

MEDICAMENTOS "BIOSSIMILARES"

*Visão geral e
panorama regulatório.*

Flávia Serpieri, Ph.D

*Desenvolvimento Biotecnológico
LIBBS*

Setembro, 2011



Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Entidades Privadas e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Entidades Privadas e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

- O que são?

ANVISA: “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”.

- Como são obtidos?

Principais “Biossimilares” - Tecnologia de DNA recombinante - inserção do(s) gene(s) codificador(es) do medicamento referência em uma célula hospedeira

- Por que “Biossimilar”?

Natureza biológica = heterogeneidade

Características **SIMILARES** ao medicamento referência em termos de qualidade, segurança e eficácia.

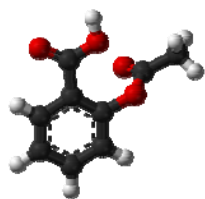
~~BIOGENÉRICOS~~

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Entidades Privadas e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

COMPLEXIDADE

Genéricos



*Ácido
Acetilsalicílico
180 Da*

- Moléculas pequenas (100 - 1.000 Da)
- Produzidas por síntese química
- Estrutura química bem definida (todos componentes podem ser determinados)
- Pouco sensíveis a alterações no processo de produção
- Padrões Farmacopeicos
- USD 2 - 3 milhões para desenvolvimento e estudos bioequivalência

"Biossimilares"



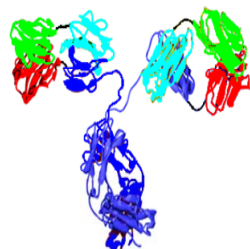
*Filgrastima
~18.000 Da*

- Moléculas grandes e complexas (15.000 - 150.000 Da)



*Pegfilgrastima
~39.000 Da*

- Produzidas em organismos vivos
- Mistura heterogênea, de difícil caracterização (componentes podem não ser determinados)
- Muito sensíveis a alterações do processo de produção (O produto é o processo)



