

Manifesto pela segurança do paciente nos tratamentos biológicos

Produtos biológicos têm um histórico de sucesso no tratamento de muitas doenças crônicas e que trazem risco à vida. Recentemente, o vencimento de patentes para alguns biológicos de referência deu início a uma era de produtos que são projetados para serem “similares” a um produto original licenciado. É importante lembrar que por sua natureza biológica, alto peso molecular e complexidade, esses medicamentos não são “copiáveis”, isto é, não é possível com as tecnologias atuais obter um medicamento biológico idêntico a outro. Sendo assim, não existem medicamentos biológicos “genéricos”, mas sim, biossimilares dos medicamentos de referência, uma vez que não são idênticos.

Em setembro de 2013, foi aprovado o primeiro biossimilar de um anticorpo monoclonal pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), denominado Remsima™. O medicamento desenvolvido pela empresa Sul Coreana Celltrion™ é um biossimilar do Infliximabe, originalmente desenvolvido pela indústria farmacêutica Janssen™ (nome comercial Remicade®). O anúncio dessa aprovação foi cercado de muita expectativa em todo o mundo.

Esta expectativa foi justificada pela polêmica criada em torno da aprovação do Remsima™ com extrapolação para as mesmas indicações anteriormente aprovadas para o medicamento de referência, isto é, Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Psoríase, Artrite Psoriásica, Colite Ulcerativa em adultos e pediatria, Doença de Crohn em adultos e pediatria, ainda que só tenha apresentado estudo de eficácia e segurança para Artrite Reumatoide e estudo de farmacocinética em Espondilite Anquilosante.

A agência canadense de medicamentos [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)], ao contrário da EMA, concedeu em 2014 a aprovação para comercialização desse mesmo medicamento apenas para Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Psoríase e Artrite Psoriásica.

No Brasil, o Remsima™ foi aprovado pela ANVISA no dia 27 de abril de 2015 através de via de comparabilidade. A ANVISA concedeu extrapolação para as mesmas indicações aprovadas para o medicamento de referência (Infliximabe).



A aprovação recomendada pela ANVISA do Remsima™ (descrito como CT-P13 no ensaio clínico) foi baseada em um ensaio clínico de equivalência realizado em pacientes com Artrite Reumatóide (AR)¹ e um estudo farmacocinético em Espondilite Anquilosante (EA)². O estudo em AR avaliou o CT-P13 em relação ao Infliximabe para o desfecho de equivalência principal de resposta ao tratamento de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* 20% (ACR20), em 30 semanas.

O posicionamento do Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos (CLAPBio), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e das associações de pacientes ABRALE, AMAVI, ANAPAR, APMPS, Casa Hunter, EncontrAR, GADA, GARCE, GRUPAR – RP, GRUPARJ – Petrópolis, Grupo Otimismo, Instituto ONCOGUIA e Psoríase Brasil, tem críticas à extrapolação de indicações aprovada pela ANVISA por estar em desacordo com o descrito na RDC 55/2010, e pela ausência de evidências científicas que suportem, em termos de eficácia e segurança, essa determinação.

O que diz nossa regulação?

Art. 19. *A extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas dos produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade será estabelecida por meio de guias específicos.*

§ 1º *Os casos previstos no caput deste artigo serão possíveis depois de demonstrada a comparabilidade em termos de segurança e eficácia entre os produtos*

§ 2º *O modelo do teste clínico utilizado para a comprovação da segurança e eficácia deve ser capaz de detectar diferenças potenciais, se existentes, entre os produtos.*

A Artrite Reumatoide é provavelmente o modelo do teste clínico menos sensível para detectar uma diferença potencial na eficácia entre CT-P13 (Remsima™) e Infliximabe, particularmente como estudado no ensaio de equivalência de Yoo e colaboradores. Portanto, a equivalência de eficácia entre CT-P13 (Remsima™) e Infliximabe em AR não exclui a possibilidade de que a eficácia dos dois produtos seja diferente em outras indicações extrapoladas, em que estas diferenças podem ser mais facilmente detectadas, porque são modelos de testes clínicos mais sensíveis do que AR.

§ 3º *O mecanismo de ação e receptores envolvidos para as diferentes indicações pretendidas devem ser os mesmos.*



Para um mesmo anticorpo monoclonal, diferentes mecanismos de ação, além do antagonismo ao TNF- α , estão presentes no tratamento da Doença de Crohn e Artrite Reumatoide (AR). Por exemplo, o Infliximabe induz apoptose de células inflamatórias na Doença de Crohn³, porém não exerce o mesmo efeito na AR⁴. O Infliximabe liga-se fortemente à membrana do TNF- α ⁵. Essa afinidade alvo mais forte de Infliximabe pode levar a diversos mecanismos intracelulares de ação, o que torna a extrapolação dos dados de eficácia e segurança do biossimilar do Infliximabe cientificamente mais desafiadora⁶.

§ 4º A segurança e a imunogenicidade do produto biológico devem estar suficientemente caracterizadas.

A proporção de pacientes que desenvolveu imunogenicidade após o tratamento com Infliximabe variou bastante por indicação, foi mais elevada na Doença de Crohn (até 61%)⁷ e variou entre 20 e 51% na Psoríase^{8,9}.

