

AMPLIANDO O HORIZONTE PARA BIOSSIMILARES

Uma visão geral dos biossimilares e seu panorama de desenvolvimento



BIOMM

Vida à ciência

**HEALTHCARE
CELLTRION**



BIOMM

Vida à ciência

HEALTHCARE
CELLTRION



AMPLIANDO O HORIZONTE PARA BIOSSIMILARES

Uma visão geral dos biossimilares e seu panorama de desenvolvimento

Índice

04 / O que é um biossimilar?

05 / Um biossimilar não é um genérico

06 / O valor dos biossimilares

08 / Biossimilaridade baseada na totalidade das evidências

10 / Extrapolação de indicações

12 / Switching e intercambialidade dos biossimilares

14 / Evolução perceptiva no cenário dos biossimilares

16 / Processo produtivo de um medicamento biológico

18 / Resumo

AMPLIANDO O HORIZONTE PARA BIOSSIMILARES

Uma visão geral dos bioequivalentes e seu panorama de desenvolvimento



O que é um bioequivalente?

Um bioequivalente é um medicamento biológico que é altamente semelhante, mas não idêntico, a um medicamento biológico já licenciado (produto comparador).¹⁻³

A European Medicines Agency (EMA), U.S Food and Drug Administration (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) definem bioequivalentes como:



Um bioequivalente é um produto semelhante a um medicamento biológico que já foi autorizado, o suposto medicamento de referência. A substância ativa de um bioequivalente é uma substância ativa biológica conhecida e semelhante àquela do medicamento de referência. Um bioequivalente e seu medicamento de referência deverão ter o mesmo perfil de eficácia e segurança e geralmente são usados para tratar as mesmas condições.



Um produto bioequivalente é um produto biológico que é aprovado com base na confirmação de que é altamente semelhante a um produto biológico aprovado pela FDA, conhecido como produto de referência, e que não tem diferenças clinicamente significativas em termos de segurança e eficácia em relação ao produto de referência. Nos produtos bioequivalentes, são permitidas apenas diferenças secundárias nos componentes clinicamente inativos.

A ANVISA define biológicos como:



Produto biológico: medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso).

Produto biológico comparador: produto biológico já registrado na ANVISA com base na submissão de um dossiê completo, e que já tenha sido comercializado no País.

Produto biológico novo: medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso).



Um biossimilar não é um genérico

Ao contrário dos genéricos, os biossimilares são moléculas grandes e altamente complexas derivadas de células ou organismos vivos. A diferença na complexidade entre biossimilares e medicamentos genéricos leva a uma distinção importante: enquanto os genéricos podem ser totalmente caracterizados como sendo idênticos ao produto original, os biossimilares não podem. Além disso, os biossimilares são inerentemente variáveis, criando diferenças inevitáveis mesmo entre os lotes subsequentes do mesmo produto.

Por esse motivo, os biossimilares exigem etapas muito mais rigorosas e complexas para serem fabricados comparados aos genéricos. O desenvolvimento de biossimilares de 2ª geração, como anticorpos monoclonais, é muito mais difícil do que o desenvolvimento de biossimilares de 1ª de produtos biológicos menores e de peso molecular baixo (Figura 1).⁶⁻⁸

