

Artigos

04

- Medicamentos biológicos e biossimilares

O que há de novo

11

- Avelumabe: novidade no tratamento de câncer de células de Merkel

Segurança de Medicamentos

15

- Produtos contendo ritonavir: relatos de interação com levotiroxina que resulta em níveis reduzidos de tiroxina

Dia a dia

17

- Confira as respostas do Cebvim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil
- O barco da colaboração Cochrane afunda devido ao conflito de interesses

Novas Publicações

20

- Guia informativo para profissionais da saúde sobre Medicamentos biossimilares na União Europeia

EXPEDIENTE:

Conselho Federal de Farmácia

Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)
Lenira da Silva Costa (Vice-Presidente)
Erlandson Uchôa Lacerda (Secretário-Geral)
João Samuel de Moraes Meira (Tesoureiro)

Conselheiros Federais:

Romeu Cordeiro Barbosa Neto (AC), José Gildo da Silva (AL), Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM), Carlos André Oeiras Sena (AP), Altamiro José dos Santos (BA), Luis Cláudio Mapurunga da Frota (CE), Forland Oliveira Silva (DF), Gedayaz Medeiros Pedro (ES), Suez Abadia de Souza Oliveira (GO), Luis Marcelo Vieira Rosa (MA), Gerson Antônio Pianetti (MG), Márcia Regina Gutierrez Saldanha (MS), José Ricardo Arnaut Amadio (MT), Walter da Silva Jorge João (PA), João Samuel de Moraes Meira (PB), Bráulio César de Sousa (PE), Elena Lúcia Sales Souza (PI), Valmir de Santi (PR), Alex Sandro Rodrigues Baiense (RJ), Lenira da Silva Costa (RN), Lérica Maria dos Santos Vieira (RO), Erlandson Uchôa Lacerda (RR), Josué Schostack (RS), Paulo Roberto Boff (SC), Vanilda Oliveira Aguiar (SE), Margarete Akemi Kishi (SP), Amílson Álvares (TO).

Coordenador Técnico-Científico CFF:

José Luis Miranda Maldonado

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos

Tarcísio José Palhano (Coordenador Técnico-Científico)

Farmacêuticos:

Carolina Maria Xaubet Olivera
Letícia Nogueira Leite
Pamela Alejandra Escalante Saavedra

Secretária:

Ilana Socolik

Conselho Editorial:

Carolina Maria Xaubet Olivera
Jardel Corrêa de Oliveira
Letícia Nogueira Leite
Marcus Tolentino Silva
Rogério Hoefler
Rosângela Caetano

Editora-Chefe:

Carolina Maria Xaubet Olivera

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira
Letícia Nogueira Leite
Marcus Tolentino
Rogério Hoefler
Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Airton Stein, Arnaldo Zubioli, Carla Penido Serra, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elizoneith Campos Delorto Sessa, Elaine Lazzaroni Moraes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Inês Ribeiro Vaz, Joice Zuckermann, José Augusto Cabral de Barros, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, José Uelers Braga, Luciane Cruz Lopes, Maely Peçanha Fávero Retto, Maria Eline Matheus, Marta Maria de França Fonteles, Mirian Parente Monteiro, Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sílvia Barberato Filho, Taís Freire Galvão, Tarcísio José Palhano, Teófilo Fernando Mazon Cardoso, Teresa Leonardo Alves, Vera Lúcia Edais Pepe.

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, do Conselho Federal de Farmácia
SHIS QI 15 Lote L – Lago Sul
Brasília – DF – Brasil
CEP: 71635-615
Fone: +55 (61) 3878-8779/3878-8770
E-mail: boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br
Home page: http://www.cff.org.br

Editorial

Olá, amigos! Estamos chegando ao fim do ano e a última edição de 2018 aborda o tema, Medicamentos biológicos e biossimilares, sugerido pelo leitor na enquete realizada recentemente. O advento dos biológicos é de suma importância na terapêutica moderna por possibilitar a perspectiva de cura de inúmeras doenças crônico-degenerativas, e o seu acesso é facilitado, principalmente no tocante ao custo, pelos “biossimilares”, ou seja, medicamentos similares em todos os aspectos essenciais a um medicamento biológico já aprovado. A sua regulamentação se faz necessária no tocante aos processos de produção e registro para garantir a qualidade. Confira o tema na seção “Artigo Principal”.

O “Guia informativo para profissionais da saúde sobre medicamentos biossimilares na União Europeia” foi elaborado pela Agência Europeia de Medicamentos, em colaboração com a Comissão Europeia e peritos cientistas dos Estados-Membros da União Europeia. Confira o link para o acesso ao mesmo na seção “Novas Publicações”.

No “Dia a Dia” do Cebim, recebemos questões de profissionais, como por exemplo: “Gostaria de saber se os medicamentos Cutenox (laboratório Mylan) Enoxalox (Blau) são intercambiáveis com o Clexane (Sanofi)? Confira a resposta nesta edição.

“O que há de novo?” A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou mais um medicamento biológico para comercialização no mercado nacional, em 04 de junho de 2018. O Bavencio (avelumabe) é indicado para o tratamento de uma doença rara, aprovado para o uso em monoterapia em pacientes adultos com carcinoma de células metastáticas Merkel, tipo incomum de câncer que exibe características clínicas agressivas.

Interações farmacológicas foi um dos temas de maior interesse relatados pelos nossos leitores. Por isso, nesta seção “Segurança de Medicamentos”, traduzimos o alerta da Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido sobre “Produtos contendo ritonavir: relatos de interação com levotiroxina que resulta o em níveis reduzidos de tiroxina.”

Excepcionalmente publicamos a nota da International Society of Drug Bulletins.

Desejamos a todos um Feliz Natal e um Próspero Ano Novo!!

Dra. Carolina Maria Xaubet Olivera
Editora-chefe do boletim Farmacoterapêutica

Agradecimentos: Davi Irair Souza Bento, Guacira Corrêa de Matos, Ivan Ricardo Zimmermann, José Luis Miranda Maldonado, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, Luiz Carlos Costa, Mirian Parente Monteiro, Pamela Alejandra Escalante Saavedra, Sílvia Barberato Filho, Tarcísio José Palhano.

Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar a comunicação com você, haverá recepção de mensagens dirigidas ao Conselho Editorial. Por limitação de espaço, entretanto, em cada edição do boletim Farmacoterapêutica, uma carta específica poderá ser divulgada com comentários do Conselho Editorial. Contudo, todas as mensagens recebidas serão respondidas por correspondência eletrônica e devem ser enviadas para boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br.



Conselho
Federal de
Farmácia



Agradecimentos:

Agradecemos a cada editor que de forma voluntária fez parte da nossa equipe editorial no ano de 2018, dedicando o seu tempo e compartilhando o seu conhecimento para beneficiar os leitores com esta publicação.

Airton Stein
Arnaldo Zubioli
Carla Penido Serra
Cláudia Osorio de Castro
Elaine Lazzaroni Moraes
Elizoneth Campos Delorto Sessa
Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui
Guacira Corrêa de Matos
Inês Ribeiro Vaz
Jardel Corrêa de Oliveira
Joice Zuckermann
Jose Barros
José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim
José Ueleres Braga
Luciane Cruz Lopes
Maely Peçanha Fávero Retto
Marcus Tolentino

Maria Eline Matheus
Marta Maria de França Fonteles
Milena Bittencourt
Mirian Parente Monteiro
Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo
Rogério Hoefler
Rosa Maria Araújo Martins
Rosângela Caetano
Selma Rodrigues de Castilho
Sheila Lisboa
Sílvio Barberato Filho
Tais Freire Galvão
Tarcisio José Palhano
Teófilo Fernando Mazon Cardoso
Teresa Leonardo Alves
Vera Lúcia Edais Pepe

Artigo principal

Medicamentos biológicos e biossimilares

Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.

Os medicamentos biológicos que têm tecnologia inovadora são empregados cada vez mais em todo o mundo. Enquanto as despesas globais com todos os medicamentos cresceram 24% de 2007 a 2012, os gastos com produtos biológicos cresceram 367% no mesmo período. Atualmente, cerca de US\$ 170 bilhões é o custo de produtos biológicos em todo o mundo. A classe de medicamentos biológicos chamados “anticorpos monoclonais” corresponde a US \$ 150 milhões por ano, principalmente para o tratamento de câncer, artrite e distúrbios relacionados¹. O tema foi escolhido para atender à necessidade dos leitores expressa em enquete realizada recentemente.

O advento de proteínas de reposição de primeira geração, tais como insulina, eritropoietina e hormônio de crescimento, obtidos pela tecnologia do ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, e os anticorpos monoclonais de segunda geração causaram uma verdadeira revolução terapêutica nas áreas de oncologia, reumatologia e endocrinologia. Entre os 15 medicamentos mais vendidos no mundo em 2014, sete são biológicos. Humira (adalimumabe) e Lantus (insulina glargina) ocupam as duas primeiras posições em vendas².

Os biossimilares oferecem considerável capacidade para aumentar a concorrência, reduzir

custos e melhorar o acesso dos pacientes a esses e a outros medicamentos. As agências reguladoras de medicamentos da Austrália e da Nova Zelândia têm aprovado um número considerável de medicamentos biossimilares. Desde 2012, a Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) financia uma forma biossimilar de filgrastim, empregado para tratar a redução de glóbulos brancos em quem está submetido a quimioterapia antineoplásica. A partir de 2014, a PHARMAC passou a financiar um biossimilar de somatropina, hormônio do crescimento humano¹.

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a comparação é feita diretamente entre “*um produto biológico (candidato a biossimilar) e o produto biológico inovador (referência), já aprovado, com o propósito de estabelecer similaridade em qualidade, segurança e eficácia*”³.

Medicamentos biológicos

A biotecnologia usa sistemas vivos (células vegetais ou animais, bactérias, vírus e leveduras) e tecnologias modernas de produção de medicamentos biológicos para tratar doenças e distúrbios genéticos em seres humanos. Muitos, mas nem todos os medicamentos biológicos, são produzidos utilizando células geneticamente modificadas. Cada fabricante tem suas próprias

linhas de células exclusivas e desenvolve seus próprios processos de produção. Note-se que em alguns medicamentos biológicos são empregados métodos não biotecnológicos. A produção de medicamentos biológicos envolve processos como fermentação e purificação. Os processos de produção de medicamentos biológicos são muito sensíveis e é vital que sejam controlados com precisão, a fim de obter resultados consistentes e garantir a segurança e a eficácia do produto final⁴.

Os medicamentos biológicos, também denominados biofármacos, são moléculas biológicas (principalmente proteínas recombinantes e anticorpos monoclonais)², que incluem proteínas como hormônios (hormônios do crescimento, insulinas, eritropoietinas), enzimas, que são naturalmente produzidas no corpo humano, ou anticorpos monoclonais, mas também produtos sanguíneos, medicamentos imunológicos, tais como soros e vacinas, alergênicos e produtos de terapia genética e celular⁴.

A fabricação de medicamentos biológicos pode ser bastante complexa e envolve processos como fermentação, extração de proteínas das células e sua formulação em medicamentos⁴. Eles geralmente têm estrutura molecular mais complexa do que os não biológicos e são produzidos ou gerados de organismos vivos como, por exemplo, leveduras, bactérias ou células animais, por causa disso, os medicamentos biológicos têm algum grau de variabilidade. Mesmo pequenas mudanças em um processo de produção podem causar diferenças no medicamento final, podendo até haver variabilidade entre diferentes lotes do mesmo medicamento biológico¹.

Para Niazi⁵, os medicamentos biológicos são uma das categorias mais seguras de medicamentos, a maioria deles não apresenta imunogenicidade significativa e, quando existe, está adstrita ao seu mecanismo de ação.

