

Intercambialidade, substituição, extrapolação de indicações e tendências globais : uma reflexão BIORED

Dr Valderilio Feijó Azevedo, MD, PhD, MBA

Associate Professor of Rheumatology of Universidade Federal do Paraná

ASAS

GRAPPA executive committee

General Coordinator of the Latin American Forum on Biosimilars

Conflitos de interesses

Professor Adjunto de Reumatologia da UFPR.

Coordenador do FLAB-Forum Latino Americano de Biossimilares

Membro do Comitê Executivo da Fundação de Saúde para as Américas-AHF- Washington DC -USA

Diretor Médico da Edumed Biotecnologia

Pesquisas clínicas Pfizer, Roche, Janssen, Bristol, Abbvie, Medimmune, Boehringer, GSK, UCB, Sanofi, Takeda, Bird Rock Bio, NovoNordisk.

Consultor Científico da Biored



31 ONGS

Rede de
associações
filiaadas a
Biored
Brasil

2016

Apoio educacional



Objetivos

- O que é intercambialidade?
- Por que a intercambialidade não deve ser decidida somente pelo médico e o paciente.
- Trocas médicas e não médicas
- Cenário geral de intercambialidade
- Dados de troca entre PR e biossimilares
- Extrapolação de indicações
- Conclusões

Intercambialidade de Biossimilares

- Intercambialidade de um biossimilar é uma propriedade conferida a uma molécula biossimilar específica que permite que ela seja trocada pelo seu produto de referencia(ou vice-e-versa) sem gerar qualquer diferença que seja clinicamente significativa em termos de eficácia e segurança para pacientes.
- A grande questão para isso é quem deve fazer essa decisão?

Definições adicionais

Trocas:

É uma decisão de trocar um medicamento por outro que tenha o mesmo ou melhor efeito terapêutico.

Intercambialidade:

É um termo criado como designação regulatória para um medicamento (por exemplo, um biosimilar). Um produto intercambiável além de preencher os critérios de biosimilaridade espera-se que produza os mesmos efeitos terapêuticos que o produto de referência em um dado paciente.

Substituição automática:

Prática de dispensar um medicamento ao invés de um outro equivalente e intercambiável, ato este que é usualmente realizado pelo farmacêutico sem consultar o prescritor.

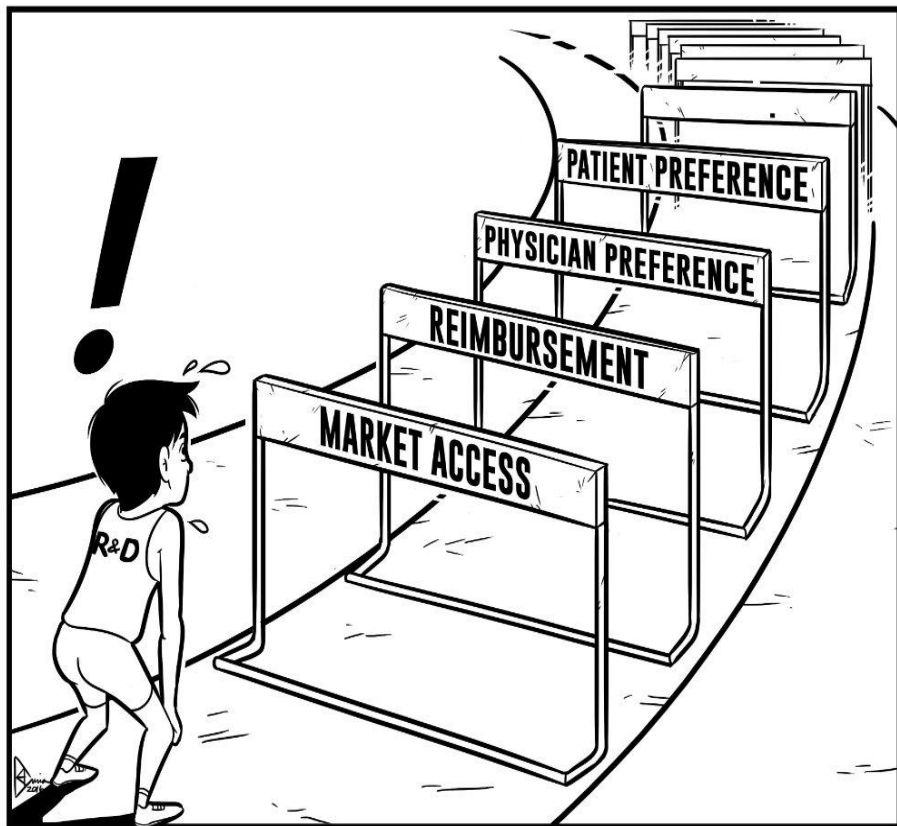


Intercambialidade - Definições

Intercambialidade: prática médica de troca de um medicamento por outro que seja equivalente em determinado cenário clínico sob iniciativa ou com o consentimento do prescritor.

Substituição: quando dois medicamentos são intercambiáveis, uma farmácia pode substituir o medicamento prescrito por outro medicamento sem a necessidade de consultar o médico ou o paciente.

Substituição automática: quando é exigido, por regulamentações ou políticas de convênios, que uma farmácia substitua automaticamente medicamentos intercambiáveis. Isso pode ser feito sem consultar o médico prescritor ou o paciente.



Quem decide a intercambialidade?