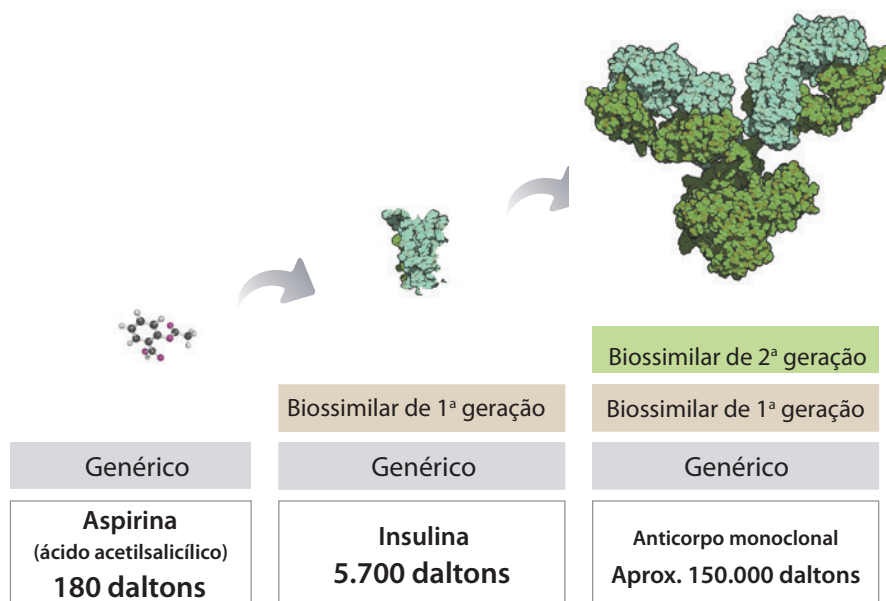


Figura 1. Comparação do tamanho e da complexidade entre genéricos, biossimilares de peso molecular baixo (biossimilares de 1ª geração) e biossimilares de 2ª geração.

AMPLIANDO O HORIZONTE PARA BIOSSIMILARES

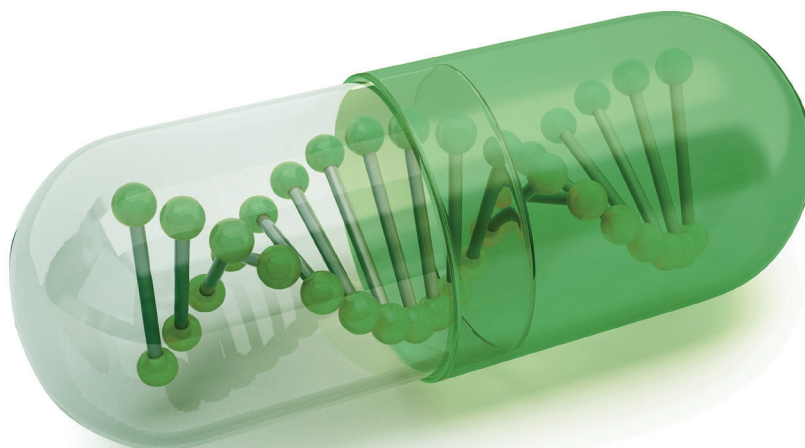
Uma visão geral dos bioequivalentes e seu panorama de desenvolvimento



O valor dos bioequivalentes

Enquanto os medicamentos biológicos melhoraram notavelmente as opções terapêuticas e os resultados para muitas doenças crônicas e potencialmente fatais, seus custos têm sido, muitas vezes, altos, e o acesso a produtos biológicos que poderiam potencialmente salvar vidas é limitado em muitas áreas do mundo.⁹

Felizmente, os bioequivalentes estão surgindo como uma alternativa econômica para os produtos biológicos e eles têm o potencial para tornar as terapias biológicas importantes amplamente acessíveis para a população do mundo todo, além de resultar em muitos outros benefícios (Figura 2).¹⁰



