

BIOSSIMILARES EM ONCOLOGIA

Sérgio BARROSO, Jorge COUTINHO, Margarida DAMASCENO, José DINIS, João FORJAZ DE LACERDA, Helena GERVÁSIO, Fernando LEAL DA COSTA, Ana MARQUES PEREIRA, António PARREIRA, Fernando PRINCIPE, Helena RODRIGUES, Anabela SÁ, Adriana TEIXEIRA

RESUMO

O desenvolvimento de medicamentos de biotecnologia representa um dos grandes avanços na terapêutica médica, tendo sido verificado um crescimento exponencial da sua utilização. O recurso a estes medicamentos no domínio da Oncologia e da Hematologia não é excepção e, rapidamente se tornou um elemento essencial de uma estratégia terapêutica integrada e dirigida.

A expiração das primeiras patentes de medicamentos de biotecnologia abriu caminho para o desenvolvimento e comercialização de biossimilares, cuja entrada no mercado português foi aprovada recentemente.

Este artigo partiu da análise de informação mais actual e disponível sobre medicamentos de biotecnologia, biossimilares e a regulamentação em vigor e, expressa a opinião de um grupo de especialistas em Oncologia e Hematologia sobre os problemas da substituição dos fármacos biológicos por biossimilares na prática clínica.

SUMMARY

BIOSIMILARS IN ONCOLOGY

The development of biotechnology drugs represents one of the great advances in medical therapy and it was observed an exponential growth in its use. The resource to these drugs in Oncology and Hematology is no exception and it soon became an essential element of an integrated and directed therapy strategy.

The expiry of the first biotechnology drugs patents has opened the door for the development and marketing of biosimilars, which entry in the Portuguese market was recently approved.

This article was built on the analysis of the available state-of-the-art information on biotechnology drugs, biosimilars and current legislation and it expresses the opinion of Oncology and Hematology experts about the substitution of biological drugs by biosimilars in clinical practice.

S.B.: Serviço de Oncologia. Hospital do Espírito Santo. Évora

J.C.: Serviço de Hematologia Clínica. Hospital Geral de Santo António. Porto

M.D.: Serviço de Oncologia. Hospital de São João. Porto

J.D., H.R.: Serviço de Oncologia. Instituto Português de Oncologia. Porto

J.F.L.: Serviço de Hematologia e Transplantação de Medula. Hospital de Santa Maria. Lisboa

H.G.: Serviço de Oncologia. Instituto Português de Oncologia. Coimbra

F.L.C.: Unidade de Transplantação de Medula Óssea. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa

A.M.P.: Serviço de Hematologia. Hospital Garcia de Orta. Almada

A.P.: Departamento de Hematologia Clínica. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa

F.P.: Serviço de Hematologia. Hospital de São João. Porto

A.S.: Serviço de Oncologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

A.T.: Serviço de Hematologia. Hospital da Universidade de Coimbra. Coimbra

© 2009 CELOM

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a aplicação da biotecnologia representou um dos grandes avanços em diferentes campos da ciência, nomeadamente na terapêutica médica, onde se constatou um crescimento exponencial da sua utilização¹.

O desenvolvimento da aplicação da biotecnologia à produção de fármacos trouxe novos desafios à indústria farmacêutica, implicando processos de produção complexos, específicos e com características que os tornam incomparáveis aos fármacos de síntese química².

Nos domínios da Oncologia e da Hematologia, os medicamentos de biotecnologia tornaram-se rapidamente elementos essenciais de uma estratégia terapêutica integrada e dirigida, potencialmente menos tóxica e, em muitos casos, mais eficaz do que as alternativas disponíveis.

A expiração das primeiras patentes de medicamentos de biotecnologia abriu caminho para o desenvolvimento e comercialização de biossimilares, nomeadamente no que se refere à produção de estimuladores da eritropoiese e granulopoiese, interferões e hormonas de crescimento.

Dada a complexidade de processos inerentes à produção e monitorização de biossimilares foi lançado um novo desafio, justificando o desenvolvimento de recomendações específicas, por parte da EMEA (European Medicines Agency) e da FDA (Food and Drug Administration), para avaliação destes medicamentos³⁻⁵.

