

BIOSSIMILARES

ASPECTOS CIENTÍFICOS E REGULATÓRIOS

Professora Associada Sílvia Storpirtis
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Conteúdo

- *Considerações sobre Biofármacos e Biossimilares*
- *Medicamento Biológico x Medicamento Sintético*
- *Medicamento Biossimilar x Medicamento Genérico*
- *Aspectos regulatórios:*

EMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH



Santé
Canada

Health
Canada

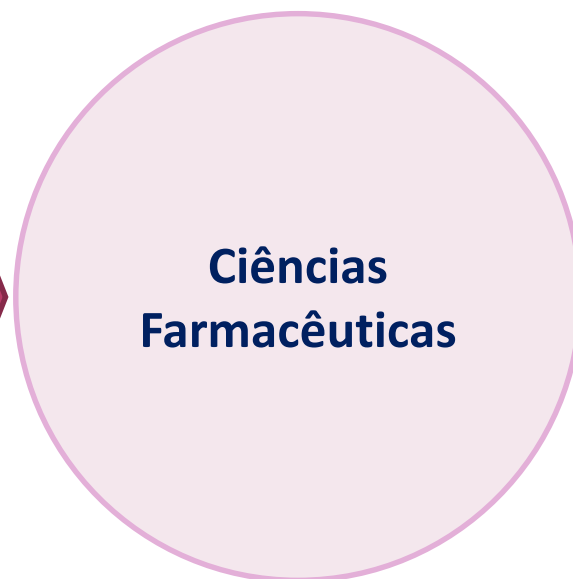
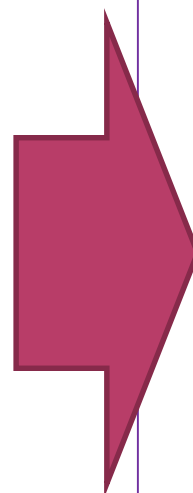
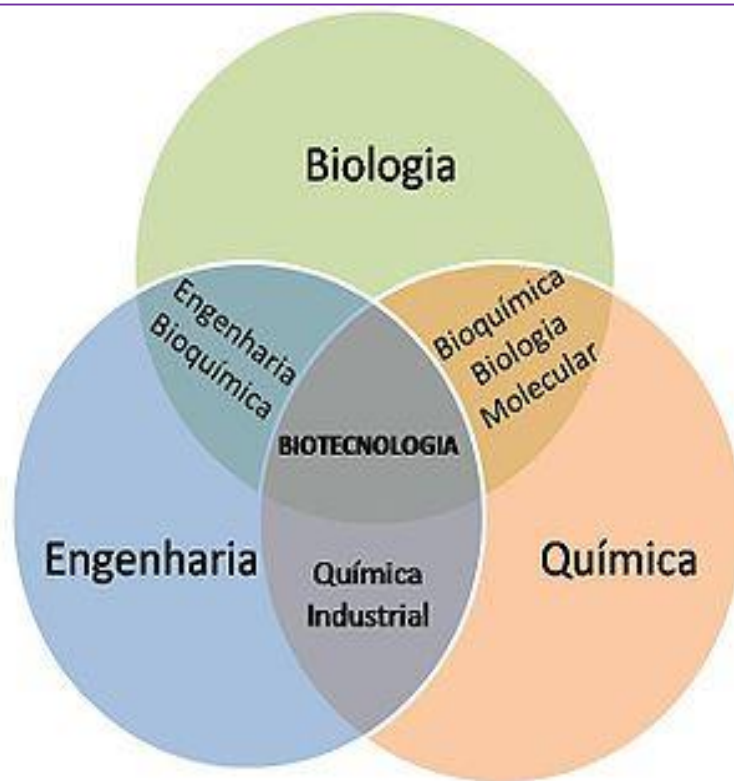
Health Canada

FDA-USA



ANVISA





- ***Setor Biofarmacêutico – Medicamentos Biotecnológicos:***
Investimento crescente: 50 % dos medicamentos desenvolvidos em 2010.
- ***Alternativas para o tratamento de doenças:***
 - ***Complexas***
 - ***Alta incidência***
 - ***Consideradas incuráveis.***



