

Manifiesto por la seguridad del paciente en los tratamientos biológicos

Productos biológicos tienen un histórico de éxito en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas y que traen riesgo a la vida. Recientemente, el vencimiento de patentes para algunos biológicos de referencia dio inicio a una era de productos que son proyectados para ser “similares” a un producto original licenciado. Es importante recordar que por su naturaleza biológica, alto peso molecular y complejidad, esos medicamentos no son “copiables”, esto es, no es posible con las tecnologías actuales obtener un medicamento biológico idéntico a otro. Siendo así, no existen medicamentos biológicos “genéricos”, pero sí biosimilares de los medicamentos de referencia, una vez que no son idénticos.

En septiembre de 2013, fue aprobado el primer biosimilar de un anticuerpo monoclonal por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), denominado Remsima™. El medicamento desarrollado por la empresa Sur Coreana Celltrion™ es un biosimilar del Infliximabe, originalmente desarrollado por la industria farmacéutica Janssen™ (nombre comercial Remicade®). El anuncio de esa aprobación fue cercado de mucha expectativa en todo el mundo. Esta expectativa fue justificada por la polémica creada em torno a la aprobación del Remsima™ con extrapolación para las mismas indicaciones anteriormente aprobadas para el medicamento de referencia, esto es, Artritis Reumatoide, Espondilitis Anquilosante, Psoriasis, Artritis Psoriásica, Colitis Ulcerativa en adultos y pediatría, Enfermedad de Crohn en adultos y pediatría, si bien solo se haya presentado estudio de eficacia y seguridad para Artritis Reumatoide y estudio de farmacocinética en Espondilitis Anquilosante.

La agencia canadiense de medicamentos [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)], al contrario de la EMA, concedió en 2014 la aprobación para comercialización de ese mismo medicamento apenas para Artritis Reumatoide, Espondilitis Anquilosante, Psoriasis y Artritis Psoriásica.

En Brasil, el Remsima™ fue aprobado por la ANVISA el día 27 de abril de 2015 a través de vía de comparación. La ANVISA concedió extrapolación para las mismas indicaciones aprobadas para el medicamento de referencia (Infliximabe).



GARCE



GRUPARJ
PETRÓPOLIS
Grupo de Pacientes Artríticos de Petrópolis - RJ



Otimismo



La aprobación recomendada por la ANVISA del Remsima™ (descrito como CT-P13 en el ensayo clínico) fue basada en un ensayo clínico de equivalencia realizado en pacientes con Artritis Reumatoide (AR)¹ y un estudio farmacocinético en Espondilitis Anquilosante (EA)². El estudio en AR evaluó el CT-P13 en relación al Infliximabe para la conclusión de equivalencia principal de respuesta al tratamiento de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology* 20% (ACR20), en 30 semanas.

El posicionamiento del Centro Latinoamericano de Pesquisa em Biológicos (CLAPBio), de la Universidad del Estado de Rio de Janeiro (UERJ) y de las asociaciones de pacientes ABRALÉ, AMAVI, ANAPAR, APMPs, Casa Hunter, EncontrAR, GADA, GARCE, GRUPAR – RP, GRUPARJ – Petrópolis, Grupo Optimismo y Psoríasis Brasil, tienen críticas a la extrapolación de indicaciones aprobada por la ANVISA por estar en desacuerdo con lo descrito en la RDC 55/2010, y por la ausencia de evidencias científicas que soporten, en términos de eficacia y seguridad, esa determinación.

¿Qué dice nuestra regulación?

Art. 19. *La extrapolación de datos de seguridad y eficacia para otras indicaciones terapéuticas de los productos biológicos registrados por vía de desarrollo por comparación será establecida por medio de guías específicas.*

§ 1º *Los casos previstos en el caput de este artículo serán posibles después de demostrada la comparación en términos de seguridad y eficacia entre los productos*

§ 2º *El modelo de test clínico utilizado para la comprobación de la seguridad y eficacia debe ser capaz de detectar diferencias potenciales, caso existentes, entre los productos.*

La Artritis Reumatoide es probablemente el modelo de test clínico menos sensible para detectar una diferencia potencial en la eficacia entre CT-P13 (Remsima™) e Infliximabe, particularmente como lo estudiado en el ensayo de equivalencia de Yoo y colaboradores. Por lo tanto, la equivalencia de eficacia entre CT-P13 (Remsima™) e Infliximabe en AR no excluye la posibilidad de que la eficacia de los dos productos sea diferente en otras indicaciones extrapoladas, en que estas diferencias puedan ser más fácilmente detectadas, porque son modelos de test clínicos más sensibles que AR.