A crescente utilização de medicamentos de biotecnologia e a entrada recente de biossimilares no mercado português, levou a que especialistas em Oncologia e Hematologia se reunissem com o intuito de elaborar este artigo de opinião sobre a sua utilização na prática clínica.

Neste documento, os autores analisaram a informação mais actual e disponível sobre medicamentos de biotecnologia, biossimilares e a regulamentação em vigor.

Medicamentos de Biotecnologia

O desenvolvimento de moléculas de biotecnologia transformou o mercado farmacêutico, o que permitiu a disponibilização de centenas de moléculas em diversas áreas terapêuticas¹.

Um medicamento de biotecnologia é um fármaco cuja substância activa é produzida ou derivada de um organismo vivo, obtido por tecnologia de ADN recombinante, ou seja, através da inserção de um gene humano, com capacidade para activar a produção de uma proteína específica num organismo vivo, sendo este cultivado e replicado em laboratório^{1,3}.

Deve salientar-se a existência de diferenças fundamentais entre os fármacos de síntese química, que são pequenas moléculas estáveis, e os de biotecnologia, que são biomoléculas de alto peso molecular, heterogéneas e extremamente sensíveis².

A eficácia e a segurança deste tipo de moléculas, nomeadamente no que diz respeito ao desenvolvimento de imunogenicidade não desejada, estão directamente relacionadas com processos de glicosilação, de contaminação e de alterações da própria estrutura¹.

As alterações na glicosilação, mesmo que mínimas, têm influência directa na degradação, solubilidade da molécula e produção de imunogenicidade. Por seu lado, a imunogenicidade também é directamente influenciada pela contaminação, proveniente de químicos ou anticorpos utilizados na produção, ou por contaminação microbiana ou viral¹. As alterações de estrutura também têm efeitos directos na degradação da molécula, promovendo a agregação, oxidação ou desamidação de proteínas¹.

É importante salientar também, que por se tratar de uma tecnologia relativamente recente, as técnicas analíticas disponíveis apresentam ainda uma baixa sensibilidade, dificultando a sua monitorização e avaliação^{4,5}.

Biossimilares

Um biossimilar (ou *follow-on biologics*, de acordo com a nomenclatura utilizada pela FDA) é uma nova versão de um medicamento de biotecnologia, produzido após expiração da respectiva patente^{2,6}.

As características dos medicamentos de biotecnologia são condicionadas pelos seus mecanismos de produção. Deste ponto de vista sabe-se que não é possível desenvolver duas linhas de células independentes idênticas, sendo cada biossimilar uma molécula única. Error: Reference source not found.

O termo **biossimilar** estabelecido pela EMEA assume que se trata de um produto similar e não exactamente igual ao original.

A produção de biossimilares significa, então, o desenvolvimento de novas moléculas que poderão ser melhores ou piores do que a molécula original, devendo ser encaradas como semelhantes, mas diferentes.

Tendo por base as características que diferenciam o desenvolvimento de medicamentos biossimilares face aos genéricos, a EMEA desenvolveu recomendações específicas para a sua avaliação e aprovação. Contemplou, inicialmente, requisitos gerais e, posteriormente, recomendações específicas para determinados fármacos^{3,4}, nomeadamente no que diz respeito a estudos clínicos, como abaixo mencionado:

Comparable clinical efficacy between the similar and the reference product should be demonstrated in at least two adequately powered, randomised, parallel group clinical trials.

*The clinical trials should include a **correction phase** study during anaemia correction and a 'maintenance phase' study in patients on epoetin maintenance therapy... It should only include treatment naïve patients or previously treated patients after a suitably long epoetin-free and transfusion-free period (e.g. 3 months). It is recommended that the comparative phase be 6 months in order to establish comparable clinical efficacy of the test and the reference product in patients with stabilised haemoglobin levels and epoetin dose.*

As recomendações determinam, por exemplo, o tipo de estudos, tempo de tratamento, características da amostra ou comparadores, a utilizar numa dada situação. Para além dos requisitos clínicos, a EMEA estabelece, também, normas de produção e controlo de qualidade⁴:

...the safety/efficacy profile of these products [biosimilars] is highly dependent of the robustness and the monitoring of quality aspects... The similar biological medicinal products approach, based on a comparability exercise, will then have to be followed.