*Anticorpo
Monoclonal
~150.000 Da*

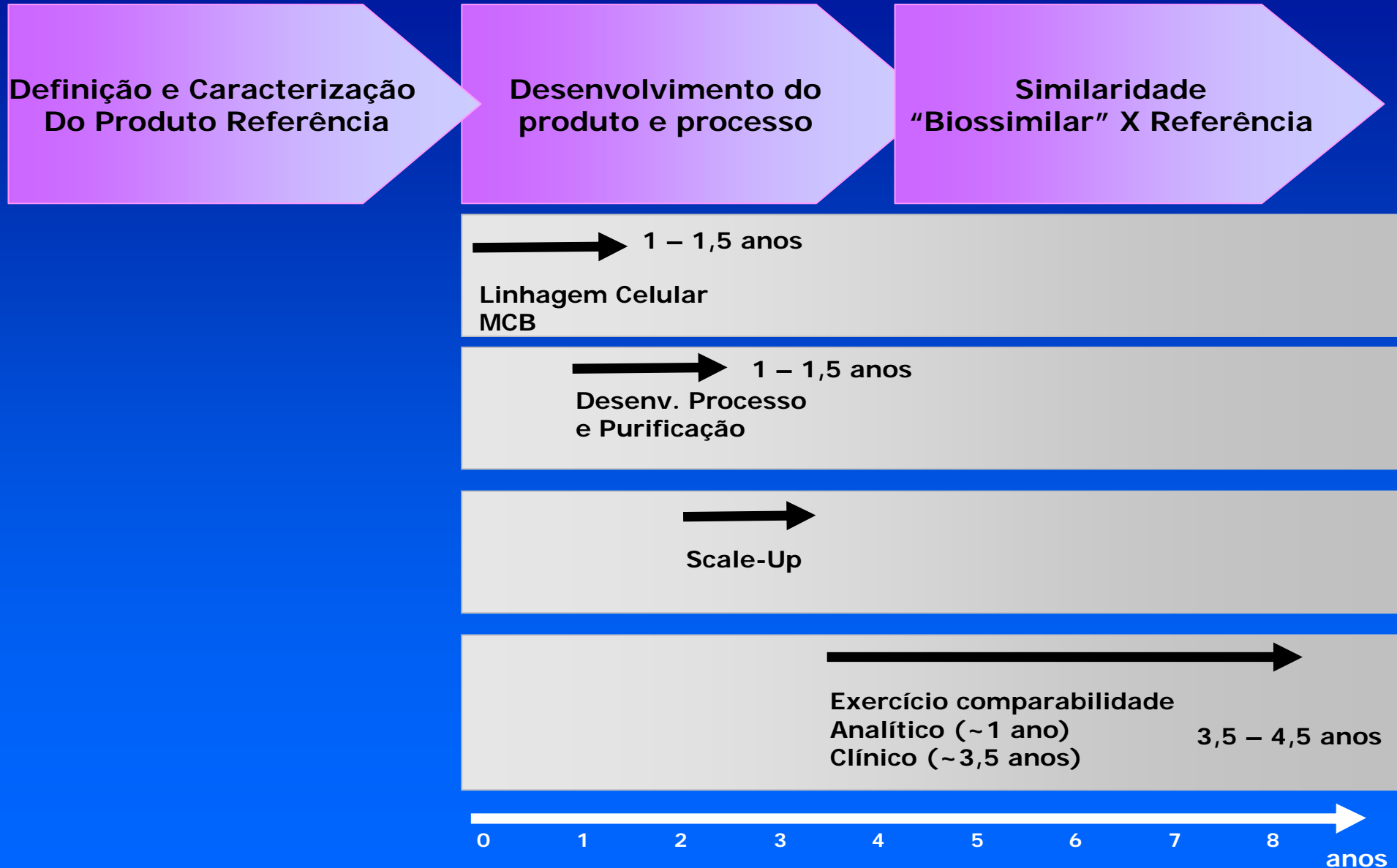
- Alto custo de desenvolvimento e produção
- USD 75 - 250 milhões para desenvolvimento e estudos clínicos

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Entidades Privadas e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

Desenvolvimento "Biossimilares"

LIBBS



Fonte: Adaptado de EGA Handbook on Biosimilar Medicines.

Genéricos, "Biossimilares" e Originadores.

Genéricos

Biossimilares

Originadores

Probabilidade de Sucesso

Alto (~90%)

Moderado (50-75%)

Baixa (~30%)

Tempo

Curto (3 - 4 anos)

7 - 8 anos

Longo (8 - 12 anos)

Custo

Baixo (<5 M)

\$100 - \$200 M

Alto (>\$800 M)

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- **Interesses (Indústria, Entidades Privadas e Governo),**
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

- Indústria:

Mercado global para 2015: USD 3,7 Bilhões (patentes de 3 dos 5 medicamentos biológicos *blockbusters* atuais expirarão após 2015).

- Entidades privadas (planos de saúde e pacientes):