- *2006 – Fase de término de patentes.*

- *Biossimilares:
Alternativa de menor custo.*



- *Acessibilidade
1/3 população mundial não tem acesso segundo a OMS.*
- *Segurança: relevante na avaliação da viabilidade do desenvolvimento dos biossimilares.*

Em 2012: EU Biosimilar Products

14 biossimilares aprovados

Produtos de Referência:

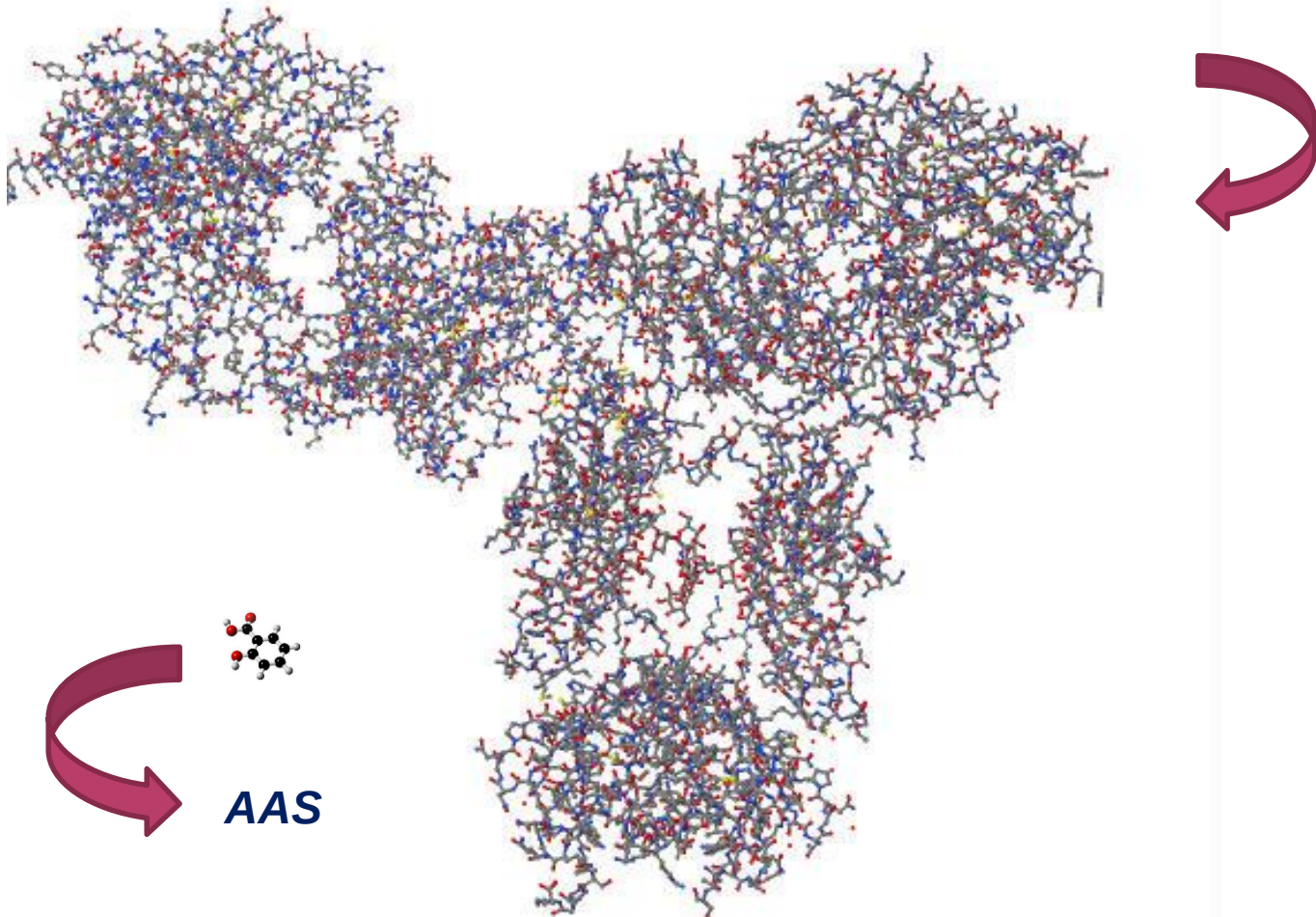
- *Filgrastim*
- *Epoetin*
- *Somatropin*



