

Substituição automática de biotecnológicos antirreumáticos ou sugestão de início de biossimilar

Exmos. Membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica do

_____, reumatologista com a cédula profissional número _____, vem reiterar a V. Exas. que o/a doente _____ seja mantido na terapêutica biotecnológica antirreumática de referência por mim prescrita.

O que no caso do doente em epígrafe é _____ na dosagem de _____

Atendendo a que a solicitação inicial não foi respeitada, venho por este meio expor o seguinte:

1. A introdução de terapêuticas biossimilares vem, de facto, permitir reduzir os excessivos custos com terapêuticas biotecnológicas e esta problemática está presente em cada decisão terapêutica tomada pelo reumatologista. O reumatologista espera ainda, que a poupança gerada com estas terapêuticas permita canalizar mais fundos para o tratamento de outros doentes reumáticos.
2. Sem prejuízo do ponto prévio, o benefício económico obtido com os fármacos biossimilares não deverá ser à custa da sua eficácia ou da segurança do doente, nem condicionar a escolha da terapêutica mais adequada para o doente em particular.
3. A Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) é favorável à utilização de fármacos biossimilares em doentes que iniciam a sua terapêutica biotecnológica mas também em doentes que já estão estáveis a fazer medicação biológica, mas única e exclusivamente se forem respeitadas as premissas presentes no documento " The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars - 2017 update" (1).

4. Não existe atualmente, evidência robusta que suporte a substituição de fármacos biotecnológicos originais por biossimilares.

Existem extensões *long-term* dos estudos de fase III de aprovação clínica, *open-label* sem braço de controlo com biotecnológico original que, para o CT-P13 (Remsima/Inflectra), SB2 e SB4 (Benepali) demonstram que uma única transição não tem aparentes repercussões sobre a eficácia, segurança ou imunogenicidade (2- 5); e um estudo desenhado para avaliar uma única transição de infliximab original para CT-P13 (Remsima/Inflectra) que não mostrou agravamento da atividade de doença na população geral mas não teve poder estatístico para o demonstrar nos vários subgrupos (incluindo artrite reumatóide, espondilartroses axiais e artrite psoriática) (6). Ademais, vários estudos observacionais mostram taxas elevadas de descontinuação de terapêutica (o mais elevado chegou aos 82% aos 6-9 meses), quer por perda de eficácia quer por efeitos adversos, após mudança de infliximab original para CT-P13 (Remsima/Inflectra). São estudos com importantes limitações metodológicas pelo que devem ser interpretados com precaução, mas refletem a prática clínica diária e por isso são próximos do quotidiano do clínico (7-10).

5. Considerando que os biotecnológicos usados para tratamento de doenças reumáticas são fármacos complexos e que todos os biotecnológicos apresentam algum grau de variabilidade intrínseca, a eventual demonstração de interpermutabilidade entre um biotecnológico original e um biossimilar específico não pode ser extrapolada para outros biossimilares. Como tal, o *switch* deve ser cauteloso e guiado pela melhor evidência disponível.

6. As normas orientadoras do Infarmed/CNFT (11) de Fevereiro de 2018 tiveram um esclarecimento adicional em Maio de 2018 em que se afirma: "...vários medicamentos biológicos podem ser prescritos em centros autorizados, sendo dispensados na farmácia hospitalar, pelo que importa garantir que todas as instituições hospitalares aplicam os mesmos princípios, mais ainda é claro e inequívoco que a decisão de tratar um doente com um medicamento biológico ou biossimilar é da responsabilidade do médico prescriptor, em processo participado pelo doente". Reforçando esta ideia a CNFT afirma: "De igual modo, no caso dos doentes que já estão em tratamento existe evidência para considerar que a mudança de um medicamento biológico de referência para um seu biossimilar poderá ser efetuada sem acarretar perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas. Também neste caso, a orientação prevê que esta decisão seja tomada pelo médico prescriptor em processo participado, de forma esclarecida, pelo doente". Mais ainda a CNFT no seu esclarecimento diz: "não existe obrigatoriedade em alterar o tratamento para uma alternativa mais custo-efetiva. Contudo, caso opte por não o fazer deverá justificar a sua decisão junto da CFT local". Reforçando ainda que: "A substituição automática pela farmácia não é permitida. Em caso de recusa na mudança, é mantida a disponibilização, pela farmácia hospitalar, do medicamento que o doente já utilizava. A farmácia mantém obrigatoriamente o registo de marca, DCI e lote do

medicamento dispensado, sendo esta informação do conhecimento do doente e médico prescritor " (11-13).