No entanto, e apesar do desenvolvimento de recomendações específicas para o desenvolvimento de biossimilares, alguns aspectos relevantes para o campo da Oncologia não estão padronizados.

No tratamento oncológico existem, à data, seis medicamentos de biotecnologia que já perderam, ou irão perder brevemente, a patente (estimuladores da eritropoiese e granulopoiese, interferões e hormonas de crescimento)².

Em 2006, a EMEA publicou uma recomendação para a avaliação de estimuladores de eritropoiese⁴. Segundo esta, a aprovação de epoetinas biossimilares obriga à realização de dois ensaios clínicos, pelo menos. No entanto, a recomendação não circunscreve a população ou a patologia sobre as quais devem incidir os estudos.

A extrapolação de resultados de estudos realizados em doentes com patologia não oncológica tem sido alvo de discussão por parte da comunidade científica. Esta problemática foi recentemente abordada pela EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), com a publicação de uma recomendação para a não utilização de biossimilares de estimuladores de granulopoiese, nomeadamente na mobilização de células progenitoras em dadores saudáveis⁶.

Sendo o doente oncológico um doente de características muito particulares, sobretudo no que diz respeito à comedição e ao curso da doença, os autores mantêm reservas no que concerne à extrapolação de resultados a partir de estudos realizados em doentes com outro tipo de patologia, relativamente aos parâmetros utilizados para análise e margem de equivalência, dimensão da amostra e tempo de seguimento.

Farmacovigilância

Tendo em consideração acontecimentos adversos graves, ainda que raros, associados aos medicamentos de biotecnologia, de que é exemplo a aplasia eritróide pura, as recomendações da EMEA reafirmam a necessidade de programas de farmacovigilância e avaliação de imunogenicidade de todos os produtos biossimilares⁴, por um período de seis meses.

A administração de forma crónica e repetida de proteínas humanas tem potencial para desenvolver reacções de imunogenicidade não desejadas e que podem transformar-se *per si*, em acontecimentos adversos graves. A imunogenicidade é condicionada por diversos factores que incluem o património genético do doente, a doença e o seu curso mas, também, as características específicas do fármaco e do seu processo de produção.

No caso dos medicamentos biossimilares, embora possam ser produzidos através dos mesmos vectores e hospedeiros, não é possível garantir que o seu potencial de imunogenicidade seja similar ao do fármaco original^{7,8}.

Considerando a complexidade da produção já atrás mencionada, e o impacto de pequenas alterações sobre o produto final, é fundamental que programas de farmacovigilância robustos sejam implementados, tanto na fase de pré-comercialização, como após a mesma.

Um aspecto que é necessário ter em consideração diz respeito à nomenclatura utilizada. Embora o código de nomenclatura internacional preconize que fármacos com o mesmo princípio activo devam ter o mesmo nome, este procedimento pode trazer sérios problemas na identificação de biossimilares e na monitorização de acontecimentos adversos.

Substituição Automática

A substituição de qualquer fármaco é sempre alvo de alguma polémica. No entanto, se no caso dos medicamentos genéricos é possível aceitar, em determinadas circunstâncias, uma substituição automática pelo farmacêutico, no caso dos biossimilares esta substituição levanta diversas questões, incluindo não só aspectos relacionados com a segurança mas também, com a eficácia e modo de actua-

ção, uma vez que as definições de *similar* e de *limite de equivalência* não são inequívocas¹⁰. Neste contexto, vários países Europeus, nomeadamente França, Alemanha e Espanha, proibiram a substituição automática das moléculas originais por biossimilares¹¹.

