em relação ao produto inovador quanto a qualidade, eficácia e segurança.

Diferenciam-se conceitualmente dos genéricos porque as substâncias ativas não são cópias idênticas.

# *Demonstração de biossimilaridade*

---

## Princípios regulatórios básicos

		<h3>Avaliação de biossimilaridade</h3> <hr/> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Extenso dossiê de manufatura e qualidade</li><li>2. Estudos pré-clínicos</li><li>3. Estudos clínicos<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Planejados para detectar diferenças</li><li>▪ Equivalência ou não-inferioridade</li></ul></li><li>4. Estudos de imunogenicidade</li><li>5. Plano de Gerenciamento de Risco</li></ol> <hr/>
		
		
		

A intercambialidade

# *Intercambialidade*

---

## Intercambialidade entre medicamentos

- **Intercambialidade** é a condição onde dois ou mais produtos farmacêuticos podem ser permutados, um pelo outro, sem risco significativo de eficácia e segurança.
  - Produzem os mesmos efeitos clínicos em qualquer paciente.
  - Os riscos de troca ou alternância não são maiores do que sem troca ou alternância.

# Intercambialidade

---

## Intercambialidade entre medicamentos

- **Intercambialidade** é a condição onde dois ou mais produtos farmacêuticos podem ser permutados, um pelo outro, sem risco significativo de eficácia e segurança.
  - Produzem os mesmos efeitos clínicos em qualquer paciente.
  - Os riscos de troca ou alternância não são maiores do sem troca ou alternância.

## Intercambialidade *vs.* substituição (*switch*)

- **Substituição (*switch*)** é um ato ou ação que executa a troca de um medicamento por outro com base em algum critério, desejavelmente de natureza clínica (*medical switch*).
- **Intercambialidade** é uma propriedade atribuída a dois mais produtos farmacêuticos, presumivelmente contendo a mesma substância ativa, mediante o preenchimento de critérios específicos. Tipicamente definida por órgão regulador.

# ***Intercambialidade***

---

## **Intercambialidade entre medicamentos**

- **Intercambialidade** é a condição onde dois ou mais produtos farmacêuticos podem ser permutados, um pelo outro, sem risco significativo de eficácia e segurança.
  - Produzem os mesmos efeitos clínicos em qualquer paciente.
  - Os riscos de troca ou alternância não são maiores do que sem troca ou alternância.



Permissão para **substituição automática** (sem consulta e/ou notificação ao médico prescritor).

# ***Intercambialidade***

---

## Intercambialidade

### 1. Medicamentos sintéticos

Genéricos & Produtos de referência

são cópias idênticas

em princípio são intercambiáveis

### 2. Medicamentos biológicos

Biossimilares & Produtos de referência

são cópias não-idênticas

em princípio não são intercambiáveis

# *Biologics Price Competition & Innovation Act (BPCI Act, 2010)*

---



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Public Health

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

## **Definition: Interchangeability**

**Interchangeable** or **Interchangeability** means that:

- the biological product is biosimilar to the reference product;
- it can be expected to produce the same clinical result as the reference product in any given patient;
- for a product administered more than once, the safety and reduced efficacy risks of alternating or switching are not greater than with use of the reference product without alternating or switching;
- The interchangeable product may be substituted for the reference product without the intervention of the health care provider.

The Biosimilar Act. Title VII-A of Price Protection and Affordable Care Act (H.R. 3590). Section 7002(b) March 23, 2010.

# *Biologics Price Competition & Innovation Act (BPCI Act, 2010)*

---

## **Definition: Interchangeability**

**Interchangeable** or **Interchangeability** means that:

- the biological product is **biosimilar** to the reference product;

Demonstração em duas etapas:

1. Demonstração clínica de biosimilaridade
2. Demonstração clínica de intercambialidade

Condição para intercambialidade:

Risco (com alternância)  $\leq$  Risco (sem alternância)

- The interchangeable product **may be substituted** for the reference product without the intervention of the health care provider.

# Avaliação clínica de intercambialidade

Thumbnail Strip

---

## 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-305), 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-Ibrahim, 301-796-3691, or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010.

