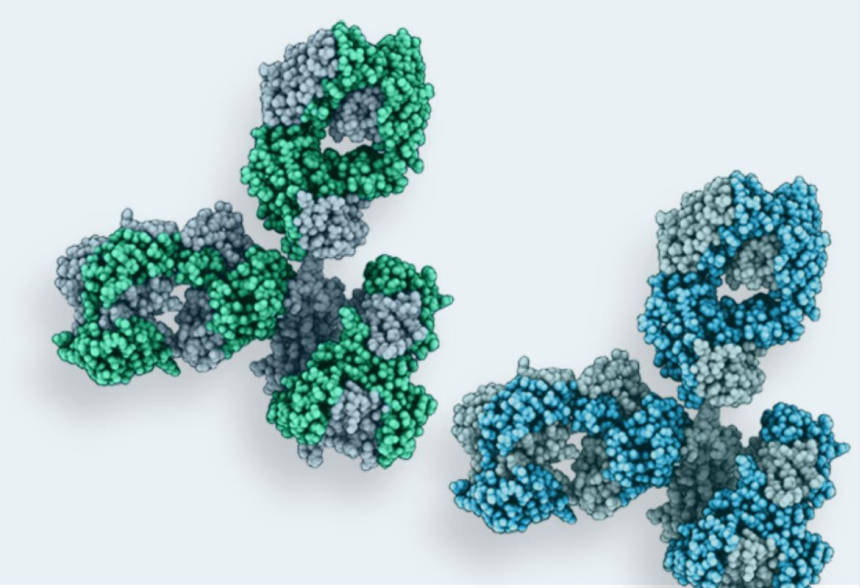
BIOsim

Um programa de formação de formadores para enfermeiros

Módulo 1



(Com o apoio de uma bolsa ilimitada da Pfizer)

Antecedentes do desenvolvimento dos biossimilares

- Objetivos da sessão

- No fim desta sessão, o enfermeiro:
  - Compreenderá os antecedentes do desenvolvimento dos biossimilares
  - Entenderá o processo do crescimento biológico
  - Compreenderá os termos «extrapolação» e «imunogenicidade» aplicados aos biossimilares
  - Compreenderá o benefício para doentes e sistemas de saúde

P. O que queremos dizer com biológicos?

Um biológico é

- Uma substância feita a partir de um organismo vivo ou de produtos seus derivados e utilizada na prevenção, no diagnóstico ou no tratamento do cancro e de outras doenças. Os medicamentos biológicos incluem os anticorpos, as interleucinas e as vacinas. Também são chamados agentes biológicos ou bioagentes.

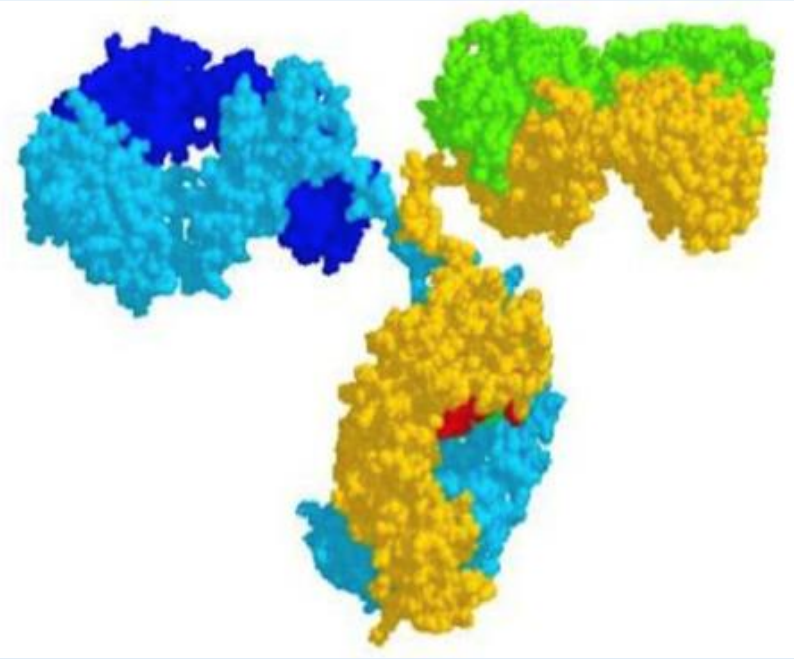
- https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biological-drugaccessed Setembro de 2018

O que é um biológico?

