

Consenso brasileiro multi-institucional de pacientes sobre medicamentos biossimilares

Brazilian patients multi-institutional consensus on biosimilar drugs

Priscila Torres¹, Igor Age Kos^{2,3}, Andreia Isaac⁴, Nilma Rodrigues Oliveira⁵, Mari Ivone da Silva⁶, Adriana de Paula de Oliveira⁶, Shaira Ferraz Caetano⁶, Wilton Alvarenga Drumond⁷, Dayane Ferreira¹, José Célio Silveira Peixoto⁸, Izabel Oliveira⁹, Maria Conceição dos Santos¹⁰, Iara Cabreiro Kobielski¹¹, Abigail Gomes Silva¹², Márcia Dias de Alencar Marques¹³, Geralda Sá¹⁴, Julia Miguel Leitão³, Valderílio Feijó Azevedo^{2,3}

DOI: 10.21115/JBES.v9.n1.p

Palavras-chave:

biossimilar, pacientes, biológicos, recomendações, consenso

Keywords:

biosimilar, patients, biological, recommendations, consensus

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho tem como objetivo emitir um consenso de diversas associações de pacientes sobre os produtos biossimilares. **Métodos:** O consenso foi produzido em reunião presencial com 15 representantes de 11 diferentes associações de pacientes. Previamente ao encontro, realizou-se exercício Delphi contemplando 12 diferentes tópicos referentes a medicamentos biossimilares, sendo os temas de menor concordância selecionados para aulas informativas. Posteriormente, os participantes reuniram-se para discussão dos temas e elaboração do consenso. **Resultados:** O consenso concentrou-se em torno de oito temas gerais: nomenclatura, farmacovigilância, mercado nacional, RDC nº 55/2010, extrapolação de indicações, substituição automática, intercambialidade e estudos clínicos. **Conclusões:** Os medicamentos biossimilares representam avanço referente ao acesso à terapia biológica devido, especialmente, à competitividade econômica. Todavia, sua utilização deve ser respaldada por exercícios clínicos apropriados – exercício de biossimilaridade –, respeitando a autonomia do prescritor e sempre apoiado em metodologias apropriadas de farmacovigilância.

ABSTRACT

Objective: This paper aims to publish a consensus from diverse patient associations on biosimilar drugs. **Methods:** The consensus was produced in a live meeting that gathered 15 representatives from 11 different patient associations. Previously to the meeting a Delphi exercise was elaborated contemplating 12 different subjects regarding biosimilar drugs. The subjects with smaller agreement were chosen to be discussed in informative lectures. Posteriorly, the attendants discussed the subjects and elaborated the consensus. **Results:** The consensus focused on eight different general subjects: nomenclature, pharmacovigilance, national Market, RDC nº 55/2010, extrapolation of

Recebido em: 20/02/2017. Aprovado para publicação em: 24/03/2017.

1. Encontro de Pessoas com Artrite Reumatoide (EncontrAR), São Paulo, SP, Brasil.
2. Edumed Educação em Saúde, Curitiba, PR, Brasil.
3. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.
4. Associação Mineira dos Portadores de Doenças Inflamatórias Intestinais (AMDII), Belo Horizonte, MG, Brasil.
5. Associação Nacional de Grupos de Pacientes Reumáticos (Anapar), São Paulo, SP, Brasil.
6. Associação dos Doentes Reumáticos de Uberlândia e Região (ARUR), Uberlândia, MG, Brasil.
7. Associação Nacional de Grupos de Pacientes Reumáticos do Espírito Santo (Anapar/ES), Vitória, ES, Brasil.
8. Psoríase Brasil – Associação de Pacientes Portadores de Psoríase, São Paulo, SP, Brasil.
9. Associação de Lúpus e Outras Doenças Reumáticas (Alureu), Vale dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brasil.
10. Associação Brasileira dos Portadores de Câncer (AMUCC), Porto Alegre, RS, Brasil.
11. Grupo dos Pacientes Artríticos de Porto Alegre (Grupal), Porto Alegre, RS, Brasil.
12. Associação Brasileira de Pacientes Reumáticos (Abrapar), Brasília, DF, Brasil.
13. Grupo de Apoio aos Pacientes Reumáticos do Ceará (Garce), Fortaleza, CE, Brasil.
14. Grupo de Pacientes Artríticos de Petrópolis (Gruparj), Petrópolis, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Edumed Educação em Saúde S/A.

Financiamento: Roche, Abbvie, Hospira.