7. Antecipando que a atual política de substituição automática iniciada nesta instituição dite, num futuro próximo, a livre troca entre biossimilares motivada pelo preço mais baixo, reitero a minha total objeção e alerta para o risco desta atuação na saúde do doente. Os biossimilares não são idênticos ao fármaco original e não são idênticos entre si, o que leva a que a constante mudança entre eles tenha efeitos imprevisíveis na imunogenicidade, potencialmente graves para o doente (desde perda de eficácia do tratamento até reações anafiláticas e morte). Esta livre substituição impossibilita ainda a adequada farmacovigilância e rastreabilidade dos produtos.

8. Ademais, importa referir que a rejeição da substituição automática deve ser aplicável não apenas quando falamos de biossimilares mas também quando falamos de troca entre moléculas diferentes. O médico prescritor é o único capacitado a escolher o biotecnológico adequado a um determinado doente e a uma determinada doença, pelo que a escolha do princípio ativo deve ser respeitada pela CFT local. A substituição de uma determinada molécula por outra diferente apenas porque existe biossimilar disponível é para a SPR considerada inaceitável.

9. Pelos motivos previamente explicitados e que refletem as boas práticas atuais, reitero que o doente acima mencionado deverá manter a terapêutica biotecnológica prescrita originalmente por mim.

_____, ____ de _____ de 20____

Referências

1. Araújo F, et al. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars - 2017 update. *Acta Reumatol Port*. Online first 21st July 2017.
2. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:355-363.
3. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:346-354.
4. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzaket A, et al. Additional Efficacy Results of SB4 (Etanercept Biosimilar) up to Week 100: Comparison between Continuing SB4 and Switching from Reference Etanercept (Enbrel®) to SB4 [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 (suppl 10).
5. Smolen J, et al. Comparable Safety and Immunogenicity and Sustained Efficacy after Transition to SB2 (an Infliximab Biosimilar) vs Ongoing Infliximab Reference Product in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of Phase III Transition Study. *EULAR 2016*, FRI0162.
6. Goll GL, Olsen IC, Jorgensen KK, et al. Biosimilar Infliximab (CT-P13) Is Not Inferior to Originator Infliximab: Results from a 52-Week Randomized Switch Trial in Norway [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 (suppl 10).
7. Yazici et al. A Descriptive Analysis of Real-World Treatment Patterns in a Turkish Rheumatology Population That Continued Innovator Infliximab (Remicade) Therapy or Switched to Biosimilar Infliximab. *ACR 2016*, abstract 2240.
8. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CTP13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15:1677–1683.
9. Scherlinger M, et al. Oral presentation at the Annual congress of the French Society of Rheumatology 2016.
10. Tweehuysen L, et al. Clinical and Immunogenicity Outcomes after Switching Treatment from Innovator Infliximab to Biosimilar Infliximab in Rheumatic Diseases in Daily Clinical Practice. *ACR 2016*, abstract 627.
11. Orientações Infarmed/CNFT sobre Medicamentos biossimilares. http://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/1_Orientações_CNFT_Com_4_pleta_Final.pdf/bd4475fc-147b-4254-a546-03b8cd63efff. Accessed 30th September 2017.
12. Orientações Infarmed/CNFT sobre Medicamentos biossimilares. Nº 5 Fevereiro de 2018
13. Esclarecimento às Orientações Infarmed/CNFT sobre Medicamentos biossimilares. Nº 5 Fevereiro de 2018; Maio de 2018