- Ao contrário da maioria dos medicamentos quimicamente sintetizados e de estrutura conhecida, os biológicos são, em geral, misturas complexas difíceis de identificar ou caracterizar[1]

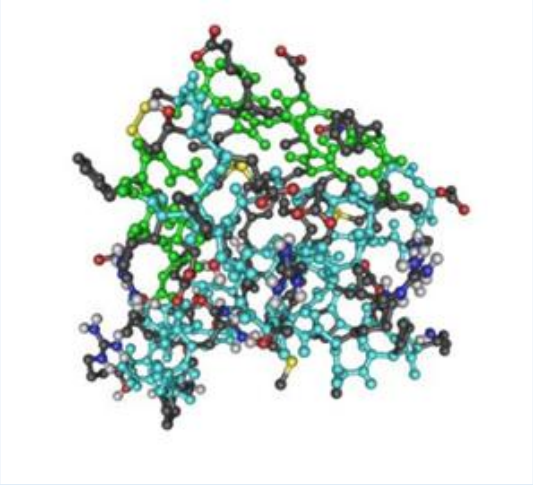
AM

150,000 Daltons



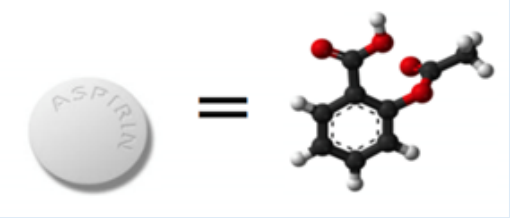
Insulina

5,700 Daltons



Aspirina
(Ácido acetilsalicílico)

180 Daltons



Não à escala

[1] FDA. What are “Biologics” Questions and Answers. [Acedido em setembro de 2014]. http://www.fda.gov/AboutFDA/default.htm

Produção do biológico

- Os biológicos são produzidos a partir de organismos vivos.

Modificam as células hospedeiras
(por exemplo, bactérias, leveduras, mamíferos) para produzir proteínas recombinantes.

Desenvolvem células
em condições controladas (fermentação, processo a montante).

Extraem, redobram e purificam
para gerar substâncias medicamentosas (processo a jusante).

Formulam para estabilizar o produto medicamentoso acabado
em frasco, seringa ou cartucho.

Adaptado de EGA Handbook on biosimilar medicines, disponível em http://www.egagenerics.com/index.php/publications

http://cancervanguard.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/UK_MKT_SDZ_17_0027d-Vanguard-Introduction-Training-Slide-Set-for-website-FINALii-1.pdf (acedido em setembro de 2018)

https://www.pfizerbiosimilars.com/manufacturing-biosimilars

Definições

Produto de referência

- Um produto de referência é um produto biológico aprovado pela FDA ao abrigo da Lei do Serviço de Saúde Pública dos EUA com base num complemento total de dados de produto específicos, incluindo dados clínicos e não clínicos.

Produto biossimilar

- Um produto biossimilar é um produto biológico altamente semelhante ao produto de referência que, apesar de apresentar diferenças mínimas em componentes clínicas inativas, não tem diferenças clinicamente significativas no que se refere à segurança, à pureza e à potência (segurança e eficácia) em relação ao produto de referência.

O que é um biossimilar?

Biossimilares

O biossimilar é um medicamento muito semelhante ao biológico, mas não é uma cópia exata.

Os fabricantes têm de provar que o tratamento com um biossimilar é tão eficaz e seguro como o tratamento com o produto de referência.

Nome do produto de referência

Designação de quatro letras dos biossimilares

Biológico (produto de referência)

- ✓ Eficaz
- ✓ Seguro
- ✓ Aprovado pela FDA

Biossimilar

- ✓ Eficaz
- ✓ Seguro
- ✓ Aprovado pela FDA
- ✓ Pode custar menos

JAMA Oncol. 2018;4(7):1023. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0999

Qual é a diferença entre um medicamento genérico e um medicamento biossimilar?

De que forma são os biossimilares diferentes dos genéricos?

Os medicamentos genéricos são uma cópia exata de um medicamento de marca. Os fabricantes podem fazer versões idênticas de um medicamento quando os ingredientes são químicos simples. Todavia, no caso de alguns medicamentos, como as vacinas, os fatores de crescimento ou os anticorpos monoclonais utilizados no cancro, os ingredientes são feitos a partir de células vivas e demasiado complicados para serem transformados numa versão genérica. Estes medicamentos complexos são referidos como biológicos. Apesar de serem muito semelhantes aos biológicos, os medicamentos biossimilares não são cópias exatas. O medicamento biológico em que o biossimilar se baseia chama-se *produto de referência*.

Porquê «biossimilar» e não «bioidêntico»?

- **Micro-heterogeneidade**
  - Um efeito da inerente variabilidade do sistema biológico utilizado para o fabrico
  - O produto resultante é uma mistura de diferentes formas da mesma proteína

- **Modificações pós-translacionais**
  - Glicosilação, metilação, oxidação, deaminação
  - Poderão ocorrer após uma alteração na linha celular ou no processo de fabrico
  - O produto resultante é altamente semelhante, mas não idêntico ao original
  - Torna moléculas complexas, como AM e proteínas de fusão «cept», particularmente difíceis de reproduzir

Mas... os produtos originais também estão sujeitos a variação

(Weise M, et al. Nat Biotechnol 2011; 29:690-3, Comissão Europeia. O que precisa de saber sobre produtos médicos biossimilares. A consensus information document. [Acedido em setembro de 2014]. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf, Dörner T, et al. Ann Rheum Dis 2013;72:322-8. 4. Schneider CK. Ann Rheum Dis 2013; 72:315-8.)

