

Declaração de posicionamento da IGA Utilização de medicamentos não comparáveis para a doença de Gaucher

A presente declaração de posicionamento descreve a posição da International Gaucher Alliance (IGA) relativamente à utilização de “cópias pretendidas” de medicamentos de terapêutica de reposição enzimática (enzyme replacement therapy, ERT) como tratamento para a doença de Gaucher. Estas “cópias” também são conhecidas como **não comparáveis** (o termo utilizado nesta declaração), por não terem sido comparadas diretamente ao medicamento original num contexto de ensaio clínico.

Este é um tema importante a abordar, tendo em conta as preocupações constantes da comunidade de doentes da doença de Gaucher relativamente à aprovação regulamentar e utilização destes medicamentos. As nossas recomendações foram desenvolvidas para apoiar comunidades locais de doentes e cuidadores na preparação e resposta às oportunidades e desafios apresentados pelos medicamentos não comparáveis.

Contexto

A doença de Gaucher é uma doença hereditária (genética) rara, de deficiência enzimática. É o resultado de uma acumulação de substâncias gordas em determinados órgãos, nomeadamente o baço e o fígado. Isto faz com que estes órgãos aumentem de tamanho e pode afetar o respetivo funcionamento. As substâncias gordas também se podem acumular nos tecidos ósseos, enfraquecendo o osso e aumentando o risco de fraturas.¹

A forma mais comum da doença de Gaucher (tipo 1) afeta 1 em cada 100.000 pessoas da população geral, mas afeta 1 em 850 pessoas de ascendência judaica (asquenaze). 2 Na doença de Gaucher neuronopática (tipos 2 e 3), ocorrem sintomas neurológicos que incluem um distúrbio do movimento ocular (apraxia oculomotora), desequilíbrio (ataxia), ataques (convulsões), alguma perturbação do raciocínio (cognitiva) e da forma como o cérebro lida com os sons (perturbação do processamento auditivo central). As crianças com o tipo 2 da doença de Gaucher não costumam viver para além dos primeiros anos de vida.²

Atualmente, não há cura para a doença de Gaucher, mas estão disponíveis vários medicamentos para tratar os sintomas não neurológicos. As opções de tratamento de primeira linha são:

- terapêutica de reposição enzimática (enzyme replacement therapy, ERT);
- terapêutica de redução do substrato (substrate reduction therapy, SRT).³

A presente declaração centra-se apenas na terapêutica ERT. Isto deve-se ao facto de terem sido aprovados não comparáveis a um tratamento ERT em alguns países. Estes não comparáveis não seguiram as orientações de avaliação recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o desenvolvimento de medicamentos biossimilares.⁴

A IGA congratula-se com a disponibilidade de novos medicamentos, pois isto oferece melhor acesso e maiores opções de tratamento a doentes e prestadores de cuidados de saúde. Contudo, a IGA está ciente de desafios na forma como os não comparáveis poderiam ser usados ou intercambiados com outros medicamentos aprovados. Em particular, a IGA está preocupada com:

- a falta de dados sobre a segurança e a eficácia;
- a falta de informações exatas sobre o medicamento;
- a falta de clareza em relação ao processo de aprovação do medicamento a nível nacional; e
- a forma como os doentes são informados sobre estas opções de tratamento, pois isto tem potencial para causar ansiedade entre a comunidade de doentes, bem como falsas expectativas.

Por conseguinte, é necessário esclarecer a situação atual em termos de utilização de medicamentos não comparáveis na doença de Gaucher. O presente documento realça alguns dos potenciais problemas associados a estes medicamentos e aponta recomendações para o futuro.

O nosso objetivo é informar e capacitar a comunidade da doença de Gaucher, para que esta possa promover o acesso a tratamentos seguros e eficazes.

ERT para a doença de Gaucher

Os medicamentos ERT aprovados nos países altamente regulados (por exemplo, os países da UE e os EUA) são:

- Cerezyme® (imiglucerase);
- VPRIV® (velaglucerase alfa);
- Elelyso® (taliglucerase alfa).

*Nota: a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) não autorizou a utilização do Elelyso®, pelo que este não está disponível na UE.*³

Algumas pessoas têm reações diversas a diferentes ERT. A lógica subjacente a uma mudança de ERT deve basear-se nas necessidades médicas da pessoa e nas provas científicas. A IGA desenvolveu orientações de boas práticas específicas sobre a chamada “mudança” de tratamento, que estão disponíveis no website da IGA.