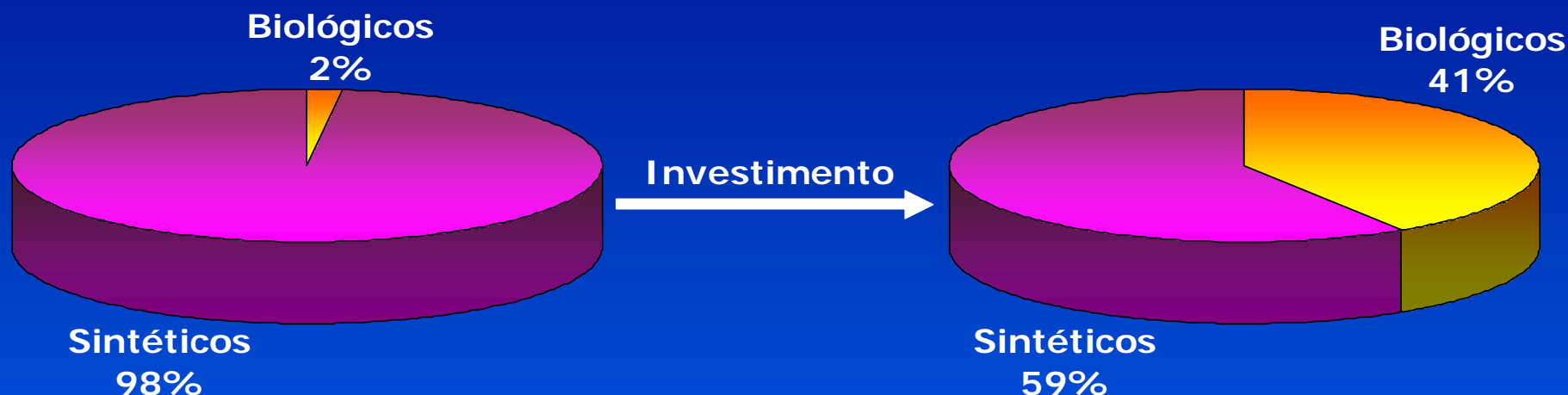
Exemplo: Tratamento câncer colorretal metastático (Panitumumab, Vectibix®) = USD 242.000/ano/paciente.

Observações:

Vectibix®: não fornecido pelo SUS.

Estimativa INCA: 28.110 novos casos câncer colorretal em 2010.

- Governo:



Fonte: Anvisa, SIA/SUS 2008

Altos gastos no suprimento de Medicamentos Biológicos via ações judiciais (medicamentos não englobados nas APACs).

Alternativas com menores custos.

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Entidades Privadas e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

Terminologias adotadas:

LIBBS



Produto Biológico



***Similar Biological Medicinal Product
(Biosimilar)***



***Similar Biotherapeutic Product
(SBP)***



***Subsequent-Entry Biologics
(SEB)***



***Moléculas simples - Follow-on Proteins
Moléculas complexas – em definição***



Follow on Protein Products

Normas Regulatórias:

LIBBS

	<p>RDC 55/2010 (Publicada em 16/12/2010)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Similar Biological Medicinal Products EMEA/CHMP/437/04</i> - <i>Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substances: Non-Clinical and Clinical Issues EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005</i> - <i>Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substances: Quality Issues EMEA/CHMP/BMWP/14327/06</i> - <i>Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins EMEA/CHMP/BMWP/14327/06</i>
	<p><i>Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)</i></p>
	<p><i>Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs)</i></p>
	<p><i>The Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (sections 7001 to 7003 of the Patient Protection and Affordable Care Act, Pub. L. 111-148 (2010))</i></p>
	<p><i>Guideline for Ensuring Quality, Safety and Efficacy for Biosimilar Products, PFSB/ELD Notification N° 0304007</i></p>

Fonte: Adaptado de Bogaert, P. et al., 2011

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Entidades Privadas e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- **Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),**
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

	EMA	Health Canada	FDA
Produto Referência	- Autorizado na UE com base em dossiê completo	- Comercialização autorizada com base em pacote de dados completo - Possuir dados suficientes de segurança e eficácia	- Licenciado através da submissão de aplicação completa de licença (BLA)
Qualidade	- Exercício de comparabilidade <i>head-to-head</i> (relevantes para segurança e eficácia): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Estrutural ◦ Físico-Química ◦ Biológica ◦ Pureza (quantitativa e qualitativa) ◦ Impurezas (quantitativa e qualitativa) 	- Pacote dados completo (molecular, processo produção e controle) - Demonstração da similaridade (estudos caracterização comparativos)	- Conter dados de estudos analíticos demonstrando alta similaridade ao referência.

