

Estudos de medicamentos biosimilares

Studies on biosimilar medications

Winston Bonetti Yoshida*

Resumo

No Brasil, o registro de novos medicamentos é feito apenas quando a agência reguladora – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – se satisfaz plenamente com as evidências de sua qualidade, eficácia e segurança, apresentadas por uma indústria farmacêutica que pleiteie esse registro. Com o vencimento de patentes, empresas farmacêuticas se sentem atraídas pela produção de medicamentos biológicos chamados de biosimilares ou biogênicos ou simplesmente genéricos, cuja aprovação pode resultar em redução de custos de tratamento. Mas é preciso que o biosimilar seja, pelo menos, igualmente eficaz e seguro e sem contaminantes em relação ao original. Consensos recentes apontam diretrizes para estabelecer critérios de eficácia e segurança desses medicamentos. Estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, procedência da matéria-prima e estudos clínicos fase I, II e III são preconizados para registro do produto biosimilar no mercado internacional. As heparinas de baixo peso molecular encontram-se nessa situação. Nesta revisão, abordamos especificamente esse tipo de medicamento, o que pode servir de parâmetro para outros biosimilares.

Palavras-chave: Heparina; heparina de baixo peso molecular; medicamentos genéricos; guias de prática clínica como assunto; equivalência terapêutica.

Abstract

In Brazil, the registration of new drugs is carried out only when the regulatory agency (Anvisa, acronym in Portuguese) is fully satisfied with the evidence of their quality, efficacy and safety, presented by a pharmaceutical industry that strive for this registration. With the patent expiration, pharmaceutical companies are attracted to produce biological medicines called biosimilar or biogenerics or simply generics, whose approval may result in reduced treatment costs. But it is necessary that the biosimilar be, at least, equally effective and safe and without contaminants in relation to the original. Recent consensus guidelines aim to establish criteria for efficacy and safety of these medicines. Preclinical studies *in vitro* and *in vivo*, the origin of raw materials and clinical studies phase I, II and III are recommended for biosimilar medicine registration in the international market. Low molecular weight heparins are found in this situation. In this review we specifically addressed this type of medicine, which could serve as a benchmark for other biosimilar medicines.

Keywords: Heparin; heparin, low-molecular-weight; drugs, generic; practice guidelines as topic; therapeutic equivalence

Introdução

No Brasil, o registro de novos medicamentos é feito apenas quando a agência reguladora – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – se satisfaz plenamente com as evidências de sua qualidade, eficácia e segurança, apresentadas por uma indústria farmacêutica que pleiteie esse registro¹. As evidências de eficácia são geralmente obtidas por meio de ensaios clínicos controlados, nos quais um grupo de pacientes recebe o medicamento novo, e outro grupo (controle) recebe, por exemplo, placebo ou o tratamento habitual ou padrão-ouro. O desenho do estudo deve ser aleatório e preferencialmente duplo-cego, no qual nem

investigadores nem pacientes sabem o que estão recebendo até o final do estudo. Quando um dos grupos envolve mais de um medicamento, é interessante que os placebos de cada um (orais ou injetáveis) sejam prescritos para ambos os grupos, de modo a garantir a ocultação do tratamento. Essa técnica é chamada de double-dummy em língua inglesa. Esses estudos, conhecidos como de fase III, só são realizados após o término dos estudos preliminares, conhecidos como de fase I e fase II, que envolvem um número relativamente pequeno de indivíduos sãos e/ou doentes¹. Entre a concepção de uma nova molécula até chegar à fase III, em geral decorrem cerca de dez anos de pesquisa e desenvolvimento e custos da ordem de US\$ 350 milhões.

Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

* Professor Adjunto; Livre-docente do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Botucatu, SP.

Conflitos de interesse: membro do Advisor Group da Bayer-Schering Pharma Brasil.

Artigo submetido em 12.05.2010, aceito em 31.05.2010.

J Vasc Bras. 2010;9(2):141-144.

Medicamentos biológicos chamados de biosimilares ou biogênicos, ou simplesmente genéricos, têm diferentes significados conforme as agências regulatórias. Com o vencimento de patentes, empresas farmacêuticas se sentem atraídas para produção de cópias, cuja aprovação pode resultar em redução de custos de tratamento². Mas é preciso que o biosimilar seja, pelo menos, igualmente eficaz e seguro em relação ao original e não tenha contaminantes. Pequenas diferenças bioquímicas e biológicas podem acarretar significantes consequências clínicas². Dentro das áreas de atuação da Angiologia e da Cirurgia Vascular, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) estão nessa situação. Recomendações para testes que assegurem essas melhores características dos biosimilares têm sido publicadas². Nesta revisão, abordamos especificamente esse tipo de medicamento, o que pode servir de parâmetro para outros biosimilares.