§ 3º El mecanismo de acción y receptores envueltos para las diferentes indicaciones pretendidas deben ser los mismos.



GARCE



Otimismo



Para un mesmo anticuerpo monoclonal, diferentes mecanismos de acción, además del antagonismo al TNF- α , están presentes en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn y Artritis Reumatoide (AR). Por ejemplo, el Infliximabe induce apoptosis de células inflamatorias en la Enfermedad de Crohn³, no obstante, no ejerce el mismo efecto en la AR⁴. El Infliximabe se conecta fuertemente a la membrana del TNF- α ⁵. Esa afinidad, blanco más fuerte del Infliximabe, puede llevar a diversos mecanismos intracelulares de acción, lo que torna la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad del biosimilar del Infliximabe científicamente más desafiante⁶.

§ 4º La seguridad y la inmunogenicidad del producto biológico deben estar suficientemente caracterizadas.

La proporción de pacientes que desarrolló inmunogenicidad luego del tratamiento con Infliximabe varió bastante por indicación, fue más alta en la Enfermedad de Crohn (hasta un 61%)⁷ y varió entre 20 y 51% en la Psoriasis^{8,9}.

Artritis Reumatoide (AR), sin embargo, fue la indicación con menor proporción de pacientes que desarrolló anticuerpos contra el Infliximabe (~10%), principalmente con título bajo^{10,11,12,13}. Esta baja inmunogenicidad en AR puede estar relacionada con el uso de metotrexato co-administrado, un agente inmunosupresor¹⁴. En otras palabras, portadores de AR no son apenas una población menos sensible para la detección de una diferencia en la inmunogenicidad, sino que también una población inadecuada para la extrapolación debido a la utilización obligatoria de metotrexato en adición al Infliximabe. Por lo tanto, el perfil de inmunogenicidad de CT-P13 (RemsimaTM), principalmente investigado en la AR, no debe ser extrapolado para las otras indicaciones del Infliximabe. Esto significa que los perfiles de seguridad de CT-P13 (RemsimaTM) en pacientes con Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Artritis Psoriática, Psoriasis en placas, pueden ser diferentes de aquellos con AR³ e deberían ser evaluados.

Otro punto que consideramos blanco importante para reflexión y discusión de todos es el intercambio, que puede tener impacto directo en la farmacovigilancia.

Creemos que el beneficio generado por el ingreso de los medicamentos biosimilares en el mercado es la posibilidad de estimular la competencia y consecuente reducción de precio de esos medicamentos, pudiendo impactar en mayor acceso de la población a esa tecnología. Es lo que la comunidad científica y sociedades civiles esperan. Sin embargo, el proceso de compra de medicamentos usado por el Sistema Único de Salud, a través de licitaciones y elección por el medicamento de menor costo llevará inevitablemente a una situación de intercambio entre el medicamento de referencia y su biosimilar, y vice versa. Asumiendo la premisa de que medicamentos biológicos no son idénticos y pueden promover diferentes reacciones inmunogénicas, lo que más nos preocupa es la sustitución automática en el origen de la dispensa o administración del medicamento, sin que haya conocimiento o autorización del médico responsable por el paciente.



La posibilidad de sustitución automática sin un registro específico también podrá generar importante impacto en el rastreo de posibles efectos adversos, resultados del uso de esos medicamentos, promoviendo graves perjuicios en programas de farmacovigilancia.