Os mesmos ingredientes, a mesma receita

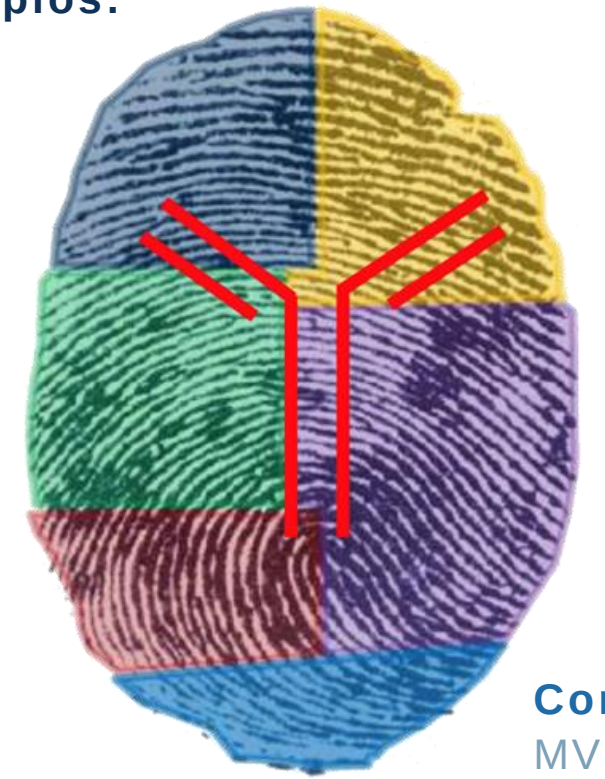
Ambos bolos, ambos comestíveis

Identificar AM: Métodos analíticos/biológicos para aceder a relações de estrutura/função.

Estrutura primária, exemplos:
LC-MS massa intacta
LC MS subunidades
Mapeamento de peptídeos

Impurezas, exemplos:
CEX, cIEF variantes ácidas e básicas
LC glicação
Mapeamento de peptídeos, deamidação, oxidação, mutação, glicação SEC/FFF/AUC agregação

Atividade biológica, exemplos:
Ensaio de ligações
Ensaio de ADCC
Ensaio de CDC



Estrutura de ordem superior, exemplos:
NMR
CD espetrofobia
FT-IR

PTM, exemplos:
NP-HPLC-(MS) N-glicanos
AEX N-glicanos
MALDI-TOF N-glicanos
HPAEC-PAD N-glicanos
MALDI-TOF O-glicanos
HPAEC-PAD ácidos siálicos
RP-HPLC ácidos siálicos

Combinação de atributos, exemplos:
MVDA, algoritmos matemáticos

Uma combinação e um conjunto abrangentes de métodos analíticos ortogonais reveladores de relações estrutura-função que oferecem informação aprofundada de comparabilidade e permitem extrapolar para atributos não medidos.

Descarga de Orientações FDA: Biosiimilars — An Update, http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMarterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf

Biológicos
Químicos
Físicos
Micro-
biológicos
ATRIBUTOS DE QUALIDADE CRÍTICOS

A variabilidade dos atributos de qualidade críticos entre lotes tem de ser avaliada e controlada para uma qualidade consistente do produto

Variação aceitável	• É aceitável um certo grau de variação, desde que não afete a utilização prevista
Controlos de variabilidade	• Estritamente controlada, pela compreensão, verificação e validação do processo de fabrico, e avaliada com cada lote libertado
Especificação definida	• Define-se como uma lista de referências de teste para analisar o processo e o quadro de referência apropriado, por exemplo, alcance ou limite
Critérios de especificação	• Uma lista de critérios com os quais o medicamento deve estar em conformidade em qualquer etapa do processo de fabrico
Especificação da libertação de lote	• Padrões de qualidade propostos e justificados pela FDA para garantir uma vida útil segura e eficaz

