

## *Biossimilares necessitam de dados clínicos comparativos cientificamente confiáveis*

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

No Brasil, a Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, autorizou a comercialização, por qualquer laboratório, de medicamentos com patentes caducadas em uma embalagem padronizada com tarja amarela e um “G” de Genérico. Via de regra, os genéricos são mais baratos também porque os fabricantes, ao produzirem medicamentos após o término do período de proteção da patente dos originais, não precisam investir em pesquisas clínicas, refazendo os ensaios que comprovam eficácia e segurança, que são custos inerentes a certas fases do processo de investigação e descoberta de novos medicamentos, pressupondo-se que esses estudos já foram realizados pela indústria inovadora que primeiramente obteve a patente do medicamento. Assim, os fabricantes de medicamentos genéricos podem vender suas cópias com a mesma qualidade do original a um preço mais baixo. Entretanto, medicamentos biológicos diferem entre si em complexidade e não podem ser aprovados da mesma forma ou com o mesmo critério usado para os sintéticos genéricos.<sup>1</sup>

Há um consenso mundial de que um biossimilar é um biofármaco aceito por uma via regulatória, na qual houve a requisição de comparação biológica e clínica com um produto original, além de uma avaliação rígida do seu potencial imunogênico.<sup>2</sup> Esses pré-requisitos para a recepção do título de biossimilar por uma molécula biológica está incluído nos *guidelines* da Organização Mundial de Saúde (OMS) relacionados aos biossimilares e são considerados condições mínimas para a aprovação no mercado.<sup>2,3</sup>

Assim como em outros países emergentes, o mercado de biossimilares no Brasil apresenta-se como um cenário promissor sob o ponto de vista econômico para fabricantes e/ou comerciantes de cópias, pacientes e pagadores, incluindo o Governo Federal. Todavia, a aprovação da comercialização de produtos biossimilares, ao contrário dos medicamentos genéricos, sem a realização de estudos clínicos de qualidade, representa uma verdadeira ameaça aos pacientes. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu uma revisão de sua normatização anterior para a aprovação de

biossimilares por meio da RDC 55, publicada no final de 2010.<sup>4</sup> Todavia, essa normatização apresenta pontos de divergência em certos aspectos, quando comparada às diretrizes da OMS, particularmente no estabelecimento de duas vias regulatórias para a aprovação: individual e comparativa, nas extrapolações de indicação terapêutica e nas diferenças na ênfase dada ao desenho e às considerações estatísticas dos ensaios, embora a forma de aplicação prática deste último aspecto ainda não tenha sido completamente esclarecida pela agência para a comunidade científica.<sup>5</sup>

Um interessante exercício recentemente publicado na literatura médica, conduzido em fórum promovido pela OMS em Seul, na Coreia do Sul, ilustra que é relevante a necessidade de uma abordagem caso a caso quando se interpretam dados clínicos entre produtos biossimilares e produtos inovadores de referência.<sup>6</sup> Somente assim se pode assegurar a adequada eficácia e segurança de produtos biossimilares para qualquer indicação estudada.

O fato de pequenas diferenças bioquímicas e biológicas poderem acarretar significantes consequências clínicas nos leva a crer que um biossimilar precisa ser, pelo menos, igualmente eficaz e seguro em relação ao seu comparador original, e que os ensaios clínicos comparativos randomizados são considerados atualmente o melhor delineamento experimental para avaliar questões relacionadas ao tratamento.

Na fase 3, um medicamento biossimilar pode ser avaliado por meio de desenhos estatísticos como de equivalência e de não inferioridade em relação ao controle, sendo o primeiro, por princípio, o delineamento que possui maior afinidade com a natureza do processo de biossimilaridade (assegurar que um biossimilar não é nem mais nem menos eficaz que um produto de referência na mesma dosagem e via de administração).<sup>7</sup> Estudos de não inferioridade são justificados e aceitos principalmente quando o produto inovador já tem larga margem de segurança, e visam determinar se o similar é, pelo menos, tão eficaz quanto o original, ou mesmo um pouco menos, mas dentro de determinado limite preestabelecido, ou seja, dentro de uma variação

aceitável.<sup>8</sup> É possível, inclusive, que uma cópia tenha melhor perfil de eficácia, acima dessa variação, havendo um bônus, mas o resultado de não inferioridade será igualmente válido. Por conceito, um biossimilar poderia ser mais bem avaliado por estudos de equivalência, pois são mais restritos e implicam que não deveria haver resultado nem melhor nem pior, dentro da variação preestabelecida. A margem de não inferioridade tem base em estudos prévios feitos com o medicamento original, de preferência em comparação a placebo.

