

## **POSICIONAMENTO DA BIORED BRASIL SOBRE AS DIRETRIZES PARA UMA POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO ÂMBITO DO SUS**

Após uma extensa avaliação do Relatório do Grupo de Trabalho para Discussão e Formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS [1], documento de 211 páginas publicado recentemente pelo Ministério da Saúde, e também considerando o cenário atual de dispensação de medicamentos biológicos pelo SUS, nos preocupa alguns pontos relevantes que colocam em risco a saúde dos pacientes brasileiros em uso de biológicos.

O Ministério da Saúde organizou um Grupo de Trabalho multidisciplinar em 2018, do qual participamos. Na ocasião, foi elaborada uma “Síntese Rápida”, que consiste na revisão sistemática de literatura científica e consulta a autoridades regulatórias de vários países. Essa revisão foi feita por um departamento técnico do Ministério, o DECIT. Além de mencionar que 7 das 9 autoridades regulatórias consultadas (Uruguai, Itália, Coreia, Noruega, Austrália, Suécia, Alemanha) são contra troca automática, nenhuma favorável, e ressaltar que a decisão de substituição de medicamento deve ser centrada no médico, o documento conclui:

“Por fim, a presente síntese rápida para políticas informadas por evidências encontrou as seguintes opções para o enfrentamento da intercambialidade por motivos não exclusivamente econômicos: a produção de evidências científicas adicionais, a elaboração e implementação de um sistema de farmacovigilância de medicamentos biológicos, a valorização da eficácia clínica e a realização de estratégias educacionais para profissionais de saúde. Cabe salientar que a maior parte dos estudos incluídos tinham conflitos de interesses e articulação com a indústria farmacêutica.

Dada a plausibilidade biológica para preocupações acerca da intercambialidade, a falta de consenso entre os países e a resistência de médicos e pacientes, neste momento não é possível fazer uma recomendação expressa e geral para a aprovação da intercambialidade de medicamentos biológicos de referência com seus respectivos biossimilares sem a adoção das opções encontradas na literatura. A evidência se revela favorável ao uso de biossimilares no caso de pacientes naïve de tratamento.”

Este posicionamento está alinhado com várias instituições brasileiras importantes, que estudam o assunto, num total de 13 documentos, todos contra a troca automática de pacientes em tratamento com biológicos [1-13], incluindo dois da Bioered. Cabe ressaltar que, no Brasil não existe posicionamento público, com base científica, que seja favorável à troca de medicamentos biológicos de pacientes em tratamento, sem que haja uma avaliação médica e anuência do paciente. O posicionamento da ANVISA determina que a avaliação médica é imprescindível e que deve ser feita caso a caso, considerando cada paciente individualmente. Não há nenhuma previsão de troca coletiva feita por gestores de saúde [4]. Portanto, não deve caber ao Ministério da Saúde, e a nenhum outro gestor de saúde pública ou privada, uma proposta de troca de tratamento biológico de forma coletiva, sem considerações clínicas individuais, ou seja, consentimento expresso do médico e do paciente.

Ao mesmo tempo, estamos acompanhando com preocupação a situação de etanercepte no SUS. Recebemos inúmeros relatos em nossos canais de comunicação de que o primeiro biossimilar (Brenzys) foi distribuído pelo Ministério da Saúde, a partir de agosto de 2019, sem uma orientação clara à dispensação. Naquele momento, em várias farmácias públicas já faltava o originador (Enbrel), impedindo manejo consistente de dispensação de Enbrel para os pacientes já em tratamento e Brenzys somente para os iniciantes (naïves). Desde então, acontece uma troca forçada de pacientes em tratamento com Enbrel. Somente em meados de setembro de 2019 o Ministério divulgou a Nota Técnica No. 655/2019, com critérios para a troca de pacientes em uso de etanercepte, apontando um período de 12 meses, a partir do qual os pacientes estariam aptos a terem seus medicamentos substituídos [14].