Biofármacos

- *Substâncias homólogas a proteínas humanas ou capazes de interagir com elas.*
- *Substâncias produzidas por microorganismos, órgãos e tecidos vegetais ou animais, células humanas, processos biotecnológicos – células geneticamente modificadas.*
- *Maior complexidade em relação a fármacos de origem sintética.*
 - *Estrutura e Mecanismo de Ação.*

Anticorpo Monoclonal



Exemplos de Biofármacos

Insulina

Filgrastima

Alfa-Interferon

Somatropina

Eritropoietina

Rituximab

Trastuzumabe

Infliximabe

Bevacizumabe



VIDA
MEDICAMENTOS



Biológico x Sintético

<i>Característica</i>	<i>Medicamento Biológico</i>	<i>Medicamento Sintético</i>
Massa Molecular	Alta (5~200 kDa)	Baixa (50~1000 Da)
Estrutura	Altamente complexa (estrutura proteica)	Complexidade variável , porém inferior
Mecanismo de ação	Atuação em inúmeros processos fisiológicos e genes simultaneamente – difícil esclarecimento	Ação em sítios específicos e em poucos processos fisiológicos – fácil esclarecimento
Estabilidade	Altamente susceptíveis à variações no meio	Menos susceptíveis à variações no meio
Microheterogeneidade	Mistura de espécies moleculares semelhantes	Princípio ativo composto por uma molécula , ou associação de moléculas estruturalmente definidas
Processo produtivo	Altamente complexo – derivado de organismos vivos ou processos biotecnológicos	Menor complexidade – derivado de processos químicos e físico-químicos

Medicamentos Biossimilares

- *Não são genéricos de produtos biológicos.*
- *São cópias de biofármacos.*
- *Utilização de diferentes linhagens celulares.*
- *Não são idênticos aos medicamentos de referência.*
- *Diferentes características PK e PD.*
- *Comparabilidade: Diferentes aspectos de segurança.*
Resposta imunológica humana severa: eventos adversos graves, comprometimento do tratamento, interação cruzada entre anticorpos gerados devido ao uso do medicamento e fatores endógenos essenciais.

Caso Eprex[®]

Eritropoetina alfa comercializada na Europa - Ortho Biotech.

A pedido da EMA: fabricante substituiu a albumina sérica humana, estabilizante de origem humana, por sorbitol 80, estabilizante de origem sintética, com o intuito de evitar a contaminação por HIV e príons.

Alta concentração de sorbitol: formação de micelas que desencadearam uma reação imunológica nos pacientes.

Os anticorpos produzidos por esses pacientes agiram também contra a eritropoetina endógena, levando a uma aplasia de células vermelhas em cerca de 250 pacientes, com falha renal crônica.

Biológico x Biossimilar

<i>Característica</i>	<i>Medicamento Biológico</i>	<i>Medicamento Biossimilar</i>
Massa Molecular	<i>Alta</i>	<i>Alta</i>
Estrutura	<i>Altamente complexa</i>	<i>ESTRUTURAS DISTINTAS / IMPOSSIVEL REPRODUZIR / NÃO COMPARÁVEL</i>
Mecanismo de ação	<i>Atuação em inúmeros processos fisiológicos e genes simultaneamente – difícil esclarecimento</i>	<i>RESPOSTA SIMILAR À RESPOSTA DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA</i>
Estabilidade	<i>Altamente susceptíveis à variações no meio</i>	<i>QUALIDADE ASSEGURADA E ESTABILIDADE DEFINIDA – BPF</i>
Microheterogeneidade	<i>Mistura de espécies moleculares semelhantes</i>	<i>IMPOSSIBILIDADE DE REPRODUÇÃO DO MEDICAMENTO</i>
Processo produtivo	<i>Altamente complexo</i>	<i>IMPOSSIBILIDADE DE REPRODUÇÃO</i>