Medicamentos biossimilares

Os produtos concorrentes de medicamentos biológicos são conhecidos como biossimilares, eles podem ser comercializados, uma vez expirada, ou em processo de expiração, a patente do medicamento biológico original¹². Um percurso óbvio é a redução de custos dos biológicos, que expiraram ou estão em fase final de proteção de suas patentes, por meio do desenvolvimento de biossimilares².

Se alguém quiser replicar um fármaco químico tradicional, produz um genérico - uma cópia especial feita por empresas que não desenvolveram o produto original. Um biossimilar é uma versão muito semelhante e comparável de um medicamento biológico registrado - porque não é possível fazer uma cópia exata -, pois são moléculas complexas produzidas em células vivas e nas quais existe variabilidade natural¹⁶.

Qualquer diferença entre o biossimilar e o medicamento de referência terá que demonstrar, por meio de ensaios clínicos, que não houve comprometimento da qualidade, segurança ou eficácia¹.

Como exemplo, pode-se citar o rituximabe (Figura 1), um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra a proteína de superfície celular CD20, encontrada primariamente em linfócitos B. Esse medicamento é indicado no tratamento de linfoma não Hodgkin, linfoma de células do manto, pênfigo vulgar, miastenia grave, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica e outras doenças autoimunes⁷. Como o rituximabe age no organismo? No paciente, o anticorpo monoclonal atua diretamente em células-alvo. Em uma de suas indicações, o rituximabe age no sistema linfático, responsável pela defesa do organismo. Como o medicamento atua contra o tumor? O anticorpo monoclonal se liga a receptores da célula neoplásica e emite um sinal. As células de defesa são acionadas e chegam para destruir a célula tumoral⁸.

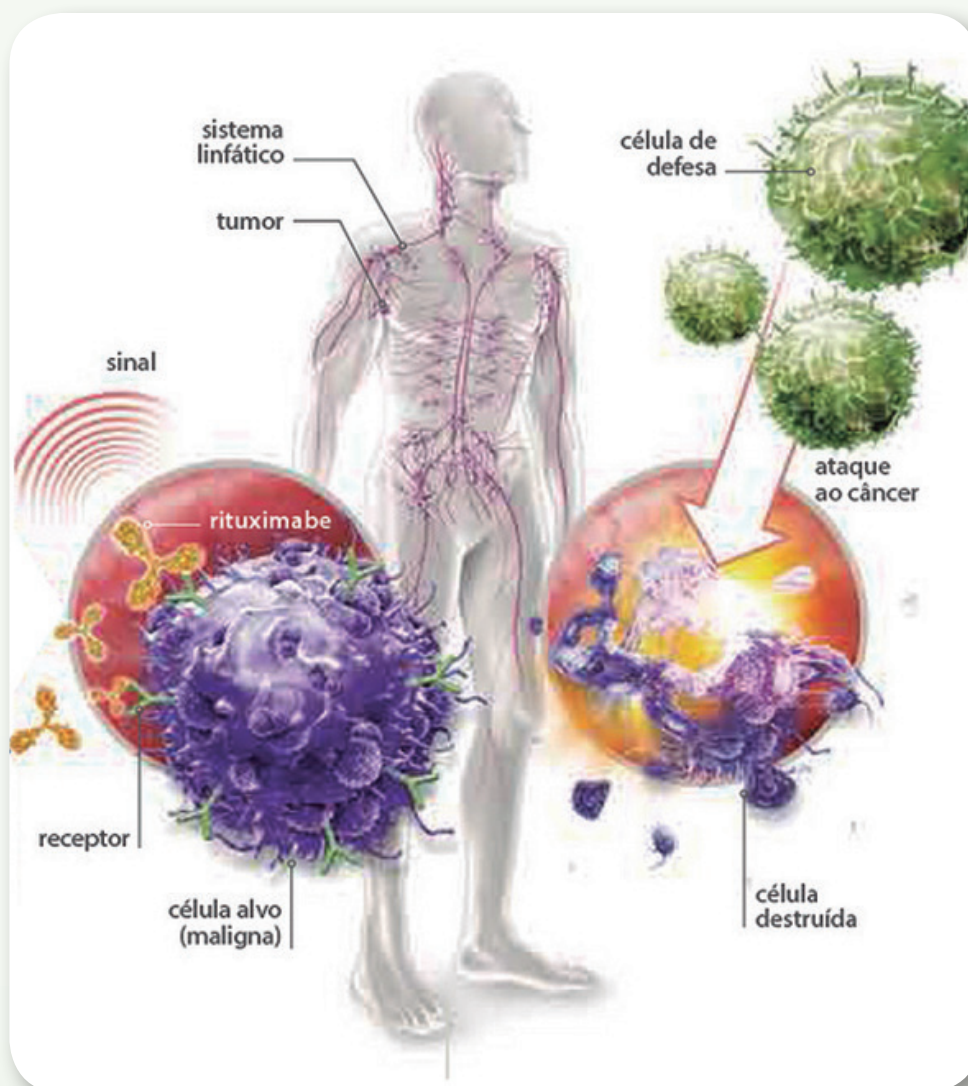


Figura 1 - Mecanismo de ação do rituximabe
Fonte: Portal Boas Práticas – Divulgação⁸, 2018.

Política para o desenvolvimento produtivo

A política industrial brasileira é conhecida como Política para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), cujo principal instrumento - Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, são Parcerias Público-Privadas (PPP)⁹. O propósito da PDP não se limita à criação da indústria de biotecnologia médica no Brasil por meio de biossimilares, mas também à recuperação da indústria de rota química de dispositivos médicos de diagnóstico, tais como marca-passos, *stents*, aparelhos auditivos etc¹⁰. A demanda desses produtos foi calculada em razão das necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS)².

A PDP envolve a participação de laboratórios públicos e privados (nacional ou estrangeiro, instalados no país) e transferidores de tecnologia¹¹. Inicialmente, essas parcerias permitem o desenvolvimento da indústria farmacêutica de biotecnologia da saúde no país, e posteriormente, com o domínio da *expertise*, a criação de biológicos inovadores².

