Sociedade Brasileira de Reumatologia

Biossimilares e Intercambialidade

A Sociedade Brasileira de Reumatologia, SBR - após consulta de sua diretoria às Comissões de Artrite Reumatoide, Espondiloartrites, Pediatria, Vasculites, Lúpus, Biotecnologia e a de Assuntos Governamentais, que já se posicionou oficialmente sobre Biossimilares e Intercambiabilidade em 21 de fevereiro de 2018 e também em 5 de agosto de 2019 (publicadas em nosso site), e ainda levando em consideração recente Posicionamento de Consenso do PANLAR, Liga Pan-americana contra o Reumatismo, publicado em 27 março de 2019 no Clinical Rheumatology e de diversas outras publicações sobre o tema, abaixo citadas - expõe sua opinião acerca da Nota Técnica 655/2019 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, divulgada recentemente pelo Ministério da Saúde, sobre a disponibilização no SUS de etanercepte.

Entendemos que esta NT 655/2019 promove a troca "não médica, isto é a substituição que ocorre sem razão clínica, de um biológico originador por um biossimilar, de maneira automática, na farmácia de dispensação.

A ANVISA já se posicionou claramente a respeito da intercambialidade de biológicos e biossimilares em sua Nota de Esclarecimento 003/2017 Revisada. A Agência tem expertise neste assunto e confiamos em seu alto nível de avaliação para aprovar somente biológicos e biossimilares que tenham eficácia, segurança e qualidade comprovadas. Conhecendo o arcabouço científico e regulatório dessa classe de moléculas em profundidade, a ANVISA determina "não ser cabível a definição sobre a intercambialidade no momento do registro sanitário do produto". A nota está alinhada com a posição da EMA (Agência Europeia de Medicamentos), na qual a "intercambialidade pode ser definida como a prática médica de troca de um medicamento por outro equivalente, em um determinado contexto clínico, sob a **iniciativa ou com o consentimento do prescritor**".

O gestor de saúde, no caso o SUS, não pode avaliar clinicamente cada indivíduo, para determinar se é adequada a conduta de troca de biológicos. Por isso, a nota da ANVISA menciona "caso a caso", referindo-se a cada paciente individualmente, e não para cada medicamento com aplicação de forma coletiva aos pacientes em tratamento. Nesta nota da ANVISA, como em outras publicações, várias vezes é ressaltada a importância da decisão médica e do envolvimento do paciente neste processo:
- "A definição de intercambialidade e substituição envolve aspectos mais amplos, como estudos específicos conduzidos pelas empresas, dados de literatura, a **avaliação médica em cada caso** e o custo-efetividade."

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2466 conjs. 92/93/94
São Paulo – SP – CEP 01402-000
Telefone: (+55 11) 3289-7165 / 3266-3986 / 3266-9336
www.reumatologia.org.br – E-mail: sbre@terra.com.br

Presidente: José Roberto Provenza
Secretário: José Eduardo Martinez
1° Secretário: Dawton Torigoe
2° Secretária: Sandra Hiroko Watanabe
Tesoureiro: Luiz Carlos Latorre
1° Tesoureiro: Eduardo de Souza Meirelles
Diretor Científico: Eduardo dos Santos Paiva
Ouvidor: Cesar Emile Baaklin
Presidente Eleito: Ricardo Machado Xavier

- “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**, de acordo com as características do produto, patologia existente, resposta individual, histórico de tratamento de cada paciente e demais diretrizes aplicáveis.”
-"O estabelecimento da intercambialidade/substituição **deve ser feito caso a caso, tomando como premissa básica o paciente e suas peculiaridades”**
-“Importante ressaltar que **a avaliação médica e a adequada atenção farmacêutica são imprescindíveis no caso de trocas** de produtos biossimilares e seus comparadores”
No Brasil, já existem pelo menos 11 posicionamentos sobre biológicos e biossimilares publicados por instituições que estudam o assunto**, todos se posicionando contra a troca automática**, uma vez que esta ocorre sem a avaliação e o consentimento do médico.

Enquanto existem estudos que mostram eficácia e segurança semelhante após troca entre biológicos e biossimilares, também existe extensa literatura em que foram observados problemas clínicos referentes às trocas. Como exemplo recente, um estudo conduzido na Alemanha com 2.956 pacientes, observados em relação à troca de etanercepte e infliximabe originadores para seus respectivos biossimilares. Os resultados revelam que, em 12 meses, 30% dos pacientes voltaram a ser trocados para seus originadores. Independentemente da causa (efeito nocebo, por exemplo), há efeitos clínicos para os pacientes e custos para o sistema de saúde como um todo.