EMA, Health Canada e FDA (cont.):



	EMA	Health Canada	FDA
Estudos Não-Clínicos	- Comparativo	- Comparativo	- Dados de estudos em animais, incluindo toxicidade
	- Capaz de detectar diferenças entre os medicamentos	- Capaz de detectar diferenças entre os medicamentos	
Estudos Clínicos	- Estudos <i>in-vivo</i> e <i>in-vitro</i> : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Espécie-relevante ◦ No mínimo, estudo de toxicidade dose-repetida em espécie animal 		
	- Comparativos	- Comparativos	- Dados de estudos clínicos, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Estudos de imunogenicidade ◦ Farmacocinética ◦ Farmacodinâmica
	- Extensão dependerá: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Conhecimento adquirido do referêcia ◦ Indicações terapêuticas pretendidas 	- Investigação da Imunogenicidade	- Demonstrar segurança, pureza e potência
	- Investigação da Imunogenicidade		
	- Riscos de imunogenicidade para outras indicações devem ser analisados separadamente		

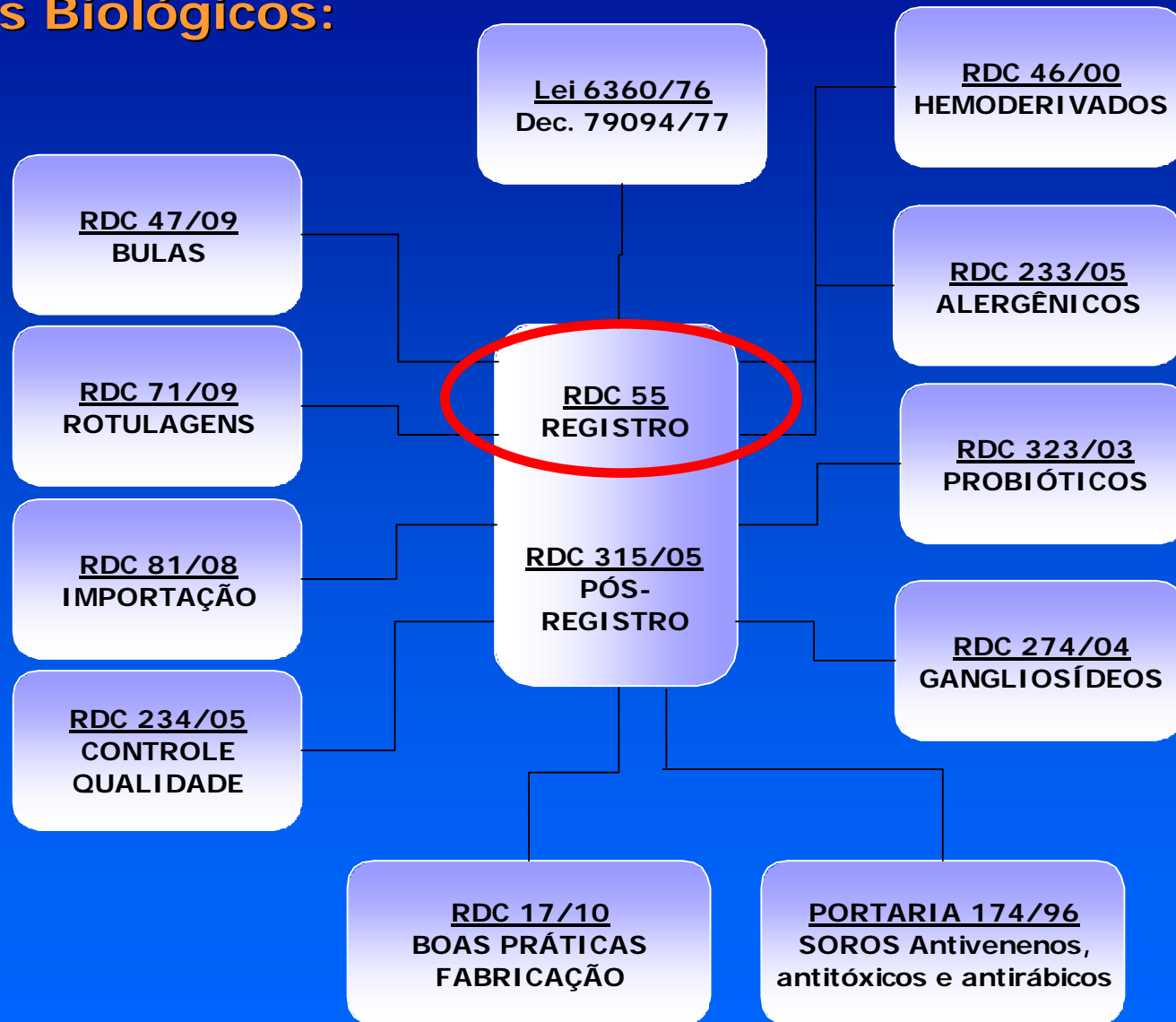
EMA, Health Canada e FDA (cont.):