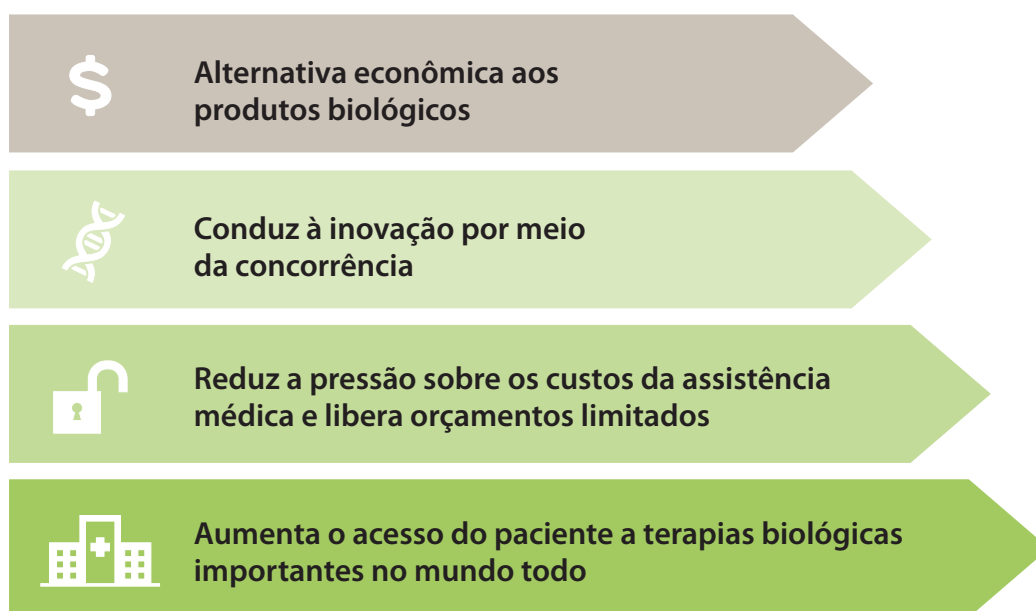
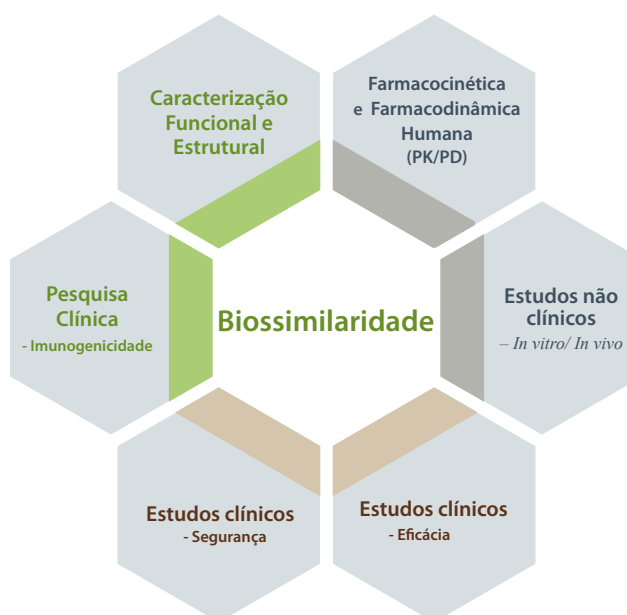


Figura 2. O potencial e os benefícios dos biossimilares.



Biossimilaridade baseada na totalidade de evidências

O objetivo de um programa de desenvolvimento de bioequivalentes é estabelecer a “bioequivalência”, apoiado pela totalidade das evidências de estudos analíticos, não clínicos e clínicos comparativos. ¹¹



- **Análises físicoquímicas:** examina a similaridade na glicosilação, impureza, variável de pacientes, etc. entre o bioequivalente e o produto de referência.
- **Análise biológica:** avalia a comparabilidade dos bioequivalentes e do produto de referência em termos de funções biológicas como ligação e atividade enzimática.
- **Ensaios clínicos:** Demonstrações de equivalência PK, eficácia e comparabilidade da segurança entre o bioequivalente e o produto de referência.

✓ Ensaios clínicos randomizados globais

Os biossimilares e os genéricos também diferem consideravelmente em termos de estudos para demonstrar a equivalência com o produto comprador. Como os genéricos são idênticos ao produto de referência, um estudo de bioequivalência em seres humanos é suficiente para provar a equivalência terapêutica, uma vez que a identidade molecular é demonstrada por meio de testes analíticos.¹²

Isso não vale para os biossimilares. O percurso regulamentar para demonstrar a equivalência ao produto de referência é muito mais longo e mais complexo para os biossimilares do que para os genéricos, devido à sua variabilidade inerente (Tabela 1).¹²

Tabela 1. Comparação do processo de autorização de mercado para genéricos, novos produtos biológicos e biossimilares.

| | | Genérico | Novo produto biológico | Biossimilar |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------|------------------------|-------------|
| Estudos de qualidade | Teste de comparabilidade | NA | NA | NECESSÁRIO* |
| | Caracterização estrutural e biológica | NECESSÁRIO | NECESSÁRIO | NECESSÁRIO |
| Estudos não clínicos (toxicidade) | | NA | NECESSÁRIO | NECESSÁRIO* |
| Estudos clínicos | Segurança e eficácia | NA | NECESSÁRIO | NECESSÁRIO* |
| | Farmacocinética/ Farmacodinâmica | NECESSÁRIO* | NECESSÁRIO | NECESSÁRIO* |
| Farmacovigilância | | NECESSÁRIO | NECESSÁRIO | NECESSÁRIO |

* Comparação direta

NA = não aplicável



Extrapolação de indicações

A extrapolação de indicações é o aproveitamento de dados da segurança e eficácia provenientes de estudos clínicos nas indicações mais sensíveis para embasar a autorização de outras indicações menos sensíveis. Uma vez concedida a extrapolação, o bioequivalente poderá ser usado para o tratamento de todas as indicações para as quais o produto de referência foi aprovado.^{13,14}