Entendemos ser natural durante o processo de construção de evidências que existam controvérsias entre autores, estudos e publicações. Porém, em medicina, vale o princípio da precaução, com sua máxima, *primum non nocere (primeiro não causar dano*). Por isso, cabe ao médico, em seu exercício profissional, diante de seu paciente e suas condições clínicas específicas, somados ao arcabouço científico gerado para um medicamento biológico específico, decidir a forma e momento da troca de uma terapia biológica. Não pode ser constrangido o paciente a uma troca de medicamento biológico, decidida coletivamente, sem levar em conta sua condição clínica.

Essa posição é referendada por esta sociedade médica, bem como está em consonância com os diversos grupos que estudam o assunto, incluindo o Grupo de Trabalho criado pelo Ministério da Saúde para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS. Participamos ativamente deste Grupo de Trabalho, junto com outras entidades a qual respeitamos, e depois de um extenso trabalho de revisão sistemática de literatura foi concluído:

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2466 conjs. 92/93/94
São Paulo – SP – CEP 01402-000
Telefone: (+55 11) 3289-7165 / 3266-3986 / 3266-9336
www.reumatologia.org.br – E-mail: sbre@terra.com.br

Presidente: José Roberto Provenza
Secretário: José Eduardo Martinez
1° Secretário: Dawton Torigoe
2° Secretária: Sandra Hiroko Watanabe
Tesoureiro: Luiz Carlos Latorre
1° Tesoureiro: Eduardo de Souza Meirelles
Diretor Científico: Eduardo dos Santos Paiva
Ouvidor: Cesar Emile Baaklin
Presidente Eleito: Ricardo Machado Xavier

"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 da literatura. A evidência se revela favorável ao uso de biossimilares no caso de pacientes naive de tratamento."**

Os biossimilares são muito bem vindos à prática médica e à economia do Brasil. Por conceito, os biossimilares não podem oferecer outro benefício, senão a competitividade de mercado, que pode gerar economia. O IQVIA Institute publicou, em 2018, um estudo demonstrando que os países que mantiveram a alta competitividade entre os produtos biológicos e biossimilares conseguiram atingir maiores descontos médios, quando evitaram permanência de apenas um produto, sejam originadores ou biossimilares. O estudo destaca que "trocas feitas por agentes pagadores podem até ajudar o orçamento em curto prazo, mas a longo-prazo, prejudicam a sustentabilidade".

No Brasil, por conta da política de PDPs, está ocorrendo justamente essa ruptura das forças de mercado citadas pelo estudo, com inversão da lógica econômica de competitividade. Já existe pelo menos um caso prático no SUS, em que o biológico originador de etanercepte custa 8% menos que o biossimilar. Tal fato ocorre, provavelmente, porque a PDP tem garantia de fixação de preço ou volume de mercado. Nossa população de pacientes e contribuintes não podem ficar reféns de uma política pública mal desenhada, que desconsidera aspectos técnicos.

Causa-nos imensa preocupação o Ministério da Saúde ter distribuído etanercepte biossimilar, enquanto já acontecia a falta de originador em vários estados. E a falta de informação em tempo hábil fez com que estados iniciassem uma substituição automática na farmácia pública, do originador pelo biossimilar. Temos relatos de que, pelo menos Goiás, Maranhão, Ceará, Piauí, Distrito Federal, Rio de Janeiro e Minas Gerais iniciaram tal procedimento de troca automática. Mesmo os estados que tentaram se estruturar para dar ao médico a condição de avaliar clinicamente a troca, estão pressionados a trocar em vista da falta de produto originador, como é o caso de São Paulo e Santa Catarina. A esses relevantes fatos soma-se uma outra preocupação igualmente relevante e com possíveis efeitos deletérios para a saúde pública: o da prescrição de etanercepte originador na dose de 25 mg para adultos, com receio da perda de efeito pela troca não médica, que pode levar ao desabastecimento de tal apresentação, deixando a população pediátrica sem continuidade de tratamento.

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2466 conjs. 92/93/94
São Paulo – SP – CEP 01402-000
Telefone: (+55 11) 3289-7165 / 3266-3986 / 3266-9336
www.reumatologia.org.br – E-mail: sbre@terra.com.br

Presidente: José Roberto Provenza
Secretário: José Eduardo Martinez
1° Secretário: Dawton Torigoe
2° Secretária: Sandra Hiroko Watanabe
Tesoureiro: Luiz Carlos Latorre
1° Tesoureiro: Eduardo de Souza Meirelles
Diretor Científico: Eduardo dos Santos Paiva
Ouvidor: Cesar Emile Baaklin
Presidente Eleito: Ricardo Machado Xavier

Sociedade Brasileira de Reumatologia

A insegurança gerada pelo processo de troca automática mandatória pelo gestor de saúde, desestruturada do ponto vista técnico e de boas práticas farmacêuticas, pode fazer com que nós médicos evitemos prescrever a molécula etanercepte e passemos a utilizar outros medicamentos, com possíveis prejuízos clínicos ao paciente, pela desestabilização de seu tratamento, prejuízos ao SUS, aumentando as taxas de uso do sistema público e ainda causando prejuízos para o futuro das PDPs, que fornecerão tecnologias que se tornarão obsoletas pelo pouco uso.