	EMA	Health Canada	FDA
Extrapolação Indicações Terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> - Será possível em casos onde: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Justificativa baseada em dados clínicos ou de literatura ◦ Mesmos mecanismos de ação e receptores 	<ul style="list-style-type: none"> - Será possível quando: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mesmo mecanismo de ação, ◦ Indicações com mesmo mecanismo patofisiológico ◦ Mesmo perfil de segurança das indicações pretendidas ◦ Disponibilidade de dados clínicos do medicamento referência 	<ul style="list-style-type: none"> - Não contempla.
Farmacovigilância e Plano Controle de Risco	<ul style="list-style-type: none"> - Plano de controle de risco ou farmacovigilância - Segurança clínica deve ser monitorada após a autorização 	<ul style="list-style-type: none"> - Plano de controle de risco e farmacovigilância antes da autorização de comercialização 	<ul style="list-style-type: none"> - REMS - submissão da avaliação de risco e estratégia de mitigação
Intercambialidade e Substituição	<ul style="list-style-type: none"> - Não contemplado pelas normas EMA - A decisão deve ser baseada na opinião de um profissional de saúde qualificado 	<ul style="list-style-type: none"> - A autorização não é uma declaração de equivalência terapêutica ou farmacêutica - Julho, 2010: A agência não apóia substituição automática por um biossimilar 	<ul style="list-style-type: none"> - Substituição será determinada pelo Estado de acordo com suas leis farmacêuticas

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Entidades Privadas e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- **Exigências Regulatórias ANVISA,**
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

Arcabouço normativo para registro de Produtos Biológicos:





LIBBS

Registro de Produtos Biológicos

Resolução da Diretoria Colegiada

RDC nº 55/2010

**Dispõe sobre o registro de produtos biológicos
novos e produtos biológicos e dá outras
providências**

RDC55/2010: Exigências gerais

Produtos Biotecnológicos

I- Descrição MCB e WCB:

- a) Sequência do gene clonado,
- b) Métodos de seleção e clonagem de clones e controle de expressão,
- c) Método de inserção vetor na célula,
- d) Estabilidade genética celular,
- e) Descrição da linhagem celular,
- f) Idade celular máxima *in vitro*,
- g) Descrição vetor,
- h) Sistema de banco
- i) Controle de qualidade e estabilidade durante produção e estocagem do MCB e WCB e,
- j) Frequência dos testes de estabilidade do MCB e WCB.

RDC55/2010: Exigências gerais

Produtos Biotecnológicos (cont.)

LIBBS

II- Caracterização da substância ativa:

- a) Estrutura primária com sítios de modificações pós-traducionais,
- b) Estrutura secundária, terciária e quaternária,
- c) Massa molecular relativa,
- d) Comparação entre molécula produzida e molécula original,
- e) Caracterização formas resultantes de modificações pós-traducionais,
- f) Modificações na molécula pós-cultivo
- g) Atividade biológica,
- h) Grau de pureza,
- i) Agregados,
- j) Propriedades físico-químicas e imunoquímicas,

III- Caracterização da substância ativa no produto acabado:

- a) Estrutura secundária, terciária e quaternária,
- b) Atividade biológica,
- c) Grau de Pureza,
- d) Agregados,
- e) Propriedades físico-químicas e imunoquímicas.