Intercambialidade – Status Regulatório Mundial

WHO	EMA	FDA	Health Canada	Austrália
Não há uma posição final, apenas reconhece a importância desse tópico.	EMA não avalia se um produto é intercambiável. Deve ser discutido com o médico e farmacêutico. Cada país membro trata destes temas individualmente.	Determina se o produto é biossimilar e se é intercambiável. Há uma lista “Purple Book” que identifica se o produto é biossimilar (B) ou biossimilar e intercambiável (I).	Não apoia a substituição automática e recomenda a decisão médica desde que bem informada.	TGA aprova se o produto é biossimilar. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) decide se o produto poderá ser substituído pelo farmacêutico com base em dados clínicos.

Biossimilaridade x intercambialidade

**A Europa não nos ajudou a solucionar!
Deixa aos países membros a decisão de
intercambialidade(uma questão de foro
nacional?)**



- FIMEA Finlândia Permitido com supervisão de um profissional de saúde
- INFARMED Portugal Permitido com supervisão de um profissional de saúde
- MEB Holanda Permitido com supervisão de um profissional de saúde
- AIFA Itália Permitido com supervisão de um profissional de saúde

Intercambialidade – Status Regulatório Mundial

- **Health Canada:** não aprova a substituição automática de um biossimilar por seu medicamento de referência e recomenda que médicos estejam envolvidos nas decisões sobre a substituição ou intercambialidade de biossimilares e produtos de referência. As províncias podem determinar a intercambialidade.
- **Japão:** intercambialidade e substituição automática são desencorajadas, visto que não existem evidências científicas atualmente que justifiquem essas práticas.



Intercambialidade – Posicionamento Anvisa

- A intercambialidade está mais diretamente relacionada à prática clínica do que a um status regulatório:

Aspectos regulatórios - comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, incluindo imunogenicidade;

Intercambialidade envolve aspectos mais amplos (estudos específicos, dados de literatura, avaliação médica, questões relacionadas a rastreabilidade e farmacovigilância);

- Múltiplas trocas não são adequadas, ficando a rastreabilidade e monitoramento do uso bastante dificultados nestes casos.



Intercambialidade – Posicionamento Anvisa

- Política e diretrizes sobre substituição e intercambialidade deverão ser definidas pelos médicos prescritores e pelo Ministério da Saúde;
- É 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;
- Informações serão incluídas na bula e no PPAM, para que os médicos e o Ministério da Saúde possam decidir sobre a intercambialidade em cada situação.



Intercambialidade – Posicionamento Anvisa



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.

1. Recentemente, as dúvidas e demandas sobre intercambialidade dos produtos “biossimilares” com o respectivo produto biológico comparador vem crescendo de forma rápida. Com o intuito de prestar alguns esclarecimentos a sociedade, faz-se

ANVISA (GAPB): Nota de Esclarecimento 003/2017

- “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.”

Drug Revolution?

Are We Prepared to Prescribe Biosimilars?

EDITORIAL

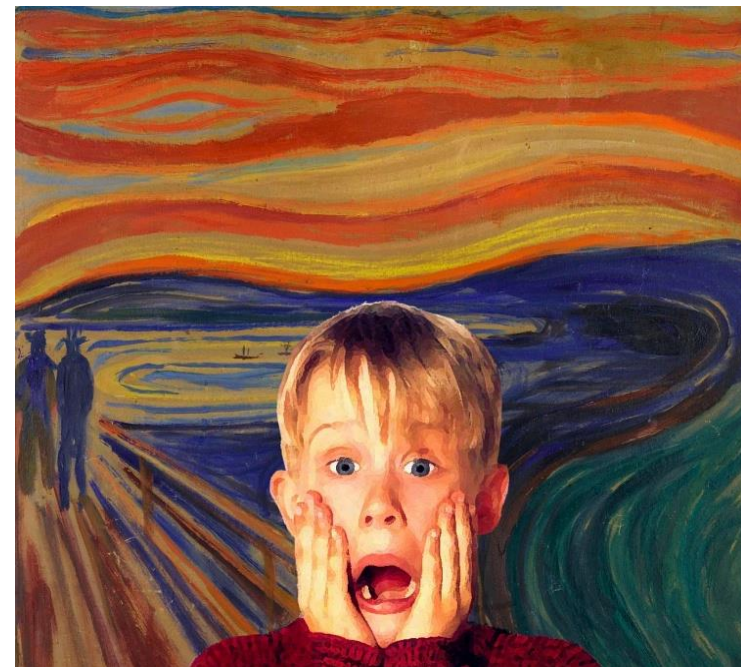
RBR

Are we prepared to prescribe biosimilars?

Biodrugs are recombinant proteins used in the treatment of several diseases. Monoclonal autoantibodies and fusion proteins currently being used in the treatment of autoimmune diseases are examples of biodrugs. Contrary to synthetic molecules, with simpler structures and low molecular weight, which are obtained exclusively by chemical methods, biodrugs are very heterogeneous, more unstable compounds, with tridimensional structure and high molecular weight (100 to 1,000 times larger than synthetic molecules), obtained through complex methodologies that include from the initial production in genetically modified living cell organisms (bacteria, fungus, or mammal cells) to processing using fermentation and purification methods, among others.¹⁻⁴ It is well-known that the development of these molecules in the decade of 1980 revolutionized the way physicians treated their patients, especially those with diseases

