

Biossimilares

Intercambialidade & Substituição

Valdair Pinto

Novembro 29, 2018

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

Conceito regulatório de biossimilar



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.

Controvérsias atuais

1. Intercambialidade & Substituição
2. Nomes não-comerciais dos biossimilares

Intercambialidade & Substituição

Intercambialidade entre medicamentos é a condição onde dois ou mais produtos farmacêuticos podem ser permutados, um pelo outro, de forma simples ou alternada, sem risco significativo de eficácia e segurança

Esta é uma propriedade atribuída a dois mais produtos farmacêuticos, mediante o preenchimento de critérios específicos, tipicamente definidos por órgão regulador

Substituição é um ato ou ação que executa a troca de um medicamento por outro durante o tratamento com base em algum critério, desejavelmente de natureza clínica.

Substituição automática é a substituição que pode ser exercida pelo agente dispensador sem a necessária anuência do medico, tipicamente autorizada pelo órgão regulador.

Intercambialidade & Substituição

Intercambialidade entre medicamentos é a condição onde dois ou mais produtos farmacêuticos podem ser permutados, um pelo outro, de forma simples ou alternada, sem risco significativo de eficácia e segurança

Esta é uma propriedade atribuída a dois mais produtos farmacêuticos, mediante o preenchimento de critérios específicos, tipicamente definidos por órgão regulador

Interchangeability is a status that may be granted to biosimilar under the §351(k) pathway that would allow for substitution. To be designated as interchangeable a biosimilar must....(FDA)¹

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars>

Substituição automática é a substituição que pode ser exercida pelo agente dispensador sem a necessária anuência do medico, tipicamente autorizada pelo órgão regulador.

Intercambialidade

Intercambialidade

1. Medicamentos sintéticos

Genéricos & Produtos de referência

são cópias idênticas

em princípio são intercambiáveis

a substituição automática está regulamentada
pela autoridade regulatória

2. Medicamentos biológicos

Biossimilares & Produtos de referência

são cópias não-idênticas

em princípio não são intercambiáveis

a substituição automática não está
regulamentada pela autoridade regulatória

Intercambialidade & Substituição

Outras definições...

Intercambialidade: prática médica de troca de um medicamento por outro que 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.

ANVISA Nota de Esclarecimento 003/2017 – Outubro 2018

- Interchangeability: “The medical practice of changing one medicine for another that is expected to achieve the same clinical effect in a given clinical setting and in any patient on the initiative, or with the agreement of the prescriber.”
- Substitution: “Practice of dispensing one medicine instead of another equivalent and interchangeable medicine at the pharmacy level without consulting the prescriber.”
- Switching: “Decision by the treating physician to exchange one medicine for another medicine with the same therapeutic intent in patients who are undergoing treatment.”

WHO – Report on the Expert Consultation on improving access to and the use of Similar Biotherapeutic Products, Geneva, May 2017

Intercambialidade & Substituição

Outras definições...

Substituição

Substituição automática

Intercambialidade: prática médica de troca de um medicamento por outro que 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.

ANVISA Nota de Esclarecimento 003/2017 – Outubro 2018

- Interchangeability: “The medical practice of changing one medicine for another that is expected to achieve the same clinical effect in a given clinical setting and in any patient on the initiative, or with the agreement of the prescriber.”
- Substitution: “Practice of dispensing one medicine instead of another equivalent and interchangeable medicine at the pharmacy level without consulting the prescriber.”
- Switching: “Decision by the treating physician to exchange one medicine for another medicine with the same therapeutic intent in patients who are undergoing treatment.”

WHO – Report on the Expert Consultation on improving access to and the use of Similar Biotherapeutic Products, Geneva, May 2017

Intercambialidade & Substituição

Outras definições...

Intercambialidade: prática médica de troca de um medicamento por outro que 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.