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  
Biosimilars

---

## Highlights

- FDA vai adotar o principio das evidencias globais (*totalilty of evidences*).
- A complexidade do produto vai determinar o conjunto de evidencias necessárias. *Case-by case principle*.
- Dados de pós-marketing não são suficientes *per se*, mas podem ser utilizados como acessório.
- Estudos de troca com duas ou mais exposições alternadas.
- Desfechos primários: PK e PD.
- Desfechos secundários: eficácia, tolerabilidade e imunogenicidade

# *Intercambialidade*

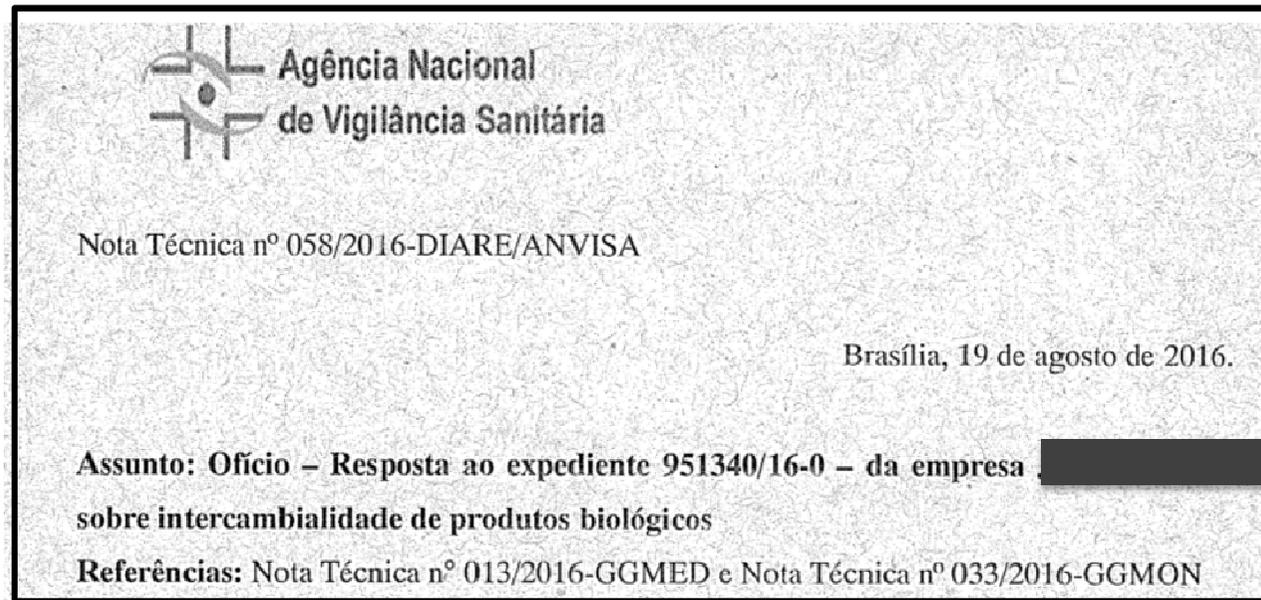
---

Posição da ANVISA

# *Intercambialidade*

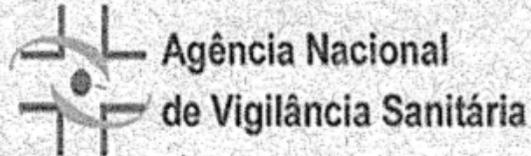
---

## Posição da ANVISA 2016



# Intercambialidade

## Posição da ANVISA



quais são os requisitos para que esses produtos possam ser considerados intercambiáveis?”, informamos que, atualmente, a GPBIO tem divulgado, por meio de palestras em eventos nacionais e internacionais, que os produtos biossimilares (produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade) apenas são considerados pela Anvisa como intercambiáveis com seus produtos de referência se forem apresentados estudos clínicos específicos conduzidos com o objetivo de demonstrar a intercambialidade. Neste caso, a informação sobre a intercambialidade seria incluída no texto de bula do produto biossimilar, assim como os principais resultados dos estudos que subsidiaram essa classificação. Nos casos em que o texto de bula do produto biossimilar não possua informações sobre a intercambialidade, significa que tais estudos não foram apresentados e, dessa forma, a intercambialidade não foi comprovada perante à Agência. As cartas de aprovação do registro de medicamentos, disponíveis no site da Anvisa, também trazem as informações sobre os estudos apresentados para o registro sanitário do produto, incluindo uma conclusão sobre intercambialidade nos casos em que sejam apresentados estudos com tal objetivo. Os requisitos para que os produtos