Conforme já apontado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, em seu posicionamento recente o qual endossamos [13], os “12 meses” mencionados na nota do Ministério foram baseados em estudos com interferon beta e eritropoietina em doenças não imunomediadas. Não foram utilizados critérios clínicos de piora de doença, mas somente testes, não padronizados, relacionados a anticorpo antidroga, que não são clinicamente válidos. Portanto, esse período de 12 meses é arbitrário, sem validade científica ou clínica e traz insegurança para os pacientes e médicos no uso de biológicos. As doenças imunomediadas e oncológicas, tratadas com biológicos complexos, como os anticorpos monoclonais, são gravíssimas em suas morbimortalidades, de difícil controle, por vezes fazendo com que os pacientes demorem meses e até vários anos para conseguir estabilidade ou remissão da doença, estando sempre presente o risco de sequelas graves e morte, comuns nessas doenças. Em 2018, a Bioered fez uma enquete sobre os desafios enfrentados pelos pacientes de biológicos, com 738 respondedores, desses, 64% nunca receberam orientações básicas sobre o que é e como usar um biológico, demonstrando necessidades de melhoria no sistema de assistência farmacêutica[15].

Os pacientes no Brasil demoram mais que a média mundial a serem diagnosticados e a terem acesso ao tratamento biológico. No momento que conseguem o tratamento biológico, o Ministério da Saúde não deveria expor os pacientes a riscos desnecessários em suas jornadas, já tão sofridas [16].

A literatura científica tem mostrado que a troca forçada, por motivos econômicos, pode aumentar a descontinuação de pacientes [17], aumento de custos em saúde [18] e até o “switch-back”, que consiste na troca de volta para o originador [19]. Este último estudo foi publicado por Reuber (2019) mostrando que 30% dos pacientes em uso de etanercepte ou infliximabe, que tiveram medicamento trocados por seus respectivos biossimilares, retornaram aos seus originadores por falta de resposta terapêutica.

Pela falta de evidência clínica, que suporte a troca automática de pacientes em tratamento com biológico, pode-se entender que qualquer protocolo ou diretriz de troca deve ser considerada a pesquisa clínica. Portanto, deve ser regido pela legislação competente, tratados e princípios básicos de pesquisa clínica vigentes no Brasil e no mundo, incluindo seleção de investigadores responsáveis, protocolos aprovados por comitês de ética e termos de consentimento livre e esclarecido. [20]

Diante do cenário de troca forçada de etanercepte na rede pública, há uma preocupação com a segurança dos pacientes e com o seguimento de princípios éticos básicos. Nem PDPs, e nenhuma outra política pública, relacionadas a critérios econômicos ou políticos, podem sobrepujar aspectos técnicos e éticos, colocando em risco a segurança dos pacientes. Tal política nos preocupa, pois faz do Brasil o único lugar no mundo em que se prevê múltiplos fabricantes públicos de biossimilares, até 3 em alguns casos, fazendo o mesmo tipo de molécula, sem oportunidade de ganho de escala de produção e com um aumento da chance de múltiplas trocas, insegurança dos pacientes e médicos. Também no Brasil, já temos uma realidade perversa, em que um medicamento originador (Enbrel) já foi ofertado ao SUS por um custo 8% mais barato que sua cópia biossimilar (Brenzys) [21,22], contradizendo a expectativa de redução de preço que se espera com a chegada dos biossimilares e, mesmo assim, nada se questiona ao fabricante que vende mais caro, por conta de um contrato de PDP que garante mercado sem disputa de preço. Essa política é antieconômica, fere princípios da administração pública e desperdiça o recurso econômico da população em geral, pagadora de impostos. Nesse aspecto, um grupo de pesquisadores brasileiros publicou recentemente uma perspectiva sobre Avaliação de Tecnologias em Saúde, no âmbito de biossimilares e intercambialidade, na qual reforça o papel da CONITEC na análise de incorporação de tecnologias, que, por previsão legal (Lei 12.401 de 2011) “deve considerar, necessariamente, as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade, a segurança, e ainda análises econômicas comparativas dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas no SUS” [23].

Em uma revisão sistemática de literatura, encomendada pelo Ministério da Saúde e apresentada em outubro de 2019 no I Congresso da Rebrats em Brasília, ao qual estávamos presentes, intitulada “Evidência heterogênea e escassa para avaliar a biossimilaridade, substituição e intercambialidade de biossimilares para artrite reumatoide” conclui: “Apesar da crescente oferta de biossimilares (...) há evidência escassa e heterogênea de estudos de biossimilares (equivalência ou não inferioridade) e principalmente, da evidência sobre o risco de substituição e intercâmbio de diferentes biossimilares e seus biológicos de referência.”[24]