ANVISA Nota de Esclarecimento 003/2017 – Outubro 2018

- Interchangeability: “The medical practice of changing one medicine for another that is

Na realidade, o que definitivamente interessa é regulamentar a substituição automática (seja referida como intercambialidade ou substituição)

- Interchangeable medicine at the pharmacy level without consulting the prescriber.
- Switching: “Decision by the treating physician to exchange one medicine for another medicine with the same therapeutic intent in patients who are undergoing treatment.”

WHO – Report on the Expert Consultation on improving access to and the use of Similar Biotherapeutic Products, Geneva, May 2017

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

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

www.fda.gov

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.

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

Intercambialidade para biossimilares

Na Europa a condição para intercambialidade não é definida igualmente em todos os países, mas em geral a substituição automática não esta autorizada.

Posição do Reino Unido

Interchangeability and Substitution

Interchangeability of biosimilars is debated in the literature with different countries' regulatory bodies (10,11,12) adopting different positions; definitions of interchangeability also differ in different countries (13). Interchangeability in the UK context refers to pharmacy being able to automatically substitute any biosimilar product for the originator or another biosimilar without informing the prescriber as the expected clinical outcome is the same. **In the UK, both and NHS England and NHS Scotland have recommended that biosimilars are prescribed by brand name and hence are not interchangeable and cannot be automatically substituted - but they can be switched.** NHS Scotland recommends switching be part of clinician-led management programme that has appropriate monitoring in place (8).

Intercambialidade

Posição da ANVISA

Intercambialidade

Posição da ANVISA 2018



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO

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

OBJETO: Intercambialidade e substituição de 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 -
REVISADA

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

1. Recentemente, as dúvidas e demandas sobre intercambialidade e substituição dos produtos “biossimilares” com o respectivo produto biológico comparador vêm crescendo de forma rápida. Este tema da intercambialidade encontra-se em discussão no cenário internacional e existem diferentes opiniões a respeito, conforme discutido em Debates Temáticos promovidos pela Anvisa sobre o tema.

2. Com o intuito de prestar alguns esclarecimentos à sociedade, faz-se necessária a publicação desta Nota¹.

3. 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 inclui a realização 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

¹ Foram utilizados os seguintes conceitos na elaboração desta Nota:

Intercambialidade: prática médica de troca de um medicamento por outro que 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 intercambial no nível da farmácia sem consultar o prescritor.

Intercambialidade

Posição da ANVISA 2018

¹ Foram utilizados os seguintes conceitos na elaboração desta Nota:

Intercambialidade: prática médica de troca de um medicamento por outro que 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.

5. Após uma reflexão sobre algumas referências bibliográficas e sobre o cenário internacional atual, pode-se concluir que a intercambialidade e a substituição estão mais diretamente relacionadas à prática clínica do que a um status regulatório. A ação regulatória para o registro de um biossimilar, em diversos países, se além à comprovação da comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança,

Intercambialidade

Posição da ANVISA 2018

Ressalta-se que a ANVISA, em consonância com a atuação de agências reguladoras de outros países, não classificará os produtos biossimilares como intercambiáveis ou não. O estabelecimento da intercambialidade/substituição deve ser feito caso a caso, tomando como premissa básica o paciente e suas peculiaridades.

Intercambialidade

Posição da ANVISA 2018

No caso da utilização de produtos biossimilares e produto biológico comparador de forma intercambiável, a GPBIO entende ser essencial a avaliação e o acompanhamento pelo médico responsável, que poderá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação, de acordo com as características do produto, patologia existente, resposta individual, histórico de tratamento de cada paciente e demais diretrizes aplicáveis.

Como ponderar redução de custos versus segurança dos pacientes?

Princípio básico:

Decisões devem atender o melhor interesse do paciente.

Pressupostos para uso racional de biossimilares

1. Boas práticas regulatórias devem assegurar biossimilares de qualidade.
2. Aprovação regulatória transparente e suportada por estudos apropriados.
3. Desautorizar substituição automática, regulamentando 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:
 - Regulamentar substituição automática (intercambialidade)
 - Desambiguação de nomes comuns
5. Redução relevante de custo.

