

Posicionamento Oficial SBD
nº 01/2018

**INSULINAS BIOSSIMILARES NO
TRATAMENTO DO DIABETES**



Índice

- 4 -

PREFÁCIO

- 6 -

MÓDULO 1

CONCEITOS DE BIOSSIMILARES E PRODUTOS DE REFERÊNCIA

- 14 -

MÓDULO 2

PRINCIPAIS ESTUDOS CLÍNICOS COMPARATIVOS ENTRE BIOSSIMILARES E PRODUTOS DE REFERÊNCIA

- 20 -

MÓDULO 3

NOMENCLATURA, INTERCAMBIALIDADE E SUBSTITUIÇÃO AUTOMÁTICA DE PRODUTOS DE REFERÊNCIA POR BIOSSIMILARES

- 24 -

MÓDULO 4

FARMACOVIGILÂNCIA DE BIOSSIMILARES

- 26 -

MÓDULO 5

RECOMENDAÇÕES E CONCLUSÕES FINAIS

PREFÁCIO

A Sociedade Brasileira de Diabetes é solicitada por instituições públicas e privadas a se posicionar oficialmente quanto a vários conceitos e recomendações relativos a importantes aspectos da assistência à pessoa com diabetes na prática clínica diária. Além disso, médicos especialistas e clínicos não especialistas têm uma urgente necessidade de atualizar seus conhecimentos e suas condutas clínicas, recorrendo a orientações da SBD sob a forma de atividades presenciais de atualização, consensos e, mais recentemente, através de Posicionamentos Oficiais sobre os aspectos mais importantes relacionados à boa prática clínica na assistência ao portador de diabetes.

Os Posicionamentos Oficiais SBD-2018 terão por objetivo divulgar os pareceres oficiais da SBD em relação a aspectos preventivos, diagnósticos e terapêuticos do diabetes e das doenças comumente associadas. Outro objetivo igualmente importante é o de propiciar aos associados o recebimento, via correio, dos Posicionamentos Oficiais da SBD, como mais uma prestação de serviços que visa atualizar continuamente os médicos e os gestores de serviços de atenção ao portador de diabetes.

São Paulo, fevereiro de 2018

DRA. HERMELINDA C. PEDROSA

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes
Biênio 2018/2019

INSULINAS BIOSSIMILARES
NO TRATAMENTO DO DIABETES

Coordenação Editorial

Dr. Augusto Pimazoni Netto

CREMESP 11.970

Doutor em Ciências (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Hospital do Rim – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

Editores Médicos:

Dr. Domingos Augusto Malerbi

CREMESP 22.199

Mestre e Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dr. Antonio Carlos Pires

CREMESP 27.611

Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto, SP

Dra. Solange Travassos

CRM RJ 5261198-1

Mestre e Doutora em Endocrinologia pela UFRJ

Dra. Luciana Bahia

CRM-RJ 52-52723/7

Mestre em Endocrinologia e Doutora em Biociências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Dra. Karla F S de Melo

CREMESP 81.255

Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP
Médica Colaboradora da Equipe de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

MÓDULO 1

CONCEITOS DE BIOSSIMILARES E PRODUTOS DE REFERÊNCIA

Dr. Domingos Augusto Malerbi

Os medicamentos genéricos são cópias de produtos de referência constituídos por moléculas simples, unidimensionais, onde o processo químico de síntese é idêntico ao do produto de referência. Sua estrutura molecular é exatamente igual à da referência, e sua caracterização como genérico necessita somente de comprovação de semelhança farmacocinética e farmacodinâmica entre o genérico e a referência.

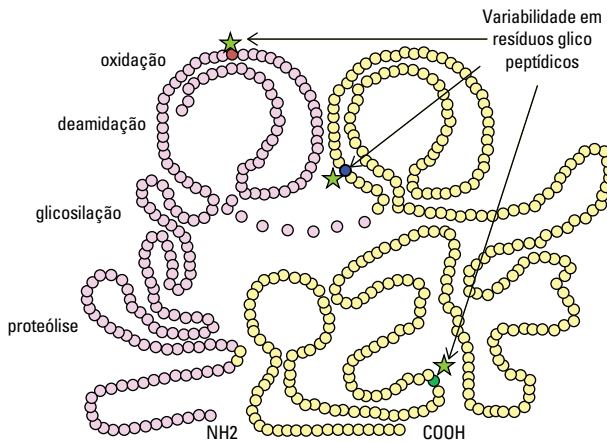
Diferentemente dos medicamentos genéricos, os biossimilares são cópias de biofármacos de referência, ou medicamentos biológicos inovadores. Estes são constituídos por moléculas proteicas de alto peso molecular, obtidas por processos complexos de síntese.

Os biossimilares, assim como seus produtos de referência, possuem estrutura molecular proteica complexa, geralmente com duas ou mais cadeias peptídicas arranjadas em três ou quatro níveis (estruturas primária, secundária, terciária e quaternária). Seu processo de síntese é também bastante complexo, envolvendo técnicas de engenharia genética e emprego de microrganismos.

A definição de um biofármaco como biossimilar não pode ser feita somente com base em sua similaridade molecular com um biofármaco de referência. O processo de fabricação é parte inerente de sua caracterização como biossimilar. Dois biofármacos com estruturas moleculares semelhantes, mas obtidos por processos de síntese diferentes podem ter comportamentos terapêuticos diferentes e não serem biossimilares.¹

Modificações pós-traducionais da molécula proteica do biofármaco que ocorrem durante sua manufatura contribuem para sua complexidade, podendo afetar sua atividade biológica, imunogenicidade, solubilidade e estabilidade, e produzindo diferenças clínicas, farmacocinéticas e imunológicas às vezes significativas. A **Figura 1** exemplifica a possibilidade de variantes moleculares numa proteína de estrutura relativamente simples.

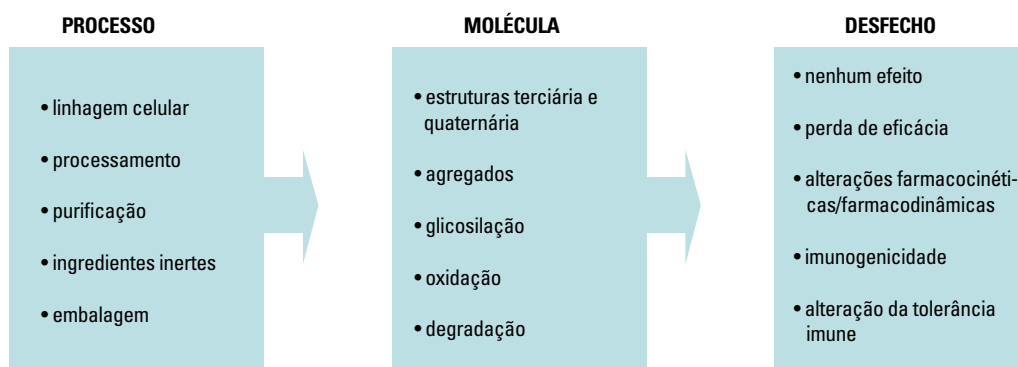
Figura 1. Ativador Tecidual do Plasminogênio (proteína relativamente pequena): exemplos de complexidade molecular e alto potencial de variação estrutural



Modificação	n potencial de variantes
Razão mono/dimérica	2
Sequência N-terminal	1
N-glicosilação em Asn	7
N-glicosilação em Asn	25
N-glicosilação em Asn	25
O-fructosilação em Thr	2
Cisão em Arg-Asp ou Arg-Ser	2 ² -4
Deamidação em Asn	3 ⁵ -243
Oxidação em Cys	2
Oxidação em Met	2 ⁵ -32
Total	1.09x10 ²