No que tange o direito do consumidor, notamos vícios graves relacionados à acurácia e transparência do Ministério da Saúde em relação às embalagens de medicamentos biológicos. Muito parecidas, as conhecidas “embalagens verdes do Ministério”, possuem todas o mesmo desenho e causam confusão à assistência farmacêutica e principalmente ao paciente, mesmo em relação a medicamentos completamente diferentes. Os nomes das marcas, tão importantes para a rastreabilidade, farmacovigilância e boas práticas farmacêuticas, em suma, importantes para a segurança do paciente, aparecem em um tamanho mínimo nas caixas, impossibilitando uma distinção de produtos que mesmo sendo similares, são diferentes. Inclusive, o Ministério da Saúde permitiu a criação de marcas como “Biomanguinhos-Infliximabe” e “Biomanguinhos-Etanercepte”, situação já denunciada por nós em diversos fóruns e que tem feito com que pacientes relatem, em redes sociais: “- Qual biológico você usa? - Eu uso Biomanguinhos”, não falando o nome completo da marca do medicamento. Sabemos que esse paciente pode estar em uso de etanercepte biossimilar, infliximabe biossimilar e ainda com previsão de outros biológicos que esse laboratório pretende lançar, se também seguirem esse mesmo padrão que causa confusão ao paciente e impossibilita medidas de segurança de uso de medicamento.

Somos favoráveis a entrada de biossimilares no Brasil, desde que aprovados em eficácia, segurança e qualidade pela ANVISA. A ANVISA hoje conta com alto padrão técnico e por isso o Brasil vem sendo respeitado internacionalmente em seu critério para medicamentos biológicos. A agência já orientou que biossimilares não são idênticos aos biológicos originadores, nem a outros biossimilares e, por isso, não são automaticamente intercambiáveis. Portanto, os biossimilares no Brasil são seguros e eficazes e aprovados para uso em pacientes que iniciam seus tratamentos.

## **Solicitamos urgente atenção das autoridades e principalmente do Ministério da Saúde nos seguintes itens:**

- Aspectos técnicos e de segurança do paciente são primordiais e nunca podem ser ignorados para se cumprir contratos comerciais com empresas.
- Pedimos a suspensão imediata da Nota Técnica 655/2019, o abastecimento das farmácias públicas com ambos os medicamentos em questão. Junto a isso, uma orientação clara de que os medicamentos não são intercambiáveis e que o uso do biossimilar é autorizado somente para pacientes naïve (que nunca utilizaram etanercepte) ou para pacientes em que o médico expressamente autorizou sua troca. Já os pacientes em uso do biossimilar, também não podem ser trocados ao originador sem a anuência expressa em relatório médico.
- Criação de mecanismo de identificação único para cada medicamento a ser acrescido ao INN (DCB), 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” em discussão pela Organização Mundial de Saúde e já adotado pela FDA. Ou ainda, o uso da marca/fabricante no SUS, conforme adotado pela União Europeia e já recomendado pela ANVISA.
- As múltiplas trocas devem ser desencorajadas aos médicos e o sistema de dispensação deve coibir que aconteça qualquer troca de forma fortuita, ao utilizar um sistema robusto de controle e dispensação.
- Criação de documento a ser entregue ao paciente no momento da entrega e/ou administração do medicamento (Cartão do Paciente em uso de biológico), contendo informações como nome do paciente, nome do médico assistente, nome comercial, fabricante, lote, país de origem, prazo de validade, INN (DCB) com qualificador biológico. A Biored criou em 2018 o BIOCARD, projeto já com piloto em andamento e que estamos a disposição do Ministério da Saúde para apresentar proposta [25].
- Criação de políticas públicas sobre intercambialidade, com a participação ativa das sociedades científicas e sociedade civil organizada (organização de pacientes).
- Promoção de políticas no SUS com soluções práticas que garantam a segurança dos pacientes no uso de medicamentos biológico, com boas práticas de aquisição, distribuição, dispensação, administração e farmacovigilância.
- Pedimos uma revisão da política pública de PDPs de biológicos, que coloca o paciente brasileiro em risco de múltiplas trocas, por ter vários fabricantes reproduzindo cópias de uma mesma molécula e ainda inibem uma economia ao fixar preços.
- Transparência e participação pública, principalmente dos pacientes e suas organizações, bem como da sociedade médica científica, nas decisões que afetem os tratamentos.