Conflitos de interesse: Priscila Torres é Editora da *blog* Reumatonews. O Reumatonews, apoiado pela AbbVie, é um projeto de comunicação com contrapartida de exposição do logotipo no *blog* AR. Realizou consultoria na campanha Articule da Roche para criação de conteúdo para a campanha. Valderílio Feijó Azevedo recebeu *grants* de pesquisa de Pfizer, UCB, Abbvie, Novartis, Janssen, Merk Serono, e GSK, fez consultas para UCB, Pfizer e Janssen e participou de advisory boards para Pfizer, Abbvie, Novartis, e Janssen. Os demais autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Autor correspondente: Valderílio Feijó Azevedo. Rua Bispo Dom José, 2495 – Batel, Curitiba, PR, Brasil. – 80440-080. Telefone: +55 (41) 3049-6504. E-mail: valderilio@hotmail.com

indications, automatic substitution, interchangeability, clinical trials. **Conclusions:** Biosimilar drugs represent progress regarding the access to biologic treatment, especially due to its economic competitiveness. However, its use must be supported by proper clinical trials – biosimilarity exercise – respecting the prescriber autonomy and counting on solid pharmacovigilance methods.

Introdução

O advento dos medicamentos biológicos representou importantes novas alternativas no tratamento de diversas patologias (Azevedo *et al.*, 2015). Especialmente nos campos da reumatologia, dermatologia e gastroenterologia, a utilização de inibidores de mediadores inflamatórios como os anti-TNF demonstrou importantes resultados, principalmente em pacientes refratários aos medicamentos convencionais, comprovando eficácia significativa, bem como boa tolerabilidade e segurança (Chevreul *et al.*, 2014; Azevedo *et al.*, 2015).

Com a expiração das patentes dos medicamentos biológicos, e devido aos altos custos de tais tratamentos, iniciou-se o desenvolvimento de medicamentos conhecidos como biossimilares (Chevreul *et al.*, 2014; Azevedo *et al.*, 2015). Um biossimilar é um fármaco biológico que possui cadeias de aminoácidos idênticas ao medicamento inovador – em sequência e estrutura – e que, devido à alta complexidade, pode assumir diferenças nas estruturas glicídicas, adicionadas em caráter pós-traducional. Tais diferenças podem potencialmente representar alterações significativas relativas à farmacodinâmica e à farmacocinética, bem como à imunogenicidade (Azevedo, 2010; Azevedo *et al.*, 2015).

Dessa forma, os medicamentos biossimilares possuem uma série de particularidades referentes principalmente a questões regulatórias, tais como extrapolação de indicações, intercambialidade, substituição automática e farmacovigilância, as quais demandam grande esforço por parte das entidades regulatórias, bem como conhecimento por parte dos prescritores, farmacêuticos e pacientes (Álvarez, s.d.).

No Brasil, a aprovação em 2015 do biossimilar do anticorpo monoclonal infliximabe, Remsima® (Brasil, 2014) e um importante marco regulatório referente aos medicamentos biossimilares, especialmente aqueles relacionados a moléculas mais complexas, e reabre discussões referentes ao tema. Dessa forma, este documento objetivou a divulgação de um consenso de representantes de instituições de pacientes, sobre os principais temas regulatórios relacionados aos medicamentos biossimilares, especialmente aqueles de moléculas mais complexas como anticorpos monoclonais e proteínas de fusão.

Métodos

Este consenso foi finalizado durante uma reunião presencial, sediada em Curitiba, no dia 16 de novembro de 2015, promo-

vida pelo Centro de Pesquisas Clínicas e Educacionais – Edu-med. Participaram do evento 15 indivíduos, representando 11 instituições, relacionadas no Quadro 1.

Previamente ao encontro, um questionário com 12 perguntas foi enviado aos participantes (Quadro 2), que deveriam respondê-las antes da realização do evento. As perguntas foram desenvolvidas no formato exercício Delphi, de maneira que as respostas possuíam um correspondente numérico, utilizado para interpretar os resultados. Entre as respostas obtidas, podem ser citadas como de “maior concordância” as das questões 1, 2 e 7 (Quadro 2), nas quais se registraram apenas respostas de valor 4 e 5. Entre as respostas de “menor concordância”, as relativas às questões 3, 8 e 10 foram listadas. A partir desses resultados, organizou-se um grupo de quatro blocos informativos compostos por vários temas, que foram ministrados em forma de aulas expositivas por renomados especialistas, com o objetivo de esclarecer dúvidas sobre princípios e conceitos básicos relacionados à biossimilaridade.