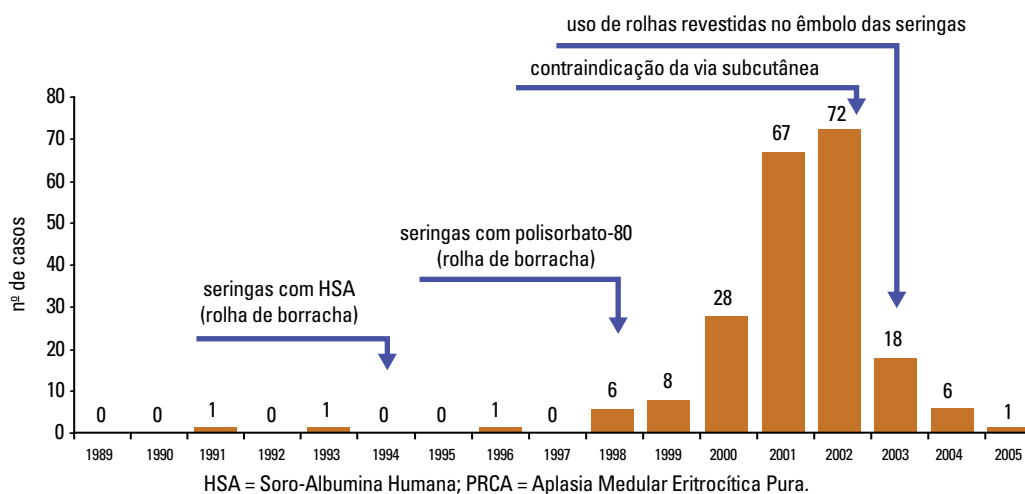
Todos os medicamentos biológicos são potencialmente imunogênicos. Os mecanismos de imunogenicidade vão desde a simples formação de anticorpos, sem qualquer consequência clínica, até a quebra da tolerância imune causada pela presença de impurezas ou agregados antigênicos, passando por perda ou redução da eficácia do medicamento ou por alterações em sua farmacodinâmica. Em alguns casos a reação imune é gerada no próprio "device" que acompanha o produto para sua aplicação. (Figura 2) A imunogenicidade dos biofármacos não pode ser prevista somente em bases analíticas, sem a realização de estudos clínicos e a monitorização de seu uso em longo prazo; ela pode, inclusive, aparecer somente em populações ou indicações específicas.

Figura 2. Biossimilares proteicos



A literatura médica está repleta de exemplos de consequências imprevisíveis eventualmente observadas como decorrência do emprego terapêutico de biofármacos de referência e de biossimilares, algumas com desfechos graves. O caso mais emblemático talvez seja o do Eprex®, Eritropoetina de referência que já estava no mercado há 10 anos quando causou uma onda de casos de Aplasia Medular Eritrocítica Pura (PRCA) na Europa entre 1998 e 2004, com ocorrência de alguns desfechos fatais.² (Figura 3)

Figura 3. Incidência da PRCA e a mudança da formulação do EPREX® feita em 1998



A investigação epidemiológica, clínica e analítica desses casos concluiu que a doença era causada pela produção de autoanticorpos antieritropoetina que quebravam os mecanismos de tolerância imunológica. Descobriu-se que estes autoanticorpos eram gerados a partir da reação entre o Polissorbato-80, um veículo do produto que entrou em substituição à Soro-Albumina nos lotes europeus a partir do final da década de 1990, e o látex da extremidade do êmbolo da seringa pré-preparada do medicamento. Essa reação no interior da seringa produzia agregados proteicos que geravam a resposta imune anômala, porém somente quando o produto era utilizado pela via subcutânea, o que também só ocorria como regra nos países onde o problema foi observado.³

Portanto, biossimilares não são simples medicamentos genéricos. A comprovação de biossimilaridade é bem mais complexa do que a dos medicamentos genéricos, pois exige não só a verificação de semelhança farmacocinética e farmacodinâmica, mas também a de semelhanças estruturais, imunogênicas, de interação com receptores celulares, etc. Muitas vezes ela demanda também estudos de toxicidade, oncogenicidade e teratogenicidade em animais, assim como estudos clínicos em humanos.

As vantagens dos biossimilares, em relação aos seus biofármacos de referência, residem na disponibilização de produtos mais baratos, pois seu processo regulatório, embora mais rígido que o dos genéricos simples é, via de regra, mais resumido que o de um produto biológico inovador. Por exemplo, nos EUA, em 2008, os gastos com biofármacos proteicos com patentes já vencidas foi da ordem de US\$ 15 bilhões; os biossimilares trariam uma redução potencial de 10 a 30% nesses gastos.

Porém, as vantagens econômicas entre um biossimilar e seu produto de referência serão sempre menores do que no caso dos genéricos. Os biossimilares, assim como os genéricos, representam a promoção de competição, desde que a garantia de eficácia e segurança estejam asseguradas, o que requer a ação de governos, órgãos regulatórios competentes, indústrias farmacêuticas comprometidas, médicos e suas sociedades científicas.⁴

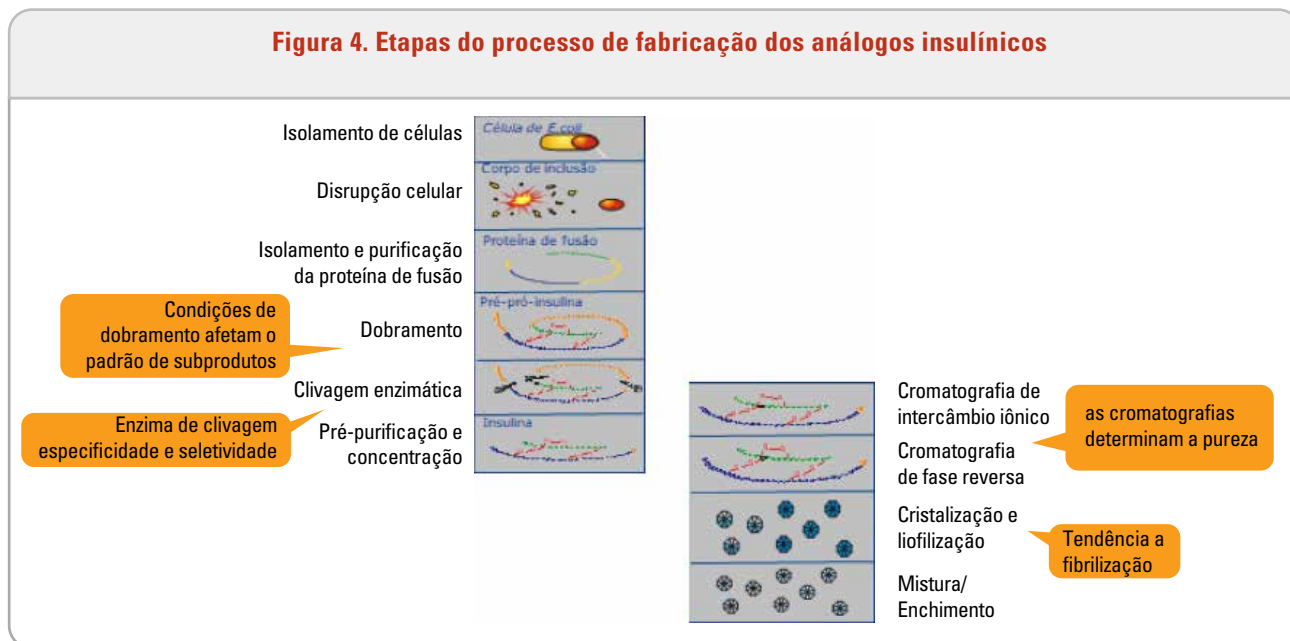
A nomenclatura brasileira de biossimilares acompanha a europeia de modo geral. Em outras regiões do mundo eles podem também ser conhecidos como *"Follow-on Biologics"* (FOBs), *"Similar Biological Medicinal Products"* (SBMPs), *"Similar Biotherapeutic Products"* (SBPs), etc.

