Intercambiabilidade entre medicamentos biológicos

Interchangeability of biological medicines

Ricardo Garcia¹

DOI: 10.21115/JBES.v8.n1.p61-64

Desde que há alguns anos começaram a surgir os medicamentos biossimilares dos biológicos mais complexos, como por exemplo anticorpos monoclonais, muito se tem discutido a respeito de qual seria o impacto da entrada desses medicamentos no mercado. A principal expectativa está relacionada a fatores econômicos, esperando-se uma queda de preços por concorrência, aumentando o acesso da população às terapias biológicas. Por outro lado não se espera benefício clínico por tratar-se de um medicamento similar ao de referência.

Muito se discutiu sobre a necessidade da realização de estudos clínicos para aprovação de um biossimilar. Este tema ainda é discutido amplamente, principalmente no que diz respeito ao tamanho destes estudos. Ainda que uma molécula bem caracterizada, e que tenha comprovado sua qualidade de produção, nos traduza confiança em relação à sua similaridade ao medicamento de referência, são necessários estudos clínicos para comprovar a segurança na utilização destes medicamentos conhecidamente imunogênicos. Essa é uma das muitas incertezas que a comunidade científica ainda tem em relação aos medicamentos biológicos e seus biossimilares.

O que vamos discutir agora com esse texto é a intercambiabilidade entre estes produtos (inovador e biossimilar) e seu potencial impacto na farmacovigilância. Este tema também é alvo de grande angústia e incertezas.

Primeiramente é muito importante contextualizar e conceituar o tema, para que não haja confusão entre *intercambiabilidade*, *switching médico*, *switching não-médico* e *substituição automática*. A intercambiabilidade é a qualidade que permite o intercâmbio entre um medicamento e outro produto equivalente sem o risco de que um resultado adverso ocorra em consequência deste intercâmbio.

Intercambiabilidade

A intercambiabilidade é uma prerrogativa regulatória. Deve ser definido pela autoridade reguladora ou de saúde. Tomando como exemplo algumas agências de referência internacional, o FDA (*Food and Drug Administration* – EUA) define que um medicamento biossimilar pode ser considerado intercambiável se (BPCI, 2010):

- seu resultado clínico esperado for igual àquele produzido por um produtor de referência em qualquer paciente;
- a alternância ou troca repetida entre esses medicamentos não apresente risco adicional à segurança ou redução de eficácia na comparação com o uso continuado do produto de referência.

No caso da agência europeia de medicamentos (EMA), a avaliação não inclui recomendações sobre a possibilidade de utilizar um biossimilar de forma intercambiável com seu medicamento de referência, o dossiê não contém evidências que fundamentem uma deter-

1. CLAPBio – Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos – UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Contatos: ricardogarcia@clapbio.com – (+55 11) 98114-1515.

minação sobre a intercambiabilidade, além de determinar que “para perguntas relacionadas à troca de um medicamento biológico por outro, o paciente deve conversar com seu médico e farmacêutico.” A decisão legal sobre a intercambiabilidade cabe aos Estados Membros (EMA, 2012).

A agência regulatória canadense (CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) não é a favor da substituição automática, mas permite que a intercambiabilidade seja determinada por cada província (Health Canada, 2010), na Austrália, de acordo com uma diretriz da TGA (Administração Australiana de Bens Terapêuticos), as bulas de biossimilares devem incluir a seguinte recomendação: “A substituição de [nome do produto de referência] por [nome do produto biossimilar] ou vice-versa deve ocorrer somente sob supervisão do médico” (Therapeutic Goods Administration, 2013).

Switching (alternância) médico

O *switching* médico ocorre quando o médico assistente altera a medicação geralmente devido a questões de perda de eficácia, ou de segurança. Por exemplo, o médico assistente muda a terapia do seu paciente que utilizava um medicamento, para outro diferente.