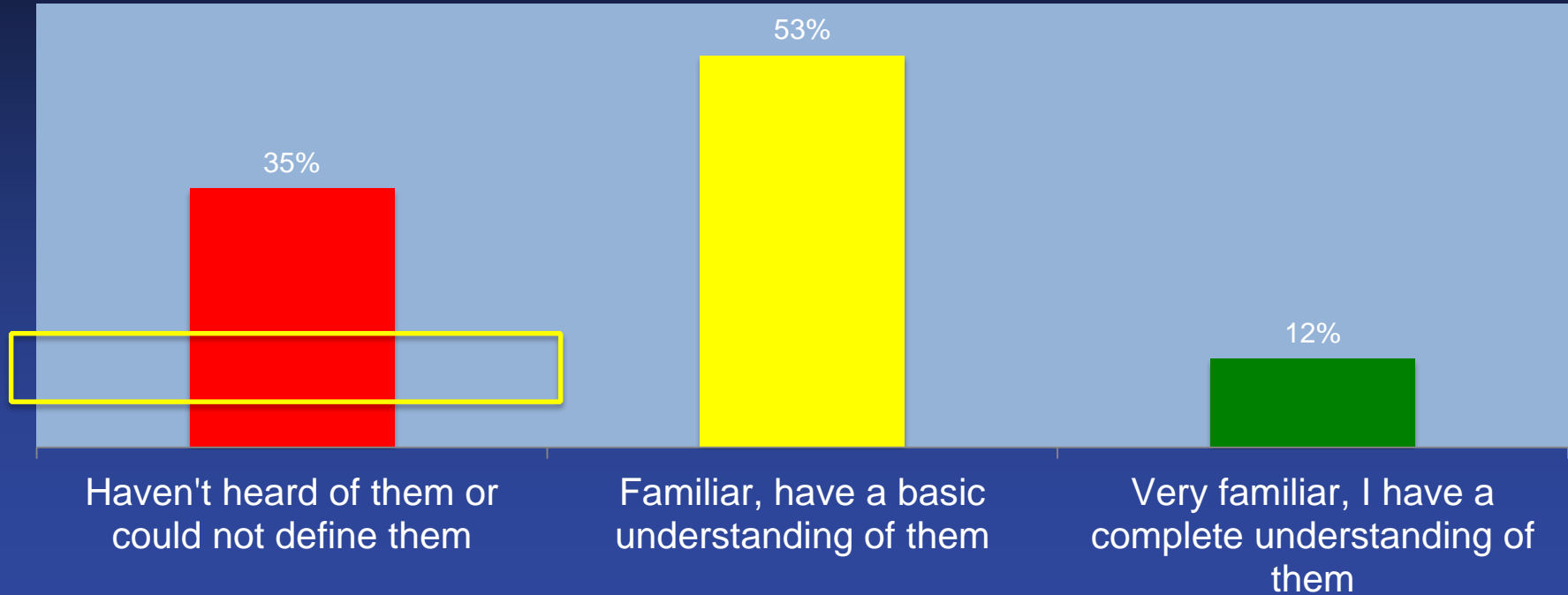
the substitution among biologicals (especially among innovative molecules and biosimilars) can have clinical consequences and even generate public health problems.⁷ This does not mean that biosimilars are not safe, considering that, as a rule, they are subject to an approval process, which require substantial additional data in relation to those required for generics by the regulating authorities.

The international nomenclature (International Nonproprietary Name – INN) currently used for synthetic molecules, which is based on well-defined and easily characterized molecular differences, does not seem appropriate for the use intended to the nomenclature of molecules obtained by biotechnological methods, as the different available methods of structure analysis are not sensitive when applied for the characterization of biomolecules. It would be time to rethink a new specific and independent nomenclature for biomolecules.^{8,9}