Em relação aos biossimilares da Insulina, temos alguns fatos marcantes. Apesar de a Insulina Humana ter sido o primeiro biofármaco proteico recombinante introduzido no mercado farmacêutico, em 1985, a disponibilização de insulinas biossimilares é evento recente. O custo da insulino terapia vem crescendo globalmente de forma preocupante para as fontes pagadoras, constituindo-se num mercado de 24 bilhões de dólares em 2014, e em expansão. Curiosamente, sua patente foi vendida por três dólares (um dólar para cada pesquisador) à Universidade de Toronto em 1921 por Banting, Best e Collip, os desenvolvedores da molécula para uso clínico.

O pensamento desses cientistas era produzi-la em grande escala com custo baixo, para que se tornasse disponível o mais rapidamente possível para os pacientes. O fato hoje é que as empresas farmacêuticas que produzem insulina são em pequeno número e altamente tecnológicas, não havendo grande competitividade nesse mercado. Os processos de fabricação de insulina têm se tornado mais e mais complexos à medida que preparações mais eficientes, puras, com ações mais fisiológicas e reprodutíveis vêm sendo lançadas. **(Figura 4)**

Os análogos da insulina humana são atualmente o que há de melhor no tratamento insulínico do diabetes, constituindo-se numa realidade do mercado farmacêutico. Os "devices" para administração de insulina, como canetas e carpules descartáveis, seringas, agulhas, dispositivos de infusão, etc., representam também grandes avanços na insulino terapia, mas adicionam complexidade à sua produção e necessidades adicionais de cuidados quanto ao desenvolvimento de biossimilares insulínicos, uma vez que podem também ser responsáveis por reações imunológicas inesperadas.

Figura 4. Etapas do processo de fabricação dos análogos insulínicos

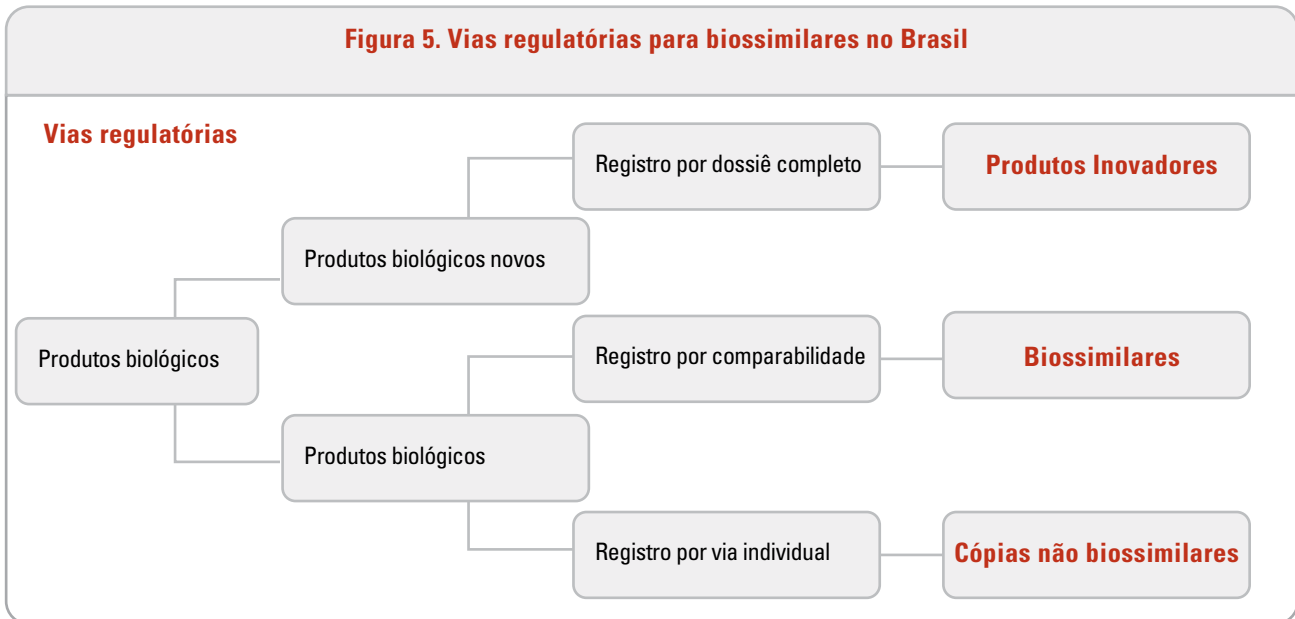


As particularidades do *Diabetes Mellitus* e de seu tratamento insulínico imprimem necessidades especiais em relação às preparações de insulina utilizadas. Características como a constância intraindividual das curvas dose-resposta, previsibilidade e consistência farmacodinâmica, baixa variabilidade de ação, etc., são críticas para obter um tratamento eficaz e seguro, traduzido em controle glicêmico adequado, baixa variabilidade glicêmica e baixa incidência de eventos hipoglicêmicos. Consequentemente, os biossimilares insulínicos demandam critérios mais rígidos de regulação, sendo mais difícil, mais complexa e mais cara a obtenção de uma “cópia” apropriada das diferentes moléculas, particularmente no caso dos análogos.⁵

Os primeiros a desenvolver uma legislação consistente sobre normas regulatórias para o registro de biossimilares insulínicos foram os europeus, em 2006, a partir de algumas tentativas mal sucedidas de registro de insulinas biossimilares sem a suficiente comprovação de qualidade e similaridade. As autoridades europeias exigem “dossiers” com estudos de comparabilidade da estrutura molecular e das propriedades físico-químicas e biológicas do produto, documentação do seu perfil de pureza e documentação da qualidade e consistência dos processos de manufatura. Além disso, há exigências específicas quanto ao produto comparador utilizado nos estudos de similaridade. As normas europeias foram modernizadas em 2014 e 2015.

A partir da iniciativa europeia tem havido uma generalização global para a instituição de normas regulatórias específicas para biossimilares, destacando-se as da “FDA” norte-americana, de 2015, e a da OMS, de 2009. No Brasil, a legislação regulatória sobre biossimilares está contida na RDC 55/2010 da ANVISA. (Figura 5)

Figura 5. Vias regulatórias para biossimilares no Brasil



Para o registro de medicamentos biossimilares a legislação brasileira exige, além dos quesitos constantes das normas europeias, a realização de estudos clínicos de fases 1, 2 e 3. A questão da intercambialidade, ou seja, a substituição automática entre um biofármaco de referência e seu biossimilar, foi abordada pela ANVISA num documento publicado em 2017, estabelecendo que não há suporte científico que sustente a segurança desse procedimento, não o recomendando.