Switching (alternância) não-médico

A alternância de agentes biológicos em pacientes com adequada e bem tolerada terapia (Rubin *et al.*, 2015; Liu Y *et al.*, 2015). A motivação por trás dessa alternância é geralmente devido a:

- Potencial de redução de custos (Rubin *et al.*, 2015; Liu Y *et al.*, 2015; Declerck, 2012)
- A preferência do paciente (Van Assche *et al.*, 2012)
- Substituição automática involuntária na dispensação do medicamento
- Pode ocorrer:
- Entre os diferentes agentes da mesma classe terapêutica (Van Assche *et al.*, 2012; Gibofsky *et al.*, 2015)
- De um agente original a seu biossimilar ou vice-versa (CADTH, 2015)

Substituição automática ou involuntária

Um tema que preocupa de certa forma a comunidade científica, a substituição automática muitas vezes involuntária, ocorre quando um farmacêutico ou o profissional responsável pela dispensação do medicamento substitui um determinado produto prescrito por outro supostamente idêntico. Este tipo de situação é plenamente aceitável quando se trata de medicamentos genéricos. No caso dos medicamentos

biológicos e biossimilares, por não se tratarem de medicamentos idênticos, esta prática não é aconselhável, principalmente pela falta de histórico e evidências que nos tragam segurança nesta situação.

Incertezas em relação à intercambiabilidade

Apesar da definição de intercambiabilidade proposta pelo FDA, não há um consenso quanto ao melhor desenho de estudos clínicos que possa ser usado para confirmar esse conceito. É possível até que o desenho supostamente ideal seja inexequível pelo seu tamanho e custo.

Em 2012, Hans C Ebbers, Michael Muenzberg & Huub Schellekens realizaram um estudo de revisão de literatura chamado “The safety of *switching* between therapeutic proteins” (“A segurança na alternância entre proteínas terapêuticas”) (Ebbers *et al.*, 2012). Nesta revisão, fornecem uma visão geral de dados relacionados à alternância entre eritropoietina, hormônio de crescimento e (G-CSF) fator estimulador de colônias de granulócitos. O estudo abrange tanto a alternância (*switch*) entre produtos inovadores dentro da mesma classe quanto a de inovadores para biossimilares e vice-versa.

Os dados sobre a frequência de alternância na prática clínica são escassos, mas os autores não encontraram nenhuma evidência a partir desses limitados dados de ensaios clínicos ou de vigilância pós-comercialização que indicassem que essa alternância de diferentes produtos biofarmacêuticos levasse a preocupações de segurança. É verdade também que a maioria dos estudos revisados não foi desenhada para identificar efeitos adversos relacionados à alternância. Alguns estudos somente acompanharam pacientes depois da alternância num estudo “open label” e de um único braço.

Em outras palavras, essa revisão de literatura é interessante, porém não nos dá robusta evidência que sustente que a intercambiabilidade entre esses produtos, dentro de suas classes terapêuticas, é segura. Além disso, trata-se de medicamentos biológicos bem menos complexos do que anticorpos monoclonais ou proteínas de fusão.

No caso de anticorpos monoclonais, a maioria dos dados de intercambiabilidade está relacionada com anti-TNF (Ebbers *et al.*, 2012):

- Para os pacientes que mudaram por causa de uma falta de eficácia ou intolerância, vários estudos têm demonstrado que a mudança é segura e eficaz (García-Nares *et al.*, 2015 ; Ormerod, 2010).
- Dados clínicos limitados tornam difícil avaliar as consequências clínicas e econômicas da prática de *switching* não-médico para pacientes com resposta inadequada ao seu tratamento original (Bombardieri *et al.*, 2007; Rubin *et al.*, 2015).

- Existe evidência muito limitada sobre intercambiabilidade entre produtos inovadores e seus biossimilares, no caso de anticorpos monoclonais (Reynolds, *et al.*, 2012)

Também há incertezas quanto à população que deve ser incluída nesses estudos (BPCI, 2010; Ebberts *et al.*, 2012):

1. Para doenças crônicas, deve-se estudar tanto novos pacientes quanto pacientes estáveis que já receberam tratamento?
2. Estudos sobre a alternância devem ser conduzidos com as populações mais sensíveis?
3. Subpopulações com diferentes perfis de eficácia ou segurança (p.ex., pediátricas)
4. Outros possíveis fatores para consideração:
 - Risco de imunogenicidade (frequência, severidade, anticorpos antidrogas)
 - Segurança e eficácia em diferentes indicações
 - Indicações extrapoladas

É possível extrapolar os próprios dados de intercambiabilidade de uma indicação testada para outra?