Os temas ministrados foram:

- Introdução aos biossimilares – conceitos de biológicos e biossimilares;
- Regulamentação de biossimilares – características regulatórias da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em comparação com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *European Medicines Agency* (EMA) – nomenclatura, intercambialidade, substituição automática, extrapolação de indicações e farmacovigilância;
- Parcerias para o desenvolvimento produtivo no Brasil;
- Aspectos gerais do direito a saúde e biossimilares.

Após as aulas expositivas, os representantes das instituições foram separados em dois grupos, cada um responsável pela discussão e emissão do consenso relativo aos seguintes tópicos: Nomenclatura, Farmacovigilância, Mercado Nacional, RDC nº 55/2010 (grupo A); Extrapolação de Indicações, Substituição Automática, Intercambialidade e Estudos Clínicos (grupo B).

Um relator de cada grupo registrou os elementos discutidos em seu respectivo grupo, após ter realizado correções e ter havido concordância geral de todos os membros do grupo.

Temas gerais do consenso

Nomenclatura

Os grupos entenderam que a questão da nomenclatura relativa aos biossimilares é polêmica, apresenta aspectos contro-

Quadro 1. Instituições de pacientes representadas no consenso e suas respectivas siglas.

Anapar – Associação Nacional de Grupos de Pacientes Reumáticos
Arur – Associação dos Doentes Reumáticos de Uberlândia e Região
EncontrAR – Encontro de Pessoas com Artrite Reumatoide
Psoríase Brasil
Alureu Vale dos Sinos – Associação de Lúpus e Outras Doenças Reumáticas
AMUCC – Associação Brasileira dos Portadores de Câncer
Grupal – Grupo dos Pacientes Artríticos de Porto Alegre
Abrapar – Associação Brasileira de Pacientes Reumáticos
Garce – Grupo de Apoio aos Pacientes Reumáticos do Ceará
AMDII – Associação Mineira dos Portadores de Doenças Inflamatórias Intestinais
Gruparj – Grupo de Pacientes Artríticos de Petrópolis

versos e tem sido amplamente discutida em diversos países. Entretanto, biológicos e seus biossimilares são medicamentos não idênticos e, por causa de uma gama de diferenças pós-traducionais, eles não devem ser, portanto, nomeados com um mesmo nome do proprietário internacional. Todavia, sendo medicamentos comparáveis, a adoção de uma nomenclatura totalmente avulsa entre eles também não seria adequada, já que os distanciaria do conceito de biossimilaridade.

Dessa forma, os grupos se posicionaram favoráveis à adoção de uma nomenclatura que diferencie o medicamento biossimilar do seu produto de referência, entretanto sem excluir a nomenclatura do medicamento de referência, por meio da adoção de letras randômicas nos moldes da OMS, indo ao encontro de uma padronização internacional, de acordo com as normas adotadas por outros órgãos regulatórios de referência.

Farmacovigilância

Os grupos entenderam que a farmacovigilância é um tópico indissociável da questão da biossimilaridade. Atualmente esse processo tem sido permeado por intensa burocratização, o que vem dificultando a emissão de relatórios de farmacovigilância. O tempo demandado para tal processo de comunicação tem sido extenso, o que, no âmbito do sistema público, é uma tarefa difícil para o profissional da saúde, já sobrecarregado com outras tarefas de atendimento.

Em contrapartida, muitos pacientes brasileiros que dependem do sistema público não têm conhecimento suficiente para compreensão dos efeitos adversos de medicamentos biológicos. Muitos são semialfabetizados ou analfabetos, de tal maneira que a notificação de efeitos adversos de biológi-

Quadro 2. Questionário enviado aos pacientes previamente ao encontro presencial, utilizado na forma de exercício Delphi.

1	Você acha que a nomenclatura dos biossimilares é importante para a farmacovigilância?
2	Qual a importância dos estudos de intercambialidade?
3	Para os anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, estudos de não inferioridade podem ser aceitos?
4	Para anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, estudos de equivalência podem ser aceitos?
5	Um biossimilar verdadeiro deve sempre extrapolar as indicações para as quais o produto inovador foi aprovado?
6	A substituição automática é ética?
7	A farmacovigilância de um produto biossimilar deve ser tão rigorosa quanto a de um produto inovador?
8	A RDC nº 55/2010 é uma regulação avançada para a biossimilaridade?
9	Diretrizes (linhas guias) de biossimilaridade para doenças mais complexas são indispensáveis?
10	A extrapolação de indicações depende somente se o modo de ação e o alvo terapêutico são os mesmos para a doença na qual o produto foi testado e a doença para qual se pretende a extrapolação?
11	A comercialização de biossimilares só é justificada por causa da redução de preços que esses produtos podem atingir em relação aos produtos de referência?
12	Os biossimilares são a única forma de melhorar o acesso de pacientes a terapias biológicas e reduzir custos dos sistemas de saúde com produtos biológicos de referência?

cos não pode ser também de atribuição exclusiva do usuário de fármacos biológicos.