Nomes não-comerciais dos medicamentos biológicos

Diretriz do FDA sobre nomes de biossimilares

Norma do FDA

“Proper name” = core name + suffix

Sufixo de 4 letras minúsculas

Aplicável a todos biológicos

Ausência de significado

Biossimilares aprovados pelo FDA:

Remsima [®]	infliximab dyyb
Renflexis [®]	infliximab abda
Ixifi	infliximab qbtx
Amjevita [®]	adalimumab atto
Cyltezo [®]	adalimumab adbm
Erelz [®]	etanercept szzs
Mvasi [®]	bevacizumab awwb
Ogivri [®]	trastuzumab dkst
Zarxio [®]	filgrastim bflm

Nomes não-comerciais dos medicamentos

USA	Diferenciação por sufixos
OMS	Recomendação de uso de sufixo
EUROPA	Recomenda prescrição pelo nome de marca (UK)
JAPÃO	Usa expressão " <i>biossimilar 1, 2, 3</i> "

BRASIL Não anda há um sistema de diferenciação de nomes

A prescrição por DCB, mandatória no sistema público, fica anacrônica com o advento dos biossimilares

Desafio da Farmacovigilância

Mercado de biológicos em futuro próximo

Referência

Biossimilar 1

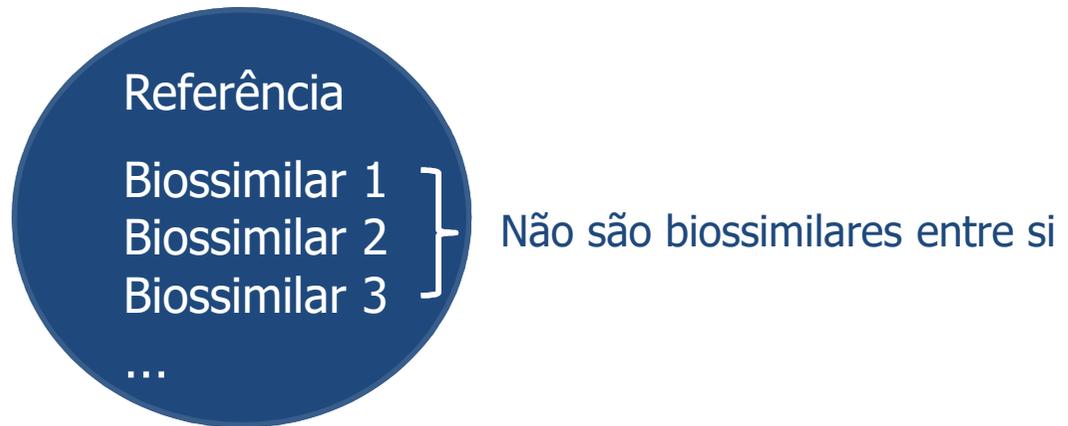
Biossimilar 2

Biossimilar 3

...

Desafio da Farmacovigilância

Mercado de biológicos em futuro próximo



Se $A = B$ & $B = C$ logo $A = C$ (propriedade transitiva)

A biossimilaridade não é uma propriedade transitiva

A biossimilar a **R** & **B** biossimilar a **R**
A não é biossimilar **B**

Recomendação da OMS sobre INN de Biossimilares

Recomendação da OMS

“Unique name” = core name + suffix (BQ)
Sufixo de 4 letras minúsculas apenas consoantes
Opção de inclusão de um número (checksum)
Aplicável a todos biológicos
Ausência de significado

Report on the Expert Consultation on Improving Access to and Use of Similar Biotherapeutic Products

Salle IV, International Labour Organization, Geneva, Switzerland

2-3 May 2017

Outcomes arising from the meeting

1. No consensus was reached on whether WHO should continue with the BQ – it should be noted that WHO will not be proceeding with this at present.
2. WHO will review and provide clarification on the SBP 2009 guidelines to reflect technological and analytical advances.
3. WHO will pilot the pre-qualification of two SBPs and will invite manufacturers of rituximab and trastuzumab to send expressions of interest.