Segundo os autores, a principal razão que poderá fomentar a utilização de biossimilares prende-se com aspectos económicos. Numa patologia de longa duração, cujos custos associados ao seu tratamento constituem uma das principais parcelas do orçamento da saúde, é inevitável que estes estejam entre os primeiros pontos de análise, podendo transformar-se num factor de pressão para a utilização de biossimilares. Os autores sustentam que o valor terapêutico e a segurança se devem sobrepor a aspectos estritamente financeiros, tanto mais que as repercussões de uma avaliação deficiente de um novo produto podem trazer consequências clínicas e custos de apreciável dimensão. Deste modo, a redução de preço do biossimilar relativamente à molécula original poderá não ser compensadora relativamente aos problemas associados à sua substituição.

CONCLUSÃO

Os avanços tecnológicos colocam sempre novos desafios no contexto em que se aplicam, não sendo a biotecnologia uma exceção. Se a aplicação de medicamentos de biotecnologia permitiu, nos últimos anos, grandes avanços na terapêutica hemato-oncológica, não deixou de colocar também, novas e importantes questões, sobretudo ao nível da segurança.

Os biossimilares constituem mais um elemento neste percurso. Além da complexidade dos aspectos técnicos, o facto de se tratar de novos produtos e, por isso mesmo, com um reduzido tempo de avaliação, torna difícil a correcta monitorização do potencial de risco-benefício em termos de farmacovigilância, devendo obrigar a um processo de seguimento rigoroso e continuado.

A questão em discussão é o limite definido para a equivalência entre duas moléculas, cuja estrutura é idêntica, mas cujo desenvolvimento passa pela utilização de hospedeiros vivos, o que condiciona que o produto final não seja igual, mas que possa assegurar a mesma eficácia e segurança.

Neste contexto, é importante avaliar, criteriosamente, quais as vantagens e inconvenientes da opção por um biossimilar, tornando fundamental a informação dos profissionais de saúde e dos doentes relativamente a esta temática, de modo a possibilitar uma escolha esclarecida.

Os autores consideram fundamental, num futuro desajavelmente próximo, a elaboração de recomendações ade-

quadas no sentido da realização de estudos robustos, que permitam a utilização de biossimilares, sem compromisso da qualidade, eficácia e segurança.

Adicionalmente, salientam a necessidade, à semelhança do que aconteceu noutros países da União Europeia, da definição de regras claras e inequívocas sobre a substituição automática por biossimilares, por parte das Autoridades de Saúde.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à KeyPoint Consultoria científica pelo apoio na pesquisa bibliográfica e redacção do artigo. Agradecem também à Amgen Biofarmacêutica o apoio logístico e financeiro para a organização deste grupo de trabalho.

Conflito de interesses:
Vidê em Agradecimentos.

Fontes de financiamento:
Amgen Biofarmacêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. COVIC L et al: Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know – a position paper by the ERA-EDTA Council. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3731-7
2. MELLSTEDT H, NIEDERWIESER D, LUNWIG H: The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008;19:411-9
3. EMEA Committee for Medical Products for Human Use: Guideline on Similar Biological Medicinal Products. Available at: <http://www.emea.eu.int> [Acedido em 13 de Março de 2009]
4. LOCATELLI F, ROGER S: Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21[suppl 5]:13-6
5. GONÇALVES J: Medicamentos biológicos *versus* biossimilares. *Jornal Congresso APFH* 2008; 20
6. DECLERCK P: Biotherapeutics in the Era of Biosimilars – what Really Matters is Patient Safety. *Drug Safety* 2007;30(12):1087-92
7. NIEDERWIESER D: iosimilar granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for stem cell mobilization in related and unrelated donors. Available at <http://www.ebmt.org/> [Acedido em 13 de Março de 2009]
8. WADHWA M, THORPE R: Unwanted Immunogenicity: Implications for Follow-on Biologicals. *Drug Information J* 2007;41:1-10
9. SCHELLEKENS H: The First Biosimilar Epoetin: But How similar Is It? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;3:174-8
10. DECLERCK P: Ensuring patient safety in the era of biosimilars. *Scrip*. April 2007; 3252: 6-7
11. Position statement on use of biosimilars of the Société de Néphrologie, Société Francophone de Dialyse and Société de Néphrologie Pédiatrique. *Port J Nephrol Hypert* 2007;21(3):209-210