# Intercambialidade

## Posição da ANVISA



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

quais são os requisitos para que esses produtos possam ser considerados intercambiáveis?”, informamos que, atualmente, a GPBIO tem divulgado, por meio de palestras em eventos nacionais e internacionais, que os produtos biossimilares (produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade) apenas são considerados pela Anvisa como intercambiáveis com seus produtos de referência se

palestras em eventos nacionais e internacionais, que os produtos biossimilares (produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade) apenas são considerados pela Anvisa como intercambiáveis com seus produtos de referência se forem apresentados estudos clínicos específicos conduzidos com o objetivo de demonstrar a intercambialidade. Neste caso, a informação sobre a intercambialidade seria incluída no texto de bula do produto biossimilar, assim como os principais resultados dos estudos que subsidiaram essa classificação. Nos casos em que o texto de bula do produto

sejam apresentados estudos com tal objetivo. Os requisitos para que os produtos

# Intercambialidade

## Posição da ANVISA Junho de 2017



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.**



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.

2. Os produtos conhecidos internacionalmente como “biossimilares” são aqueles registrados no Brasil pela via de desenvolvimento por comparabilidade, preconizada pela RDC nº 55/2010. O desenvolvimento destes produtos é feito através de um exercício de comparabilidade em relação ao produto biológico comparador (produto biológico registrado com a apresentação de um dossiê completo). O objetivo principal da comparabilidade é demonstrar que não existem diferenças significativas em termos de qualidade, eficácia e segurança entre ambos os produtos. Dessa forma, o produto biossimilar não precisa estabelecer a eficácia e segurança da molécula, uma vez que estas já foram estabelecidas pelo produto biológico comparador. A realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade, por sua vez, não é um requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar. Portanto, entendemos não ser cabível a definição sobre a intercambialidade no momento do registro sanitário do produto. Vale ressaltar que os requerimentos da RDC nº 55/2010 para registro de produtos biossimilares estão alinhados com as recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de Guias internacionalmente reconhecidos de outras Agências Reguladoras, como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Health Canada e FDA.

3. A intercambialidade pode ser definida, a partir do documento “What you need to know about biosimilar medicinal products”, publicado pela EMA em 2013,

Junho/2017

## *Intercambialidade*

---

### Posição da ANVISA 2017

5. Em consonância com o exposto acima, a GPBIO entende que a política e diretrizes sobre substituição e intercambialidade entre produtos biossimilares e o produto biológico comparador deverão ser definidas pelos médicos prescritores e pelo Ministério da Saúde. No caso da utilização de produtos biossimilares e produto biológico comparador de forma intercambiável, a GPBIO entende ser essencial a

av  
pr  
ca  
7. Importante ressaltar que a avaliação médica é imprescindível no caso de substituição e intercambialidade de produtos biossimilares e seus comparadores, tanto para fins de prescrição do produto adequado ao paciente quanto para fins de farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado desses produtos. A GPBIO também entende não serem adequadas múltiplas trocas entre produtos biossimilares e o produto biológico comparador, ficando a rastreabilidade e monitoramento do uso bastante dificultados nestes casos.

# Intercambialidade

## Posição da ANVISA 2017

5. Em consonância com o exposto acima, a GPBIO entende que a política e diretrizes sobre substituição e intercambialidade entre produtos biossimilares e o produto biológico comparador, ficando a rastreabilidade e monitoramento do uso bastante dificultados nestes casos.

1. Os médicos prescritores em geral não decidem sobre a disponibilidade de medicamentos no sistema de saúde.
2. Os critérios eventualmente adotados pelo MS serão predominantemente econômicos.
3. Embora a ANVISA reconheça como inadequadas as trocas sem supervisão médica, o ambiente de farmacovigilância fica comprometido.

o caso de  
ores, tanto  
para fins de  
farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado desses produtos. A GPBIO  
também entende não serem adequadas múltiplas trocas entre produtos biossimilares e o  
produto biológico comparador, ficando a rastreabilidade e monitoramento do uso  
bastante dificultados nestes casos.

# Intercambialidade

---

## Regulamentação da ANVISA para Genéricos RDC 16/2007

### VI - Critérios para prescrição e dispensação de medicamentos genéricos

#### 1. Prescrição

1.1. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), as prescrições pelo profissional responsável adotarão, obrigatoriamente, a Denominação Comum Brasileira (DCB), ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI);

1.2. Nos serviços privados de saúde, a prescrição ficará a critério do profissional responsável, podendo ser realizada sob a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua falta, sob a Denominação Comum Internacional (DCI) ou sob o nome comercial;

1.3. No caso de o profissional prescriptor decidir pela não-intercambialidade de sua prescrição, a manifestação deverá ser efetuada por item prescrito, de forma clara, legível e inequívoca, devendo ser feita de próprio punho, não sendo permitidas outras formas de impressão.