No caso de uma indicação aprovada a partir da extrapolação de indicações, é possível determinar corretamente a intercambiabilidade (“acúmulo de incertezas”)?

Em 2015 a agência regulatória canadense (CADTH) decidiu realizar um trabalho de revisão de dados sobre a eficácia clínica da intercambiabilidade entre infliximabe inovador e seu biossimilar, comparado ao uso continuado do medicamento inovador. No entanto encontrou evidência muito limitada, o que fez com que avaliasse 3 *abstracts* apresentados em diferentes conferências, também com limitado número de pacientes estudados. Não houve, nestes *abstracts*, comparação com o uso continuado de infliximabe inovador. No final, chegaram às seguintes conclusões (CADTH, 2015):

- Os pequenos tamanhos de amostra e a natureza “open label” dos três *abstracts* limitam as conclusões que podem ser extraídas em relação à eficácia, segurança e imunogenicidade de alternar do infliximabe inovador para o biossimilar.
- A evidência existente não tratou adequadamente preocupações com relação à alternância entre o infliximabe inovador e biossimilar em termos de eficácia continuada, desenvolvimento e impacto de anticorpos anti-droga ao longo do tempo.

Impacto na farmacovigilância

A vigilância pós-comercialização de uma nova e complexa classe emergente de anticorpos biossimilares é crítica (Vermeer *et al.*, 2015).

A substituição pode comprometer a eficácia da farmacovigilância:

- Se os médicos não estiverem informados, sua capacidade de atribuir eventos adversos ao agente apropriado pode ser prejudicada (Dorner T. *et al.*, 2012)
- Se a reação adversa tiver início tardio: algumas reações adversas – incluindo reações imunogênicas – podem se desenvolver somente após vários meses de tratamento (Gershon *et al.*, 2002)

Outras situações podem ser bem desafiantes:

- O médico que atende o paciente portador de um efeito adverso, pode não ser o médico que prescreveu o medicamento biológico (Vermeer *et al.*, 2015)
- A caixa do remédio pode ter sido descartada pelo paciente (Vermeer *et al.*, 2015)
- Falta de clareza ou acurácia por parte do paciente na hora de reportar o efeito adverso (Vermeer *et al.*, 2015)

A adoção de uma nomenclatura distinguível para cada medicamento biológico, como um “sobrenome” poderia facilitar o monitoramento e a rastreabilidade do produto e do paciente, no caso de haver efeitos adversos.

O FDA publicou em agosto de 2015 seu guia específico para nomenclatura de medicamentos, sugerindo que seja adicionado um sufixo de 4 letras ao nome do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) de cada medicamento aprovado (FDA, 2015). Um exemplo é o Filgrastim produzido pela empresa Sandoz™ que, ao ser aprovada em março de 2015, recebeu o nome de Filgrastim- sndz™.

Na mesma linha de raciocínio, a Organização Mundial de Saúde propôs a criação de um “Qualificador Biológico” para diferenciar os medicamentos biológicos inovadores dos seus biossimilares (WHO, 2015). Também é uma proposta de um código de quatro letras:

O código consiste em quatro letras, sendo que cada código emitido será atribuído aleatoriamente. As letras serão escolhidas para facilitar a transliteração para vários idiomas e evitar o uso de palavras inadequadas ou que carreguem algum significado

Exemplo: segundo a proposta, a solução para um medicamento biológico como a epoetina alfa seria o uso de nomes como “epoetina alfa bbbb” e “epoetina alfa cccc”

Acreditamos que a adoção de nomes comuns distinguíveis para os medicamentos biológicos podem tornar a notificação de efeitos adversos mais eficaz (Zuñiga, 2010; Casadevall, 2013), otimizando a farmacovigilância e aumentando a precisão dos relatórios desses efeitos adversos e das possíveis ações corretivas (Fitzhugh, 2014; Gaffney, 2012).

