

Intercambialidade de Biossimilares

Conceito e controvérsias

Valdair Pinto

Junho 20, 2018

DECLARAÇÃO DE POSSÍVEL CONFLITO DE INTERESSE

Nos últimos 12 meses, Valdair Pinto prestou consultoria e/ou recebeu por palestras de: AbbVie, Janssen, Novartis Roche e Sanofi.

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

Duas vias regulatórias

Duas Vias regulatórias

Sintéticos

Cópias idênticas
podem ser
produzidas

Biológicos

Cópias idênticas não
podem ser
produzidas

Genéricos

Substancias ativas são
idênticas

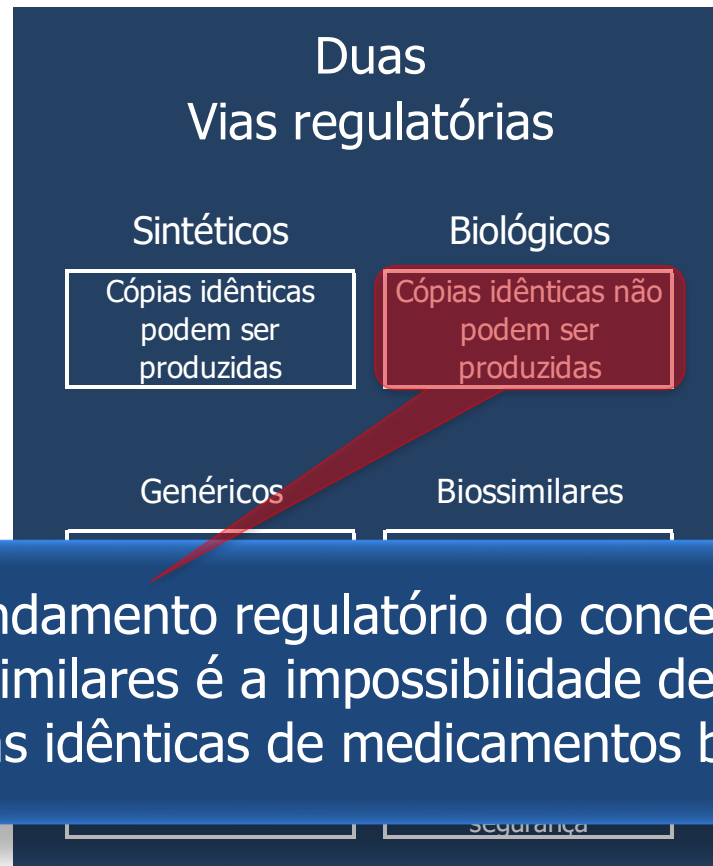
Estudos de
bioequivalência
(Biodisponibilidade)

Biossimilares

Substancias ativas NÃO
são idênticas

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

Duas vias regulatórias



O fundamento regulatório do conceito de biossimilares é a impossibilidade de produzir cópias idênticas de medicamentos biológicos.

A intercambialidade

Intercambialidade

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

Intercambialidade & Substituição

- **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

A intercambialidade tem alcance coletivo

- **Substituição (*switch*)** 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 (*medical switch*).

A substituição tem alcance individual

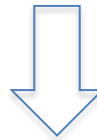
Intercambialidade

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

Intercambialidade

- **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

A intercambialidade tem alcance coletivo



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

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)



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.

Avaliação clínica de intercambialidade

lar Snip

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 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 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).

BOPA Committee – British Oncology Pharmacy Association, February 2017

Intercambialidade

Posição da ANVISA

Intercambialidade

Posição da ANVISA 2016



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Nota Técnica nº 058/2016-DIARE/ANVISA

Brasília, 19 de agosto de 2016.

Assunto: Ofício – Resposta ao expediente 951340/16-0 – da empresa [REDACTED]
sobre intercambialidade de produtos biológicos

Referências: Nota Técnica nº 013/2016-GGMED e Nota Técnica nº 033/2016-GGMON

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,

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 7. Importante ressaltar que a avaliação médica é imprescindível no caso de
pr substituição e intercambialidade de produtos biossimilares e seus comparadores, tanto
ca 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.

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, após 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.

Farmacovigilância

Ambiente de farmacovigilância para os biossimilares

Referência

Biossimilar 1

Biossimilar 2

Biossimilar 3

...

Farmacovigilância

Ambiente de farmacovigilância para os biossimilares

Referência

Biossimilar 1

Biossimilar 2

Biossimilar 3

...

$A = B \ \& \ B = C \ \text{logo} \ A = C$ (propriedade transitiva)

A biossimilaridade não é uma propriedade transitiva

A biossimilar a **R** & **B** biossimilar a **R**

A não é biossimilar **B**

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