En ese sentido, sugerimos la adopción de medidas preventivas para mayor seguridad de los pacientes. Son ellas:

- Creación de mecanismo de identificación único para cada medicamento a ser sumado al INN, que diferencie los medicamentos de referencia y todos sus biosimilares, o la adopción de un mecanismo universal de identificación único como “Calificador Biológico” propuesto por la Organización Mundial de Salud.
- Creación de documento a ser proporcionado al paciente en el momento de la entrega y/o administración del medicamento, conteniendo informaciones como nombre del paciente, nombre del médico asistente, nombre comercial, fabricante, lote, país de origen, INN con calificador biológico.
- Proponer apertura para diálogo entre los tomadores de decisión en salud y la sociedad civil organizada, sea académica, técnica o representante de pacientes, para que esas asociaciones puedan aclarar las dudas y exponer puntos de preocupación, ya sea por medio de audiencias puntuales, audiencias públicas o mecanismos de consulta pública.

Entendemos que la utilización de un mecanismo de identificación único podrá traer importantes beneficios para todo el sistema de salud, tal como:

- Aumentar la precisión en la prescripción:
 - Aumentar la transparencia en relación a los productos distribuidos a los pacientes
 - Aumentar la capacidad de los médicos para tomar una decisión clara para la prescripción
 - Minimizar el riesgo de distribución/prescripción equivocada, accidental de un producto
 - Minimizar el riesgo de sustitución automática involuntaria
- Mejorar la efectividad en los informes:
 - Promover la farmacovigilancia efectiva (control y rastreabilidad) al aumentar la precisión de informes de eventos adversos y potenciales acciones correctivas

El objetivo principal de este manifiesto es la protección del paciente con la garantía de medicamentos de calidad, seguros y eficaces.



GARCE



GRUPARJ
Grupo de Pacientes Artríticas de Petrópolis - RJ



Otimismo



Sugerimos a las autoridades regulatorias y tomadores de decisión en salud la promoción de discusiones técnicas sobre el tema, convocando a academias y sociedades médicas, con la participación de asociaciones de pacientes.

Desde ya el Centro Latinoamericano de Pesquisa em Biológicos, de la Universidad del Estado de Rio de Janeiro, se coloca a disposición de los tomadores de decisión en salud para ser el ente técnico responsable por representar, en esas discusiones, a la sociedad civil organizada que firma el documento.

Firman:

- **ABRALE** _ Asociación Brasileña de Linfoma y Leucemia
- **AMAVI** _ Asociación Maria Vitoria
- **ANAPAR** _ Asociación Nacional de Grupos de Pacientes Reumáticos
- **APMPS** _ Asociación Paulista de Mucopolisacaridosis
- **CASA HUNTER**
- **EncontrAR**
- **GADA** _ Grupo de Amparo al Enfermo de SIDA
- **GARCE** _ Grupo de Apoyo a los Pacientes Reumáticos de Ceará
- **GRUPARJ PETRÓPOLIS** _ Grupo de Pacientes Artríticos de Petrópolis
- **GRUPAR-RP** _ Grupo de Pacientes Reumáticos de Ribeirão Preto
- **GRUPO OTIMISMO** _ Grupo Optimismo de Apoyo al Portador de Hepatitis
- **Instituto ONCOGUIA**
- **PSORÍASE BRASIL**

Contacto:

clapbio@clapbio.com



GARCE



Referencias

- ¹ Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomized, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1613-1620
- ² Park W, Hrycaj P, Jeka S et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study
- ³ van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*.2003;124(7):1774-85.
- ⁴ Smeets TJM, Kraan MC, van Loon ME, Tak P-P. Tumor necrosis factor α blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2155- 62.
- ⁵ Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S-i, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology*. 2010;49(7):1215-28.
- ⁶ Reichert JM. Next generation and biosimilar monoclonal antibodies: essential considerations towards regulatory acceptance in Europe. February 3-4, 2011, Freiburg, Germany. *MABs*. 2011;3(3):223-40.
- ⁷ Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601-8.
- ⁸ Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. Intermitente infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):31-15.
- ⁹ Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367-74.
- ¹⁰ Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594-602.
- ¹¹ St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3432-43.
- ¹² Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354(9194):1932-9.
- ¹³ Flood J. Tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of chronic inflammatory diseases. A review of immunogenicity and potential implications. *Manag Care*. 2009;18(4 Suppl 3):1-5.
- ¹⁴ Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601-8.