Artrite Reumatóide (AR), no entanto, foi a indicação com menor proporção de pacientes que desenvolveu anticorpos contra o Infliximabe (~10%), principalmente com título baixo^{10,11,12,13}. Esta baixa imunogenicidade em AR pode estar relacionada com o uso de metotrexato co-administrado, um agente imunossupressor¹⁴. Em outras palavras, portadores de AR não são apenas uma população menos sensível para a detecção de uma diferença na imunogenicidade, mas também uma população inadequada para a extrapolação devido à utilização obrigatória de metotrexato em adição ao Infliximabe. Portanto, o perfil de imunogenicidade de CT-P13 (RemsimaTM), principalmente investigado na AR, não deve ser extrapolado para as outras indicações do Infliximabe. Isto significa que os perfis de segurança de CT-P13 (RemsimaTM) em pacientes com Doença de Crohn, Colite Ulcerativa, Artrite Psoriática, Psoríase em placas podem ser diferentes daqueles com AR³ deveriam ser avaliados.

Outro ponto que consideramos alvo importante para reflexão e discussão de todos é a intercambiabilidade, que pode ter impacto direto na farmacovigilância.

Acreditamos que o benefício gerado pela entrada dos medicamentos biossimilares no mercado é a possibilidade de estimular a concorrência e consequente redução nos preços desses medicamentos, podendo impactar em maior acesso da população a essa tecnologia. É o que a comunidade científica e sociedades civis esperam. No entanto, o processo de compra de medicamentos usado pelo Sistema Único de Saúde, através de licitações e escolha pelo medicamento de menor custo levará inevitavelmente a uma situação de intercambiabilidade entre o medicamento de referência e seu biossimilar, e vice versa. Assumindo a premissa de que medicamentos biológicos não são idênticos e podem promover diferentes reações imunogênicas, o que mais nos preocupa é a substituição automática na origem da dispensação ou administração do medicamento, sem que haja conhecimento nem autorização do médico responsável pelo paciente.



A possibilidade de substituição automática sem um registro específico também poderá gerar importante impacto na rastreabilidade de possíveis efeitos adversos resultados do uso desses medicamentos, promovendo graves prejuízos em programas de farmacovigilância.

Nesse sentido, sugerimos a adoção de medidas preventivas para maior segurança dos pacientes. São elas:

- Criação de mecanismo de identificação único para cada medicamento a ser acrescido ao INN, que diferencie os medicamentos de referência e todos os seus biossimilares, ou a adoção de um mecanismo universal de identificação única como o “Qualificador Biológico” proposto pela Organização Mundial de Saúde.
- Criação de documento a ser entregue ao paciente no momento da entrega e/ou administração do medicamento, contendo informações como nome do paciente, nome do médico assistente, nome comercial, fabricante, lote, país de origem, INN com qualificador biológico
- Propor abertura para diálogo entre os tomadores de decisão em saúde e a sociedade civil organizada, sejam acadêmicas, técnicas ou representantes de pacientes, para que essas associações possam esclarecer as dúvidas e expor pontos de preocupação, seja por meio de audiências pontuais, audiências públicas ou mecanismos de consulta pública.

Entendemos que utilização de um mecanismo de identificação única poderá trazer importantes benefícios para todo o sistema de saúde como:

- Aumentar a precisão na prescrição:
 - Aumentar a transparência em relação aos produtos distribuídos aos pacientes
 - Aumentar a capacidade dos médicos tomarem uma decisão clara para a prescrição
 - Minimizar o risco de distribuição/prescrição equivocada, acidental de um produto
 - Minimizar o risco de substituição automática involuntária
- Melhorar a efetividade nos informes:
 - Promover a farmacovigilância efetiva (seguimento e rastreabilidade) ao aumentar a precisão de informes de eventos adversos e potenciais ações corretivas

O objetivo principal deste manifesto é a proteção do paciente com a garantia de medicamentos de qualidade, seguros e eficazes.



GARCE

**GRUPARJ**
PETRÓPOLIS
Grupo de Pacientes Artríticos de Petrópolis - RJ

Otimismo



Assinam este documento as Organizações Não Governamentais:

- **ABRALE** _ Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
- **AMAVI** _ Associação Maria Vitoria
- **ANAPAR** _ Associação Nacional de Grupos de Pacientes Reumáticos
- **APMPS** _ Associação Paulista de Mucopolissacaridoses
- **CASA HUNTER**
- **CLAPBio** _ Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos
- **EncontrAR**
- **GADA** _ Grupo de Amparo ao Doente de AIDS
- **GARCE** _ Grupo de Apoio aos Pacientes Reumáticos do Ceará
- **GRUPARJ PETRÓPOLIS** _ Grupo de Pacientes Artríticos de Petrópolis
- **GRUPAR-RP** _ Grupo de Pacientes Reumáticos de Ribeirão Preto
- **GRUPO OTIMISMO** _ Grupo Otimismo de Apoio ao Portador de Hepatite
- **Instituto ONCOGUIA**
- **PSORÍASE BRASIL**



Referências

- ¹ Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomized, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1613-1620
- ² Park W, Hrycaj P, Jeka S et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study
- ³ van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*.2003;124(7):1774-85.
- ⁴ Smeets TJM, Kraan MC, van Loon ME, Tak P-P. Tumor necrosis factor α blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2155-62.
- ⁵ Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S-i, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology*. 2010;49(7):1215-28.
- ⁶ Reichert JM. Next generation and biosimilar monoclonal antibodies: essential considerations towards regulatory acceptance in Europe. February 3-4, 2011, Freiburg, Germany. *MAbs*. 2011;3(3):223-40.
- ⁷ Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601-8.
- ⁸ Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. Intermitente infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):31-15.
- ⁹ Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367-74.
- ¹⁰ Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594-602.
- ¹¹ St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3432-43.
- ¹² Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354(9194):1932-9.
- ¹³ Flood J. Tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of chronic inflammatory diseases. A review of immunogenicity and potential implications. *Manag Care*. 2009;18(4 Suppl 3):1-5.
- ¹⁴ Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601-8.