Portanto, a Sociedade Brasileira de Reumatologia, entendendo o atual cenário brasileiro, vem respeitosamente solicitar que sejam observados os seguintes princípios para adequação do sistema público de saúde:

- Transparência nas discussões e decisões públicas referentes aos PCDTs e a disponibilidade de medicamentos no SUS.

- Pacientes já em tratamento com biológicos não são elegíveis para troca automática, portanto, também não devem ser objeto de reserva de mercado de nenhuma PDP ou qualquer outro tipo de contrato. Qualquer troca de terapia biológica em andamento, seja de um originador para biossimilar, seja de um biossimilar para originador, deve acontecer somente sob decisão médica em anuência com seu paciente, levando em conta as características clínicas individuais. É preciso que os dispensadores sejam orientados a inserir na ficha de cada paciente qual imunobiológico foi fornecido, originador ou biossimilar, entregando ao mesmo sempre o da mesma marca, evitando a troca não médica e as trocas múltiplas. Também seria salutar a padronização da solicitação de exames, pois habitualmente existem cobranças desnecessárias e que só elevam custos.

- A dispensação de biossimilares pode ser feita pela farmácia dispensadora, para os pacientes ‘‘naïve ’’de tratamento. Não devem ser colocados em risco de troca automática os pacientes já em tratamento, sem que haja a avaliação e consentimento médicos. Fluxos adequados e ágeis devem ser instaurados para acolher os pacientes que falharem a troca.

- Sejam criados códigos diferentes para originadores e para cada um de seus biossimilares nos sistemas de dispensação pública, com processos claros que inibam que os pacientes sejam submetidos à troca de seus medicamentos de forma aleatória entre produtos biológicos.

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2466 conjs. 92/93/94
São Paulo – SP – CEP 01402-000
Telefone: (+55 11) 3289-7165 / 3266-3986 / 3266-9336
www.reumatologia.org.br – E-mail: sbre@terra.com.br

Presidente: José Roberto Provenza
Secretário: José Eduardo Martinez
1° Secretário: Dawton Torigoe
2° Secretária: Sandra Hiroko Watanabe
Tesoureiro: Luiz Carlos Latorre
1° Tesoureiro: Eduardo de Souza Meirelles
Diretor Científico: Eduardo dos Santos Paiva
Ouvidor: Cesar Emile Baaklin
Presidente Eleito: Ricardo Machado Xavier

Sociedade Brasileira de Reumatologia

- É direito do consumidor e boa prática farmacêutica que as embalagens de produtos diferentes sejam diferentes. Assim nos orienta o Código do Consumidor. Portanto, que o Ministério iniba imediatamente o uso de caixas praticamente idênticas entre originadores e biossimilares, passando a usar cores e marcas mais destacadas. No caso dos biológicos, conforme recomendação da ANVISA, em seu Fórum de Intercambialidade realizado em 2018, é importante destacar a marca, visto que, no Brasil não serão adotados outros diferenciadores, como o sufixo adotado nos Estados Unidos pela FDA. A ANVISA reforçou que somente a marca permitirá diferenciação entre originadores e diferentes biossimilares, para o paciente, médico e farmacêutico. Porém, no SUS, a marca passa quase despercebida nas embalagens do Ministério da Saúde.

- A farmacovigilância é fundamental e todas as medidas anteriores aqui propostas são base para sua efetividade. Que seja instaurado ostensivo treinamento em âmbito nacional, para todo sistema de dispensação pública, no que tange a boas práticas de farmacovigilância. Que os sistemas de farmacovigilância sejam instaurados e seus relatórios tornados públicos para criar uma evidência científica que embasará a segurança das boas práticas aplicadas pelo SUS.

- A aquisição de medicamentos biológicos e biossimilares no SUS deve privilegiar critérios técnicos e de segurança do paciente. Só depois é que deveriam ser observados aspectos econômicos. Um biossimilar que não gera economia para o sistema, dificilmente agregará algum valor. Tais critérios não podem ser suplantados por interesses comerciais de empresas fornecedoras.

- A se perpetuar o atual cenário, um cenário impensável, inédito em todo o mundo e caótico pode acontecer: múltiplas trocas entre produtos originadores e biossimilares.

Por fim, a SBR está a disposição do Ministério da Saúde para dirimir qualquer dúvida, inclusive se propondo a auxiliá-lo em qualquer iniciativa educacional dirigida a médicos, pacientes e gestores, assim como naquelas pertinentes à Farmacovigilancia.