RDC55/2010: Exigências gerais

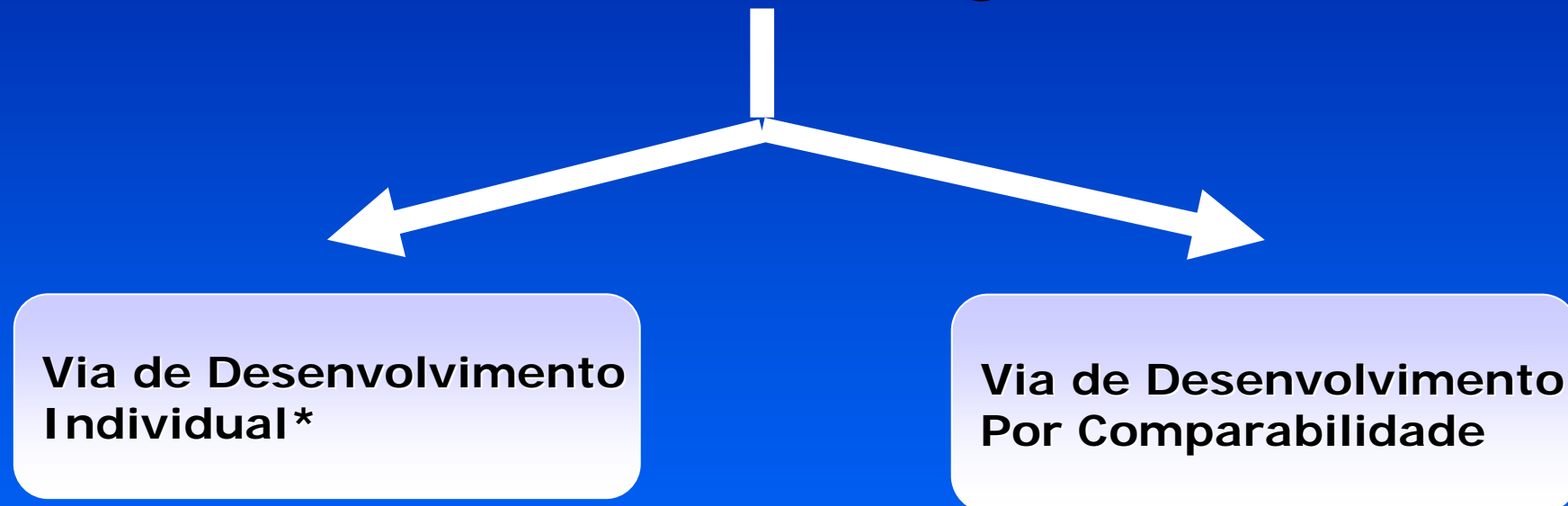
Produtos Biológicos ("Biossimilares")

- Seção I – Documentação para registro,
- Seção II – Relatório técnico contendo:

I- Nome e endereço do fabricante e local armazenamento banco de células,
II- Nome e endereço dos fabricantes de cada etapa,
III- Nome e endereço do emissor do certificado de liberação de lotes,
IV- Dados gerais sobre o produto,
V- Histórico do desenvolvimento,
VI- Informações sobre etapas de fabricação,
VII- Informações sobre controle de qualidade,

VIII- Dados sobre cuidados de armazenamento,
IX- Descrição dos recipientes e formas de acondicionamento,
X- Validação cadeia de transporte,
XI- Descrição soluções, componentes e meios de cultura,
XII- Informações sobre excipientes,
XIII- Protocolo e relatório estudo estabilidade,
XIV- Contaminantes e Impurezas,
XV- Embalagem primária e secundária.