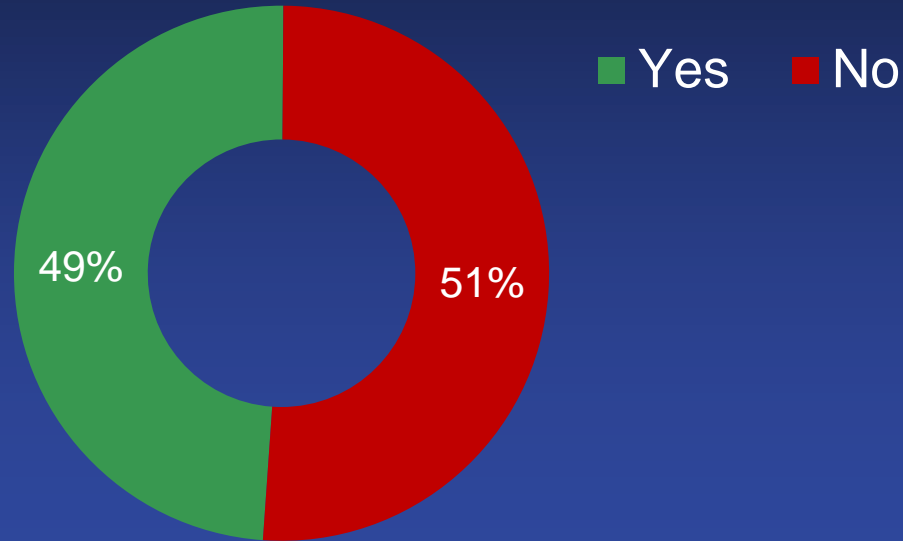
Familiaridade com Biossimilares

AMÉRICA LATINA



Conhecimento das diferentes classes de Biológicos

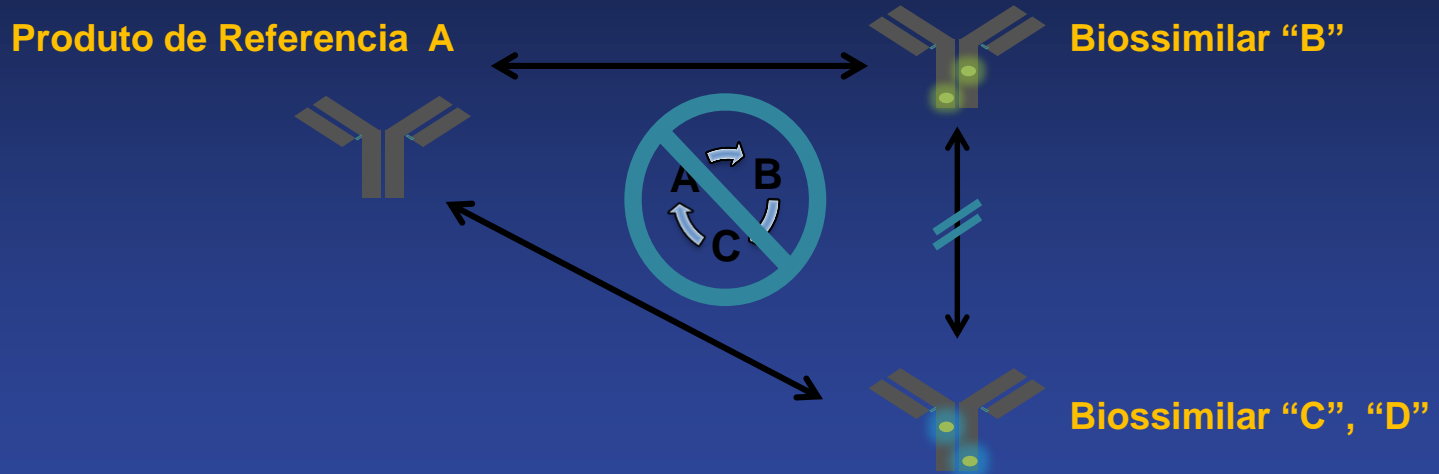
“Are you aware of the difference between biologics, biosimilars and non-comparable biologics?” (N=399)



LATIN AMERICA

Trocas entre produtos de referencia e biossimilares

“Um biossimilar... deve ser avaliado contra 1 produto de referencia ”¹



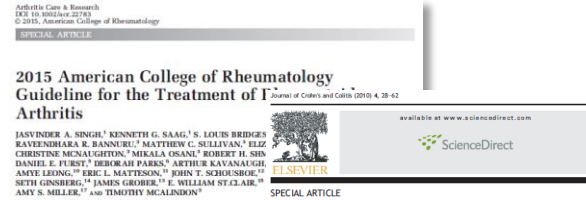
1. FDA Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009, HR 3590:686-703;

2. 56th Consultation on INN for Pharmaceutical Substances, Geneva: WHO, 2013, INN working document 13.335.

Trocas médicas relevantes

Recomendações Baseadas em Evidência

- Pacientes tratados com terapia biológicas que tem uma resposta inadequada ou um efeito adverso, devem ser trocados para um diferente agente biológico por razões clínicas¹⁻³



The second European evidence-based guideline for the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management

A. Dignass^{1,*}, G. Van Assche^{2,3}, J.O. Lindsay, M. Léme⁴, J.F. Colombel, S. Danese, A.D'Hoots, M. Gatsull, F. Ge⁵, P. Hichechi, C. Okoroin, T. Oresland, A. Windsor, E.F. For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

Received 4 December 2010; accepted 4 December 2010

KEYWORDS: Crohn's disease; Medication; Steroids; Biologics; Anti-integrin; Infliximab; Adalimumab; Surgery	Abbreviations: IBD, inflammatory bowel disease; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; MUC4, mucin 4; MUC6, mucin 6; MUC12, mucin 12; MUC13, mucin 13; MUC15, mucin 15; MUC16, mucin 16; MUC17, mucin 17; MUC18, mucin 18; MUC19, mucin 19; MUC20, mucin 20; MUC21, mucin 21; MUC22, mucin 22; MUC23, mucin 23; MUC24, mucin 24; MUC25, mucin 25; MUC26, mucin 26; MUC27, mucin 27; MUC28, mucin 28; MUC29, mucin 29; MUC30, mucin 30; MUC31, mucin 31; MUC32, mucin 32; MUC33, mucin 33; MUC34, mucin 34; MUC35, mucin 35; MUC36, mucin 36; MUC37, mucin 37; MUC38, mucin 38; MUC39, mucin 39; MUC40, mucin 40; MUC41, mucin 41; MUC42, mucin 42; MUC43, mucin 43; MUC44, mucin 44; MUC45, mucin 45; MUC46, mucin 46; MUC47, mucin 47; MUC48, mucin 48; MUC49, mucin 49; MUC50, mucin 50; MUC51, mucin 51; MUC52, mucin 52; MUC53, mucin 53; MUC54, mucin 54; MUC55, mucin 55; MUC56, mucin 56; MUC57, mucin 57; MUC58, mucin 58; MUC59, mucin 59; MUC60, mucin 60; MUC61, mucin 61; MUC62, mucin 62; MUC63, mucin 63; MUC64, mucin 64; MUC65, mucin 65; MUC66, mucin 66; MUC67, mucin 67; MUC68, mucin 68; MUC69, mucin 69; MUC70, mucin 70; MUC71, mucin 71; MUC72, mucin 72; MUC73, mucin 73; MUC74, mucin 74; MUC75, mucin 75; MUC76, mucin 76; MUC77, mucin 77; MUC78, mucin 78; MUC79, mucin 79; MUC80, mucin 80; MUC81, mucin 81; MUC82, mucin 82; MUC83, mucin 83; MUC84, mucin 84; MUC85, mucin 85; MUC86, mucin 86; MUC87, mucin 87; MUC88, mucin 88; MUC89, mucin 89; MUC90, mucin 90; MUC91, mucin 91; MUC92, mucin 92; MUC93, mucin 93; MUC94, mucin 94; MUC95, mucin 95; MUC96, mucin 96; MUC97, mucin 97; MUC98, mucin 98; MUC99, mucin 99; MUC100, mucin 100.
Contents	
5.1. Medical management of active Crohn's disease	5.1.1. Introduction
5.2. Treatment according to site of disease and disease activity	5.2.1. Mildly active localized ileocolonic Crohn's disease
5.3. Severely active localized ileocolonic Crohn's disease	5.3.1. Treatment of relapse compared to newly diagnosed disease