Os pontos críticos a serem abordados no que toca à regulação, prescrição e uso clínico dos biossimilares em geral e biossimilares insulínicos em particular são os seguintes:

1. Elenco dos países onde o produto é/será registrado.
2. Estabelecimento de um desenho padrão para estudos de imunogenicidade.
3. Aceitação por parte de médicos, profissionais de saúde e associações de pacientes.
4. Nomenclatura que permita diferenciar os produtos de referência dos seus biossimilares produzidos por diferentes empresas.
5. Farmacovigilância desburocratizada e com quesitos específicos para os biossimilares insulínicos, levando em conta uma nomenclatura diferenciada para os diferentes biossimilares de um mesmo produto. Estabelecimento de um programa de manejo de riscos.
6. Veto à intercambialidade entre produtos de referência e biossimilares. A substituição deve ser de conhecimento e autorizada pelo médico prescritor, não podendo ser feita automaticamente pelo farmacêutico.
7. Adesão às normas regulatórias nas licitações públicas.

A **figura 6 (A, B, C e D)** exhibe a situação regulatória atual das preparações insulínicas de referência e biossimilares no Brasil.

Figura 6. Situação regulatória atual das preparações insulínicas de referência e biossimilares no Brasil

A Insulinas humanas e análogas de referência registradas no Brasil até 2010

Produto	Fabricante	Registro	Situação	Apresentações registradas
Humulin R e N	Eli Lilly	aprovado N: 1997 R:2006	deferimento NPH: até 2019 R: até 2021	frasco, refil, caneta descartável
Novolin R e N	Novo Nordisk	aprovado N: 1998 R:1992	deferimento NPH: até 2019 R: até 2021	frasco, refil, caneta descartável
Lantus (Insulina Glargina)	Sanofi	aprovado N: 2000	deferimento até 2020	frasco, refil, caneta descartável
Levemir (Insulina Determir)	Novo Nordisk	aprovado N: 2005	deferimento até 2020	refil, caneta descartável
Humalog (Insulina Lispro)	Eli Lilly	aprovado N: 1997	deferimento até 2021	frasco, refil, caneta descartável
Novorapid (Insulina Asparte)	Novo Nordisk	aprovado N: 2000	deferimento até 2020	frasco, refil, caneta descartável
Apidra (Insulina Glulisina)	Sanofi	aprovado N: 2005	deferimento até 2020	frasco, refil, caneta descartável
Veluxus (Insulina Glargina)	Medley	aprovado N: 2010	deferimento até 2020	frasco, refil

B Insulinas humanas biossimilares registradas no Brasil até 2010

Produto	Fabricante	Registro	Situação	Apresentações registradas
Insulina humana recombinante NPH e R	Indar registrada no Brasil por Fundação Oswaldo Cruz (farmanquinhos)	aprovado 2007	registro cassado em 2017	frasco
BAHIAFARMA Insulina humana recombinante NPH e R	Indar registrada no Brasil por Bahiafarma	aprovado 2017	registro cassado em 2017 (clone da insulina registrada pela Fundação Oswaldo Cruz)	frasco
WOSULIN N (Insulina NPH)	Wockhard - Índia (registrada no Brasil pela UCB Biopharma)	aprovado 2008	deferimento até 2018	frasco e refil
Insunorm NPH e R	Biocon - Índia (registrada no Brasil pela Aspen)	aprovado 2009	deferimento até 2019	frasco

C Insulinas análogas de referência registradas no Brasil sob a atual legislação (RDC 55/2010)

Produto	Fabricante	Registro	Apresentações registradas	Categoria
Tresiba (Insulina Degludeca)	Novo Nordisk	aprovado 2014	refil, caneta descartável	Biológico novo
Toujeo (Insulina Glargina U300)	Sanofi	aprovado 2015	caneta descartável	Biológico (não usadas nem a via de comparabilidade nem a individual)

D Insulinas humanas e análogas biossimilares registradas no Brasil sob a atual legislação (RDC 55/2010)

Produto	Fabricante	Registro	Apresentações registradas	Categoria
Basaglar (Insulina Glargina)	Eli Lilly	aprovado 2017	refil e caneta descartável	Biossimilar via de comparabilidade
Glatus (Insulina Glargina)	Aspen (Biocon)	indeferido 2017	---	Biossimilar via de comparabilidade
Glargin (Insulina Glargina)	Biommm (Ganlee)	indeferido OUT/2017 (recurso em análise)	frasco, refil, caneta descartável	Biossimilar via de comparabilidade
InsuBiommm R (Insulina Regular)	Biommm (Bioton)	em análise	frasco, refil	Biossimilar via de comparabilidade
InsuBiommm N (Insulina NPH)	Biommm (Bioton)	em análise	frasco, refil	Biossimilar via de comparabilidade
Visulin N (Insulina NPH)	EMS (Biocon)	aprovado OUT/2017	frasco	Biossimilar via de comparabilidade

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schellekens H, Ryff JC. 'Biogenerics': the off-patent biotech products. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:119.
2. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients Treated with Recombinant Erythropoietin. *New Eng J Med* 2002;346:469.
3. Kuhlmann M, Marre M. Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010;10:90.
4. Azevedo VF, Meirelles ES, Kochen JAL 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. *Autoimmunity Reviews* 2015;14:769.
5. Kramer I, Sauer T. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010;10:163.

MÓDULO 2

PRINCIPAIS ESTUDOS CLÍNICOS COMPARATIVOS ENTRE BIOSSIMILARES E PRODUTOS DE REFERÊNCIA

Dr. Antonio Carlos Pires

Atualmente, entre os medicamentos em desenvolvimento pelas indústrias farmacêuticas mais de 50% são moléculas biológicas, ou seja, derivadas de processos de biotecnologia. Um fármaco biossimilar pode ser denominado de cópia com potencial qualidade, tolerabilidade, segurança e eficácia comparáveis à molécula biológica de referência registrada pela Agência Regulatória do seu país de origem. Como característica química, a molécula biológica é complexa, heterogênea, instável, de alto peso molecular e é sintetizada a partir de organismos vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos por meio de técnica de DNA recombinante ou por método de expressão gênica controlada.

O fator VIII, a insulina humana, o hGH, a eritropoetina, as vacinas, os interferons e os anticorpos monoclonais são alguns exemplos de fármacos biológicos. Na maior parte das vezes, são moléculas proteicas, glicoproteicas e polissacarídeos. Os biossimilares são similares, mas não são idênticos aos biológicos inovadores ou de referência devido à complexidade dos vários estágios de manufatura. Cada indústria farmacêutica possui patentes das respectivas fases de síntese da molécula biológica. Para citar alguns exemplos, as culturas de células hospedeiras podem ser diferentes e podem sintetizar além da proteína geneticamente determinada, outras proteínas próprias não necessárias e que, potencialmente poderão modificar a eficácia ou gerar fenômenos imunológicos, e ainda, a possibilidade de glicosilação pós-traducional em uma molécula que deveria ser apenas proteína. Portanto, diante desses fatos o processo final de purificação tem importância determinante na manufatura de um biossimilar.^{1,2}

Apesar dos medicamentos biológicos terem revolucionado o tratamento de doenças crônicas, infecciosas, cânceres, doenças hematológicas e outras, a imunogenicidade é ainda a grande preocupação em relação à segurança dos biológicos e biossimilares. Pode-se explicar a imunogenicidade como sendo a capacidade de uma proteína terapêutica induzir a formação de anticorpos pelo organismo receptor ou ainda, interferir na

tolerância imunológica. É importante salientar que alguns fatores são precipitantes importantes de imunogenicidade, tais como, a sequência de aminoácidos modificada na estrutura primária da proteína, impurezas, agregados, glicosilação, armazenamento, via de administração e ainda, a particularidade do sistema imune do indivíduo. Por isso, é de fundamental importância que se estabeleça um plano de farmacovigilância de pelo menos um ano após o registro dos biofármacos, uma vez que, não há métodos laboratoriais específicos e sensíveis para avaliar os potenciais riscos de efeitos imunológicos adversos.³