Assim, faz-se necessária uma reformulação no sistema de farmacovigilância brasileiro, tornando-o mais acessível e de fácil utilização. Essa nova prática poderia ser mais facilmente difundida e utilizada tanto por profissionais da saúde quanto por usuários.

Mercado nacional

O sistema público brasileiro é o responsável pela maioria das aquisições de medicamentos biológicos. Cabe ao Ministério da Saúde estabelecer políticas públicas que proporcionem diminuição de custos relativos a medicamentos, bem como outros custos. Os grupos entendem que as PDPs (Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos), estabelecidas como políticas de Estado para a saúde, podem reduzir potencialmente custos envolvidos na produção de medicamentos biológicos e com isso aumentar o acesso por parte dos usuários a esses produtos.

O Brasil é um potencial alvo para investimentos externos, fator que também deve ser explorado pelos sistemas públicos. Entretanto, não se deve esquecer de que boas práticas

de manufatura, associadas a um maior rigor da regulação de produtos biológicos e a exigência de estudos clínicos de boa qualidade, são itens indispensáveis para uma adequada incorporação de biossimilares no mercado nacional.

RDC nº 55/2010

A RDC nº 55/2010 é uma normatização fundamental para a incorporação de produtos biológicos no país, sem a qual não se poderia permitir o adequado registro de produtos biológicos no mercado nacional. Entretanto, ela é desatualizada quando comparada a outras regulamentações internacionais sobre biossimilares, havendo a necessidade de realizar incrementos e atualizações em sua estrutura, bem como de incluir claramente o termo "biossimilar", já adotado por outras agências reguladoras.

Extrapolação de indicações

A extrapolação de indicações é claramente uma vantagem regulatória dos biossimilares. Apesar de os participantes julgarem aceitável a extrapolação de indicações e afirmarem que se sentiriam confortáveis em utilizar um produto cuja indicação foi extrapolada, enfatizaram que deve ser realizado pelo menos um estudo de equivalência comparando o biossimilar ao produto de referência, em alguma das enfermidades para a qual o produto de referência é utilizado. A questão sobre qual doença deve ser testada (no caso de uma molécula que seja utilizada para tratamento em mais de uma enfermidade) é extremamente complexa, e a qualificação desse modelo de doença mais sensível para extrapolação deve ser sempre amplamente discutida entre a comunidade médica, pacientes, fabricantes e reguladores.

Substituição automática

Apesar de a substituição automática ser um estado legal, os grupos foram unânimes em considerá-la uma conduta antiética, pois o farmacêutico não acompanha o paciente e não conhece sua história clínica. Assim sendo, não seria adequado que esse profissional pudesse substituir a medicação do paciente sem o consentimento prévio do médico.

Os participantes afirmaram que não há justificativa para troca de medicação se o paciente tem boa evolução clínica com o produto de referência. Todos os representantes das associações atestaram que não se sentiriam confortáveis em utilizar um medicamento sem saber se ele é o produto de referência ou o seu biossimilar. A troca entre ambos só seria aceitável se a decisão fosse compartilhada entre médico e paciente; qualquer substituição não compartilhada seria inaceitável. Além disso, os grupos comentaram que houve uma mudança no *design* das caixas de medicamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e que a Anvisa não realizou nenhuma notificação aos usuários sobre essa mudança. O nome do medicamento tem sido escrito com letras pe-

quenas, assim, em um primeiro momento, poderia tornar-se difícil distinguir o produto de referência do biossimilar. Se o problema da clara identificação dos produtos biológicos não for solucionado, isso poderá gerar insegurança nos usuários desses fármacos. As associações de pacientes têm papel fundamental na educação sobre medicamentos biológicos, sem sofrer ingerências da indústria farmacêutica. Além disso, nos locais de dispensação de medicamentos, os farmacêuticos devem demonstrar aos usuários, de forma objetiva, qual produto o paciente está utilizando. Discutiu-se a necessidade de que associações de pacientes proponham, às autoridades sanitárias, alterações nas embalagens de medicamentos biológicos, no sentido de facilitar a sua correta identificação.