* Corresponding author. Digestis is to be contacted at Department of Medicine I, Max-Planck-Frankfurt/Main, Germany. Tel.: +49 69 9531 2201; fax: +49 69 9531 2291. New Article, Digestis Hospital, 49 Hirschweg, 65926 Lohrwey, Rungku, Tel.: +32 34 42121; fax: +32 34 42121. E-mail address: uwe.dignass@iuhp.de (U. Dignass), Getit.vanassche@univie.ac.at (G. Van Assche). These authors accept to answer of the European Crohn's and Colitis Organisation. Published by Elsevier B.V. (http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2010.12.002)



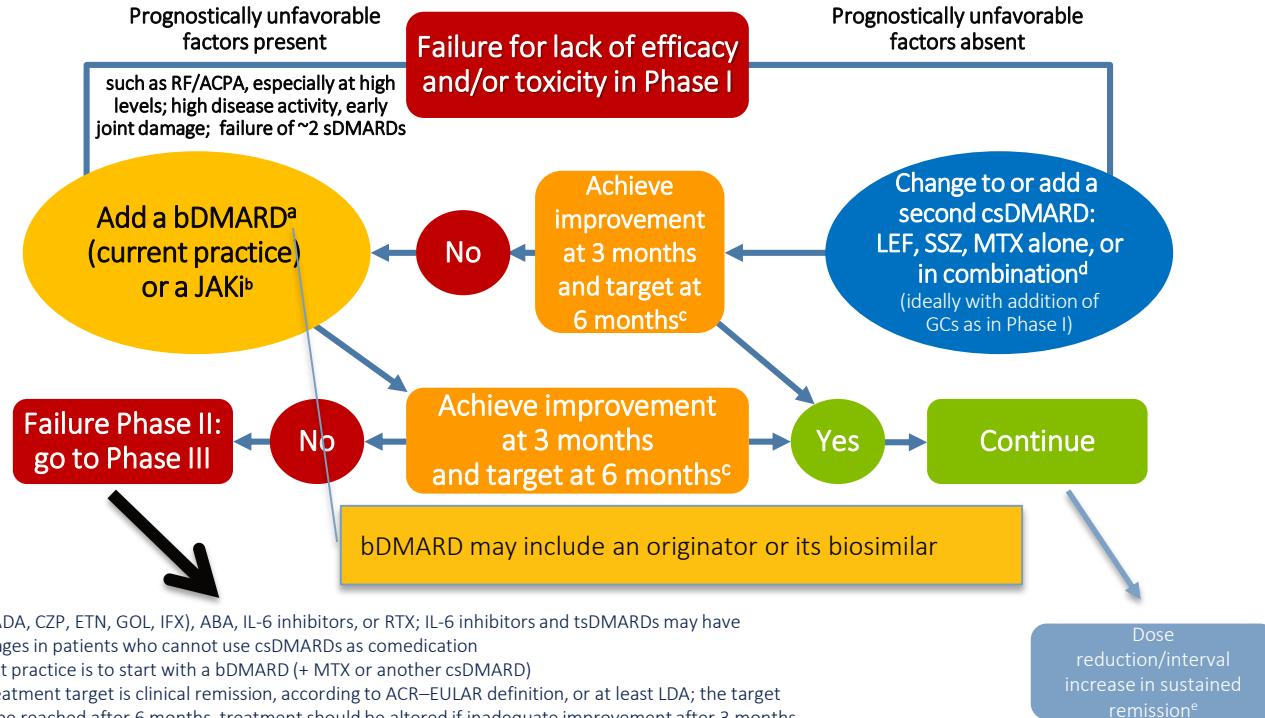
ABSTRACT
In this article, the 2010 European League against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of rheumatoid arthritis (RA) with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and bDMARDs, respectively, have been updated. The 2011 update has been developed by an international task force, which used to discuss newly available evidence from three systematic literature reviews (one each on bDMARDs, including tocilizumab, bDMARDs) and safety aspects of DMARD therapy. Treatment strategies were also covered by the searches. The evidence presented was discussed and summarized by the experts in the context of a consensus finding and voting process. Levels of evidence and grades of recommendation were discussed and summarized by the experts. DMARDs from two major classes (conventional chemical compound (cDMARDs) and biological agents (bDMARDs)) have been reviewed. A new classification for bDMARDs was recently proposed which we will address in this update. Recommendations cover general aspects, such as assessment of evidence for the disease activity using a target-based approach, and the need for shared decision-making between rheumatologists and patients. The new specific ones relate to starting DMARD therapy in combination with glucocorticoids (cDMARDs) or after (bDMARDs) or another (cDMARDs) (strongly after stratification by presence or absence of adverse risk factors) if the treatment target is not reached within 6 months in management not set at a target. Tumor necrosis factor inhibitors (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, and vedolizumab), T helper 1 cell co-stimulation inhibitors (abatacept), T helper 2 cell agonists (tocilizumab), and interleukin-6 receptor (IL-6R)-blocking monoclonal antibodies (tocilizumab, sarilumab) as well as the JAK inhibitors, will be addressed as biological agents (bDMARDs), while biologic drugs, such as hydroxychloroquine, recently approved by the European Medicines Agency (EMA), will be named bDMARDs.