Biossimilar x Genérico

<i>Característica</i>	<i>Medicamento Biossimilar</i>	<i>Medicamento Genérico</i>
<i>Medicamento de referência</i>	<i>Sim</i>	<i>Sim</i>
<i>Equivalência Farmacêutica – referência</i>	<i>Não</i> - Impossível de reproduzir o P. A. e o P. acabado / mesma dose, FF, VA (EMA, H. C., FDA)	<i>Sim</i> - mesmo P. A., FF, pode apresentar outros excipientes
<i>Bioequivalência</i>	<i>Não</i> - reposta similar ao referência	<i>Sim</i> – iguais em relação à biodisponibilidade
<i>Equivalência Terapêutica – referência</i>	<i>Não</i> - não apresenta E. F. nem Bioequivalência	<i>Sim</i> - apresenta E.F. e Bioequivalência
<i>Perfil de Segurança</i>	(eventos adversos) <i>similar</i> ao referência	<i>mesmo</i> perfil de segurança do referência
<i>Intercambialidade</i>	<i>Não permitida</i> - EMA e Health Canada; <i>passível de análise</i> – FDA	<i>Permitida</i>

Agências Reguladoras

Parâmetro	EMA	Health Canada	FDA
Regulamentação específica	<i>Sim</i>	<i>Sim</i>	<i>Em aprovação</i>
Nomenclatura	<i>similar biological medicinal product / Biosimilars</i>	<i>Subsequent Entry Biologics (SEBs)</i>	<i>Follow-on Biologics</i>
Processo de submissão do dossiê de registro	<i>Divisão em 5 Módulos (CTD)</i>	<i>Dossiê dividido em 2 partes - 1: parte clínica - aprovação pelo comitê de ética 2 - informações requeridas para o registro</i>	<i>Dossiê único</i>
Medicamento de referência	<i>Somente medicamento registrado pela EMA</i>	<i>Aceita medicamento sem registro no Canadá</i>	<i>Somente medicamento registrado pela FDA</i>

Agências Reguladoras

Parâmetro	EMA	Health Canada	FDA
Estudos de comparabilidade	<i>Sim - Módulo 1 do Dossiê de registro - qualidade, segurança e eficácia</i>	<i>Sim - 1º físico-química / 2º estudos pré-clínicos e clínicos</i>	<i>Sim - físico-química e através de estudos pré-clínicos e clínicos</i>
F.F., dosagem, V.A. e apresentação	<i>Biossimilar = referência (diferenças - justificativa e análise caso a caso)</i>	<i>Biossimilar = medicamento de referência</i>	<i>Biossimilar = medicamento de referência</i>
Informações sobre fabricação e qualidade	<i>Sim - Módulos 1, 2 e 3 do Dossiê de registro - BPF</i>	<i>Sim - Parte 2 - BPF</i>	<i>Sim – BPF</i>
Estudos pré-clínicos	<i>Sim - in vitro e in vivo - PK,PD comparativas e toxicidade não-clínica - Módulo 4</i>	<i>Sim - estudos recomendados pela ICH S6 - in vitro e in vivo - toxicidade e resposta imune</i>	<i>Sim - estudos in vivo - toxicidade</i>

Agências Reguladoras

Parâmetro	EMA	Health Canada	FDA
Estudos clínicos - eficácia/comparabilidade	<i>Sim - reduzidos (PK,PD) - Módulo 5</i>	<i>Sim - reduzidos (PK,PD) - Parte 1</i>	<i>Sim - reduzidos (PK,PD)</i>
Estudos clínicos - imunogenicidade/segurança	<i>Sim - imunogenicidade e comparação dos eventos adversos - Módulo 5</i>	<i>Sim - imunogenicidade e comparação dos ev. adversos - Parte 1</i>	<i>Sim - imunogenicidade - mesmas condições do referêcia</i>
Extrapolção de indicação	<i>Sim - comprovação de eficácia e segurança para principal indicação</i>	<i>Sim - comprovação de eficácia e segurança para principal indicação</i>	<i>Não cita</i>
Intercambialidade	<i>Não é automática - prescrição específica</i>	<i>Não</i>	<i>Deve ser pleiteada na submissão do registro - análise caso a caso</i>
Farmacovigilância	<i>Sim - sistema robusto</i>	<i>Sim - sistema robusto</i>	<i>Sim - sistema robusto</i>

ANVISA – Legislação

Não reconhece o termo “Biossimilares”.