## Referências:

13. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Biossimilares e Intercambialidade. <https://www.reumatologia.org.br/noticias/biologicos-e-biossimilares-sbr-emite-posicionamento-sobre-substituicao-automatica/>
14. CGCEAF/DAF/SCTIE/MS. Nota Técnica No 655 – 12 de setembro de 2019.
15. Biored Brasil. Pesquisa Assistência Farmacêutica. Set 2018. <https://www.bioredbrasil.com.br/pesquisa-aponta-qualidade-da-assistencia-farmacutica-no-sus/>
16. ABCD. Patient Journey with IBD. EFCCA. February 2018. file:///C:/Users/delardx/Documents/APMMS/Biossimilares/Artigos%20cient%C3%ADficos/Jornada%20do%20paciente/efccmagazineIssue1\_2018WEB\_0.pdf
17. Yazici Y, Xie L, Ogbomo A, Ellis LA, Goyal K, Teeple A, Mutlu EA, Simsek I. A descriptive analysis of real-world treatment patterns of innovator (Remicade®) and biosimilar infliximab in an infliximab-naïve Turkish population. *Biologics*. 2018; 12: 97-106.
18. Gibofsky A, Skup M, Mittal M, et al. Effects of non-medical switching on outcomes among patients prescribed tumor necrosis factor inhibitors. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(11):1945-1953.
19. Reuber K, Kostev K. Prevalence of switching from two anti-TNF biosimilars back to biologic reference products in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019.
20. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução No 466 de 12 de dezembro de 2012. : [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html)
21. BRASIL. Ministério da Saúde. EXTRATO DO TERMO DE EXECUÇÃO DESCENTRALIZADA DE RECURSOS Nº 7/2019. DOU publicado em 31/05/2019 Ed. 104 Sec. 3 Pág. 279
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Resultado de Julgamento Pregão Nº44/2019. DOU publicado em 11/09/2019 Ed. 176 Sec.3 Pág. 121
23. Ascef BO, Silva RGL, Oliveira Júnior HA, Soárez PC. Intercambialidade e substituição de biossimilares: seria a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) um instrumento para a tomada de decisão? *Cad Saúde Pública* 2019; 35(9):e00087219.
24. Ascef BO. Evidência heterogênea e escassa para avaliar a biossimilaridade, substituição e intercambialidade de biossimilares para artrite reumatoide. Apresentação no I Congresso REBRATS – Brasília/Out 2019. (não publicado).
25. Biored Brasil. Biocard Brasil. <https://www.bioredbrasil.com.br/biocard-brasil/>

# BioeredBrasil

Aguardamos um posicionamento formal do Ministério da Saúde e nos colocamos a disposição para contribuir na construção de um ambiente seguro para todos os pacientes.