With abundant therapeutic options available and multiple indications on different efficacy and safety, making treatment decisions in clinical practice remains challenging. In this end, the European League Against Rheumatism (EULAR) has recently developed recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. The 2011 update has been developed by an international task force, which used to discuss newly available evidence from three systematic literature reviews (one each on bDMARDs, including tocilizumab, bDMARDs) and safety aspects of DMARD therapy. Treatment strategies were also covered by the searches. The evidence presented was discussed and summarized by the experts in the context of a consensus finding and voting process. Levels of evidence and grades of recommendation were discussed and summarized by the experts. DMARDs from two major classes (conventional chemical compound (cDMARDs) and biological agents (bDMARDs)) have been reviewed. A new classification for bDMARDs was recently proposed which we will address in this update. Recommendations cover general aspects, such as assessment of evidence for the disease activity using a target-based approach, and the need for shared decision-making between rheumatologists and patients. The new specific ones relate to starting DMARD therapy in combination with glucocorticoids (cDMARDs) or after (bDMARDs) or another (cDMARDs) (strongly after stratification by presence or absence of adverse risk factors) if the treatment target is not reached within 6 months in management not set at a target. Tumor necrosis factor inhibitors (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, and vedolizumab), T helper 1 cell co-stimulation inhibitors (abatacept), T helper 2 cell agonists (tocilizumab), and interleukin-6 receptor (IL-6R)-blocking monoclonal antibodies (tocilizumab, sarilumab) as well as the JAK inhibitors, will be addressed as biological agents (bDMARDs), while biologic drugs, such as hydroxychloroquine, recently approved by the European Medicines Agency (EMA), will be named bDMARDs.

1. Singh JA, et al. Arthritis Rheumatol 2016;68:1–26; 2. Smolen J, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509; 3. Dignass A, et al. J Crohns Colitis 2010;4:28–62.

Algoritmo baseado nas Recomendações do EULAR 2016 sobre manejo da AR: fase II

Phase II



^aTNFi (ADA, CZP, ETN, GOL, IFX), ABA, IL-6 inhibitors, or RTX; IL-6 inhibitors and tsDMARDs may have advantages in patients who cannot use csDMARDs as comedication

^bCurrent practice is to start with a bDMARD (+ MTX or another csDMARD)

^cThe treatment target is clinical remission, according to ACR–EULAR definition, or at least LDA; the target should be reached after 6 months, treatment should be altered if inadequate improvement after 3 months

^dThe most frequently used combination is MTX, SSZ, and hydroxychloroquine

^eDose reduction or interval increase can safely be done with all bDMARDs with little risk of flares

Substituição Não Médica: Sociedades Médicas



“A BSR desaconselha a mudança sumária de todos os pacientes que atualmente recebem um produto de referência que é eficaz e bem tolerado para um biossimilar. A decisão de mudar deve ser feita caso a caso e até que dados adicionais sejam disponibilizados para corroborar a mudança segura; fortes salvaguardas são necessárias para assegurar que os pacientes que responderam bem a um medicamento existente não sejam mudados por motivos não clínicos”¹










“O ACR acredita que existe muito desconhecimento sobre biossimilares para presumir que a mudança repetida será uma prática segura”²



“As 4 instituições fortemente apoiam a introdução de biossimilares no mercado brasileiro(...) Os especialistas não permitem a substituição automática, porque ela acontece sem consentimento médico”³

- 1. British Society for Rheumatology Position Statement on Biosimilar Medicines, Feb 2015, http://www.rheumatology.org.uk/about_bsr/press_releases/bsr_supports_the_use_of_biosimilars_but_recommends_measures_to_monitor_safety.aspx. Last accessed May 19, 2016; 2. ACR Position Statement on Biosimilars, Mar 2015, <http://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ID/33/ACR-Releases-New-Position-Statement-on-Biosimilars-Encourages-Strict-Oversight-Scientific-Study-Physician-Involvement>. Last accessed May 19, 2016; 3. Azevedo VF, Meirelles Ede S, Kochen Jde A, et al. Recommendations on the use of biosimilars by the Brazilian Society of Rheumatology, Brazilian Society of Dermatology, Brazilian Federation of Gastroenterology and Brazilian Study Group on Inflammatory Bowel Disease--Focus on clinical evaluation of monoclonal antibodies and fusion proteins used in the treatment of autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2015;14(9):769-73.