- ***Destaca maior complexidade de biofármacos X sintéticos e semi-sintéticos e impossibilidade de duplicação do processo produtivo.***
- ***Conceito de Bioequivalência não é aplicável para esses produtos.***
- ***Não aceita a existência de medicamentos biológicos genéricos, embora o termo biogenérico seja encontrado na literatura médica.***

- *ANVISA aceita a existência de “cópias” de biofármacos.*
- *ANVISA repudia a utilização do termo “genérico” para biofármacos, apesar de outras agências internacionais aceitarem os termos: “Follow-on biologicals” e “biosimilars”*
- *Resolução RDC nº 55/2010:*
 - *“Medicamento Biológico Novo” - “medicamento biológico que contenha molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrada no país, e que tenha passado por todas as etapas de fabricação”.*
 - *“Medicamento Biológico” - “medicamento biológico que contenha molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no país, e que tenha passado por todas as etapas de fabricação”.*

REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS

Bases legais e Guias - Coletânea



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



GUIA PARA REALIZAÇÃO DO EXERCÍCIO DE COMPARABILIDADE PARA REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Sumário

1 - Introdução.....	451
2 - Exercício de Comparabilidade.....	453
3 - Qualidade.....	454
4 - Estabilidade.....	460
5 - Processo de Fabricação.....	461
6 - Determinação da Similaridade.....	462
7 - Organização dos Dados.....	463
8 - Referências.....	463

Introdução

O presente Guia é uma orientação para a realização do exercício de comparabilidade para registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade, conforme a legislação específica (RDC nº 55/10 e suas atualizações). O objetivo deste Guia é esclarecer os requisitos regulatórios para o exercício de comparabilidade no que diz respeito aos critérios de qualidade do produto, necessários para o registro de um produto biológico pela via da comparabilidade na Anvisa. São abordados neste Guia somente os requisitos para os estudos de comparabilidade em relação aos atributos de qualidade, sendo que todos os demais itens das normas específicas devem ser cumpridos para o registro sanitário do produto.

Caso o solicitante consiga comprovar a comparabilidade dos produtos por outros estudos científica e tecnicamente mais viáveis, os dados apresentados serão considerados e avaliados pela ANVISA.

Exercício de Comparabilidade

O exercício de comparabilidade para um PB é estruturado para indicar que o PB tenha atributos de qualidade altamente semelhantes quando comparado ao PBC. Entretanto, também inclui os estudos não-clínicos e clínicos que fornecem uma coleção integrada de dados comparativos. Os dados de comparabilidade, no nível de qualidade, podem funcionar como um conjunto de dados extras àqueles normalmente exigidos para um produto originador desenvolvido como um produto novo e independente. Esta é a base para possibilitar a redução dos requisitos de dados não-clínicos e clínicos.

Para que o exercício de comparabilidade seja consistente, é preciso idealmente avaliar o produto durante as etapas do processo de fabricação mais apropriado para detecção de uma alteração dos atributos de qualidade. Na maioria dos casos, isso pode ser limitado ao princípio ativo e ao produto farmacêutico e poderia levar à avaliação desses últimos. O número de estudos necessários para demonstração da comparabilidade dependerá:

- » Da natureza do produto;
- » Da disponibilidade de técnicas de análise adequadas que permitam detectar possíveis divergências;
- » Da relação entre os atributos de qualidade com o perfil de eficácia e segurança do produto
- » Com o objetivo de demonstrar a comparabilidade de dois produtos, o fabricante deve avaliar, por exemplo:
- » Os dados de caracterização físico-químicos e biológicos pertinentes e relacionados aos atributos de qualidade;