De acordo com o exposto é de fundamental importância que os médicos estejam conscientes da complexidade do tema uma vez que a decisão de prescrever um biológico novo ou um biossimilar é unicamente do profissional assistente. Ao mesmo tempo é oportuno discutir sobre os medicamentos genéricos e similares (genéricos de marca) para que possamos entender melhor e traçar um paralelo com medicamentos biológicos e seus biossimilares. Por definição, os genéricos são equivalentes a um produto de referência ou inovador, intercambiáveis e produzidos após a expiração ou renúncia patentária. Eles devem conter o mesmo princípio ativo, ser usados na mesma dose e via de administração do fármaco de referência. São moléculas sintéticas de baixo peso molecular, sendo que, a eficácia, a segurança e a qualidade devem ser comprovadas por meio de ensaios clínicos de biodisponibilidade para a comprovação da bioequivalência (Lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999). A biodisponibilidade indica a velocidade e a quantidade de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem a partir de sua curva de concentração e tempo na circulação sistêmica e a sua excreção urinária, ou seja, representa a farmacocinética de um medicamento.

A bioequivalência é a equivalência farmacêutica entre os produtos com a mesma formulação química, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa e que tenham comparável biodisponibilidade. A bioequivalência é que permite e sustenta a intercambialidade para os genéricos. Não se usa o termo bioequivalência no caso de medicamentos biológicos. Define-se a intercambialidade como sendo a escolha de uma droga entre duas ou mais com estruturas químicas idênticas e que tenham os mesmos propósitos terapêuticos ou preventivos. Na prática, a importância de um produto genérico é o seu custo bastante reduzido para o consumidor final. Ainda é plausível comentar sobre os chamados medicamentos similares que são derivados de síntese química e estão no mercado antes dos genéricos, mas com uma diferença, são obrigatoriamente comercializados com um nome de marca.

Em resumo, os genéricos e os similares são moléculas sintéticas idênticas, de baixos pesos moleculares e desenvolvidos após a expiração de patentes dos fármacos de referência. Portanto, são intercambiáveis e a eficácia deve ser demonstrada por meio de ensaios clínicos de biodisponibilidade para comprovar a bioequivalência. Os biológicos e os seus respectivos biossimilares são moléculas complexas, instáveis, heterogêneas, de alto peso molecular e sintetizadas a partir de organismos vivos geneticamente modificados. Pela complexidade e a impossibilidade de reprodução total de suas moléculas, não são intercambiáveis e a eficácia e a segurança devem ser demonstradas por meio de testes pré-clínicos, tais como qualidade química da

molécula, testes de toxicidade aguda e crônica em animais e ensaios clínicos de fases I, III e IV. A análise de comparabilidade com o biológico de referência, normalmente realizada na fase III é determinada por meio de testes estatísticos de não inferioridade ou de equivalência.⁴⁻⁷

Em indivíduos com *diabetes mellitus* que demandam reposição de insulina basal, a glargina 100 U/mL [IGlar; Lantus, Sanofi-Aventis, Paris, France (rDNA origin)], aprovada em 2000 pelas agências regulatórias *US Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) tem demonstrado em relação à redução de glicemia de jejum resultados similares a insulina NPH, mas o grande diferencial entre elas é a redução significativa de episódios hipoglicêmicos com o uso de glargina.^{8,9} A glargina LY2963016 [Eli Lilly and Company USA and Boehringer Ingelheim, Germany (LY IGLar)] foi o primeiro biossimilar de insulina glargina (IGlar) aprovado na União Europeia em setembro de 2014 com o nome comercial Abasaglar.¹⁰ A LY IGLar tem a mesma estrutura primária e a mesma formulação farmacêutica da referência IGLar.

Devido às exigências regulatórias durante o seu programa de desenvolvimento para demonstrar a biossimilaridade em relação à referência IGLar, a LY IGLar foi submetida à avaliação química, biofísica, testes toxicológicos, bem como testes clínicos de fases I e III para avaliação de eficácia e segurança. Nos EUA, a insulina referência IGLar (Lantus) foi aprovada pela via de nova droga *FDA 505(b)(2) regulatory pathway* - (*Federal Food, Drug, and Cosmetic act*) e por isso, a LY IGLar com nome de marca Basaglar foi submetida e posteriormente aprovada em dezembro de 2015 pela via *FDA 505(b)(2)* e não pela via de submissão de biológicos e biossimilares *FDA 351(K) biosimilar pathway* e, portanto, atualmente a LY IGLar não é considerada biossimilar.¹¹ Mas, a partir de março de 2020 todos os fármacos que forem aprovados como drogas novas pela via *505(b)(2)* serão considerados como os aprovados previamente pela via *351(K)*.¹²

Os resultados do estudo clínico *Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2963016 insulin glargine and EU- and US- approved versions of Lantus insulin glargine in healthy subjects: Three randomized euglycemic clamp studies* contribuíram para a aprovação da LY IGLar na União Europeia. Os objetivos desse ensaio clínico foram comparar a farmacocinética e a farmacodinâmica da LY IGLar com a IGLar aprovada na Europa e nos EUA por meio de *clamps* euglicêmicos com duração de 24 horas realizados em 211 indivíduos saudáveis em três diferentes centros. Os resultados de farmacocinética e farmacodinâmica das três insulinas investigadas foram similares, portanto sem diferenças estatísticas significativas.¹³

Mas, é importante comentar que as orientações para as avaliações comparativas de biossimilares com as respectivas referências com esses modelos de estudos de *clamp* devam ser idealmente realizados em indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 1 para evitar potenciais interferências da insulina endógena. No entanto, os autores justificam esse procedimento por meio de correções das dosagens de peptídeo-C sérico com base no método de Owens que é permitido pelas orientações regulatórias para aprovação de biossimilares.¹⁴

A segurança e a eficácia da LY IGlár uma vez ao dia foram avaliadas por meio de estudos clínicos de não inferioridade comparando com a IGlár. O estudo *Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: The ELEMENT 1 study* é de fase III, aleatorizado, multicêntrico, com dois braços paralelos LY IGlár (n=268) e IGlár (n=267), aberto com duração de 24 semanas para avaliação da eficácia, que foi avaliada por meio de redução de A1c do basal até o término de 24 semanas em esquema de basal/*bolus* com insulina lispro três vezes ao dia imediatamente antes das refeições e mais 28 semanas de extensão para avaliação da segurança, tais como, riscos de hipoglicemias e/ou outros efeitos colaterais não pré-estabelecidos. Foram incluídos *diabetes mellitus* tipo 1 com duração de ≥ 1 ano de diagnóstico, a idade ≥ 18 anos e que estavam em tratamento com esquema basal *bolus* por mais de 1 ano, A1c $\leq 11,0\%$ e IMC $\leq 35\text{K g/m}^2$. As titulações de doses de insulina basal e pós-prandial foram individualizadas nos dois braços terapêuticos com a meta glicêmica de jejum de 108 mg/dL e as pós-prandiais entre 70 e 130 mg/dL.

Os resultados mostraram reduções significativas e similares de A1c ($<0,001$) em relação ao basal em ambos os braços da pesquisa, portanto, não inferioridade da LY IGlár em relação à IGlár ($p>0,05\%$). Também, a proporção de pacientes que atingiram A1c $<7,0\%$ e as doses de insulina utilizadas foram similares ($p>0,05$). Quanto ao total de episódios hipoglicêmicos documentados (≤ 70 mg/dL) nos períodos de 24 e 52 semanas não houve diferenças significativas ($p=0,231$ e $p=0,319$ respectivamente), em relação às hipoglicemias noturnas e graves também não houve diferenças significativas nos mesmos períodos ($p=0,661$ e $p=0,606$ e $p=0,174$ e $p=0,828$, respectivamente).