Alterações ao processo

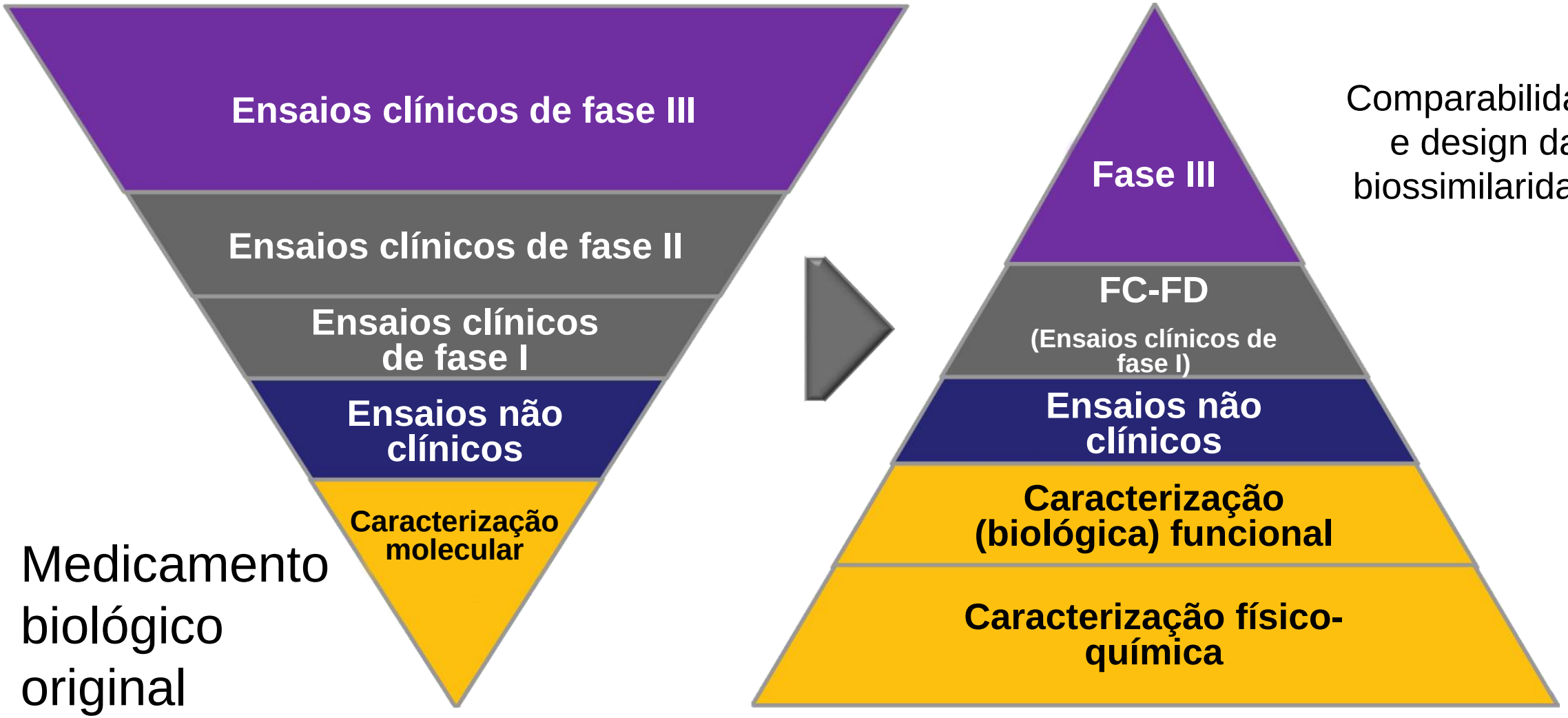
- A maioria dos fabricantes de produtos biológicos precisa de fazer alterações aos seus sistemas de fabrico, a dada altura, como mudar de fornecedor de matérias-primas ou substituir um equipamento.
- Antes e depois das alterações ao fabrico, é necessário tomar medidas e fazer verificações, como análises de comparabilidade e especificações de libertação de lote, para garantir que a variabilidade do produto biológico é mantida dentro dos limites aceitáveis.
- Assim sendo, apesar da inerente variabilidade de lote para lote e unidade para unidade dos produtos biológicos, as diferenças podem ser eficazmente avaliadas e geridas.

Os processos regulamentares para os biossimilares são diferentes mas nem por isso menos rigorosos

Então, e as evidências?

- Precisamos de ensaios clínicos de grande escala para demonstrar a mesma eficácia?

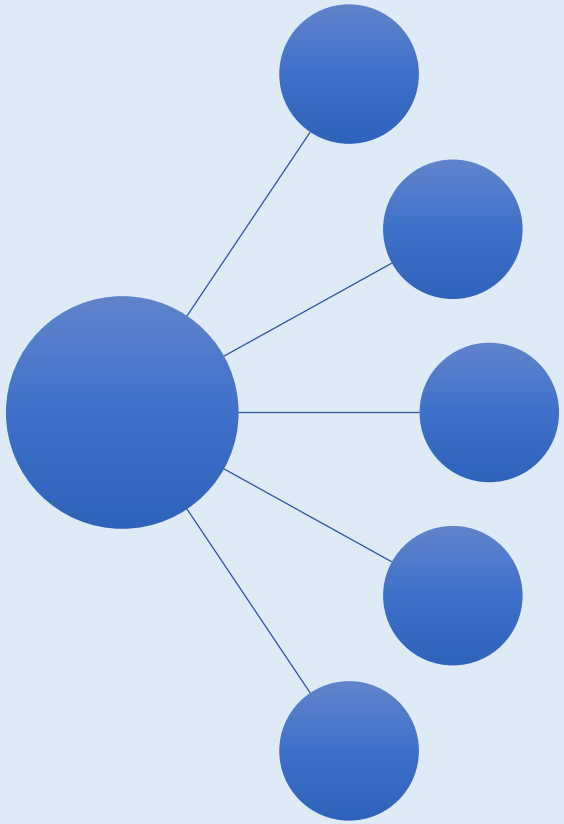
Evidências científicas para caracterizar o anticorpo biossimilar biológico