Definições de medicamentos biológicos, biossimilares e não comparáveis

Biológicos

Os medicamentos biológicos, ou de forma abreviada biológicos (também conhecidos como bioterapêuticos⁷), são medicamentos produzidos a partir de organismos vivos ou dos seus componentes, tais como células, proteínas ou ADN.⁵ Os medicamentos ERT são biológicos. Os medicamentos de pequenas moléculas podem ser copiados. Isto significa que é possível fazer uma réplica exata de um medicamento com uma estrutura química conhecida e um número de átomos fixo — isto também é conhecido como um medicamento genérico (na forma abreviada, genérico).⁶ Os medicamentos biológicos não podem ser copiados.

Biossimilares

Os medicamentos biossimilares, ou de forma abreviada biossimilares, são medicamentos que imitam a estrutura do medicamento biológico original (também chamado “o medicamento de referência”).⁵ Os biossimilares devem funcionar de forma muito similar ao medicamento de referência, mas não são 100% idênticos e, tecnicamente, não podem ser classificados como genéricos.^{4,6} O desenvolvimento de biossimilares é estritamente regulado pela EMA, pela Autoridade para os Alimentos e os Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) dos Estados Unidos e pela Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PDMA) do Japão, para garantir que são tão seguros e eficazes como o medicamento de referência.⁴ Os fabricantes têm de demonstrar a biossimilaridade ao medicamento de referência e fornecer dados sobre a qualidade, a atividade biológica, a segurança e a eficácia. A OMS também forneceu orientações sobre a avaliação de biossimilares.^{7,8}

Não comparáveis

Os não comparáveis, também conhecidos como “biocópias”, “biomiméticos”, “cópias pretendidas” e “biológicos não regulados”, são cópias de medicamentos biológicos autorizados, mas não seguiram as vias regulamentares rigorosas exigidas para os biossimilares.^{4,8} Por conseguinte, é difícil saber qual será o desempenho de um medicamento não comparável em termos de eficácia, segurança e qualidade.

Embora os medicamentos não comparáveis levem menos tempo a desenvolver do que os biossimilares e, muitas vezes, estejam disponíveis a um preço significativamente inferior ao do medicamento de referência, pode haver custos

ocultos. Estes incluem se o medicamento não funcionar como esperado, ou se levar a acontecimentos adversos, o que adiciona pressão aos sistemas de saúde.^{4,9}

Não comparáveis na doença de Gaucher

Atualmente, nenhum biossimilar para a doença de Gaucher foi aprovado pela FDA ou pela EMA. Contudo, alguns ERT que alegam ter bioequivalência (também conhecidos como não comparáveis) foram aprovados a nível local em vários países onde os processos regulamentares são, sem dúvida, menos rigorosos. Desde 2012, dois ERT foram aprovados em alguns países fora dos EUA e da UE4, nomeadamente:

- Abcertin®, disponível nos seguintes países: Coreia do Sul, Irão, Bolívia, Peru, Equador e Cazaquistão; também está registado e é comercializado sob o nome Asbroder® no México, onde foi aprovado como medicamento órfão.
- Glurazyme®, disponível na Rússia.

Questões relacionadas com a utilização de não comparáveis no tratamento da doença de Gaucher.

Num mundo ideal, todas as pessoas que sofrem da doença de Gaucher teriam acesso a medicamentos eficazes, independentemente da sua localização, circunstâncias sociais e disposições ao nível dos cuidados de saúde locais. A IGA compreende que há uma grande variação ao nível da infraestrutura de cuidados de saúde e das atitudes face à regulamentação e à disponibilidade de medicamentos em todo o mundo. Em alguns casos, os fatores políticos podem ter um papel a desempenhar.

A IGA reconhece que os medicamentos não comparáveis estão frequentemente disponíveis a um custo inferior ao dos biossimilares e dos medicamentos de referência em geral, e podem ser a única opção disponível para as pessoas que sofrem da doença de Gaucher em alguns países. A IGA também reconhece que alguns não comparáveis podem ser seguros e eficazes, embora atualmente haja dados insuficientes para sustentar esta alegação.

Embora apreciando este contexto, as preocupações em relação à utilização de não comparáveis na doença de Gaucher baseiam-se nos seguintes problemas:

Eficácia e segurança

Os não comparáveis usados na doença de Gaucher não foram submetidos à mesma análise rigorosa em termos de eficácia, segurança e farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD) do que os biossimilares. Por conseguinte, os medicamentos podem não ser tão eficazes como o medicamento de referência ou podem causar efeitos adversos.

Rotulagem e bulas incorretas

Alguns medicamentos não comparáveis incluem informações de prescrição e dados de ensaios clínicos copiados diretamente do medicamento de referência original, sem deixar claro que não dizem respeito diretamente ao não comparável. Isto gera confusão nos doentes, profissionais de saúde e autoridades locais, pois nem sempre estão cientes de que se trata de um medicamento diferente, o que pode ser potencialmente perigoso.