No desenho do estudo de não inferioridade, devemos lembrar que as populações estudadas e os desfechos devem igualmente ao estudo que forneceu as características do comparador original. Estudos de superioridade, como demonstrado na Figura 1 não se prestam à comparação entre inovadores e cópias biológicas, mas podem ser empregados para a demonstração de melhor perfil de eficácia de moléculas conhecidas como *biobetters*. Outro aspecto importante diz respeito ao tamanho da amostra de pacientes que devem ser incluídos no estudo comparativo entre um inovador e sua pretensa cópia. Esse tamanho amostral dependerá, sobretudo, do valor estipulado para a margem de não inferioridade e da variabilidade dos dados.<sup>9</sup> Margens de não inferioridade ou de equivalência muito amplas requerem, muitas vezes, pequenos tamanhos amostrais, enquanto margens mais estreitas requerem maior número de pacientes. Infelizmente, os tamanhos amostrais de estudos de equivalência ou não inferioridade entre biossimilares, até aqui, têm sido frequentemente muito pequenos. Além disso, é preciso salientar que eventuais perdas de pacientes por grupo, principalmente por conta de falhas na interpretação de exames, desligamentos da pesquisa etc., devem ser repostas, de modo a manter o poder estatístico do projeto. No Brasil, cópias de eritropoetinas recombinantes foram aprovadas após estudo aberto com tamanho amostral de 25 pacientes em estudos de fase 1–2a.<sup>10</sup> Certamente, estudos nesse molde seriam inviáveis para a atual aprovação de cópias de proteínas de fusão ou anticorpos monoclonais que perdem suas patentes.

A escolha do desenho de um ensaio clínico é dependente de muitos fatores, e o desenho específico selecionado para um estudo particular deve ser explicitamente justificado no protocolo do ensaio proposto. A seleção dos *endpoints* de eficácia primária e o desenho estatístico do estudo principal, bem como o cálculo do tamanho amostral apropriado para assegurar seu poder estatístico, são um processo de muitas etapas. Esse processo requer claro entendimento sobre o que são as margens de comparabilidade (algumas vezes chamadas limites de comparabilidade ou somente margens), para que determinado *endpoint* particular, que traduza melhor eficácia em última análise, seja adequadamente avaliado. A OMS muito

bem explicitou em seus guias que “a margem selecionada deve representar a mais larga diferença em eficácia/segurança que importa na prática clínica”.

De forma analógica, somente margens adequadamente definidas para detectar diferenças significantes no tratamento de portadores de artrite reumatoide entre um determinado biossimilar de um agente anti-TNF e seu comparador, tomando por base a eficácia medida por impacto de ambos os tratamentos no índice ACR20, poderiam ser aceitas, porque, por definição, não haveria relevância clínica de qualquer diferença de resultado que estivesse contido dentro dessa variação. Por natureza, as margens de comparabilidade para um dado *endpoint* são em última análise um juízo clínico e frequentemente não estão bem-estabelecidas ou universalmente aceitas. Portanto, a escolha do tamanho dessa margem deve ser bem-justificada pelos patrocinadores do estudo, usualmente uma combinação da opinião de *experts* e de análises prévias publicadas.

Além disso, representantes da ANVISA também devem concordar com elas antes que se inicie o estudo. Dessa forma, faz sentido que especialistas da Sociedade Brasileira de Reumatologia, com grande experiência no tratamento de portadores de artrite reumatoide e espondiloartrites, sejam previamente consultados pelos patrocinadores para opinar e concordar com o tamanho dessas margens, nos casos em que os *endpoints* estejam relacionados a tais enfermidades. A combinação não deveria ser pautada somente por “achismos”, sem um estudo aprofundado da literatura sobre os desfechos clínicos mais impactantes relacionados ao tratamento atual de enfermidades reumatológicas.

A comunidade científica da reumatologia brasileira aguarda os resultados de ensaios clínicos de alta qualidade desenvolvidos por fabricantes responsáveis pela entrada de novos biossimilares de moléculas biológicas usadas em nossa prática clínica.

O autor declara não ter recebido qualquer incentivo para a publicação deste artigo; declara fazer parte de *advisory boards* dos laboratórios Janssen, Abbott e Pfizer.

Valderílio Feijó Azevedo

Doutor em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUC-PR; Professor de Reumatologia, Universidade Federal do Paraná; Coordenador do Ambulatório de Espondiloartrites, Hospital de Clínicas, UFPR

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Azevedo VF, Felipe LR, Machado DM. Opinião de uma amostra de reumatologistas brasileiros sobre biossimilares. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(6): 662–71.

2. World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2010. Available from: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
3. Expert committee on biological standardization Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Adopted by the 60th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization.
4. ANVISA. Registro de Produtos Biológicos. Baes Legais e Guias – Coletânea. Resolução – RDC n 55, de 16 de dezembro de 2010. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/935aed0048bd2755a7cdaf9a6e94f0d0/Registro\\_Produtos\\_Biologicos\\_Hemoterapicos\\_10102011\\_WEB.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/935aed0048bd2755a7cdaf9a6e94f0d0/Registro_Produtos_Biologicos_Hemoterapicos_10102011_WEB.pdf?MOD=AJPERES).
5. Castanheira LG, Barbano DB, Rech N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals*; 2011; 39(5):308–11.
6. Fletcher MP. Biosimilars clinical development program: confirmatory clinical trials: a virtual/simulated case study comparing equivalence and non-inferiority approaches. *Biologicals* 2011; 39(5):270–7.
7. Njue C. Statistical considerations for confirmatory clinical trials for similar biotherapeutic products. *Biologicals* 2011; 39(5):266–9.
8. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ, CONSORT Group. Reporting of non inferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295:1152–60.
9. Chow SC, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. 2. ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Biostatistical series; 2008.
10. Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz. Eritropoietina Humana Recombinante – Monografia do produto. Available from: [http://www.fiocruz.br/bio\\_eng/media/monografia\\_epo.pdf](http://www.fiocruz.br/bio_eng/media/monografia_epo.pdf). Accessed on Feb 28, 2012.