Medicamento biológico original

Comparabilidade e design da biossimilaridade

Então... Se a segurança de um medicamento biossimilar tiver sido comprovada numa pequena população adequada, o medicamento pode ser extrapolado para outras populações (maiores)



Extrapolação

- A extrapolação é um princípio científico e regulatório que se refere à aprovação de um biossimilar para utilização numa indicação detida pelo produto de referência, mas não diretamente estudada num ensaio clínico comparativo com um biossimilar.
- Será possível ponderar a extrapolação dos dados de eficácia e segurança de uma indicação para outra se a biossimilaridade para com o produto de referência tiver sido demonstrada por um programa de comparabilidade abrangente, que inclua segurança, eficácia e imunogenicidade numa indicação fundamental adequada para detetar potenciais diferenças clinicamente relevantes e se existir justificação científica suficiente para extrapolação.
- A extrapolação de dados é um princípio científico e regulatório estabelecido exercido há já muitos anos.

- Se o biossimilar tiver sido testado numa população E o fabricante puder demonstrar a sua segurança numa população mais pequena E um processo de fabrico rigoroso, as evidências poderão ser *aplicadas* a outras populações.

- Desse modo, não serão necessários mais estudos de fase 3

Indicação de extrapolação na prática

Indicação ilFX	Indicação CT-PT13
Espondilite anquilosante (EA)	Ensaio de fase I, aleatorizado, com dupla ocultação em 250 doentes. Perfis farmacocinéticos, de segurança e eficácia todos comparáveis a ilFX
Artrite reumatóide (AR)	Ensaio de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação em 606 doentes. Eficácia não inferior, imunogenicidade e segurança comparáveis a ilFX
Artrite psoriática	
Psoríase	
Doença de Crohn	
Colite ulcerosa	

Mais indicações extrapoladas com base em dados de EA e AR bem sucedidos, provas exaustivas de **similaridade molecular** e reconhecimento da **patofisiologia conservada** em todas as atuais indicações de ilFX.

Indicações adquiridas através de um programa de ensaio clínico tradicional — €€€ e muitos anos. Repetição não viável para um medicamento biossimilar.

Biológicos: Uma perspetiva regulamentar

Característica	351(a) Original	351 (k) Biossimilar	351(k)(4) Interpermutáveis Biossimilar	351(a) Não original Biológico	351(a) «Biomelhor» da próxima geração
Descrição	A primeira molécula biológica no mercado será, provavelmente, um produto de referência.	«Altamente similar5» ao produto de referência; aprovado por via dos biossimilares.	Um biossimilar pode substituir o produto de referência sem autorização do prescritor.	É «outro nome de marca» de um biológico já aprovado.	É um biológico alterado para alcançar resultados clínicos melhorados.
Dados exaustivos submetidos à FDA.	Conjunto de dados «padrão»: eficácia e segurança.	Conjunto de dados resumidos para comparabilidade.	Conjunto de dados mais abrangentes para comparabilidade sustentando a previsão de que o biossimilar interpermutável produziria os mesmos efeitos clínicos para todas as condições licenciadas do produto de referência.	Conjunto de dados «padrão»: eficácia e segurança	Conjunto de dados «padrão»: eficácia e segurança
Comparando com o original?	N/A	Sim	Sim	Sim ou não	Provavelmente (padrão de cuidados)

Lucio SD, et al. Am J Health Syst Pharm. 2013;70:2004-2017. FDA. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: guidance for industry. Janeiro de 2017.

Interpermutabilidade

- Os médicos e os farmacêuticos interpermutam muitas vezes medicamentos por diferentes motivos:
  - Está disponível uma marca menos dispendiosa
  - Um efeito secundário desagradável
  - Um contrato de fornecimento

- Isso é comum com os medicamentos genéricos
- Contudo, a interpermutabilidade dos biológicos suscita algumas preocupações

Interpermutabilidade

- A interpermutabilidade é a utilização de um biossimilar sem afetar a segurança ou a eficácia por alternância ou troca com o inovador (por oposição a utilizar o inovador sem haver alternância ou troca).
- A FDA emitiu orientações para avaliar a interpermutabilidade do biossimilar e do produto de referência.
  - Não existem biossimilares interpermutáveis aprovados.
- Para que um farmacêutico o possa substituir sem a autorização do prescritor, o medicamento tem de ser designado interpermutável.
  - As regras e os regulamentos da substituição medicamentosa são determinados a nível estadual.
  - A designação de um biossimilar como interpermutável não permite automaticamente a substituição medicamentosa.