A primeira preocupação diz respeito à origem da matéria-prima para produção de heparina. A origem da matéria-prima usada (tipo de tecido e tipo de animal) e o país em que foi fabricada devem constar do rol de informações do produto². Em passado recente, houve um problema de contaminação das heparinas com sulfato de dermatana supersulfatado (oversulphated), que se refletiu na produção de heparinas e derivados no mundo todo e que causou muitas mortes^{3,4}, inclusive no Brasil⁵. Em estudo comparativo das heparinas no mercado brasileiro, havia em algumas amostras contaminação por sulfato de dermatana supersulfatado e mesmo as sem contaminantes não tinham o padrão de pureza química e elevada atividade anticoagulante específica, como era o caso da preparação padrão (Liquemine®-Roche)⁶. São permitidos até 3% de sulfato de dermatana natural no produto, e nenhum outro glicosaminoglicano ou impurezas são tolerados².

Estudos comparativos de integridade estrutural, por meio de técnicas de ressonância nuclear magnética⁷, avaliação de peso molecular⁸, por exemplo, através de filtração em gel de Sephacryl S-400, e potência anticoagulante através da atividade anti-Xa, anti-IIa, entre outros, podem sinalizar para similaridade e pureza entre preparações⁶. As informações do biosimilar quanto a esses aspectos devem ser iguais às constantes na monografia do produto original e as variações entre os lotes devem ser semelhantes aos do produto original². Além disso, análises de sequências dissacarídicas internas e de resíduo terminal 2,5-anidromanose pelo método da degradação do ácido nitroso, bem como de terminais 1,6-anidroglicose ou N-glicosamina sulfatada, por meio do método do tratamento com heparinase, são igualmente importantes. O conteúdo de sulfato e grupos

carboxil deve ser descrito com base em medidas de titulação potenciométrica ou de condutividade². As HBPM contêm cerca de 12-20% de cadeias de ligação com a antitrombina (AT) e esse aspecto pode ser comparado por meio de técnicas cromatográficas de afinidade com AT, bem como atividade do co-fator II da heparina².

Testes *in vitro* de atividade do biosimilar devem ser repetidos e superponíveis aos do original². Usualmente, são empregados para tal fim a inibição do fator Xa, do fator IIa e TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada)⁹. As HBPM podem se ligar ao fator plaquetário 4 e gerar anticorpos que induzem à trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), que tem importante implicação clínica. Essas ligações podem ser quantificadas *in vitro* por meio de testes apropriados¹⁰. A capacidade de neutralização pela protamina também deve ser avaliada em comparação com o produto original².

Estudos de toxicidade aguda e crônica em pelo menos duas espécies animais, de acordo com manuais de boas práticas de laboratório, também devem fazer parte das avaliações pré-clínicas, incluindo comparações entre diferentes dosagens do biosimilar e do original. A potência anticoagulante deve ser aferida por meio de modelos padronizados experimentais de animais com trombose venosa profunda (TVP) e arterial¹¹⁻¹⁴.

Avaliações da fase I em voluntários normais por cinco a sete dias também não podem ser prescindidas. As doses devem ser convencionais para prevenção do tromboembolismo venoso (TEV), e determinações de TTPa, atividade anti-Xa, anti-IIa e testes para averiguação de TIH devem ser obtidos. Avaliações subsequentes em pacientes com insuficiência renal devem direcionar para esquemas de dosagens nessa situação¹⁵.

Pelo menos um estudo fase III, duplo-cego, para prevenção de tromboembolismo arterial ou venoso é recomendado pelo EMEA (European Medicine Agencies). Assim, para cada situação seria necessário pelo menos um estudo desse tipo, ou seja, prevenção do TEV em situações de risco, tratamento da TVP e embolia pulmonar, e prevenção de eventos coronarianos em pacientes com angina instável².