Atenciosamente,

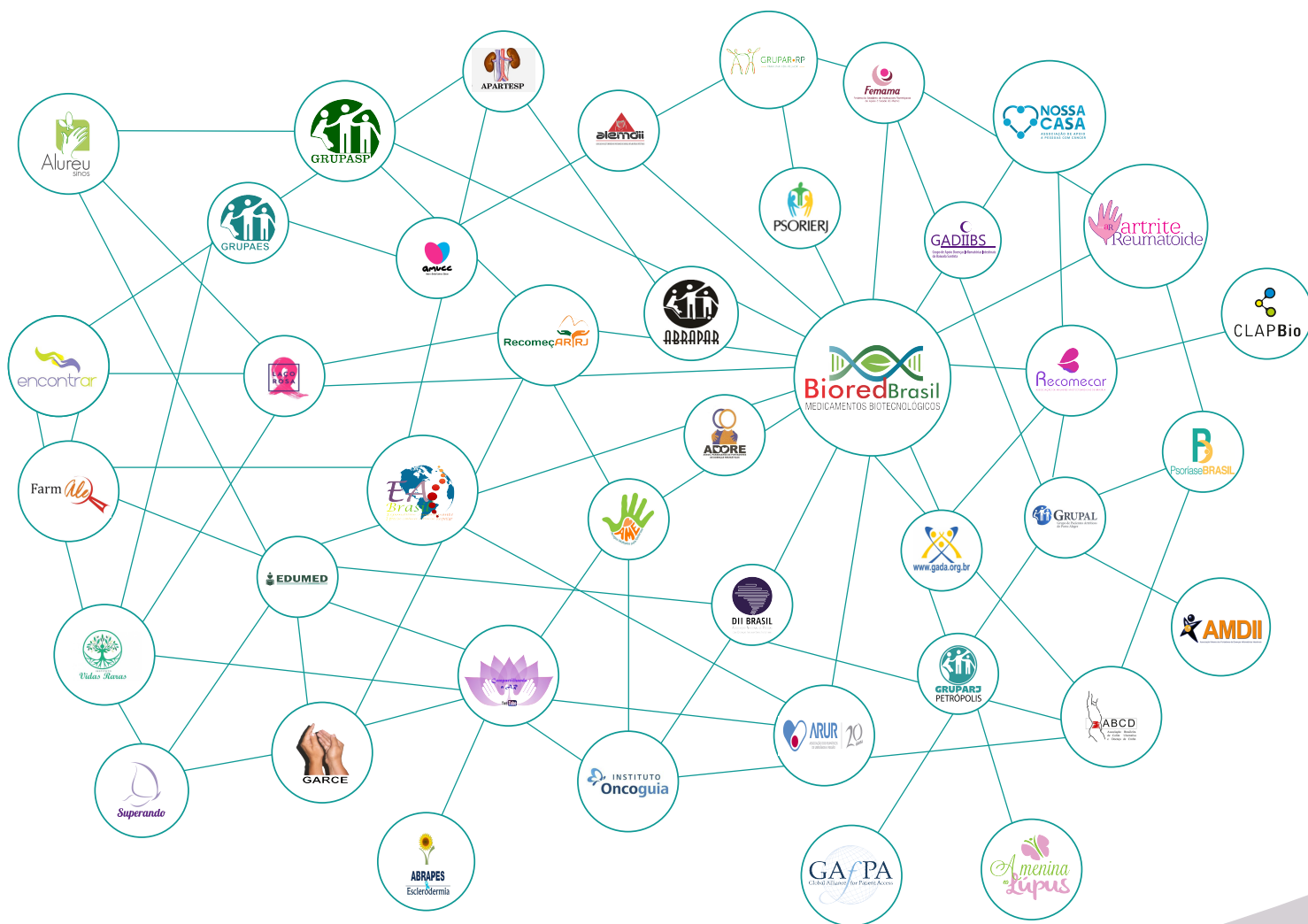
Comitê de Advocacy e Políticas Públicas

Rede de Associações de Pacientes Bioered Brasil

Grupar-RP – Grupo de Apoio ao Paciente Reumático de Ribeirão Preto e Região

CNPJ: 07.020.459/0001-04 - Telefone: (16) 3941-5110

Email: [contato@bioeredbrasil.com.br](mailto:contato@bioeredbrasil.com.br)



## Referências:

1. Ministério da Saúde/SCTIE/DAF. Relatório do Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde.
2. Torres P, Kos IA, Isaac A, Oliveira NR, Silva MI, Oliveira AP, et al. Consenso Brasileiro multi-institucional de pacientes sobre medicamentos biossimilares. J Bras Econ Saúde. 2017;9:39-43.
3. Biored Brasil, CLAPBio. Manifesto pela segurança do paciente usuário de medicamentos biotecnológicos no Brasil. <https://www.bioredbrasil.com.br/manifesto-pela-seguranca-do-paciente-usuario-de-medicamentos-biotecnologicos-no-brasil/>.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. NOTA DE ESCLARECIMENTO Nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – REVISADA. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c>
5. Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos. Manifesto pela segurança do paciente nos tratamentos biológicos. <https://www.iapoamericas.org/sites/default/files/files>
6. 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.
7. Teixeira FV, Damião AOMC, Vilela EG, Vieira A, Parente JML, Chebli JMF, et al. Guidelines for the use of biosimilar in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). International J Inflammatory Bowel Disease 2017;3(1):7-13.
8. Fernandes GS, Sternberg C, Lopes G, 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.
9. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Posicionamento sobre a Aprovação e o Uso de Medicamentos Biossimilares no Brasil. <https://www.reumatologia.org.br/noticias/posicionamento-preliminar-da-sbr-sobre-medicamentos-biossimilares/>
10. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Posicionamento da SBR sobre a Aprovação e o Uso de Medicamentos Biossimilares no Brasil. Versão Preliminar. <https://www.reumatologia.org.br/noticias/posicionamento-preliminar-da-sbr-sobre-medicamentos-biossimilares/>
11. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre a Nota Técnica No 484/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS. 30 de julho de 2018. <https://www.reumatologia.org.br/noticias/sbr-emite-posicionamento-sobre-nota-tecnica-referente-a-disponibilizacao-de-etanercepte-50mg-ml-2/>
12. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial SBD no01/2018. Insulinas biossimilares no tratamento do diabetes. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2018/posicionamento-oficial-sbd-01-2018-biossimilares-versao-final-oficial-04-mai-2018.pdf>