A extrapolação deve ser cientificamente justificada e se basear na totalidade das evidências sustentadas por vastos estudos de comparabilidade analítica, funcional, não clínica e clínica (Figura 3).^{2,13,14}

- ✓ A demonstração da comparabilidade com o produto de referência é a base da abordagem para a busca da extrapolação.
- ✓ Os exercícios de comparabilidade devem incluir:
 - Comparação de atributos de qualidade (físicoquímicos e funcionais)
 - Estudos clínicos que avaliam eventuais diferenças de eficácia, segurança ou imunogenicidade na população de pacientes mais sensíveis
 - Avaliação do mecanismo de ação do bioequivalente em cada indicação

Os fabricantes de bioequivalentes devem enviar dados convincentes que justifiquem a extrapolação dos dados para a agência reguladora apropriada. Sem a extrapolação das indicações, o tempo para o registro seria maior, atrasando possivelmente a disponibilidade para o acesso ao tratamento dos pacientes.^{13,14}

A extrapolação das indicações é um princípio com base científica, orientado por diretrizes específicas estabelecidas pelas agências reguladoras, incluindo a European Medicines Agency (EMA), Food Drug Administration (FDA) e Health Canada. Portanto, médicos, pagadores e pacientes podem se sentir confiantes na segurança e eficácia de um biossimilar em todas as indicações aprovadas pela agência reguladora. ¹⁴

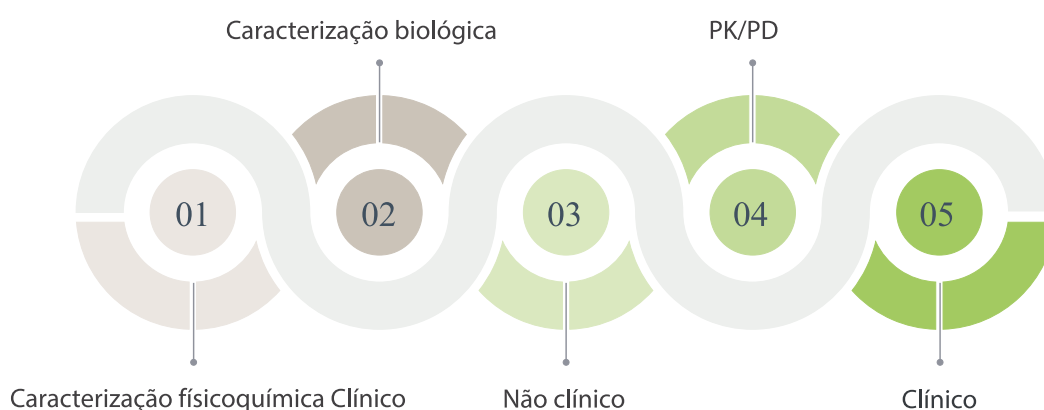


Figura 3. Extrapolação de indicações cientificamente justificadas por meio de extensos estudos de comparabilidade.

“

Segundo a RDC55/2010, a extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas dos produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade será estabelecida por meio de guias específicas. ⁵

”



Switching e intercambialidade de biossimilares

✓ Switching

O conceito de Switching é conhecido não somente como a troca do originador para o biossimilar (O para B) e do biossimilar para o originador (B para O) (sentido estrito de capacidade de Switching), mas também do originador para o originador (O para O) em caso de alteração de medicação devido a perda de eficiência e segurança e do biossimilar para o biossimilar (B para B) da mesma molécula (sentido mais amplo de capacidade de Switching).¹⁵

✓ Intercambialidade

Do ponto de vista da FDA, a intercambialidade inclui o conceito de troca e de alternância entre o produto biológico originador (O) e seus biossimilares (B).¹⁵

Para a ANVISA, a Intercambialidade é a 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.¹⁹

✓ Substituição

A substituição é a prática de dispensar um medicamento ao invés de outro medicamento equivalente e intercambiável em farmácia, sem consultar o médico.¹⁶

Uma década de experiências de Switching com biossimilares de 1ª geração na União Europeia foi satisfatória, não demonstrando sinais de aumento em problemas inesperados de segurança, eventos de imunogenicidade nem alterações na eficácia em situações clínicas reais.^{17, 18}



Figura 4. Definição de switching, intercambialidade e substituição de biossimilares.

A Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos da ANVISA (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 avaliação e o acompanhamento pelo médico responsável, que poderá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação e de acordo com a resposta individual de cada paciente.¹⁹

AMPLIANDO O HORIZONTE PARA BIOSSIMILARES

Uma visão geral dos biossimilares e seu panorama de desenvolvimento



Evolução perceptiva no cenário dos biossimilares

A maioria das diretrizes internacionais também estão seguindo essa evolução perceptiva com relação ao cenário expandido de biossimilares.

Sociedades de Reumatologia^{20, 21}

American College of Rheumatology

Abril de 2016

- O processo de aprovação para biossimilares precisa colocar a segurança e eficácia, sustentadas por evidências científicas, como a mais alta prioridade.
- Com a necessidade de uma terapia biológica mais econômica, os biossimilares oferecem a esperança de redução de custos se médicos e pacientes puderem ter garantias suficientes de sua eficácia e segurança por meio dos estudos científicos rigorosos destes produtos.

Sociedades de Gastroenterologia²²

Organização Europeia para Doença Crohn e Colite

Dezembro de 2016

- Estudos clínicos de equivalência na indicação mais sensível podem fornecer a base para extrapolação.
- É aceitável a mudança do originador para um biossimilar em pacientes com IBD. Estudos de switch podem fornecer evidências valiosas para a segurança e eficácia.
- A troca do originador para um biossimilar deve ser realizada após a discussão adequada entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos e pacientes e de acordo com a recomendação nacional.

Sociedades de Oncologia^{23, 24}

Sociedade Europeia de Oncologia Médica

Janeiro de 2017

- Biossimilares têm o potencial de melhorar a sustentabilidade financeira de sistemas globais de assistência médica ao reduzir custos.
- A extrapolação das indicações deve ser permitida se for verificada cientificamente, enquanto a intercambialidade e o switch só devem ser permitidas se: (1) o médico estiver bem informado sobre os produtos; (2) o paciente tiver recebido todas as explicações necessárias do médico e (3) uma enfermeira estiver acompanhando de perto as alterações e quaisquer eventos adversos.
- A troca para um biossimilar deve ser feita com o consentimento do médico prescriptor e do paciente.

Sociedades Farmacêuticas²⁴

Além disso, as autoridades reguladoras dos diversos países têm relatado um ponto de vista positivo na troca e na extrapolação com base na comparabilidade comprovada em termos de requisitos de exigências de qualidade, não clínicas e clínicas.²⁰⁻²⁴

**Sociedade
Brasileira de
Reumatologia**

Janeiro de 2018

- A aprovação regulatória de biossimilares deve ser transparente e fundamentada em estudos adequados, levando-se em consideração a totalidade da evidência disponível, em termos de qualidade eficácia e segurança desses produtos.
- A intercambialidade entre produtos biológicos não pode ser inferida da biossimilaridade, mas deve ser demonstrada por estudos clínicos específicos. Há necessidade de regulamentação de critérios de intercambialidade para produtos biológicos em nível nacional.

**Sociedade
Brasileira de
Oncologia**

Janeiro de 2018

- Entende que os biossimilares oferecem uma alternativa viável, segura e econômica aos produtos biofarmacêuticos atualmente utilizados no tratamento de várias doenças, especialmente câncer.
- A SBOC recomenda que a intercambialidade só deve ocorrer sob condições estritas, incluindo a aprovação do médico atendente e sem interferência do farmacêutico. A SBOC recomenda que a troca do produto de referência para o biossimilar deve ser discutida com o paciente.