Na fase III, o medicamento biosimilar pode ser avaliado por meio de desenhos estatísticos como de superioridade, equivalência e de não-inferioridade em relação ao controle (Figura 1). Normalmente, é feito estudo do tipo não-inferioridade para comparação do biosimilar com o original. Esse estudo visa determinar se o similar é, pelo menos, tão eficaz quanto o original, ou até mesmo um pouco pior, mas dentro de determinado limite pré-estabelecido, ou seja, dentro de uma variação¹⁶. Se for inclusive

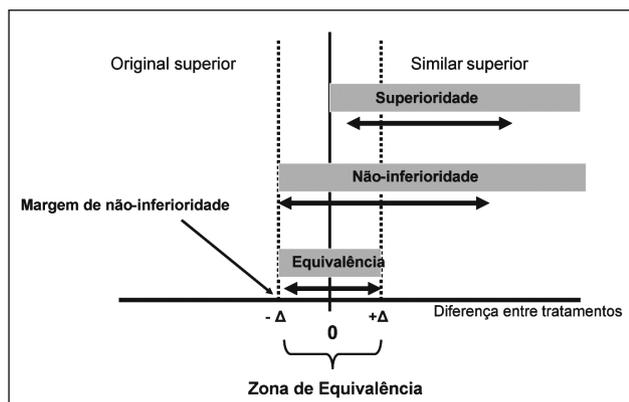


Figura 1 - Intervalos de confiança que incluem a linha central não demonstram diferença significativa entre as respostas de dois tratamentos. Intervalos à direita da linha central, sem incluir esta, são superiores, e à esquerda desta, inversamente, são inferiores. Intervalos de confiança totalmente dentro das margens $[-\Delta; +\Delta]$ são considerados equivalentes

melhor, acima desta variação, haverá um bônus e o resultado de não-inferioridade será igualmente válido. Os estudos de equivalência são mais restritos e implicam que não deveria haver resultado nem melhor nem pior, dentro da variação pré-estabelecida (Figura 1). A margem de não-inferioridade (Δ) é baseada em estudos prévios feitos com o medicamento original, de preferência em comparação com placebo. Devido a implicações éticas, esse tipo de informação costuma ser raro, e comparações com produtos considerados como referência são mais comuns. No desenho do estudo de não-inferioridade, as populações estudadas e os desfechos devem iguais ao estudo que forneceu a Δ .

O tamanho da amostra deve considerar o nível de intervalo de confiança (em geral, de 95%), o risco de erro tipo II (rejeição incorreta de tratamento não-inferior verdadeiro) ou poder do teste e a zona de equivalência Δ . Essa margem deve ser o menor valor com efeito clínico importante. Costuma ser variável mesmo dentro de determinados blocos de estudo. Existem métodos para se calcular a zona de equivalência Δ ¹⁷. O cálculo do tamanho da amostra pode ser feito por meio de programas computacionais, como o do Laboratório de Epidemiologia e Estatística da Universidade de São Paulo (USP), disponível na internet, entre outros¹⁸. Infelizmente, os tamanhos de amostra de estudos de equivalência ou não-inferioridade são frequentemente muito pequenos¹⁹. 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.

Estudos da fase III devem avaliar os pacientes incluídos que concluíram todas as etapas e exames do projeto;

essa fase é chamada de população per-protocol ou on-treatment. Os pacientes que tomaram pelo menos uma dose do tratamento, incluindo os que descontinuaram o tratamento por diversos motivos, constituem a população de “intenção de tratar” (ITT, do inglês intention-to-treat), a qual é importante no aspecto de segurança do medicamento, pois efeitos colaterais podem aparecer no início do tratamento e podem, inclusive, ser a causa da descontinuidade deste tratamento. Outro recurso de avaliação interessante é o “número necessário para tratar” (NNT, do inglês number needed to treat)²⁰. Os efeitos dos tratamentos são melhor compreendidos por meio dessa medida de risco. Trata-se do número de pacientes que precisa ser tratado com o novo tratamento ou tratamento em foco, para produzir um efeito benéfico desejável (por exemplo, alívio da cefaleia, prevenção da morte ou da trombose etc), comparado com controle. É definido como o inverso da redução do risco absoluto (RRA), ou seja, diante do risco de desfecho de um tratamento controle (p_B) e experimental (p_A), o risco absoluto será $p_B - p_A$. O NNT será $1/p_B - p_A$. O NNT ideal é igual a 1, no qual todos melhoram com o novo tratamento e ninguém melhora com o controle. Quanto maior o NNT, menos efetivo é o novo tratamento²⁰. Quando o desfecho é um evento adverso, costuma-se calcular da mesma forma, mas com o nome de “número necessário para prejudicar” (NNH, do inglês number needed to harm)²¹.

Outro aspecto a ressaltar é a forma de randomização dos grupos e avaliação cega²². Recomenda-se que nos estudos clínicos randomizados o processo de randomização seja feito por meio de números aleatórios gerados por computador, para se evitar viés de seleção. Qualquer outro método poderia ser considerado tecnicamente imperfeito. As avaliações de resultados também devem ser feitas por examinadores independentes, sem conhecimento dos grupos, e recomenda-se averiguar concordância entre os mesmos, por meio de testes estatísticos²².