Em conclusão, esse estudo demonstrou que ambas as insulinas, LY IGlár e IGlár quando prescritas associadas à insulina lispro às refeições, apresentam resultados semelhantes quanto à eficácia e à segurança.¹⁵ O estudo *Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study)* é de fase III, aleatorizado, multinacional, multicêntrico, em dois braços controlados, paralelos e duplo-cego.

O objetivo primário foi comparar a segurança e a eficácia por meio de análise de não inferioridade da LY IGlár (n=376) em relação à IGlár (n=380) uma vez ao dia por meio de redução de A1c do basal ao final do período de 24 semanas quando associadas a drogas hipoglicemiantes orais. Os critérios de inclusão foram indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 2, IMC ≤ 45 kg/m², idade ≥ 18 anos, em uso de ≥ 2 agentes orais, A1c $\geq 7,0\%$ e $\leq 11,0\%$ em virgens de insulina ou $\leq 11,0\%$ em uso de apenas IGlár previamente. As insulinas foram tituladas para alcançar glicemias de jejum de 100 mg/dL.

Em ambos os grupos de tratamento foram observadas reduções significativas de A1c em relação ao basal ($p<0,001$), confirmando assim a não inferioridade da LY IGlár em relação à IGlár ($p>0,05$). Não houve diferenças

significativas na proporção de pacientes que atingiram A1c <7,0% e também, nas doses de insulinas necessárias para atingir a meta de glicemias de jejum pré-estabelecidas ($p>0,05$). Com relação aos efeitos adversos, principalmente hipoglicemias não houve diferenças significativas entre os grupos comparados. Em conclusão, ambas as insulinas quando combinadas com agentes orais foram similares quanto à eficácia e a segurança em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2.¹⁶

O estudo *Duration of action of two insulin glargine products, LY2963016 insulin glargine and Lantus insulin glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus* comparou a duração de ação da LY IGlár com a IGlár em 20 indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 1 na faixa etária entre 23 e 54 anos. A metodologia para avaliar a duração de ação das insulinas foi aleatorizada, duplo-cega por meio de *clamp* euglicêmico num período de 42 horas de infusão de glicose após dose de 0,3 U/kg de LY IGlár ou IGlár. Avaliou-se o tempo entre o início do *clamp* até o momento em que a glicose subiu de forma consistente acima do ponto de corte pré-estabelecido de 150 mg/dL sem infusão de glicose. A média de duração de ação foi 23,8 e 25,5 para LY IGlár e IGlár, respectivamente ($p=0,859$).

Em conclusão, a duração de ação avaliada por meio de *clamp* euglicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 foi similar.¹⁷

Finalmente, quando compara-se a LY IGlár com a IGlár em conjunto, levando-se em consideração estudos publicados de *clamp* e de ensaios clínicos de fase III, observou-se similaridade de ambas as insulinas em relação à eficácia, tempo de ação e segurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fox A. Biosimilar medicines new challenges for a new class of medicine. *J Biopharm Stat* 2010;20(1):3-9.
2. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus* 2009;(Suppl 1):i27-i36.
3. Azevedo VF. Are we prepared to prescribe biosimilars? *Rev Bras Reumatol* 2010;50(3):221-224.
4. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations-A cause for concern? *Diabetes Technol Ther* 2012;14(11):989-96.
5. James J, Pollom RK, Hadjiyianni I, Buchholz & Beverly G, Reed L. Biosimilar insulins: What do you need to Know? *International Diabetes Nursing* 2017;14(1):32-35.
6. Heinemann L, Home PD, Hompesch M. Biosimilar insulins: guidances for data interpretation by clinicians and users. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(10):911-18.
7. Kramer I, Sauer T. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010;10:163-171.
8. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-3086.
9. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-955.
10. Heinemann L, Fritz I, Khatami H, Edelman S V. Administration of biosimilar insulin analogs: Role of devices. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(2):79-84.
11. Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar Insulins: How similar is similar? *J Diabetes Sci Technol* 2011;5(3):741-754.
12. Food and Drug Administration. Biologics Price Competition and Innovation Act. 2009. Available from URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf>. Accessed 05 december 2017
13. Linnebjerg H, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CI et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2963016 insulin glargine and EU-and US-approved versions of Lantus insulin glargine in healthy subjects: Three randomized euglycemic clamp studies. *Diabetes Care* 2015;38:2226-2233.
14. Owens DR. Human insulin: Clinical pharmacological studies in normal man. New York, Springer Publishing, 1986.
15. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:726-733.
16. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial: the ELEMENT 2 study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:734-741.
17. Linnebjerg H, Lam ECQ, Zhang X, Seger ME, Coutant D, Chua L, et al. Duration of action of two insulin glargine products, LY2963016 insulin glargine and Lantus insulin glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(1):33-39.

MÓDULO 3

NOMENCLATURA, INTERCAMBIALIDADE E SUBSTITUIÇÃO AUTOMÁTICA DE PRODUTOS DE REFERÊNCIA POR BIOSSIMILARES

Dra. Solange Travassos

Considerações sobre nomenclatura

Como exposto anteriormente, os medicamentos biossimilares não são cópias idênticas dos medicamentos de referência. Desta forma, é importante que o sistema de nomenclatura adotado seja capaz de diferenciar, precisamente, os produtos de referência dos seus biossimilares de forma específica, visando possibilitar o rastreamento dos medicamentos utilizados e uma atribuição inequívoca de eventos adversos a cada molécula.

A nomenclatura de produtos farmacêuticos foi normatizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) através do *International Nonproprietary Name* (INN).¹ Cada INN é um nome exclusivo que é globalmente reconhecido e de propriedade pública. De acordo com esta nomenclatura, a INN de um biossimilar poderia ser a mesma que a INN do seu produto de referência. Caso o INN seja utilizado isoladamente, sem outros identificadores específicos, a atribuição de um determinado efeito adverso a um produto definido fica dificultada, prejudicando assim a farmacovigilância dos biossimilares no longo prazo.²

Em função do exposto, a OMS sugere atualmente o emprego de um código de identificação exclusivo, chamado de Qualificador Biológico (BQ),³ o qual é atribuído a todas as substâncias biológicas com INN. O BQ é um elemento adicional e independente, usado em conjunto com a INN para identificar de forma exclusiva uma substância biológica, com o objetivo de auxiliar na prescrição, dispensação de medicamentos, farmacovigilância e intercambialidade de prescrições. A utilização de um prefixo, sufixo ou de outro identificador também foi adotada pela FDA e por diversos países, para facilitar a farmacovigilância dos produtos biológicos.⁴

No Brasil, a legislação utilizada para o registro de biossimilares é a Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010.⁵ Até o momento, no país, a prescrição dos produtos biológicos deve ser feita utilizando-se apenas a INN, não sendo possível a identificação específica de cada biossimilar, criando sérias dificuldades para os sistemas de rastreabilidade e farmacovigilância.