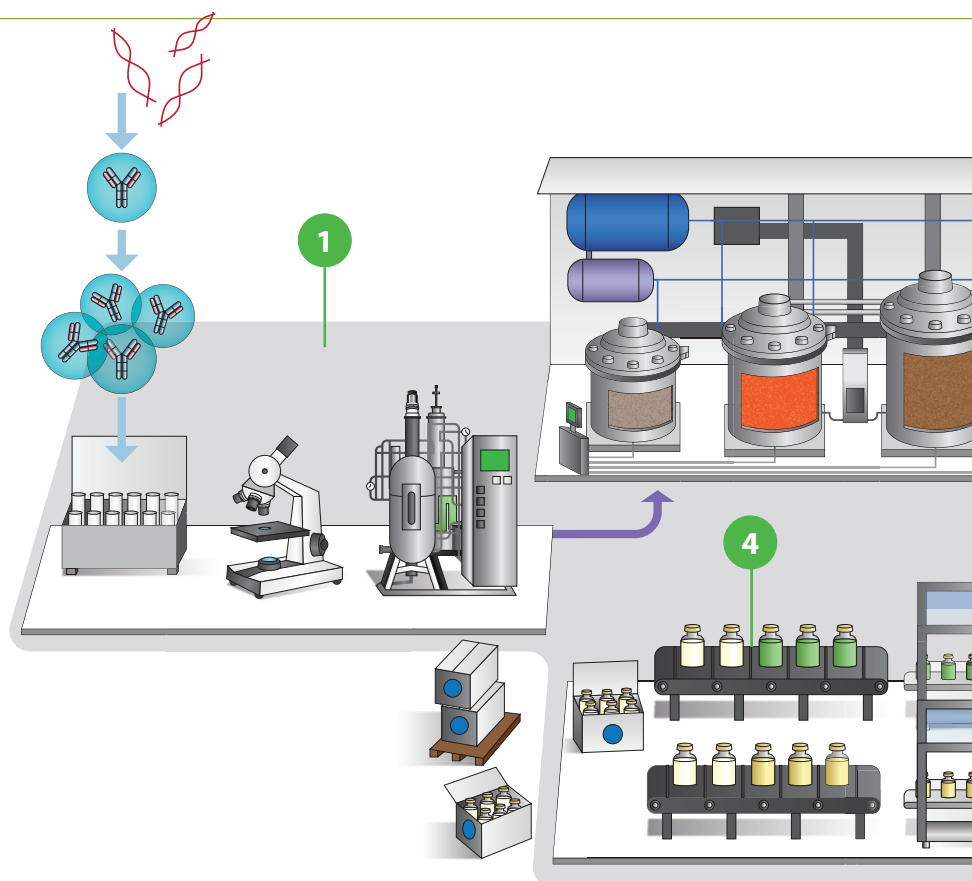
**Associação
Britânica de
Farmácia e
Oncologia**

Fevereiro de 2017

- Segundo a posição da BOPA, anticorpos monoclonais biológicos similares (mAbs) são considerados terapeuticamente equivalentes aos originais e a troca para um mAb biológico similar seria aceitável e recomendável.
- Pacientes que tenham iniciado ou que trocaram para biossimilares devem ser monitorados de perto e quaisquer eventos adversos devem ser relatados em consonância com as normas organizacionais.
- A economia alcançada com a rápida adoção de mAbs biossimilares representa uma oportunidade para proteger os orçamentos do Serviço Nacional de Saúde e criar espaço para garantir que novos medicamentos de câncer sejam acessíveis e financiados.
- A BOPA acredita que farmacêuticos de oncologia são fundamentais para garantir a adoção rápida e bem sucedida de mAbs biossimilares na prática clínica, bem como para assegurar o monitoramento de farmacovigilância.



