

Intercambialidade

Intercambialidade entre produtos farmacêuticos

- Intercambialidade é a condição onde dois produtos farmacêuticos podem ser permutados, um pelo outro, sem risco significativo de eficácia e segurança.
- Produzem os mesmos efeitos clínicos em qualquer paciente.
- Os riscos de troca ou alternância não são maiores do que sem troca ou alternância.

e implica em:

- Permissão para substituição automática (sem consulta e/ou notificação ao médico prescritor).

Intercambialidade

Intercambialidade

1. Medicamentos sintéticos

Genéricos & Produtos de referência
precondição é a bioequivalência
... **suficiente, com exceções**

2. Medicamentos biológicos

Biossimilares & Produtos de referência
precondição é a biossimilaridade
... **nunca é suficiente**

em principio os biossimilares não são intercambiáveis

Intercambialidade – O caso dos biológicos



Canada⁵

Health Canada não apoia a substituição automática, mas permite que cada província determine a intercambialidade



USA¹

FDA possui critérios definidos para intercambialidade através de demonstração clínica. A substituição automática de produtos intercambiáveis deve ser definida em cada estado



Europa²

Decisões sobre intercambialidade e substituição estão fora da EMA/CHMP e dependem de cada país membro



Japão³

Intercambialidade e substituição são claramente não recomendadas



Brasil

A intercambialidade não é definida pela autoridade regulatória, embora seja praticada pelos agentes econômicos



Austrália⁴

TGA Guideline determina que na informação oficial do produto mencione que a substituição do produto de referência pelo biossimilar ou vice-versa somente pode ser feita sob supervisão do médico prescriptor

1. FDA Biosimilar Guidance Webinar, February 15, 2012

2. EMA, Questions and Answers on biosimilar medicines; Europeia Biopharmaceutical Enterprises (EBE) Survey on Biosimilars, May 2011

3. MHLW Guideline for Ensuring Quality, Safety and Efficacy of Biosimilar Products, March 2009

4. TGA Biosimilar Guidance; 30 July 2013;

5. Health Canada Interchangeability and Substitutability of Subsequent Entry Biologics, July 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;
- 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.

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:

Demonstração em duas etapas:

1. Demonstração clínica de bioequivalência
2. Demonstração clínica de intercambialidade

Condição para intercambialidade:

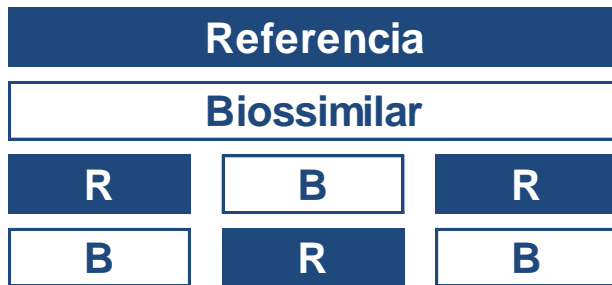
Risco (com alternância) \leq Risco (sem alternância)

- The interchangeable product **may be substituted** for the reference product without the intervention of the health care provider.

Avaliação clínica de intercambialidade

Duas possíveis alternativas

Grupos paralelos com alternância



Extensão de estudos de registro



Avaliação clínica de intercambialidade

Transition Study (Ref NOR-SWITCH Trial)

Reference

Reference

Reference

Biosimilar

Switching Study (Ref: Cross over trials)

Reference

Biosimilar

Biosimilar

Reference

Interchangeability Study (Ref: EGALITY Trial)

Reference

Biosimilar

Reference

Reference

Biosimilar

Reference

Biosimilar

Biosimilar

Avaliação clínica de intercambialidade

FDA - 12 de Janeiro 2017

Regular Ship

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

FDA. Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product. Draft Guidance for Industry. CDER – Center for Drug Evaluation and Research, January 2017.

Avaliação clínica de intercambialidade

Highlights

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.

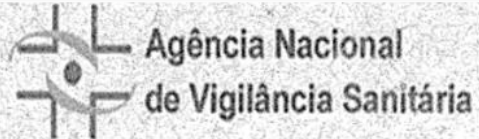
U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

January 2017
Biosimilars

- FDA vai adotar o princípio das evidências globais (*totality of evidences*).
- A complexidade do produto vai determinar o conjunto de evidências 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 da ANVISA 2016



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 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 biossimilar não possua informações sobre a intercambialidade, significa que tais estudos não foram apresentados e, dessa forma, a intercambialidade não foi comprovada perante à Agência. As cartas de aprovação do registro de medicamentos, disponíveis no site da Anvisa, também trazem as informações sobre os estudos apresentados para o registro sanitário do produto, incluindo uma conclusão sobre intercambialidade nos casos em que sejam apresentados estudos com tal objetivo. Os requisitos para que os produtos

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 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.

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 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.

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

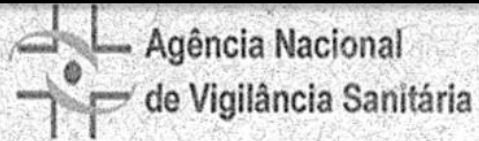
Biossimilares

Resumo e conclusões

- Os produtos biológicos são complexos e requerem regime regulatório específico.
- O conceito de genérico não se aplica os produtos biológicos.
- A biossimilaridade é definida pelo exercício de comparabilidade.
- Algumas cópias de biológicos disponíveis em alguns mercados não são biossimilares.
- Recomenda-se que os produtos biológicos e seus biossimilares recebam diferentes nomes comuns.
- Em princípio biossimilares não são intercambiáveis e a extrapolação de indicações deve seguir critérios específicos.
- Os biossimilares não possuem o mesmo perfil de risco que os produtos de referencia.

Intercambialidade

Posição da ANVISA



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 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 biossimilar não possua informações sobre a intercambialidade, significa que tais estudos não foram apresentados e, dessa forma, a intercambialidade não foi comprovada perante à Agência. As cartas de aprovação do registro de medicamentos, disponíveis no site da Anvisa, também trazem as informações sobre os estudos apresentados para o registro sanitário do produto, incluindo uma conclusão sobre intercambialidade nos casos em que sejam apresentados estudos com tal objetivo. Os requisitos para que os produtos

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