Considerações sobre intercambialidade

A utilização de medicamentos biossimilares, de custo inferior, cria a possibilidade de se ampliar o acesso a um melhor tratamento do diabetes, com o potencial de melhorar a saúde dos pacientes e reduzir os altos custos relacionados à abordagem da doença e de suas complicações agudas e crônicas, além de poder estimular a concorrência, com consequente redução do preço dos medicamentos de referência. Entretanto, ainda não existe uma recomendação de consenso para a intercambialidade de produtos biológicos na comunidade científica nacional e internacional. Com o objetivo de se obter os potenciais benefícios da entrada dos biossimilares no mercado brasileiro, é imprescindível que normas regulamentares estritas sejam aplicadas, de forma a garantir que a qualidade, a eficácia, a segurança, a farmacocinética e a farmacodinâmica das insulinas biossimilares não sejam significativamente diferentes dos produtos de referência, evitando a entrada de compostos biológicos que não atinjam os padrões de qualidade e que possam colocar em risco a saúde das pessoas com diabetes.

Recentemente, a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos da ANVISA emitiu uma nota de esclarecimento sobre a Intercambialidade entre produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador.

Nota de esclarecimento Nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA⁶

...“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.”

A referida nota também reforça “... 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.”

Substituição automática de produtos de referência

A substituição automática ocorre quando um medicamento entregue a um paciente não é exatamente aquele prescrito pelo médico, e sim um medicamento equivalente, sem a necessidade de autorização do prescritor.⁷

A substituição automática de medicamentos de marca por genéricos é uma prática legal e comum no Sistema Único de Saúde brasileiro. No entanto, no caso de medicamentos biossimilares, que não são idênticos aos seus produtos biofarmacêuticos de referência, o ideal é que o médico participe desta decisão. Não devem ser considerados apenas os aspectos econômicos da substituição, uma vez que pode ser necessário acompanhamento estrito e ajuste de dose, especialmente quando o produto em questão tem intervalo terapêutico estreito, como as insulinas e seus análogos.

Estudos de imunogenicidade não mostraram diferença entre a insulina glargina e as suas insulinas biossimilares LY IGLar (Lilly) e MK IGLar (Merck), mas não foram realizados estudos de troca da insulina glargina pelos seus biossimilares para suportar permutabilidade ou substituição automática.⁸

De acordo com as recomendações do consenso sobre biossimilares formuladas pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia, uma droga de referência só deveria ser substituída por um biossimilar após pelo menos 6 meses de uso para permitir uma avaliação adequada da sua segurança, eficácia e imunogenicidade.⁹ Uma outra questão importante, passível de ocorrer em nosso país, especialmente no âmbito do SUS, é a possibilidade de alternância frequente e repetida entre produtos inovadores e biossimilares ao longo do tempo, em função do custo, com consequências desconhecidas.⁷ A possibilidade de efeitos adversos e de redução da eficácia das insulinas biossimilares, relacionados à imunogenicidade, à glicação, aos dispositivos para aplicação ou a outros fatores, devem ser considerados, embora a sua real incidência não seja conhecida na literatura.

A falta de diretrizes específicas para este problema e os possíveis efeitos da substituição de um produto por outro podem afetar a segurança do paciente e tornar a farmacovigilância pós-comercialização inviável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Executive summary. 55th Consultation on International nonproprietary names for pharmaceutical substances, Geneva, 16-18 October 2012. INN Working Doc. 13.329, World Health Organization. Available at: http://www.who.int/medicines/services/inn/55th_Executive_Summary.pdf.2013. [Accessed december 2017].
2. Pineda C, Caballero-Urbe CV, de Oliveira MG, et al. Recommendations on how to ensure the safety and effectiveness of biosimilars in Latin America: a point of view. *Clinical Rheumatology*. 2015;34(4):635-640. doi:10.1007/s10067-015-2887-0.
3. World Health Organization. Biological Qualifier An INN Proposal, Geneva, October 2015. INN Working Doc. 14.342, World Health Organization, Available at: http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO_INN_BQ_proposal_2015.pdf [Accessed december 2017].
4. United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>.

5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/anexo/anexo_res0055_16_12_2010.pdf [Accessed december 2017].
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Available at: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/324536/Nota+de+esclarecimento+N%C2%B0+003-2017-GPBIO-GGMED-ANVISA-+Inter+cambialidade+de+Biossimilares/c0ab22df-c2e7-4b28-a37d-2b80ffc18f33>. [Accessed december 2017].
7. Azevedo VF; Meirelles ES; Kochen JAL 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. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14: 769-773. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.014>
8. Davies M, Dahl D, Heise T, Kiljanski J, Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabetic Medicine*. 2017;34(10):1340-1353. doi:10.1111/dme.13400.
9. Fonseca JE, Gonçalves J, Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Canhão H, et al. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars. *Acta Reumatol Port* 2014;39:60–71.

MÓDULO 4

FARMACOVIGILÂNCIA DE BIOSSIMILARES

Dra. Luciana Bahia

A farmacovigilância é a ciência relacionada às atividades de detecção, coleta, avaliação, monitoramento e prevenção de efeitos adversos com produtos farmacêuticos. O objetivo principal é o acompanhamento pós-comercialização de uma dada molécula terapêutica e rastreamento dos efeitos adversos de forma rápida e precisa através da comunicação entre as agências regulatórias e seus fabricantes. A farmacovigilância é fundamental para determinar a incidência e a gravidade dos eventos adversos, o que pode levar à retirada do mercado.

A comunidade científica e as agências regulatórias em todo o mundo ainda não chegaram a um consenso sobre a extrapolação de indicações de biossimilares e intercambialidade. No entanto, há um consenso de que são necessários mecanismos rigorosos de farmacovigilância para estabelecer com segurança as práticas de extrapolação aceitáveis. O acompanhamento do paciente e a avaliação do médico são fundamentais para determinar se um biossimilar pode ser considerado intercambiável com o respectivo produto de referência.

Na Europa, um plano abrangente de gestão de riscos, que inclui um plano de vigilância de segurança pós-autorização, deve ser submetido às autoridades para qualquer novo biossimilar no momento da autorização de comercialização.¹ Para a FDA, todas as estratégias de avaliação de riscos e mitigação de riscos no lugar do produto de referência são incluídas automaticamente no programa de gerenciamento de risco de um biossimilar aprovado para comercialização.²

Recentemente a IDF publicou um posicionamento sobre biossimilares que resume a regulamentação vigente na Europa e fornece recomendações para todas as pessoas relacionadas ao tratamento do diabetes. Sugerem que profissionais de saúde devem relatar qualquer reação adversa a uma insulina biossimilar (como fariam com outras insulinas) para que a monitorização apropriada possa ocorrer e que farmacêuticos devem estar em contato com o médico prescritor em caso de substituição do produto para acompanhar a avaliação dos

resultados clínicos. As pessoas com diabetes, empresas farmacêuticas, autoridades nacionais e serviços relacionados à saúde também devem estar envolvidos nessa avaliação.³

A SBD sugere que médicos e pacientes estejam atentos a ocorrência de eventos adversos ou sinais de perda de eficácia para produtos biossimilares aprovados, já que muitas vezes os programas de farmacovigilância vigentes no Brasil não são suficientes para rastrear eventuais problemas do dia a dia de um indivíduo com diabetes, condição altamente prevalente em nosso país. Há necessidade de uma mudança cultural na comunidade médica brasileira para a importância de reportar eventos adversos e essas questões devem ser discutidas em reuniões e congressos médicos, sendo interessante que as empresas fabricantes de novos biossimilares sejam parceiras nos esforços de farmacovigilância. O papel dos médicos prescritores é de fundamental importância devido ao fato de que eles têm a responsabilidade final na decisão de alternar entre moléculas inovadoras e biossimilares.