Processo produtivo de um medicamento biológico

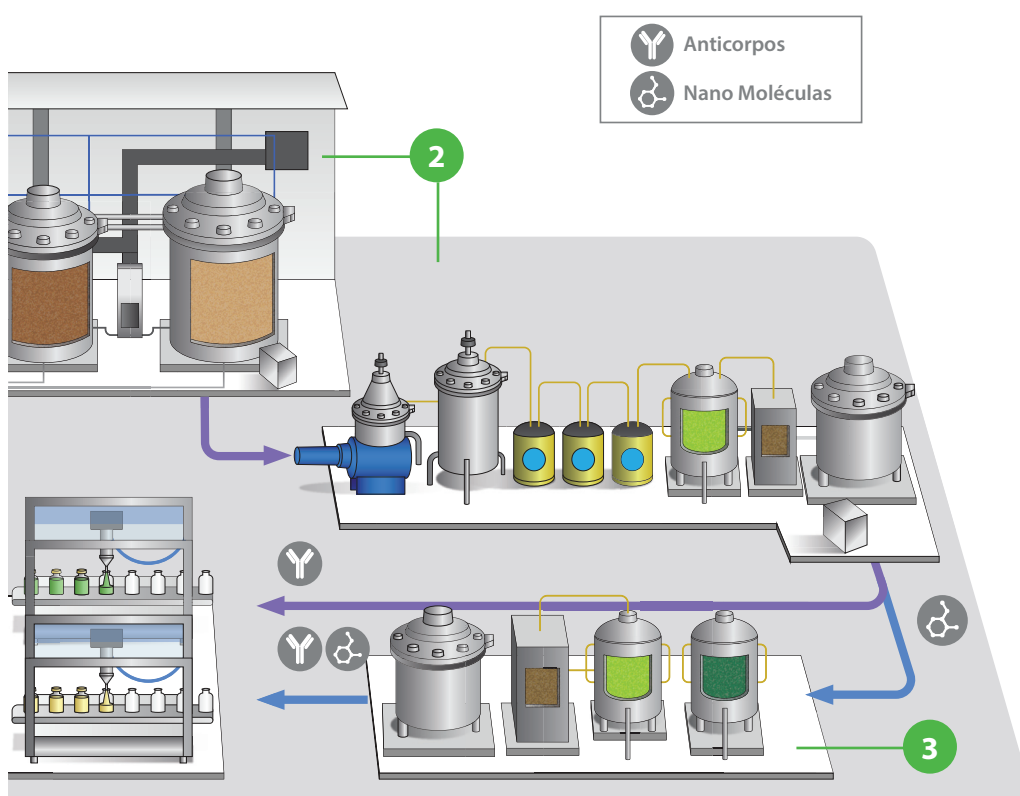


ETAPA 1

Seleção de moléculas candidatas ou anticorpos envolvidos em algumas doenças e que tenham o potencial de se tornarem uma próxima geração de produtos biológicos. Escolha de uma variedade celular a ser geneticamente modificada por meio de construções moleculares inovadoras, combinando segmentos de diferentes proteínas e posteriormente imortalizada em um banco celular a ser usado para a produção de uma determinada proteína-alvo (sistema de expressão).

ETAPA 2

Crescimento celular em meios de cultura e soluções tampão em ambiente estável e rigidamente controlado (temperatura, pressão, agitação, viscosidade, pH etc.) para o desenvolvimento otimizado das células produtoras da proteína-alvo, passando de volumes de laboratório à escala industrial.

**ETAPA 3**

Isolamento e purificação da proteína-alvo extraída das células, utilizando técnicas cromatográficas e filtrações complexas, removendo as impurezas, garantindo o grau de purificação requerido do ponto de vista médico-científico.

ETAPA 4

O processo produtivo é concluído com a formulação do princípio ativo e sua respectiva embalagem em ambiente asséptico, tendo todas suas etapas controladas para garantir a qualidade do produto e a aprovação de Agências regulatórias (FDA, EMA, ANVISA etc.). O produto final então é armazenado e transportado em condições que mantém sua estabilidade, esterilidade (quando se trata de um produto estéril) e conformidade com as especificações, estando pronto para o uso.

AMPLIANDO O HORIZONTE PARA BIOSSIMILARES

Uma visão geral dos bioequivalentes e seu panorama de desenvolvimento



Resumo

- ✔ Um bioequivalente é um medicamento biológico que é altamente semelhante, mas não idêntico, a um medicamento biológico já licenciado. Um bioequivalente e seu comparador devem ter o mesmo perfil de segurança e eficácia, sem diferenças clinicamente significativas.¹⁹
- ✔ Bioequivalentes devem estabelecer bioequivalência com base na totalidade das evidências; características físico-químicas e funcionais altamente comparáveis, perfis farmacodinâmico e farmacocinético equivalentes, imunogenicidade comparável, equivalência terapêutica e análise do mecanismo de ação.¹⁹
- ✔ A extrapolação de indicações é um princípio com base científica. A extrapolação deve ser justificada com base na totalidade das evidências respaldadas por amplos estudos de comparabilidade clínica, não clínica, funcional e analítica.
- ✔ Bioequivalentes agora são uma realidade, e eles têm sido comercializados na Europa, Estados Unidos e Brasil, demonstrando segurança e eficácia similares aos seus produtos comparadores.
- ✔ É evidente que a percepção em relação aos bioequivalentes está evoluindo. Uma mudança na percepção em diferentes comunidades médicas – incluindo reumatologia, gastroenterologia, oncologia e sociedades farmacêuticas – em direção a uma visão mais positiva sobre bioequivalentes está abrindo novas oportunidades.^{20,21,22,24}
- ✔ Bioequivalentes são alternativas econômicas a produtos biológicos originais e podem ajudar a aumentar o acesso a produtos biológicos de alto custo, especialmente anticorpos monoclonais. Um bioequivalente aprovado para as mesmas indicações que sua referência biológica deve demonstrar resultados comparáveis de segurança e eficácia para que possa ser usado de forma intercambiável com o produto biológico original comparador.