#### 2. Dispensação

2.1. Será permitida ao profissional farmacêutico a substituição do medicamento prescrito pelo medicamento genérico correspondente, salvo restrições expressas pelo profissional prescriptor;

2.2. Nesses casos, o profissional farmacêutico deverá indicar a substituição realizada na prescrição, apor seu carimbo a seu nome e número de inscrição do Conselho Regional de Farmácia, datar e assinar;

# *Intercambialidade*

---

## Regulamentação da ANVISA para “Similares” RDC 58/2014

Art. 1º Esta Resolução determina as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com os respectivos medicamentos de referência.

§ 1º A adoção das medidas previstas nesta Resolução é obrigatória para todos os titulares de registro de medicamentos cujos estudos mencionados no art. 2º tenham sido aprovados pela Anvisa.

§ 2º Os medicamentos isentos de prescrição não são objeto desta Resolução.

Art. 2º Será considerado intercambiável o medicamento similar cujos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela ANVISA.

Parágrafo único. A ANVISA publicará em seu sítio eletrônico a relação dos medicamentos similares indicando os medicamentos de referência com os quais são intercambiáveis.

Art. 3º A informação a respeito da intercambialidade a que se refere o art. 2º constará na bula do medicamento similar.

## Nomes não-comerciais dos medicamentos biológicos

# ***Nomes não-comerciais***

---

## **Nomes oficiais**

<b>BRASIL</b>	<b>DCB</b>	<b>(Denominações Comuns Brasileiras)</b>
<b>OMS</b>	<b>INN</b>	<b>(International Nonproprietary Names)</b>
<b>USA</b>	<b>USAN</b>	<b>(United States Adopted Names)</b>

1. O objetivo dos sistemas é identificar inequivocamente cada substância ativa.
2. Produtos idênticos tem nomes idênticos (v.g. genéricos).
3. Biossimilares não são idênticos e devem ter nomes diferentes.

# Recentes diretrizes sobre nomes de biossimilares

OMS Junho 2015

FDA Janeiro 2017



INN Working Doc. 14.342  
Revised draft June 2015  
Distr.: RESTRICTED  
ENGLISH ONLY

*Biological Qualifier  
An INN Proposal*

*Programme on International Nonproprietary Names (INN)*

*Technologies Standards and Norms (TSN)  
Regulation of Medicines and other Health Technologies (RHT)  
Essential Medicines and Health Products (EMP)  
World Health Organization, Geneva*

"This document has been prepared for the purpose of inviting comments and suggestions on the proposals contained therein, which will be considered by the Expert Group on International Nonproprietary Names (INN). Publication of this draft is intended to provide information about the proposal to a broad audience and to enhance transparency of the consultation process.

This draft does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health Organization. Written comments proposing modifications to this text **MUST** be received by **15 Month 2015** in the comment form available separately and should be addressed to the World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland, attention: Department of Essential Medicines and Health Products (EMP). Comments may also be submitted electronically to the Responsible Officer: Dr R Balocco ([balocco@who.int](mailto:balocco@who.int))

© World Health Organization 2015

The designations employed and the presentation of the material in this draft do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this draft. However, the printed material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use. This draft does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health Organization.

## Nonproprietary Naming of Biological Products

### Guidance for Industry

*Additional copies are available from:*

*Office of Communications, Division of Drug Information  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4<sup>th</sup> Floor  
Silver Spring, MD 20993-0002  
Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353  
Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

*and/or*

*Office of Communication, Outreach and Development  
Center for Biologics Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128  
Silver Spring, MD 20993-0002  
Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010  
Email: [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