Classificação incorreta

Para evitar confusão, a OMS estabeleceu orientações rigorosas sobre a forma como os novos medicamentos devem ser designados. Cada substância deve ter uma designação exclusiva, a sua Denominação Comum Internacional (DCI), que deve ser usada universalmente. 4,10,11 Abcertin®, Asbroder® e Glurazyme® têm a mesma DCI, nomeadamente imiglucerase, que o medicamento de referência Cerezyme®, sem terem sido submetidos aos testes exigidos para um biossimilar. Isto pode induzir os doentes em erro, levando-os a pensar que estão a tomar um biossimilar, quando na verdade estão a tomar um não comparável.

Uma vez mais, isto levanta a possibilidade de uma mudança ou substituição inadvertida.

Falta de transparência

Até à data, os fabricantes dos medicamentos não comparáveis para a doença de Gaucher têm-se mostrado renitentes a partilhar dados ou a participar num diálogo, apesar de abordagens reiteradas da IGA nesse sentido.

Falta de dados a longo prazo

A recolha de dados sobre efeitos positivos e adversos nos doentes que tomam não comparáveis para a doença de Gaucher é deficiente — ou em alguns casos, inexistente. Este problema é agravado pela rotulagem incorreta, que dificulta a comparação direta por parte dos médicos e doentes.

Incerteza

As informações atuais relativas aos não comparáveis são inconsistentes e podem ser confusas, devido à pouca ou nenhuma disponibilidade de informações públicas exatas. Isto pode ser angustiante para as pessoas que sofrem da doença de Gaucher, pois pode produzir incertezas sobre o medicamento que estão a tomar e não oferece garantias de que o seu medicamento seja seguro e eficaz.

Recomendações da IGA

A utilização de não comparáveis no tratamento da doença de Gaucher é uma realidade em muitos países. A situação atual é insatisfatória, mas a IGA acredita que é possível resolver muitos dos problemas atuais através de medidas específicas. Assim, é recomendado o seguinte:

A denominação e o rótulo do medicamento devem indicar claramente se é um não comparável: deve haver uma abordagem clara e consistente à nomenclatura em todos os países, para que seja óbvio se um medicamento para a doença de Gaucher é um biossimilar ou um não comparável. Isto é responsabilidade das empresas fabricantes. A DCI deve indicar se o medicamento é uma cópia pretendida do medicamento de referência, utilizando um código de quatro letras relevante no final. Os fabricantes que não sigam as orientações devem ser responsabilizados pelos organismos reguladores do setor farmacêutico na sua região e pelas autoridades de saúde locais.

Todas as embalagens têm de incluir informações corretas sobre o medicamento: os doentes e médicos devem poder confiar que as informações que recebem sobre um medicamento estão corretas. A bula e o rótulo no exterior e no interior de qualquer embalagem em todos os países devem ser diretamente relevantes para o medicamento e os ensaios clínicos a que foi submetido. Isto é responsabilidade da empresa fabricante e as autoridades reguladoras locais devem responsabilizar a mesma.

Devem ser recolhidos e comunicados dados robustos em matéria de segurança e eficácia: os fabricantes têm o dever de fornecer informações corretas e devem ser responsáveis pela sua apresentação. Deve haver uma recolha sistemática de dados a longo prazo relativos a doentes que tomam não comparáveis (rastreadibilidade, comunicação e avaliação de acontecimentos adversos), realizada pelos fabricantes (no mínimo). Isto pode ser feito através de um registo que leve em conta

fatores como as diferenças étnicas, idades, testes moleculares, se disponíveis, etc. Os formulários de comunicação de acontecimentos adversos devem ser reformulados, para facilitar a sua utilização pelos doentes e médicos, e garantir que as informações chegam aos fabricantes e são devidamente registadas.

Deve ser disponibilizada melhor educação sobre os medicamentos não comparáveis: deve haver informações claras e específicas sobre não comparáveis, dirigidas a profissionais de saúde, doentes e decisores. As informações devem ser adaptadas às circunstâncias locais, para que todas as partes possam tomar decisões informadas sobre a sua situação particular. A IGA está disposta a colaborar no desenvolvimento desses materiais com outras partes interessadas, tais como organizações de doentes locais, grupos clínicos, sociedades profissionais, empresas farmacêuticas e fabricantes de medicamentos não comparáveis.

Os grupos comunitários devem contactar diretamente com os fabricantes de não comparáveis: a IGA procura estabelecer um diálogo positivo com os fabricantes de não comparáveis para a doença de Gaucher e explorar oportunidades de colaboração mútua que sejam benéficas para todas as partes. Isto pode incluir incentivar os fabricantes de não comparáveis a explorar a via regulamentar dos biossimilares.