Produtos Biológicos



* Produtos Biológicos Novos

Via de Desenvolvimento Individual

LIBBS

- Dossiê completo (desenvolvimento, produção e controle de qualidade),
- Não necessário exercício de comparabilidade,
- Estudos não-clínicos – reduzido (complexidade da molécula, extensão da caracterização, impurezas do produto, mecanismo de ação, potencial de toxicidade e índice terapêutico).
- Estudos clínicos:
 - Fases I e II – quando necessários, não obrigatoriamente comparativos
 - Fase III – sempre necessários e comparativos (exceções: hemoderivados, vacinas e produtos com indicação oncológica)
 - Fase IV – apresentados, quando disponíveis.
- Extrapolação de indicação – não permitida.

Via de Desenvolvimento por Comparabilidade

LIBBS

- Produto biológico comparador (referência) – registrado na Anvisa com base em dossiê completo e já comercializado no Brasil.
- Exercício de comparabilidade – qualidade, segurança e eficácia.
- Estudos não-clínicos
 - Comparativos,
 - Estudos de Farmacodinâmica,
 - Toxicidade cumulativa, caracterização de parâmetros cinéticos de toxicidade.
- Estudos clínicos
 - Comparativos
 - Estudos PK/PD e estudos pivotais – segurança e eficácia
 - Fase IV – quando disponíveis.
- Extrapolação de indicação – possível, mesmos receptores e mecanismo de ação.

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Pacientes e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

UE:

LIBBS

- 3 princípios ativos – GH (Somatropina), EPO e Filgrastima (GCSF)
- 14 autorizações de comercialização

<i>Princípio Ativo</i>	<i>Nome (Produto Biológico)</i>	<i>Empresa</i>	<i>Produto Referência</i>	<i>Aprovação</i>
Somatropina	<i>Omnitrope</i>	<i>Sandoz</i>	<i>Genetropin (Pfizer)</i>	<i>Abril, 2006</i>
	<i>Valtropin</i>	<i>Biopartners</i>		
Eritropoetina alfa	<i>Binocrit</i>	<i>Sandoz</i>	<i>Eprex/Erypro (J&J/Amgen)</i>	<i>Agosto, 2007</i>
	<i>Epoetin alfa Hexal</i>	<i>Sandoz (Hexal)</i>		
	<i>Abseamed</i>	<i>Medice</i>		
Eritropoetina zeta	<i>Retacrit</i>	<i>Hospira</i>	<i>Neupogen (Amgen)</i>	<i>Dezembro, 2007</i>
	<i>Silapo</i>	<i>Stada</i>		
Filgrastima	<i>TevaGatrim</i>	<i>Teva</i>	<i>Neupogen (Amgen)</i>	<i>Setembro, 2008</i>
	<i>Ratiograstim</i>	<i>Ratiopharm</i>		
	<i>Filgrastim ratiopharm</i>	<i>Ratiopharm</i>		
	<i>Biograstim</i>	<i>CT Arzneimittel</i>		<i>Fevereiro, 2009</i>
	<i>Filgrastim Hexal</i>	<i>Hexal</i>		
	<i>Zarzio</i>	<i>Sandoz</i>		
	<i>Nivestim</i>	<i>Hospira</i>		

Fonte: EGA presentation: The EU Market Environment for Biosimilar Medicines, 2009. Atualizada em 20/08/2011

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Entidades Privadas e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

Tópicos:

- Medicamentos “Biossimilares” – O que?, Como? Por quê?
- “Biossimilares” versus Genéricos,
- Desenvolvimento “Biossimilares”,
- Interesses (Indústria, Pacientes e Governo),
- Terminologia e Normas Regulatórias,
- Exigências Regulatórias (EMA, Health Canada e FDA),
- Exigências Regulatórias ANVISA,
- Medicamentos “Biossimilares” Aprovados,
- Principais *Players* no Mercado e,
- Perspectivas Regulatórias.

Perspectivas Regulatórias:

- 2011: publicação de guias FDA para *Follow-on Biologics*,
- Andamento nas discussões entre empresas farmacêuticas nacionais e multinacionais sobre a RDC55/2010.
 - Tema novo "Biossimilares",
 - Norma não isenta de mudanças com o passar dos anos para adaptação aos "biossimilares" mais complexos.

LIBBS

Dúvidas ?