Intercambiabilidade

A Comissão Europeia definiu a “permutabilidade”, um termo internacional, em um documento de informação de consenso sobre biossimilares como: “A prática médica de substituir

*um medicamento por outro que se espera que atinja o mesmo efeito clínico em dado ambiente clínico e em qualquer paciente por iniciativa ou com o consentimento do prescritor*⁴”.

O termo substituição é definido como “a prática de dispensar um medicamento em vez de outro equivalente e intercambiável, em uma farmácia, sem consultar o prescritor”, enquanto que a troca (switching) “consiste na decisão do médico responsável de substituir um medicamento por outro, com a mesma intenção terapêutica, em pacientes submetidos a tratamento”⁴.

O enfoque varia de país para país. Nos Estados Unidos da América (EUA), por exemplo, a substituição é permitida, porém, cada estado determina se e quando os farmacêuticos estão autorizados a substituir um determinado produto prescrito por outro intercambiável (em relação ao de referência). Na Europa, os países decidem sobre intercambialidade e substituição, mas recomendam que os médicos e os pacientes sejam responsáveis por decidir qual biológico é o mais apropriado e; no entanto, na maioria deles os farmacêuticos devem se ater à prescrição dos médicos, não sendo permitida a substituição^{5,12,13}.

A Health Canada não apoia a substituição automática e recomenda a decisão médica. Trocas repetidas entre biossimilares e produtos comparadores podem aumentar a imunogenicidade com efeitos potencialmente negativos. A competência para declarar dois produtos como intercambiáveis fica a cargo de cada província canadense, de acordo com as suas próprias regras e regulamentos¹⁴.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) não tem autoridade para designar um biossimilar como “intercambiável” ao contrário da agência norte-americana de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA). As decisões sobre a “permutabilidade” de biossimilares e produtos inovadores são dos Estados-Membros da União Europeia. Os países

integrantes têm autoridade para fazer regulações de substituição em suas respectivas assembleias legislativas¹⁴.

A FDA pode aprovar um produto como intercambiável, embora estados americanos controlem a substituição na farmácia. Muitos dos estados já adotaram ou consideram o estabelecimento de legislação para a substituição de produtos biológicos no varejo farmacêutico. As leis aprovadas pelos estados fornecerão mecanismos legais e exigências para a substituição de biológicos inovadores por biossimilares. Nos estados dos EUA, onde a legislação de substituição de biossimilares foi aprovada, os farmacêuticos têm o direito de substituir um biológico por um produto biossimilar. No entanto, o farmacêutico tem de notificar o médico em um determinado tempo, o que difere de estado para estado^{15,16}.

A Organização da Indústria de Biotecnologia (BIO)¹⁷ reforçou a afirmação da FDA para garantir a segurança do paciente e o acesso a biossimilares de elevada qualidade e custo-benefício. A exigência da substituição biossimilar é resumida pela BIO nos seus cinco princípios:

- 1) a substituição deve ocorrer somente quando a FDA designou um produto biológico como “intercambiável”;
- 2) o médico prescritor detém a autoridade decisória para impedir a substituição biossimilar;
- 3) o médico prescritor deve ser notificado da substituição;
- 4) o paciente ou o seu representante autorizado devem ser notificados em caso de substituição;
- 5) os médicos prescritores e os farmacêuticos devem manter registros da substituição.

Outro aspecto indispensável que diz respeito aos biológicos originais e biossimilares é a possibilidade de provocarem reação imune, acarretando a formação de anticorpos contra o medicamento, fenômeno denominado imunogenicidade. A variabilidade mencionada

pode induzir à formação de imunogenicidade¹⁸, a qual levanta a questão da intercambiabilidade entre biossimilares, um aspecto central da regulação desses produtos¹⁹.

Este tema da intercambiabilidade encontra-se em discussão no cenário internacional e existem diferentes opiniões a respeito, conforme discutido em Debates Temáticos promovidos pela Anvisa²⁰.

Farmacovigilância

A introdução de biossimilares possibilita aumentar significativamente o acesso do paciente ao tratamento. A segurança de troca de produto original ainda não foi totalmente demonstrada quanto à eficácia, segurança e imunogenicidade. Assim, dados de programas de farmacovigilância são necessários para informar adequadamente os médicos quanto à tomada de decisão em relação à troca entre esses medicamentos. No entanto, à medida que surgirem novas informações, haverá adaptações nessa prática^{4,20}.

Os efeitos adversos raros são dificilmente detectados nas populações limitadas de en-

saio clínicos que estão sendo testadas com os produtos bioterapêuticos similares. Por conseguinte, um acompanhamento mais rigoroso da segurança clínica desses produtos em todas as indicações e uma avaliação contínua de risco-benefício são necessárias na fase pós-registro²¹.

Produtos biológicos no Brasil

Atualmente, os produtos biológicos correspondem a uma parcela expressiva de despesas do SUS com a aquisição de medicamentos. Esses medicamentos, incluídos em vários programas do Ministério da Saúde, são utilizados em procedimentos hospitalares e têm elevado valor agregado. Estima-se que, em 2008, o SUS gastou 2,3 bilhões de reais com a compra de medicamentos de alto custo, entre os quais se destacam os produtos biológicos, que representaram 41% desse valor e apenas 2% das compras em unidades²². A despesa com a compra de alguns produtos biológicos, mais vendidos em 2014², pelo governo federal em 2018²³ está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Custo de compras de medicamentos biológicos pelo governo federal em 2018

Princípio ativo	Medicamento	Valor unitário médio (R\$)	Valor total (R\$)
Adalimumabe	Humira	2.244,88	1.569.096,96
Etanercepte	Enbrel	838,75	322.416.124,86
Remicade	Infliximabe	1.594,22	1.864.255,64
Rituximabe	Mabthera	3.384,22	120.617.355,48
Bevacizumabe	Avastin	3.427,30	26.820.708,51
Trastuzumabe	Herceptin	10.899,74	298.814.881,22

Fonte: Gomes², 2016; Comprasnet²³, 2018.