Jose Roberto Provenza
Presidente
Sociedade Brasileira de Reumatologia

SP/03/10/2019

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2466 conjs. 92/93/94
São Paulo – SP – CEP 01402-000
Telefone: (+55 11) 3289-7165 / 3266-3986 / 3266-9336
www.reumatologia.org.br – E-mail: sbre@terra.com.br

Presidente: José Roberto Provenza
Secretário: José Eduardo Martinez
1° Secretário: Dawton Torigoe
2° Secretária: Sandra Hiroko Watanabe
Tesoureiro: Luiz Carlos Latorre
1° Tesoureiro: Eduardo de Souza Meirelles
Diretor Científico: Eduardo dos Santos Paiva
Ouvidor: Cesar Emile Baaklin
Presidente Eleito: Ricardo Machado Xavier

Sociedade Brasileira de Reumatologia

Referencias:

[1] Brinks V, Hawe A, Basmeleh AH, et al. Quality of original and biosimilar epoetin products. Pharm Res. 2011;28(2):386-93

[2] Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. Nephrol Dial Transplant. 2006;21 Suppl 5:v9-12

[3] Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. Nat Rev Drug Discov. 2002;1(6):457-62.

[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] La Noce A, Ernst M. Switching from reference biosimilar products: an overview of the European approach and real-world experience so far. EMJ. 2018;3[3];74-81

[6] 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

[7] BSG Guidance on the use of Biosimilar Infliximab CT-P13 in IBD. https://www.bsg.org.uk/resource/bsg-guidance-on-the-use-of-biosimilar-infliximab-ct-p13-in-ibd.html

[8] Manifesto pela segurança do paciente nos tratamentos biológicos. Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos: https://www.iapoamericas.org>sites>default>files>files
https://www.iapoamericas.org › sites › default › files › files

[9] 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.

[10] Posicionamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre a Aprovação e o Uso de Medicamentos Biossimilares no Brasil. https://www.reumatologia.org.br/noticias/posicionamento-preliminar-da-sbr-sobre-medicamentos-biossimilares/

[11] 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 Sapude 2017;9:39-43

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2466 conjs. 92/93/94
São Paulo – SP – CEP 01402-000
Telefone: (+55 11) 3289-7165 / 3266-3986 / 3266-9336
www.reumatologia.org.br – E-mail: sbre@terra.com.br

Presidente: José Roberto Provenza
Secretário: José Eduardo Martinez
1° Secretário: Dawton Torigoe
2° Secretária: Sandra Hiroko Watanabe
Tesoureiro: Luiz Carlos Latorre
1° Tesoureiro: Eduardo de Souza Meirelles
Diretor Científico: Eduardo dos Santos Paiva
Ouvidor: Cesar Emile Baaklin
Presidente Eleito: Ricardo Machado Xavier

[12] Posicionamento Oficial SBD. https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2018/posicionamento-oficial-sbd-01-2018-biossimilares-versao-final-oficial-04-mai-2018.pdf
[13] 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
[14] 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
[15] Posicionamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre a Nota Técnica No 484/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS. https://www.reumatologia.org.br/noticias/sbr-emite-posicionamento-sobre-nota-tecnica-referente-a-disponibilizacao-de-etanercepte-50mg-ml-2/
[16] 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/
[17] Azevedo VF, Babini A, Teixeira FV, Kos IA, Matar P. New monoclonal antibody biosimilars approved in 2015 in Latin America: position statement of the Latin American Forum on Biosimilars in biosimilarity, interchangeability and extrapolation of indications.
[18] Numan S, Faccin F. Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. Adv Ther. 2018 Sep;35(9):1295-1332
[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] IQVIA Institute. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe - A Multi-Stakeholder Assessment. 2018 < https://www.iqvia.com/institute/reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe >
[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] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. SÍNTESE RÁPIDA PARA POLÍTICAS INFORMADAS POR EVIDÊNCIAS: Intercambialidade de medicamentos biológicos no âmbito da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no SUS Brasília: Ministério da Saúde; EVIPNet Brasil, 2018. (não publicado).

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2466 conjs. 92/93/94
São Paulo – SP – CEP 01402-000
Telefone: (+55 11) 3289-7165 / 3266-3986 / 3266-9336
www.reumatologia.org.br – E-mail: sbre@terra.com.br

Presidente: José Roberto Provenza
Secretário: José Eduardo Martinez
1° Secretário: Dawton Torigoe
2° Secretária: Sandra Hiroko Watanabe
Tesoureiro: Luiz Carlos Latorre
1° Tesoureiro: Eduardo de Souza Meirelles
Diretor Científico: Eduardo dos Santos Paiva
Ouvidor: Cesar Emile Baaklin
Presidente Eleito: Ricardo Machado Xavier