Several Biosimilars are Attempting to Answer the Issue of Switching through Clinical trials

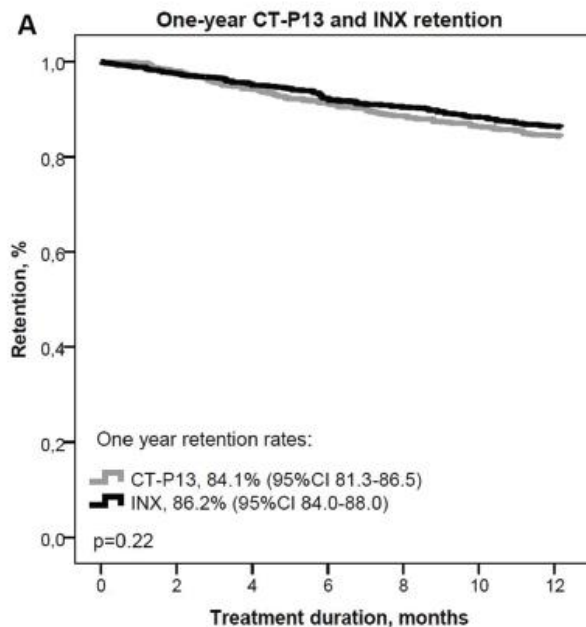
Trials	Blind.	Arms	Switch phase	
<ul style="list-style-type: none"> CT-P13 vs infliximab PLANETRA (n=617) and PLANETAS (n=257) SB4 vs etanercept (n=498) CHS-0214 vs etanercept (RA=620, PsO=496) CT-P10 vs rituximab CT-P13 (n=302) GP2015 vs etanercept (EQUIRA) (RA=366) 	OL extension	Two–One	Switch to biosimilar open-label extension (single arm)	
<ul style="list-style-type: none"> SB2 vs infliximab (n=584) SB5 vs adalimumab (n=490) 	DB	Two–Three	Switch to 3-arm study; biosimilar arm continues, originator arm splits into originator and biosimilar arm	
<ul style="list-style-type: none"> DWP422 vs etanercept (n=38) HD203 vs etanercept (n=294) LBEC0101 vs etanercept (n=372) 	DB	Two	Cross-over switch (two arms) (with washout period between cross-over)	
<ul style="list-style-type: none"> TuNEX vs etanercept (n=98) 	OL	Two	Cross-over switch (two arms) (with washout period between cross-over)	
<ul style="list-style-type: none"> GP2015 vs etanercept (EGALITY) (PSO=531) 	DB	Two–Four	Transition to four-arm study: each arm splits into two arms – one continues and one undergoes repeated switching	
<ul style="list-style-type: none"> CT-P13 vs infliximab NOR-SWITCH (n=500), SIMILAR (n=330) M923 vs adalimumab 	DB	One–Two	Split into two arm (one continues, one switches)	
<ul style="list-style-type: none"> CT-P13 vs infliximab (BIO-SWITCH, n=200) 	OL	One–Two	Split into two arm (one continues, one switches)	



- **Ten Years of biosimilars in Europe: development and Evolution of the regulatory pathways .Schiestl M. et al. Drug Des Devel Ther. 2017**
- **Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe. Portela MDCC, et al. Expert Opin Biol Ther. 2017**

A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry

- 802 pacientes com tratamento estável com IFX (m=6,8 anos) → CT=P13
- Atividade de doença similar após 3 meses
- Retenção ajustada: 83,4% (levemente menor do que controles históricos com IFX)