Os produtos biológicos eram inicialmente regulamentados pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS), que conferia ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), da Fundação Oswaldo Cruz, a elaboração do parecer final relativo ao processo de registro²⁴. Posteriormente, com a criação da Anvisa, em 1999, a RDC nº 80/2002 tornou-se a nor-

ma regulamentadora dos produtos biológicos, tal resolução foi sucedida pela RDC nº 315/2005 e depois pela RDC nº 55/2010, ora em vigência^{25,26,27}.

A RDC 55/2010²⁷ dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos. Tanto no Brasil como na Europa, o maior interessado na substituição de um bio-

lógico de referência por um biossimilar é o sistema de saúde pagador²⁸.

A Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS está em processo de formulação. A questão da intercambialidade automática é tema de discussão e o termo biossimilar não é utilizado. Conforme a Resolução nº 80/2002²⁵, um produto biológico é definido como “*medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, e que não tem proteção patentária*” e produto biológico novo é definido como “*medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica nova, e que tem proteção patentária*”. Os produtos conhecidos internacionalmente como “biossimilares” são aqueles registrados no Brasil, pela via de desenvolvimento por comparação, recomendada pela RDC nº 55/2010²⁷.

A Anvisa aprovou o primeiro medicamento biológico, Remsima (infliximabe), pela via de desenvolvimento por comparabilidade em 27/04/2015. O exercício de comparabilidade foi avaliado para demonstrar a similaridade entre o Remsima e o produto biológico comparador, o Remicade. Posteriormente, a agência aprovou o Renflexis (infliximabe, Samsung Bioepis Br) em 16/07/2018²⁹.

O primeiro medicamento oncológico biossimilar aprovado no Brasil foi o Zedora®, nome comercial do princípio ativo trastuzumabe, em 2017. Ele é utilizado no tratamento de pacientes com câncer de mama inicial e metastático HER2 positivo. O medicamento é fabricado pela indiana Biocon e comercializado no Brasil pela Libbs³⁰.

Segundo a Nota de Esclarecimento nº 2/2018 GPBIO/GGMED/Anvisa³¹, torna-se importante a avaliação pormenorizada dos dossiês de registro dos produtos biológicos desenvolvidos pela via da comparabilidade (biossimilares), pelo fato de serem relativamente novos no Brasil.

Na prática

Os produtos biológicos, no âmbito da saúde pública, introduziram novos enfoques para a prevenção, a cura e o tratamento de doenças como diabetes, esclerose múltipla, doenças autoimunes e várias síndromes raras. Porém, o custo-benefício deve ser avaliado. Os biossimilares são uma opção possível, principalmente, por causa dos custos elevados dos biológicos originadores e têm como propósito facilitar o acesso dos pacientes a outras opções terapêuticas. A ação de regulação para o registro de um biossimilar, em diversos países, se atém à comprovação de comparação quanto à qualidade, eficácia e segurança, incluindo a avaliação de imunogenicidade. De modo geral, a decisão de utilizar um produto biológico ou um biossimilar deve ser compartilhada entre o prescritor, o paciente e o sistema de saúde pagador. A avaliação médica e a adequada assistência farmacêutica são imprescindíveis, no caso de substituições de produtos biossimilares e seus comparadores, no tocante à prescrição, uso adequado, farmacovigilância e acompanhamento pós-registro.

Referências

1. Pharmaceutical Management Agency. Fact sheet Biologics and biosimilars. [acesso em 2018 out 19]. Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/Biosimilars-fact-sheet.pdf>
2. Gomes EBP, Rosseto R, Pinheiro L, Hasenclever L, Paranhos J. Desenvolvimento de Biossimilares no Brasil. J. Soc. Techno. 2016; 5(1): 31-42.
3. Interfarma. Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica de Pesquisa 2012. Entendendo os medicamentos biológicos. Interfarma, São Paulo. [acesso em 2018 out 29]. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>
4. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products. Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals Access to Medicines in Europe. Enterprise and Industry. Consensus Information Paper 2013 [homepage on the Internet]. [acesso em 2018 out 17]. Disponível em: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf

5. Niazi SK. Biosimilars and Interchangeable Biologics: Strategic Elements. CRC Press, Boca Raton, Florida. 2015.
6. Crommelin DJA, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B, Mühlebach S, de Vlieger JSB. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci.* 2015; 76 (3239): 10-17.
7. IBM Micromedex®. Drugdex® System [Internet]. Rituximab 2018 [acesso em 2018 out 19]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
8. Boas Práticas Net. Entenda as etapas de desenvolvimento e de fabricação de um medicamento biossimilar à base de anticorpo monoclonal. [acesso em 2018 out 19]. Disponível em: http://boaspraticasnet.com.br/wp-content/uploads/2016/12/Info-LIBBS_anticorpo-monoclonal.pdf
9. Sundfel CA, Souza RP. Parcerias para o desenvolvimento produtivo em medicamentos e a lei de licitações. *RDA.* 2013; 264: 91-133.
10. Ministério da Saúde. Balanço das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo. 2015. [acesso em 2018 dez 12]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/18638-medicamentos-biologicos-lideram-lista-de-novos-projetos-de-pdp>
11. Rezende KL. As parcerias para o desenvolvimento produtivo e estímulo à inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas. Dissertação. Rio de Janeiro, Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
12. Gottlieb S. Biosimilars: policy, clinical, and regulatory considerations. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65 (Supl 6): 2-8.
13. France's biosimilar law may set trend inside the EU. *Law360.* 2014. [acesso em 2018 out 19]. Disponível em: www.law360.com/articles/507058/france-s-biosimilar-law-may-set-trend-inside-the-eu
14. GaBI Online – Generics and Biosimilars Initiative. Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU – developments far from visibility. [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International. [acesso em 2018 out 17]. Disponível em: <http://www.gabionline.net/Sponsored-Articles/Legislations-on-bio-similar-interchangeability-in-the-US-and-EU-developments-far-from-visibility>
15. GaBI Journal Editor. US state legislation on biosimilars substitution. *GaBI Journal.* 2013; 2(3): 155-6.
16. Benedict AL. State-level legislation on follow-on biologic substitution. *J Law Biosci.* 2014 Jun;1(2):190-201.
17. Biotechnology Industry Organization. BIO Principles on patient safety in the substitution of biologic products [homepage on the Internet]. 2013 Jan 24. [acesso em 2018 out 19]. Disponível em: www.bio.org/advocacy/letters/bio-principles-patient-safety-substitution-biologic-products
18. Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(5): 949-56.
19. Karalis VD. From bioequivalence to biosimilarity: the rise of a novel regulatory framework. *Drug Res.* 2016; 66(1): 1-6.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gabinete do Diretor Presidente – GADIP. Cerqueira DM. Regulamentação da intercambialidade entre medicamentos biológicos e biossimilares. Câmara dos deputados, Comissão de Seguridade Social e Família. Brasília, 2018.
21. World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (sbps). Expert Committee on Biological Standardization Geneva, 2009.
22. Castanheira L, Barbano D, Rech N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil, *Biologicals.* 2011; 39: 308-311.
23. Comprasnet. Portal de compras do Governo Federal. Gerenciado pelo Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. [acesso em 2018 out 22]. Disponível em: <http://www.comprasnet.gov.br/>
24. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 107, de 20 de setembro de 1994. Aprova as Normas para Análise de processo de Registro de Imunobiológicos, conforme Manual da Qualidade. [acesso em 2018 out 29]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/107_94.htm
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 80, de 18 de março de 2002. Publicado no Diário Oficial da União, 19 mar 2002.
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. Publicado no Diário Oficial da União, 31 out 2005: 11.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 55/10: resolução nº 55, de 16 de dezembro de 2010. In: Registro de produtos biológicos: bases legais e guias. Coletânea. Brasília. 2011. 459 p.
28. Friedman Y. Building biotechnology: business, regulations, patents, law, policy, science, 4th ed., Logos Press, Washington DC. 2014.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. [acesso em 2018 dez 06]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
30. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Notícias: A chegada dos biossimilares à oncologia brasileira. 2018. [acesso em 2018 out 29]. Disponível em: <https://sboc.org.br/noticias/item/1175-a-chegada-dos-biossimilares-a-oncologia-brasileira>
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota de Esclarecimento nº 2/2018/GPBIO/GGMED/ANVISA. [acesso em 2018 dez 06]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+002+de+2018+-+Medicamentos+Biologicos/136588f4-57c1-4f37-857b-fcc9f16c1a8c>

O que há de novo?

Avelumabe: novidade no tratamento de câncer de células de Merkel

Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.,
Davi Irait Souza Bento

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o registro do medicamento Bavencio® (avelumabe), produzido pela Merck®, no dia 04 de junho de 2018 para o tratamento de adultos com carcinoma de células de Merkel (CCM) metastático¹. O medicamento também foi aprovado para uso na Europa (adultos), Japão (tumor avançado curativamente irresssecável) e Estados Unidos (pacientes adultos e pediátricos, acima de 12 anos)^{2,3,4,5}. Neste último país, é aprovado também para a indicação de carcinoma urotelial metastático⁴.

O CCM consiste em câncer de pele agressivo, associado com idade avançada, de baixa sobrevida quando comparado a outras neoplasias dérmicas, e embora seja um câncer raro, a taxa de recorrência excede 40%⁶. A taxa de incidência de mortalidade associada à doença tem crescido nos últimos 30 anos é de aproximadamente três vezes a do melanoma^{7,8,9,10}.

Os desfechos de eficácia que devem ser utilizados em estudos clínicos para que os medicamentos possam ser aprovados no tratamento de pacientes com câncer são: sobrevida global (Overall Survival - OS), progressão do tumor, determinação de sintomas e marcadores biológicos¹¹.

A OS é “o tempo desde a randomização do paciente até sua morte por qualquer etiologia”. Por sua vez, a progressão do tumor

inclui: sobrevida livre de progressão (Progression-Free Survival-PFS), “tempo desde a randomização até a progressão objetiva do tumor ou morte”, tempo até a progressão (Time To Progression-TTP), “tempo desde a randomização até a progressão objetiva do tumor”, Sobrevida livre de doença (Disease Free Survival-DFS), “tempo desde a randomização até a recorrência do tumor ou morte por qualquer etiologia” e resposta objetiva (Objective Response Rate-ORR), “a proporção de pacientes com diminuição do tumor”. A duração da resposta é determinada desde a resposta inicial até a documentação da progressão do tumor. É “a soma das repostas parciais mais as respostas completas”¹¹.

A melhora de sintomas tem sido considerada como um benefício clínico; no entanto, as medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde não têm sido consideradas como desfecho primário de eficácia em oncologia e, geralmente, os marcadores biológicos sanguíneos, ou outros fluídos corpóreos, não têm servido como objetivos primários para a aprovação dos medicamentos oncológicos¹¹.

Os regimes múltiplos de quimioterapia são utilizados para tratar pacientes em estádios avançados da doença, mas as respostas são de curta duração é comum haver recaída¹². Além da ocorrência de altas taxas de toxicidade, incluindo sepse, ocorrem neutropenia, toxicidade renal e óbitos relacionados à te-

rapia, principalmente em idosos^{13,14}. Da mesma forma, as respostas tumorais geralmente não são duráveis, com a média de PFS de 3 a 4 meses, e a média de OS de 9 meses^{13,15}. A resposta ao tratamento parece ser dependente da quantidade de regimes quimioterápicos anteriores. Os estudos relatam taxas de resposta de 70% para a quimioterapia como primeira linha de tratamento e menor que 9 a 20% para pacientes que receberam uma ou mais linhas de quimioterapia^{13,16,17}.

A proteína ligante de morte programada-1 (PD-L1) está presente em 9 de 13 (69%) nos CMM¹⁸, implica a sua imunogenicidade e um possível papel para imunoterapia¹⁹. Um exemplo de imunoterapia é a utilização de medicamentos denominados inibidores do ponto de verificação do sistema imunológico, como por exemplo, avelumabe²⁰.