Lucio SD, et al. Am J Health Syst Pharm. 2013;70:2004-2017. FDA. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: guidance for industry. Janeiro de 2017.

Por fim, qual é a reação imunitária aos medicamentos biossimilares?

Imunogenicidade

Capacidade de uma substância de desencadear uma resposta ou reação imunitária

A imunogenicidade de proteínas complexas como as AM é imprevisível. Dois produtos de proteínas complexas idênticos podem ser imunogénicos em doentes diferentes

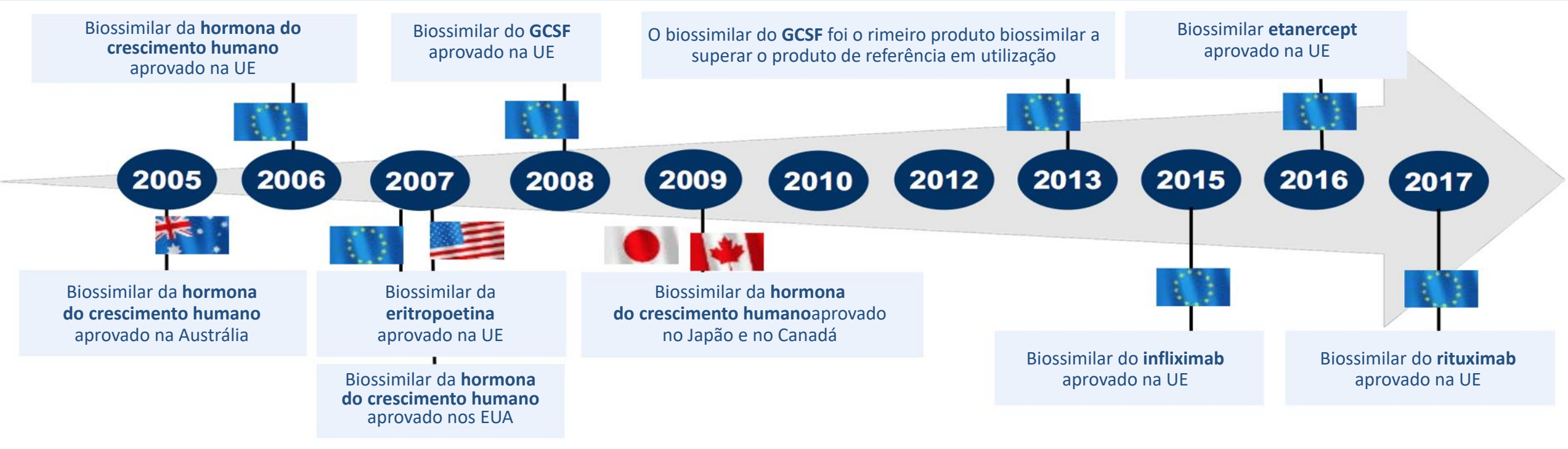
CONHECIDAS...

- Todas as terapias de anticorpos monoclonais (mAb), incluindo biossimilares, estão sujeitas ao desenvolvimento de anticorpos
- A imunogenicidade é influenciada por muitos fatores (natureza do medicamento, impurezas, excipientes, estabilidade, via de administração, regime de dosagem, características do doente, frascos e tampas)
- Os doentes que desenvolvem anticorpos tendem mais a sofrer reações infusionais

DESCONHECIDAS...

- Qual é o perfil de evento adverso a longo prazo dos biossimilares?
- Poderá o desenvolvimento de anticorpos com os biossimilares afetar a sua eficácia e segurança?

Os biossimilares oncológicos Cancer Vanguard não são novidade



- Em 2006, foi disponibilizado o primeiro biossimilar no Reino Unido
- Desde então que o perfil de segurança dos biossimilares se manteve consistente com os produtos de referência e as classes de produto [1,2,3]
- Os biossimilares já são regularmente utilizados no serviço nacional de saúde do Reino Unido em reumatologia e gastroenterologia.

1. Gascon P et al Support Care Cancer. 2013; 21(10): 2925—2932
2. Romer et al Horm Res 2009; 72(6): 359-369.
3. Para os perfis completos de eventos adversos, consultar certificados complementares de proteção (SPC) de Zarzio e Omnitrope disponíveis em: www.medicines.org.uk/emc