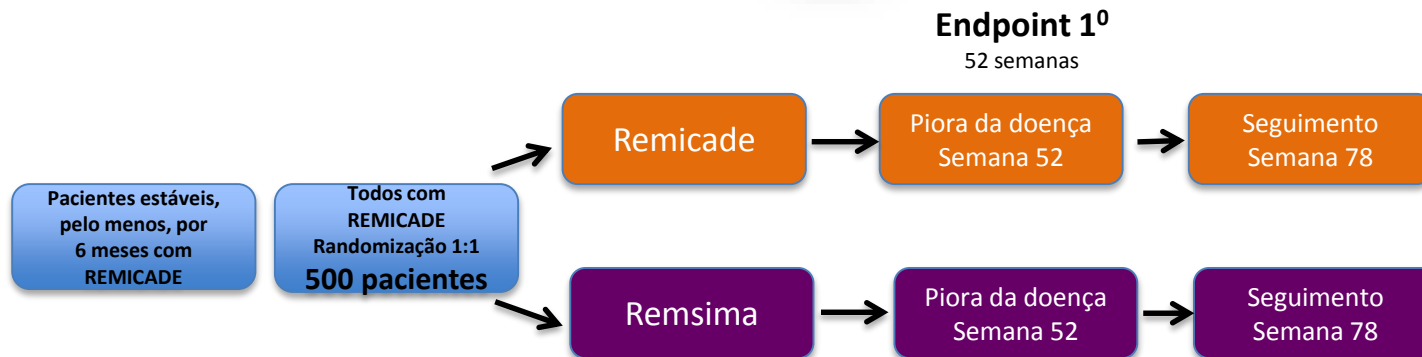


The NOR-SWITCH STUDY

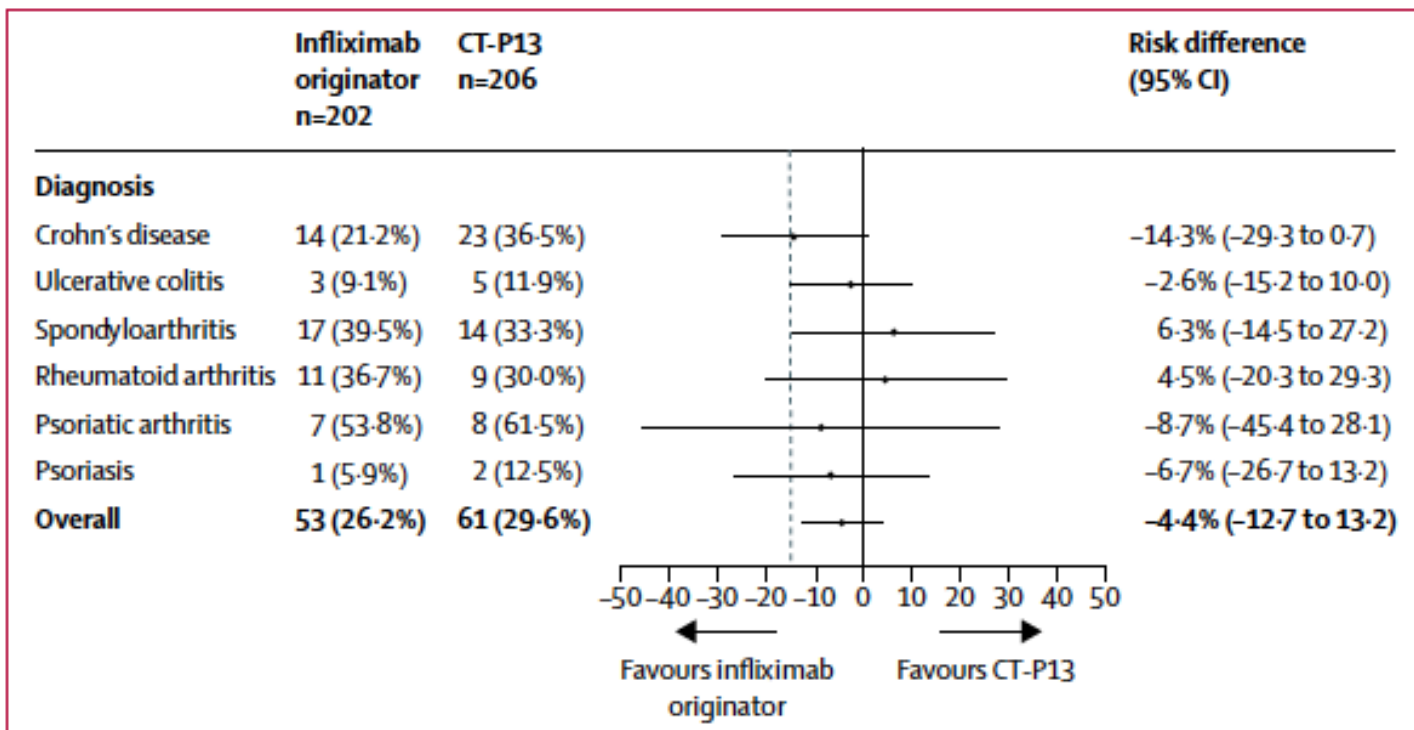
Delineamento do estudo



Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial



- Assumindo piora da resposta de 30% em 52 semanas
- Margem de Não-inferioridade: $\pm 15\%$



- **E quais são os dados de trocas de anticorpos monoclonais e/ou proteínas de fusão até aqui oriundos de estudos pivotais , de extensão ou vida real?**

Curr Rheumatol Rep (2017) 19:37
DOI 10.1007/s11926-017-0658-4



BIOSIMILARS (E. MYSLER, SECTION EDITOR)

Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician

Robert Moots^{1,2} · Valderilio Azevedo³ · Javier L. Coindreau⁴ · Thomas Dörner⁵ · Ehab Mahgoub⁴ · Eduardo Mysler⁶ · Morton Scheinberg⁷ · Lisa Marshall⁴

Is there a reason for concern or is it just hype? – A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. Inotai A, et al. Expert Opin Biol Ther. 26:1-12. 2017

- Systematic literature review on Pubmed to identify consequences of switching from RP to biosimilars
- 153 papers. 58 (12 empirical papers, 5 systematic reviews and 41 non-empirical papers) included.
- Preventing patients on biologic medicines from switching RP to biosimilars due to anticipated risks seems to be disproportional compared to the expected cost savings and/or improved patient access.

Conclusões

- Intercambialidade é uma propriedade da molécula. Todas as decisões médicas devem ser feitas sob conhecimento dos dados relativos a esta propriedade.
- Deixar para médicos e pacientes esta decisão implica que ambos tem o conhecimento apropriado para decidir que molécula tem ou não esta propriedade, o que claramente não é verdadeiro.
- Como aceitar que uma molécula tenha esta propriedade? Os dados podem ser gerados de estudos pivotais(limitados), estudos de extensão, dados de vida real, incluindo dados de registros de pacientes e de estudos de vida real pós marketing
- Deve ser conferida por meio de uma avaliação caso-a-caso.
- A Intercambialidade necessariamente deve estar ligada a um sistema de farmacovigilância robusto e funcional.
- Nos mercados nos quais a substituição automática está autorizada, a intercambialidade raramente é regulada. Ao contrario nos mercados onde a substituição automática é possível mas incomum, a intercambialidade tende a ser altamente regulada.



Obrigado!