Avelumabe

O primeiro imunoterápico aprovado pelo Anvisa é um anticorpo monoclonal IgG1 humano, dirigido contra a PD-L1 e que bloqueia a interação entre a PD-L1 e os receptores de morte celular programada 1 (PD-1) e B7.1, removendo os efeitos supressores da PD-L1 sobre as células T CD8+ citotóxicas, restabelecendo as respostas antitumorais das células T. Este medicamento é disponibilizado em 20 mg/mL concentrado para solução para perfusão e a dose recomendada é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa durante 60 minutos, em intervalos de 2 semanas². Os doentes devem ser pré-medicados com um anti-histamínico e com paracetamol antes das primeiras quatro perfusões, para ajudar a prevenir as reações relacionadas com a perfusão. O tratamento deve ser continuado enquanto existir benefício clínico para o doente e não ocorrerem efeitos secundários inaceitáveis²¹.

O avelumabe é metabolizado principalmente por meio de vias catabólicas e, portanto, possui um potencial mínimo de ocorrência

de interações farmacocinéticas com outros medicamentos. Os efeitos secundários mais frequentemente associados ao Bavencio® (que podem afetar mais de uma em cada 10 pessoas) incluem cansaço, náuseas, diarreia, diminuição do apetite, constipação, reações relacionadas com a perfusão, perda de peso e vômitos. Os efeitos secundários graves incluem reações imunomediadas e reações relacionadas com a perfusão, anemia, dificuldades respiratórias e dor abdominal^{2,21}.

A Agência Europeia de Medicamentos² alerta que este medicamento está sujeito a monitorização adicional para permitir a rápida identificação de nova informação de segurança.

Estudos clínicos

A avaliação da eficácia e da segurança do avelumabe no tratamento do CCM metastático foi extraída principalmente do ensaio clínico JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647)^{12,22,23} de fase II, multicêntrico de braço único, dividido na parte A e na parte B.

A parte A incluiu 88 pacientes com idade ≥ 18 anos, com MCC metastático, refratário à quimioterapia, com seguimento mínimo de 18 meses, sendo que metade da população do estudo tinha metástases viscerais e 41% receberam dois ou mais esquemas antineoplásicos sistêmicos. A intervenção incluiu a administração intravenosa de 10 mg/kg de avelumabe a cada duas semanas. O principal parâmetro de avaliação da eficácia foi a melhor resposta global confirmada (resposta completa ou resposta parcial), e os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram a duração da resposta e PFS. A regressão mínima de 30% do tumor foi observada em 29 (33%) de 88 pacientes¹².

Posteriormente, na parte B, os resultados foram avaliados em pacientes (n=39) que receberam avelumabe na dose de 10mg/kg a cada 2 semanas como primeira linha de

tratamento para CCM metastático²². O principal parâmetro de avaliação da eficácia foi a resposta duradoura com duração de, pelo menos, 6 meses; os parâmetros secundários incluíram duração da resposta, melhor resposta global e PFS. Avelumabe intravenoso possui perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis, com um mínimo de pacientes que interromperam o tratamento nos ensaios clínicos devido aos efeitos adversos^{12,24}.

Anteriormente à aprovação do avelumabe, a quimioterapia foi comumente usada para o tratamento de CCM metastático; atualmente, é recomendada para pacientes nas quais a imunoterapia é contraindicada²⁵. Em uma revisão sistemática da literatura, a quimioterapia como primeira linha de tratamento produziu taxas de respostas iniciais elevadas (53%-75%); entretanto, a resposta foi de curta duração (2,8 - 8 meses)^{13,14,26}. Os resultados da fase B do estudo JAVELIN Merkel 200 foram promissores em relação à duração da resposta entre pacientes com respostas objetivas e com no mínimo 3 meses de seguimento, e a taxa de resposta objetiva foi de 62,1%. (95% IC, 42,3%-79,3%). O tempo médio do tratamento foi de 12 meses (2-49,9) e estima-se que as respostas ao tratamento com avelumabe em 83% dos pacientes tenham uma duração mínima de 6 meses. O valor médio de 9,1 meses de PFS, para pacientes recebendo este medicamento como primeira linha de tratamento, é superior ao valor previamente relatado com quimioterapia. Adicionalmente, os resultados mostraram que o novo medicamento foi geralmente bem tolerado^{22,24}. Cerca de 38,5% descontinuaram o tratamento, 17,9% dos quais devido à progressão da doença, 15,4% por eventos adversos e 5,1% por morte²².

A seguir será investigado se os biomarcadores, como a expressão de PD-L1 ou o *status* viral, estão relacionados com a resposta ao tratamento²².

A publicação recente da *La revue Prescrire*²⁷ sobre o avelumabe afirma que a equipe edi-

torial não pode se pronunciar mantendo reserva até o julgamento, na expectativa de uma avaliação mais aprofundada sobre o medicamento.

Na prática

A incidência global e a mortalidade por CCM têm crescido substancialmente nos últimos 30 anos, assim como as publicações dos resultados de estudos sobre a avaliação da imunoterapia como alteração do paradigma no tratamento do câncer. Os resultados dos ensaios clínicos realizados até o momento sugerem melhora geral dos desfechos com inibidores do ponto de verificação do sistema imunológico como primeira linha de tratamento ou com tratamento anterior, quando comparados à quimioterapia em pacientes com CCM. Os resultados iniciais são favoráveis e indicam que o novo medicamento pode produzir benefício clínico no tratamento deste câncer raro e agressivo, e é considerado como nova opção terapêutica para esta indicação. As limitações dos estudos incluem tempo de acompanhamento limitado e relatos não comparativos, razão pela qual as pesquisas continuam para fornecer evidências de segurança e eficácia do avelumabe em pacientes, principalmente, sem tratamento quimioterápico prévio.