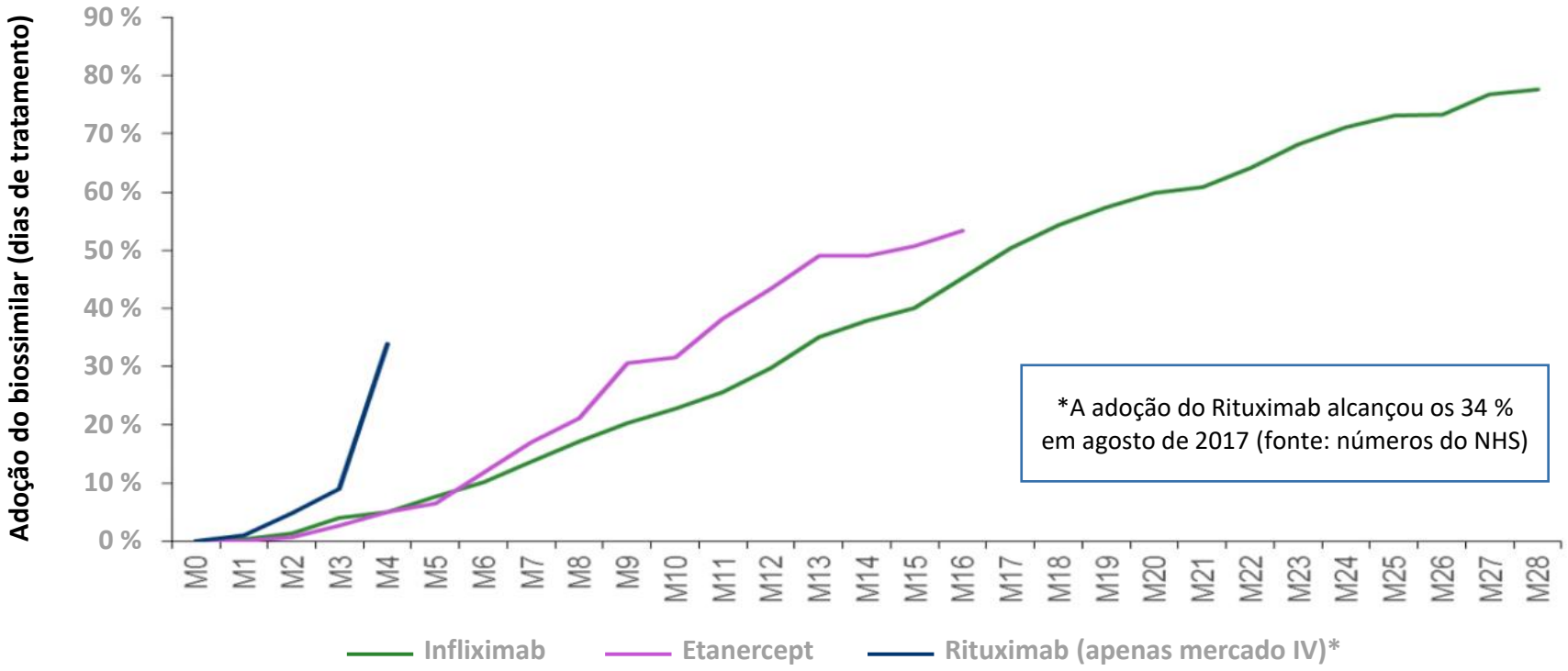
Um exemplo do Reino Unido

- Biossimilar rituximab

Primeira experiência de RMH e UCLH

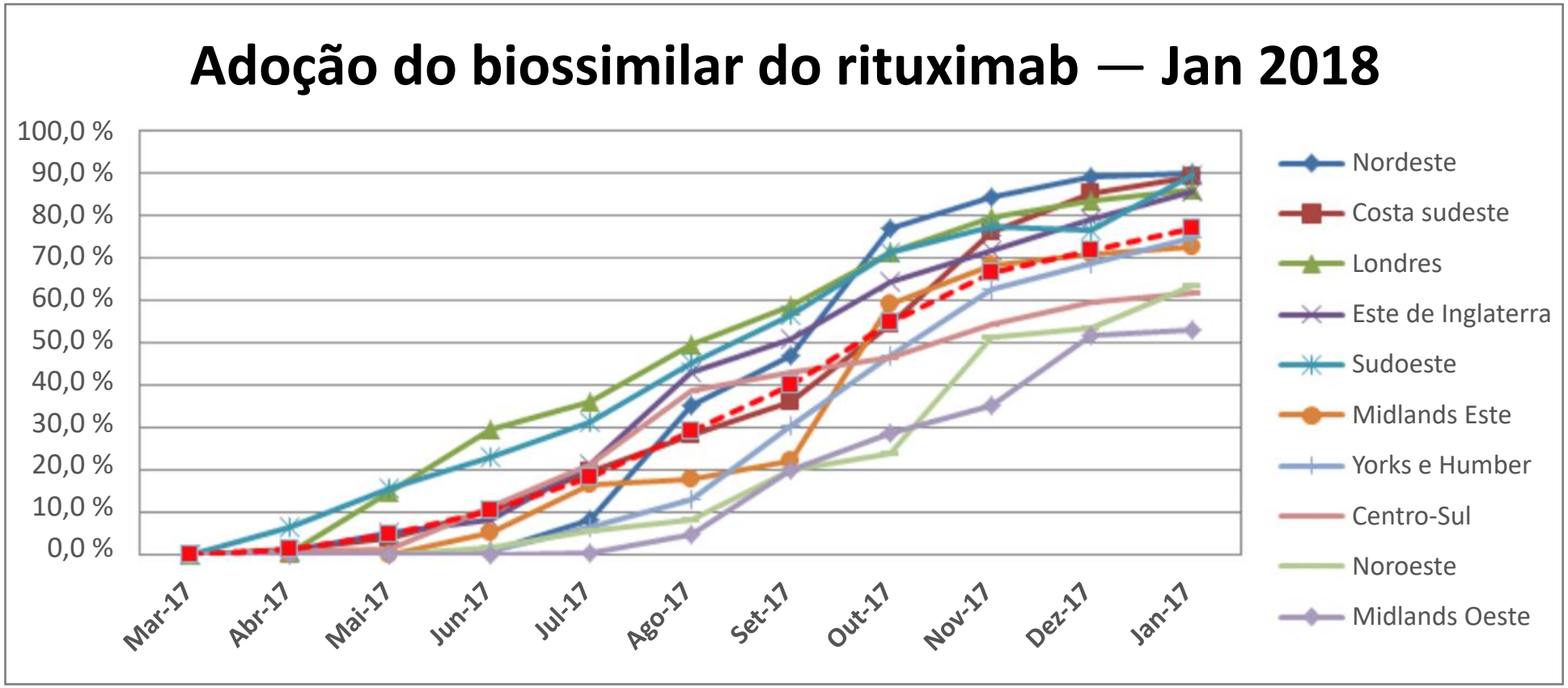
- 17 de julho — Troca completa para o biossimilar do rituximab em todos os doentes
- Fim de setembro de 2017 no RMH e no UCLH:
  - 317 doentes tratados com o biossimilar do rituximab
  - 796 infusões
  - Sobretudo reações de grau 1 e 2 em linha com o original
- Não se notaram problemas práticos

Impacto desta alteração comparativamente ao infliximab e ao etanercept



Fonte: QI MIDAS Restricted MTH Junho 2017; cada parte diária de tratamento com produto calculada com respeito ao indivíduo e ao mercado acessível relevantes

A Cancer Vanguard é uma parceria entre a Greater Manchester Cancer Vanguard Innovation, a RM Partners e a Cancer Collaborative do UCLH