Devem ser recolhidos dados mais abrangentes sobre a economia da saúde, relativos à utilização de não comparáveis: a IGA tem uma responsabilidade partilhada de sensibilizar para as lacunas de dados sobre os efeitos económicos a longo prazo da utilização de medicamentos submetidos a testes menos rigorosos, em termos de resultados terapêuticos, acontecimentos adversos, internamento hospitalar, etc. Embora seja improvável que os grupos comunitários estejam em posição de liderar ou financiar tal recolha de dados, a IGA pode sublinhar a existência desta necessidade junto das partes interessadas relevantes. Os dados recolhidos ao longo do tempo por académicos, investigadores e grupos do setor podem ser utilizados para apoiar e informar outros territórios que considerem seguir a via dos medicamentos não comparáveis.

Deve ser incentivado um debate mais abrangente entre as empresas farmacêuticas sobre o custo dos medicamentos biológicos: a IGA pretende dialogar com fabricantes de medicamentos para explorar a possibilidade de estabelecer os preços dos medicamentos biológicos de forma mais competitiva e transparente, para melhorar a escolha dos doentes e aumentar o acesso aos medicamentos, limitando em simultâneo o risco de comprometer a saúde dos doentes ao tentar obter medicamentos “mais baratos”.

Os grupos de partes interessadas relevantes devem unir esforços para alcançar um consenso sobre o caminho a seguir: a IGA procurará dialogar com todas as partes interessadas, para sensibilizar para os problemas relativos aos não comparáveis na doença de Gaucher e gerar um debate positivo sobre as medidas a adotar.

A nossa missão é garantir que todas as pessoas que sofrem da doença de Gaucher têm igual acesso a medicamentos seguros e eficazes, independentemente de onde vivam. Estamos empenhados em explorar as oportunidades apresentadas pelos não comparáveis na doença de Gaucher, ao mesmo tempo que procuramos resolver os problemas significativos que existem atualmente. Trabalharemos afincadamente para apoiar as organizações membro da IGA, para juntos, podermos implementar uma verdadeira mudança.

Para mais informações sobre a IGA e o nosso trabalho, visite: www.gaucheralliance.org

Bibliografia

1. Mayo Clinic. Doença de Gaucher. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gauchers-disease/symptoms-causes/syc-20355546>. Acedido pela última vez em maio de 2023.
2. International Gaucher Alliance. O que é a Doença de Gaucher. Disponível em: <https://gaucheralliance.org/what-is-gaucher-disease-2/>. Acedido pela última vez em maio de 2023.
3. International Gaucher Alliance. Tratamentos disponíveis. Disponível em: <https://gaucheralliance.org/treatments-available/>. Acedido pela última vez em maio de 2023.
4. Drelichman G, Castaneda-Hernandez G, Cem Ar M, et al. The road to biosimilars in rare diseases – ongoing lessons from Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2020;95:233-237.
5. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA). Biotherapeutic Medicines - Putting Patients First infographic. 2014. Disponível em: <https://www.ifpma.org/resource-centre/biotherapeutics-medicines-putting-patients-first-infographic/>. Acedido pela última vez em maio de 2023.
6. FDA. What are Biologics Questions and Answers. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>. Acedido pela última vez em maio de 2023.
7. Organização Mundial da Saúde (OMS). Guideline on Evaluation of Biosimilars. 2022. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/who_trs_1043_annex-3_biosimilars_tk.pdf?sfvrsn=998a85d_1&download=true. Acedido pela última vez em maio de 2023.
8. Rugo H, Rifkin R, Declerck P, et al. Demystifying biosimilars: development, regulation and clinical use. *Future Oncology*. 2019;15(7),777-790.
9. International Alliance of Patients' Organizations (IAPO). Ficha informativa: Biosimilars and the Importance of Adherence to International Regulatory Standards. 2017. Disponível em: <https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/factsheet4.pdf>. Acedido pela última vez em maio de 2023.
10. Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, et al. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int*. 2016;36,613–625.
11. Tsang S, Pandya S, Barakov, K. et al. Use of Identical INN “Imiglucerase” for Different Drug Products: Impact Analysis of Adverse Events in a Proprietary Global Safety Database. *Drug Saf*. 2022;45,127– 136.

Data de publicação: 15 de junho de 2023:

Aprovado pela Diretora Executiva da IGA e pelo Conselho de Administração da IGA (cujos integrantes são aqui enunciados).

Biljana Jovanovic
Irena Znidar
Kristiyan Dimitrov
Suyog Sathe
Aimee-Kate Bosch
Aviva Rosenberg
Francisco Carreiro
Sara Khan
Paulina Pena Aragon
Tanya Collin-Histed (Diretora Executiva)