- » Os resultados de análises sobre amostras pertinentes colhidas em etapas apropriadas do processo de fabricação (tanto do princípio ativo quanto do produto terminado)
- » Os dados sobre a estabilidade, inclusive dados obtidos após estudos de estabilidade acelerados ou sob condições de estresse, para compreender melhor as diferenças potenciais das vias de degradação do produto e as diferenças potenciais relativas às substâncias e impurezas associadas ao produto;
- » Os dados obtidos de inúmeros lotes do produto biológico e do produto biológico comparador para auxiliar na caracterização de possíveis diferenças. Isso não supõe que seja necessário realizar todos os ensaios para todos os lotes; um método matricial pode ser utilizado se for racionalizado.
- » Também se deve determinar se os resultados fornecem indicações sobre:
- » Os pontos de controle críticos do processo de fabricação que tenham influência sobre as características do produto;
- » A precisão dos controles durante a fabricação, inclusive pontos de controle críticos e análises durante a fabricação
- » O tipo e a abrangência dos dados que se deve obter após os estudos clínicos e não clínicos sobre o produto biológico.

GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIOS DE ESTUDOS CLÍNICOS PARA FINS DE REGISTRO E/OU ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS



1. Introdução

O presente Guia dispõe de uma orientação quanto às informações mínimas necessárias e o formato adequado para organização e apresentação de um relatório clínico em uma petição de registro ou pós registro de produtos biológicos e produtos biológicos novos.

São abordados neste Guia somente os requisitos de formato e conteúdo para apresentação dos dados clínicos em uma petição de registro ou pós registro.

Em relação aos estudos clínicos necessários para registro e pós registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos, as bases científicas e as exigências regulatórias quanto aos tipos de estudos estão estabelecidas pelas normas vigentes e as mesmas deverão ser atendidas.

Todos os demais itens não relacionados aos estudos clínicos, também das normas específicas, devem ser cumpridos para a obtenção do registro sanitário ou de uma ocasional alteração pós registro.

Para comprovação de eficácia e segurança de um produto biológico é necessária a apresentação de estudos clínicos conduzidos com o produto, de acordo com os requisitos da RDC Nº 55/2010 e suas atualizações, sendo recomendado que o relatório clínico contenha o conteúdo mínimo e o formato conforme especificado neste Guia.



Referências

- I. Guideline for Industry - Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH Guidance Documents E3/1995)
- II. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, J. Pocock SJ, Evans SJW - for the CONSORT Group. Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials -An Extension of the CONSORT Statement. JAMA 2006; 295
- III. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Ann Int Med 2010;152



Bibliografía

- COVIC, A., KUHLMANN, M.K. **Biosimilars: recent developments.** *International Urology and Nephrology.* Springer, 2007.
- FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. **Biofármacos.** 2006.
- ROGER, S. D. **Biosimilars: how similar or dissimilar are they ?** Volume 11. *Nephrology*, 2006. 341–346 p.
- NOWICKI, M. **Basic facts about biosimilars.** Volume 30. *Kidney Blood Press Res*, 2007. p. 267-272.
- RATHORE, A. S. **Follow-on protein products: scientific issues, developments and challenges.** Volume 27, *Trends in Biotechnology*, 2009. p. 698 – 705.
- PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURES OF AMERICA (PhRMA). **Pharmaceutical Industry Profile 2009.** Washington, DC: Pharmaceutical Research and Manufactures of America, Abril de 2009. 1 68 p.

- SCHELLEKENS, H. **Follow-on biologics: challenges of the 'next generation'**. Volume 20. *Nephrol Dial Transplant*. 2005. p. 31- 36.
- KRESSE, G.-B. **Biosimilars – Science, status, and strategic perspective**. Volume 72. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009. p. 479 – 486.
- LOUËT, S. **Lessons from Eprex for biogeneric firms**. Volume 21. *Nature Biotechnology*, 2003. p. 956-957.
- SCHELLEKENS, H. **The First Biosimilar Epoetin: But How Similar Is It?** Volume 3. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. p. 174-178.
- UNIÃO EUROPÉIA. **The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use**, Official Journal of the European Union, 67–128 p., Novembro de 2001.
- ZUÑIGA, L., CALVO, B. **Regulatory Aspects of biosimilars in Europe**. Volume 27(7). *Trends Biotechnol*. 2009. 385 - 7 p.