Poupanças anuais de 80 % = 8 milhões de libras

OS BIOSSIMILARES PODEM OFERECER VÁRIOS BENEFÍCIOS POTENCIAIS A DIVERSOS INTERESSADOS

O potencial dos biossimilares para doentes, quem paga e quem fornece

Aumento da utilização de biológicos

Mais escolhas de tratamento a um custo inferior para o sistema de saúde

Melhoria de acesso e resultados

Maior acesso a biológicos, que pode conduzir a melhores resultados de saúde em geral

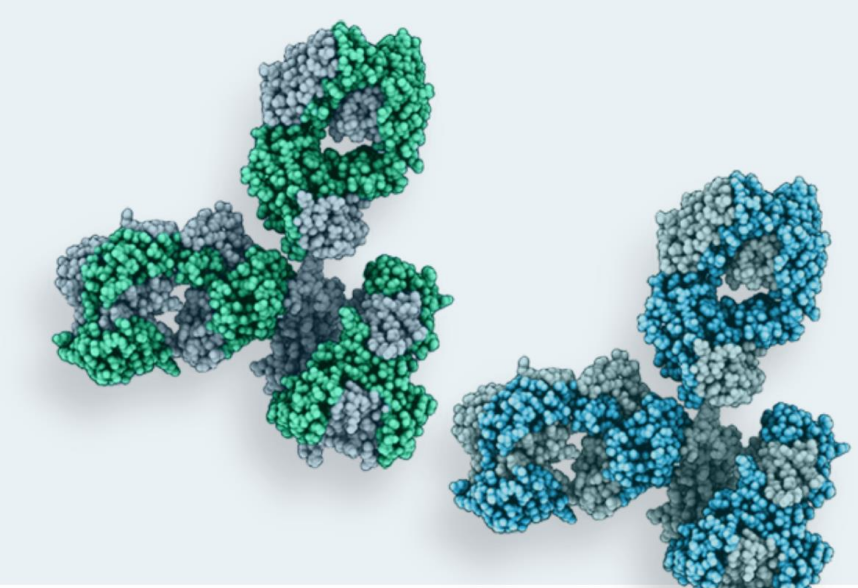
Eficiência do sistema de saúde

Possíveis poupanças e ganhos de eficácia para o sistema de saúde

Alargamento das opções para os doentes

Oferta de uma variedade de opções terapêuticas

https://www.pfizerbiosimilars.com/health-care-system-benefits (acedido em julho de 2018)

BIOsim

Perguntas?