REFERÊNCIA

1. Agência Europeia de Medicamentos. Diretrizes sobre medicamentos biológicos similares. 2014 Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf - Acessado em janeiro de 2018.
2. US Food and Drug Administration. Considerações científicas para demonstração de biosimilaridade a um produto de referência. Diretrizes para a indústria. 2015 Disponível em: www.fda.gov/downloads/drugs/guidanceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf - Acessado em janeiro de 2018.
3. Organização Mundial da Saúde. Comitê de especialistas em padronização biológica. Diretrizes para avaliação de produtos bioterapêuticos similares (SBPs) 2009. Disponível em: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf - Acessado em janeiro de 2018.
4. U.S. Food and Drug Administration. Definição de produtos biológicos. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM581282.pdf> - Acessado em janeiro de 2018.
5. Resolução-RDC nº 55, de 16/12/2010, DOU de 17/12/2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618 - Acessado em abril de 2018
6. Goncalves J, Araújo F, Araújo F, et al. Clin Exp Rheumatol. 2016 Jul-Aug;34(4):698-705.
7. International Alliance of Patients' Organizations. Documento sobre Medicamentos Biológicos e Biossimilares Disponível em: <https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO%20Briefing%20Paper.pdf> - Acessado em janeiro de 2018.
8. Mellstedt H. EJC Suppl 2013;11:1-11.
9. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, et al. Cancer Treat Rev 2016;46:73-79.
10. Henry D and Taylor C. Semin Oncol 2014;41:S13-S20.
11. Khraishi M, Stead D, Lukas M, et al. Clin Ther 2016;38:1238-1249.
12. de Mora, F. Br J Clin Pharmacol 2015;80:949-956.
13. Bressler B and Dingermann T. Biosimilars 2015;5:41-48.
14. Curigliano G, O'Connor DP, Rosenberg JA, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2016;104:131-137.
15. Iniciativa de Biossimilares e Genéricos. Intercambialidade (comutação e alternância) de biossimilares. Disponível em: <http://gabionline.net/Biosimilars/Research/Interchangeability-switching-and-alternating-of-biossimilares> - Acessado em janeiro de 2018.
16. Endrenyi L, et al. Sobre a intercambialidade de medicamentos biológicos. Stat Med. 2013;32:434-41.
17. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Blood 2014;124:3191-3196.
18. Ahmed I, Kaspar B, and Sharma U. Clin Ther 2012;34:400-419.
19. Nota de Esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – Revisada. Intercambialidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade ("biossimilares") e o produto biológico comparador. ANVISA, Outubro 2018.
20. American College of Rheumatology. Declaração de posicionamento da American College Of Rheumatology. Disponível em: www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Biosimilars-Position-Statement.pdf - Acessado em janeiro de 2018.
21. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Declaração de posicionamento sobre a aprovação e uso de medicamentos biossimilares no Brasil (janeiro de 2018). Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/noticias/posicionamento-preliminar-da-sbr-sobre-medicamentos-biossimilares> - Acessado em maio de 2018.
22. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. J Crohn's Colitis 2017;11: 26–34.
23. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. ESMO Open 2016;1:e000142. doi:10.1136/esmooopen-2016-000142.
24. Sociedade Brasileira de Oncologia. Declaração de posicionamento sobre medicamentos biossimilares (janeiro de 2018). Disponível em: <https://www.sboc.org.br/posicionamentos/category/biossimilares> - Acessado em maio de 2018.
25. Associação Britânica de Farmácia de Oncologia. Declaração de princípios sobre a implementação de anticorpos monoclonais de biossimilares (Fevereiro de 2017). Disponível em: <http://www.bopawebsite.org/sites/default/files/publications/BOPA%20Biosimilar%20Position%20Statement%2005.02.17.pdf> - Acessado em janeiro de 2018.