Em conclusão, os testes necessários para registro de biosimilares devem seguir protocolos internacionais rígidos, em função da variabilidade de produtos biológicos, em particular das HBPM. Estudos pré-clínicos, *in vitro* e *in vivo*, demonstrando claramente similaridade e pureza farmacológica, bem como testes de farmacodinâmica em animais, deveriam preceder os ensaios clínicos. Estes deveriam obedecer à sequência e delineamento adequados em termos de tamanho de amostra, critérios de inclusão e exclusão, desfechos similares aos dos estudos originais, cálculos amostrais e margem de não-inferioridade, forma de randomização, perdas e reposições de pacientes, avaliação dos pacientes com ITT^{16,22} e testes em diferentes

situações clínicas. A Anvisa recentemente organizou o III Fórum de Atualização em Medicamentos Biológicos, em 2010, no qual esses aspectos foram abordados e também foram enfatizados os procedimentos para aprovação desse tipo de medicamentos no Brasil²³. Em resumo, a evidência científica e a segurança devem estar sempre acima de qualquer outro tipo de interesse que não seja o bem-estar dos pacientes.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [Internet]. Medicamentos. [citado 2010 mar 10]. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos>
2. Harenberg J, Kakkar A, Bergqvist D, et al. Recommendations on biosimilar low-molecular-weight heparins. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1222-5.
3. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med.* 2008;358:2457-67.
4. Nosé Y. Hemodialysis patients' deaths in the USA by contaminant suspected heparin originating from China. *Artif Organs.* 2008;32:425-6.
5. Cavalheiro Filho C, Chamone Dde A, Rached RA, Maffei FH. Heparins - current status. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54:471-2.
6. Melo EI, Pereira MS, Cunha RS, Sá MP, Mourão PA. Heparin quality control in the Brazilian market: implications in the cardiovascular surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23:169-74.
7. Guerrini M, Guglieri S, Naggi A, Sasisekharan R, Torri G. Low molecular weight heparins: structural differentiation by bidimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:478-87.
8. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2008;99:807-18.
9. Gray E, Rigsby P, Behr-Gross ME. Collaborative study to establish the Low-molecular-mass heparin for assay--European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation. *Pharmeuropa Bio.* 2004;2004:59-76.
10. Fareed J, Bick R; International Academy of Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis and Vascular Medicine. Differentiation of low-molecular-weight heparins: practical implications. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10:299-300.
11. Maffei FH, Pinto AM, Fabris VE, Lastória S, Rollo HD. Experimental venous thrombosis in guinea pigs: effect of heparin and drugs affecting platelet function (author's transl). *Rev Bras Pesqui Med Biol.* 1977;10:369-78.
12. Maffei FH, Rollo HA, Fabris VE. Prevention of experimental venous thrombosis induced by contrast medium in the rat. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1980;21:249-52.
13. Lastória S, Thomazini IA, Cury PR, Maffei FH. Platelet activation in experimental arterial thrombosis. *Braz J Med Biol Res.* 1987;20:611-3.
14. Yoshida WB, Maffei FH, Lastória S, Curi PR, Rollo HA. Lumbar sympathectomy and distal arteriovenous fistula as adjuncts to prevent arterial rethrombosis after thrombectomy: experimental study in dogs. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988;29:19-25.
15. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144:673-84.
16. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA.* 2006;295:1152-60.
17. Rothmann MD, Tsoo HH. On non-inferiority analysis based on delta-method confidence intervals. *J Biopharm Stat.* 2003;13:565-83.
18. Laboratório de Epidemiologia e Estatística [Internet]. Comparação de duas proporções. [citado 2010 ago 16]. http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di_2_pro.html
19. D'Agostino RB Sr, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med.* 2003;22:169-86.
20. Halvorsen PA, Selmer R, Kristiansen IS. Different ways to describe the benefits of risk-reducing treatments: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:848-56.
21. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med.* 1997;126:712-20.
22. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA.* 1999;282:1054-60.
23. Pinto V. Seminário sobre Estudos de Não-Inferioridade. III Fórum de atualização em medicamentos biológicos; 2010 Fev 26; Brasília: Anvisa; 2010.

Correspondência:

Winston Bonetti Yoshida
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP
CEP 18618-970 – Botucatu, SP
E-mail: winston@fmb.unesp.br