Intercambialidade

Uma das questões de mais amplo debate foi a da intercambialidade. A principal dúvida nas discussões foi a de qual seria o sentido de permutar um medicamento inovador por um biossimilar em um paciente com boa resposta clínica ao produto de referência ou ao biossimilar. De maneira geral, houve dúvidas em relação ao aceite completo da intercambialidade. Os pacientes foram unânimes em não aceitar a intercambialidade de um biossimilar que não tenha demonstrado essa característica clínica, por receio de que a troca possa induzir reações imunogênicas adversas.

Mesmo que biossimilares possam ter menor custo, na opinião dos grupos seria antiético alterar a medicação pensando tão-somente na questão financeira. Para novos pacientes candidatos à terapia biológica, sem dúvida os biossimilares poderiam ser a primeira opção terapêutica.

Estudos clínicos

Os grupos consideraram de extrema importância os estudos clínicos de equivalência, "cabeça-cabeça", entre o produto de referência e seu biossimilar. Nenhum dos participantes do consenso sentiu-se à vontade em aceitar a utilização de cópias de produtos biológicos que não apresentassem estudos clínicos de boa qualidade. Apesar de diferentes opiniões entre reguladores e outros líderes de opinião, os pacientes acreditam que não será possível assegurar adequadamente eficácia e segurança comparada sem ensaios clínicos. Todos foram unânimes em aceitar os estudos de equivalência em preferência aos estudos de não inferioridade, especialmente para moléculas mais complexas como os anticorpos monoclonais e as proteínas de fusão. Quanto mais robustas as comparações clínicas, mais confiantes ficariam os pacientes em utilizar determinado biossimilar.

Recentemente, as sociedades de gastroenterologia, dermatologia e reumatologia elaboraram uma série de recomendações sobre os biossimilares (Azevedo *et al.* 2015), que já podem ser utilizadas como base para pacientes e por associações de pacientes. Elas esperam que outras sociedades de

especialidades que fazem uso de medicamentos biológicos e biossimilares também tenham tais iniciativas.

Por fim, os grupos concordaram sobre a necessidade de atualização sistemática de protocolos clínicos e terapêuticos para artrite reumatoide (AR) e outras enfermidades autoimunes ou autoinflamatórias, por parte da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), com relação a drogas modificadoras de curso clínico (DMCC) biossimilares, uma vez que esses produtos estão cada vez mais se tornando uma realidade mundial.

Conclusões

Nomenclatura: Deve ser adotada de uma nomenclatura que diferencie o biossimilar do seu produto de referência, entretanto sem excluir a nômima do medicamento de referência.

Farmacovigilância: Faz-se necessária uma reformulação no sistema de farmacovigilância brasileiro, tornando-o mais acessível e de fácil manuseio.

Mercado nacional: A competitividade econômica proporcionada pelos biossimilares tende a aumentar o acesso a esses produtos. As boas práticas de manufatura e regulação rigorosa são indispensáveis.

RDC nº 55/2010: A RDC nº 55/2010 é fundamental, mas necessita ser atualizada.

Extrapolação de indicações: A extrapolação de indicações foi considerada aceitável, desde que seja realizado pelo menos um teste de equivalência.

Substituição automática: A substituição automática foi considerada, por unanimidade, uma conduta antiética.

Intercambialidade: A aplicação da intercambialidade com intuito financeiro em pacientes já adaptados ao biológico de referência foi considerada antiética.

Estudos clínicos: Estudos de equivalência foram considerados preferíveis aos estudos de não inferioridade.

Referências bibliográficas

- Álvarez AA, Mysler E, Castilla EMR, Flores-Murrieta FJ, Hughes J, Azevedo VF. Recommendations for the regulation of biosimilars and their implementation in Latin America. Disponível em: <<http://gabi-journal.net/recommendations-for-the-regulation-of-biosimilars-and-their-implementation-in-latin-america.html>>. Acessado em: 12 abr. 2016.
- Azevedo VF. Estamos preparados para prescrever biossimilares? *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):221-4.
- Azevedo VF, Meirelles ES, Kochen JAL, Medeiros AC, Miszputen SJ, Teixeira FV, 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. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997215001068>>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº 11, março de 2014. Ministério da Saúde. p. 7.042. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=1&data=27/04/2015>>. Acessado em: 11 abr. 2016.
- Chevreul K, Haour G, Lucier S, Harvard S, Laroche ML, Mariette X, et al. Evolution of direct costs in the first years of rheumatoid arthritis: impact of early versus late biologic initiation—an economic analysis based on the ESPOIR cohort. *PLoS One.* 2014;9(5):e97077.