Conclusões

Os medicamentos biossimilares de anticorpos monoclonais têm um histórico de utilização ainda muito limitado, o que dificulta uma boa avaliação pós-comercialização pelo pouco tempo de mercado.

Até o momento não existem evidências robustas de que, no caso dos anticorpos monoclonais, a intercambiabilidade entre produtos biológicos e seus biossimilares acarretará problemas clínicos relevantes. No entanto, tampouco temos evidências que suportem essa intercambiabilidade, principalmente se levarmos em consideração que a alternância poderá ser não apenas entre o medicamento inovador e um biossimilar, mas entre o inovador e todos os seus biossimilares aprovados e disponíveis no mercado. Por isso tratamos o tema com muito cuidado e precaução, uma vez que em teoria é real a possibilidade de surgirem no médio e longo prazos reações relacionadas à imunogenicidade, como a criação de anticorpos anti-droga, principalmente quando se tratar de pacientes com tratamento em curso e com resultado satisfatório. Nesse caso a alternância poderia representar um risco indesejado.

Acreditamos que a intercambiabilidade será uma prática comum no Brasil, principalmente se levarmos em conta que o maior comprador é o setor público e suas compras são realizadas na modalidade licitatória. Sendo assim, defendemos que ações sejam realizadas para minimizar as consequências dessa situação, como revisões no processo licitatório e um controle rigoroso na dispensação dos medicamentos e na rastreabilidade de efeitos adversos, com a adoção de identificação individualizada.

Faz-se imprescindível a adoção, por parte das empresas farmacêuticas envolvidas, de programas de gestão e minimização de riscos, promovendo dentre outras coisas educação de profissionais de saúde e pacientes, com a devida auditoria da autoridade regulatória.

Referências bibliográficas:

Biological Qualifier An INN Proposal, Programme on International Nonproprietary Names (INN), Final October 2015, WHO – World Health Organization.

Bombardieri S et al., *Rheumatology* 2007;46;1191–1199.

BPCI Act. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Federal Register 2010; H.R. 3590-686-702.

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report, February 2015, <https://www.cadth.ca>.

CADTH. Rapid Response Report, February 2015, <https://www.cadth.ca>.

Casadevall N et al., *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Jul;13(7):1039-47.

Declerck, Paul J. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2012;1(1):13-6.

Dorner T. et al. *Ann Rheum Dis* 2012; 00:1-7;

Ebbers et al. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:1473-85.

EMA Questions and answers on biosimilar medicines, 27 de setembro de 2012. EMA/837805/2011.

Fitzhugh Burrill Report Generics and Biosimilars BIO argues Fevereiro de 2014.

Gaffney Pharmacovigilance Concerns lead group to call for unique names Regulatory Focus 2012. <http://www.raps.org/focus-online/news/news-article-view/article/2258>.

García-Nares, H., Leyva-Carmona, M. I., Pérez-Xochipa, N. and Chiquete, E. (2015), Hypersensitivity reaction to a biosimilar insulin glargine. *Journal of Diabetes*, 7: 155-157.

Gershon, S. K., Luksenburg, H., Coté, T., Braun, M. M., Sokol, L., Prchal, J. T., ... Bunn, H. F. (2002). Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin [1] (multiple letters). *New England Journal of Medicine*, 346(20), 1584-1586.

Gibofsky et al. AMCP 2015, San Diego, Poster.

Health Canada Interchangeability and Substitutability of Subsequent Entry Biologics, Julho de 2010.

Hutchinson D, Tier J, Soper S, Wilson G, Davis M; The conversion of infliximab to adalimumab in stable RA patients. *Rheumatology*. 2005;44(Suppl. 1):i72.

Liu Y et al. ISPOR 2015, Philadelphia, PHS26

Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry August 2015 Labeling.

Ormerod, A. D. (2010), Switching biologics for psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 163: 667–669.

Reynolds A, et al. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12(3):319–333

Rubin et al. ECCO 2015, Barcelona, P354.

TGA Biosimilar Guidance; 30 de julho de 2013.

Van Assche et al. *Gut* 2012;61:229-34.

Vermeer et al. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:63-72.

Zuñiga, L. and Calvo, B. (2010), Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoeconom. Drug Safe.*, 19: 661-669.