Outras sociedades médicas brasileiras (Sociedade Brasileira de Reumatologia; Sociedade Brasileira de Dermatologia, Federação Brasileira de Gastroenterologia e Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil) já se posicionaram em relação aos biossimilares e sugerem que a farmacovigilância dos biossimilares deve ser mandatória e tão rigorosa quanto as dos seus produtos de referência.⁴

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck A, Reichert JM. Approval of the first biosimilar antibodies in Europe: A major landmark for the biopharmaceutical industry. *MAbs* 2013; 5: 621–623.
2. United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>.
3. International Diabetes Federation. IDF Europe Position on Biosimilars in the treatment of people with diabetes. November 2017. Disponível em: https://www.idf.org/images/IDF_Europe_Position_on_Biosimilars.pdf
4. Azevedo VF; Meirelles ES; Kochen JAL 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. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14: 769-773. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.014>

MÓDULO 5

RECOMENDAÇÕES E CONCLUSÕES FINAIS

Dra. Karla Melo

Recomendações

A introdução das insulinas biossimilares no mercado brasileiro pode resultar em benefícios e os riscos podem ser mitigados com o seguimento de recomendações por profissionais de saúde, pessoas com diabetes, associações representativas de pessoas com diabetes, empresas farmacêuticas e agências regulatórias nacionais. Estas recomendações podem ser vistas no posicionamento da IDF¹ sobre o uso de insulinas biossimilares. Além disso, sociedades médicas brasileiras que também enfrentam os desafios da introdução de biossimilares no seu arsenal terapêutico (Sociedades Brasileiras de Reumatologia, Dermatologia, Gastroenterologia, Oncologia e Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil) publicaram seus posicionamentos sobre o uso de medicamentos biossimilares no Brasil, contendo recomendações sobre estudos clínicos necessários, nomenclatura, intercambialidade, substituição automática e farmacovigilância.^{2,3} A SBD publica este posicionamento por entender a importância e os desafios associados à introdução das insulinas biossimilares no Brasil.

As recomendações desta Sociedade estão sumarizadas a seguir:

Recomenda fortemente a introdução de insulinas biossimilares no mercado brasileiro, de acordo com as orientações da WHO para a avaliação de produtos biológicos similares.⁴

A qualidade, eficácia e segurança das insulinas biossimilares devem ser comprovadas por seus fabricantes, por meio de:¹⁻⁴

- Qualidade química do biossimilar e a variabilidade entre os diferentes lotes.
- Testes de toxicidade aguda e crônica em animais.
- Avaliação dos dispositivos para administração.

- Estudos clínicos Fase I, III e IV.
 - *Estudos de Fase III*: análises comparativas da farmacocinética e farmacodinâmica com o biológico de referência (testes estatísticos de não inferioridade ou de equivalência com estudos de *clamp* euglicêmico).
 - *Estudos de Fase IV*: estudos representativos da vida real pós-comercialização do produto no Brasil.

Desenvolvimento de plano de farmacovigilância, de pelo menos 01 ano após o registro dos biossimilares, deve ser mandatório e tão rigoroso quanto ao de produtos biológicos inovadores.¹⁻³

- A nomenclatura a ser utilizada para as insulinas biossimilares deve ser capaz de diferenciar os produtos de referência dos seus biossimilares o que é importante para identificação dos produtos nos relatos de eventos adversos. No Brasil, há necessidade de ajuste da legislação para o registro de biossimilares que utiliza apenas o INN o que dificulta a identificação do biossimilar. A SBD recomenda a utilização do código de identificação exclusivo atribuído a todas as substâncias biológicas com INN, chamado de Qualificador Biológico (BQ).⁵
- Introdução de cursos de farmacovigilância nas escolas médicas e treinamentos para profissionais e provedores de saúde para o relato adequado de eventos adversos.
- Introdução de temas relacionados à farmacovigilância em congressos e eventos médico.
- Desenvolvimento de base de dados relacionada aos eventos adversos de insulinas biossimilares.
- As empresas produtoras de insulinas biossimilares devem desempenhar um papel ativo nos esforços para facilitar e estimular a farmacovigilância das insulinas biossimilares.

No Brasil, há necessidade de estabelecer as diretrizes sobre substituição e intercambiabilidade.^{1-3,6} O termo “bioequivalência” não se aplica a produtos biológicos.

- Não há estudos sobre a substituição de biológicos de referência e seus biossimilares que possam sustentar a permutabilidade. Portanto, há necessidade de estudos de vida real e análise de dados de farmacovigilância a serem providos pelas empresas farmacêuticas.
- A SBD recomenda que os pacientes permaneçam utilizando a mesma insulina, sempre que possível, e a substituição ocorra em condições estritas, necessitando a aprovação do médico assistente e sem a interferência dos farmacêuticos.
- A substituição da insulina de referência por insulina biossimilar deve ser discutida com o paciente.

Em relação aos processos licitatórios em saúde pública, as insulinas biossimilares participantes necessitam da aprovação dos órgãos regulatórios nacionais para comercialização, demonstrando eficácia e segurança similares aos produtos de referência. De acordo com a ANVISA, o termo “bioequivalência” consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s) e que tenham comparável bio-

disponibilidade quando estudados sob um mesmo desenho experimental. Portanto, essa definição de bioequivalência não pode ser utilizada no caso dos biossimilares pelos conceitos expressos no Módulo 1.

Uma solicitação de plano de farmacovigilância às empresas participantes da licitação deverá ser levada em conta no processo de aquisição de insulinas biossimilares.

A SBD não recomenda a substituição automática das insulinas de referência por suas biossimilares e ao contrário, também.

A SBD admite a necessidade de esclarecer os médicos, profissionais de saúde, pacientes e seus familiares sobre as insulinas biossimilares e sobre a importância e a forma de relatar adequadamente eventos adversos. As sociedades médicas e as associações representativas de pacientes podem participar ativamente nestes processos de educação em insulinas biossimilares e farmacovigilância.

Conclusões

A SBD é favorável à introdução de insulinas biossimilares no mercado brasileiro, desde que sejam cumpridas as necessidades estabelecidas por órgãos regulatórios demonstrando qualidade, eficácia e segurança semelhantes aos produtos de referência. A expectativa é que este documento possa prover conhecimento suficiente para o enfrentamento dos desafios associados à prescrição e acompanhamento de pacientes em uso de uma classe nova de medicamentos. Estas iniciativas podem resultar em redução de custos e ampliação do acesso a melhores tratamentos, com qualidade, eficácia e segurança comprovadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Diabetes Federation. IDF Europe Position on Biosimilars in the treatment of people with diabetes. November 2017. Disponível em: https://www.idf.org/images/IDF_Europe_Position_on_Biosimilars.pdf
2. Azevedo VF 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 Sep;14(9):769-73.
3. Fernandes GC et al. The use of biosimilar medicines in oncology – position statement of the Brazilian Society of clinical Oncology (SBOC). *Braz J Med Biol Res* (2018) 51(3): e7214.
4. World Health Organization “Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutics Products (SBP), annex 2, Technical Report Series N°. 977,2009 available at http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/ last accessed 21 November 2017.
5. World Health Organization. Biological Qualifier An INN Proposal, Geneva, October 2015. INN Working Doc. 14.342, World Health Organization, Available at: http://www.who.int/medicines/services/inn/WHO_INN_BQ_proposal_2015.pdf [Accessed december 2017].
6. Fonseca VA et al. AACE/ACE position statement on the use of follow-on biologics and biosimilars for endocrine diseases. *Endocr Pract.* 2017 Nov;23(11):1345-1349.