**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  
Labeling**

# ***Nomes não-comerciais***

---

## Norma do FDA

“Proper name” = core name + suffix

Sufixo de 4 letras minúsculas

Aplicável a todos biológicos

Ausência de significado

### Biosimilares aprovados pelo FDA:

Remsima®

infliximab dyyb

Renflexis®

infliximab abda

Amjevita®

adalimumab atto

Erelzi®

etanercept szzs

Mvasi®

bevacizumab awwb

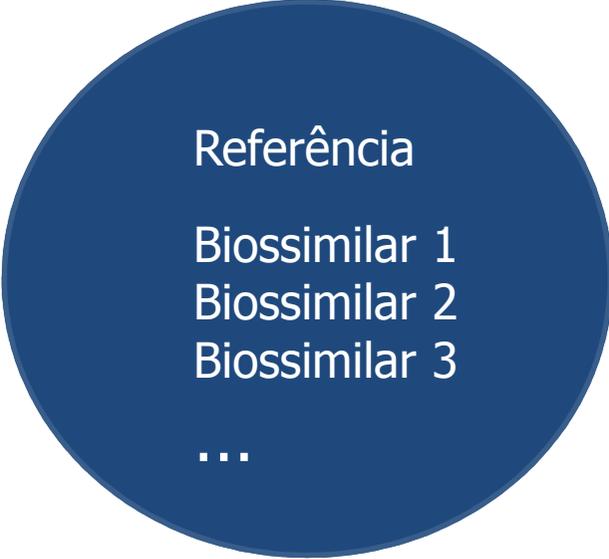
Zarxio®

filgrastim bflm

# *Farmacovigilância*

---

Ambiente de farmacovigilância para os biossimilares



Referência

Biossimilar 1

Biossimilar 2

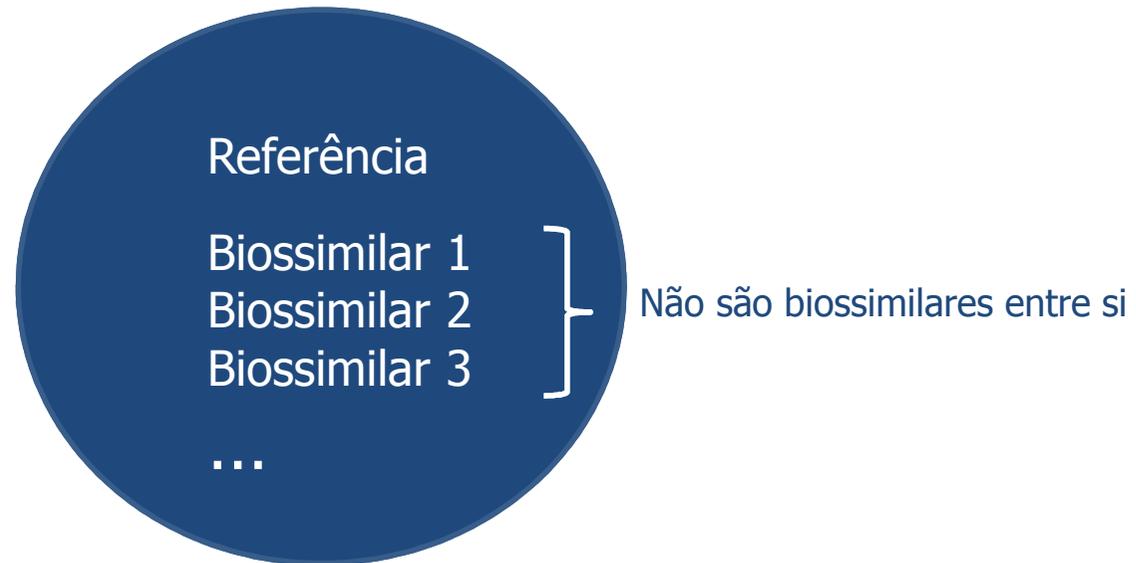
Biossimilar 3

...

# Farmacovigilância

---

## Ambiente de farmacovigilância para os biossimilares



1. Biossimilares não possuem o mesmo perfil de segurança
2. Necessidade de identificação e rastreamento
3. Sistema não ambíguo de identificação de produtos
4. Principais obstáculos regulatórios
  - Denominações comuns
  - Intercambialidade

## ***Biossimilares***

### ***Potencial para redução de custos***

---

#### Fundamentos para uso racional de biossimilares

1. Boas práticas regulatórias na aprovação de biossimilares.
2. Aprovação regulatória transparente e suportada por estudos apropriados.
3. Desautorizar substituição automática, regulamentar a intercambialidade.
4. O médico deve ter a opção de designar o produto farmacêutico e não somente a substância ativa.
5. Condições para farmacovigilância responsável:
  - Desambiguação de nomes não-comerciais
  - Regulamentar intercambialidade