Referências

1. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução nº 1.367, de 30 maio de 2018. Diário Oficial da União 4 jun 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Bavencio, INN-avelumab - Europa EU. European Bavencio: avelumab. Anexo I Resumo das Características do Medicamento. [acesso em 2018 out 4]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/201709181386_75/anx_138675_pt.pdf
3. Shirley, Matt. Avelumab: A Review in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Target Oncol.* 2018; 13(3): 409-16.
4. US FDA. Bavencio® (avelumab): US prescribing information. 2017 [acesso em 2018 out 8]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s002lbl.pdf

5. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan). Bavencio® (avelumab): Japanese prescribing information. 2017 [acesso em 2018 out 8]. Disponível em: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380079_4291438A1022_1_01
6. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10): 2300-9.
7. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(5): 751-61.
8. Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. *Curr Oncol Rep*. 2011; 13(6): 488-97.
9. Lebbé C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eu J Cancer*. 2015; 51(16): 2396-403.
10. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States. *AM Surg*. 2015; 81(8): 802-06.
11. Marotti M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2007 [acesso em 2018 out 8]; 53(6): 477-8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302007000600007
12. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1374-85.
13. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2589-95.
14. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabdar ES, Anderson A et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016; 5(9): 2294-301.
15. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes of patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol*. 2017; 13: 1699-710.
16. Fenig E, Brenner B, Katz A, et al. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 881-5.
17. Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15 Suppl): 9049.
18. Afanasiev OK, Yelistratova L, Miller N, Nagase K, Paulson K, Iyer JG, et al. Merkel polyomavirus-specific T cells fluctuate with Merkel cell carcinoma burden and express therapeutically targetable PD-1 and Tim-3 exhaustion markers. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 5351-60.
19. Joseph J, Zobniw C, Davis J, Anderson J, Trinh VA. Avelumab: A Review of Its Application in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Annals of Pharmacotherapy* 1-8. 2018.
20. American Cancer Society. Immune checkpoint inhibitors to treat cancer. 2018 [acesso em 2018 out 8]. Disponível em: https://www.cancer.org/treatment/treatment-s-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html?_ga=2.227935899.704628013.1542633899-351197834.1542633899
21. European Medicines Agency (EMA). Bavencio. Avelumab. - Europa EU. European Bavencio: avelumab. [acesso em 2018b out 4]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_pt.pdf
22. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski, B, Gambichler T, Grob J-J. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(9): e180077.
23. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 7.
24. Kelly K, Infante JR, Taylor MH, Patel MR, Wong DJ, Iannotti N et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: a pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer*. 2018; 124(9): 2010-7.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma, version 1. [acesso em 2018 out 3]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf
26. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol*. 2017; 13(14): 1263-79.
27. Avélumab (bavencio®) et carcinome cutané à cellules de Merkel métastaté. *La revue Prescrire*. 2018; 38(418): 571-3.

Segurança de Medicamentos

Produtos contendo ritonavir: relatos de interação com levotiroxina que resulta em níveis reduzidos de tiroxina

Tradução do alerta de segurança da Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido por Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.

Conselhos para profissionais da saúde

- Níveis reduzidos de tiroxina foram relatados em pacientes usando concomitantemente produtos contendo ritonavir e levotiroxina.
- Monitorar o hormônio estimulante da tireoide (TSH) em pacientes tratados com levotiroxina, pelo menos durante o primeiro mês, após o início e o fim do tratamento com ritonavir.
- Relatar suspeitas de reações adversas a medicamentos resultantes de interações no *Yellow Card* (Cartão Amarelo)¹.

Revisão da interação entre ritonavir e levotiroxina

Uma revisão da União Europeia avaliou evidências de uma interação entre ritonavir e levotiroxina após a constatação de concentrações reduzidas de tiroxina e aumento das concentrações plasmáticas de TSH em pacientes usando concomitantemente esses medicamentos. Alguns dos relatos foram sintomáticos, incluindo casos de hipotireoidismo.

Essa interação foi adicionada aos Resumos das Características do Medicamento e Folhe-

tos Informativos do Paciente para medicamentos contendo ritonavir e levotiroxina.

Levotiroxina tem janela terapêutica estreita e, se o uso de ritonavir for interrompido, quaisquer modificações anteriores da dose de levotiroxina podem ter consequências significativas para os níveis de tiroxina. A indução do metabolismo (glucuronidação) da levotiroxina pelo ritonavir é um mecanismo possível para essa interação.

Monitorar o TSH durante as alterações do ritonavir

O TSH deve ser monitorado em pacientes que recebem tratamento concomitante com ritonavir e levotiroxina, pelo menos durante o primeiro mês, após o início e o final do tratamento com ritonavir. A duração da monitoração proposta baseia-se na farmacocinética do fármaco – a meia-vida da tiroxina é de 6 a 7 dias.

Sobre ritonavir e levotiroxina

Ritonavir é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de pacientes infectados pelo HIV-1 (adultos e crianças ≥ 2 anos). Ritonavir é

1. Software acessível aos profissionais da saúde para relatar efeitos adversos a medicamentos à Agência Reguladora de Produtos de Saúde do Reino Unido.

também indicado para o tratamento da hepatite C crônica, como parte de uma combinação de dose fixa de ritonavir/ombitasvir/paritaprevir. O potencial para uma interação com a levotiroxina já é conhecido em relação aos antivirais usados no tratamento da hepatite C crônica, porque o paritaprevir e o ombitasvir são inibidores da uridina difosfato-glucuronil transferase 1A1 (UGT1A1).

Levotiroxina é indicada para o controle do hipotireoidismo.

Informe as interações medicamentosas e acesse as informações atualizadas sobre segurança no aplicativo Yellow Card

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido (MHRA) encoraja o relato de quaisquer reações adversas suspeitas, especialmente de interações com medicamentos, alimentos ou fitoterápicos. Lembre-se de que apenas uma suspeita é necessária para relatar - em caso de dúvida, preencha o *Yellow Card*. A sua notificação ajuda a MHRA a monitorar a segurança de medicamentos no Reino Unido e identificar possíveis reações adversas. Ao notificar no *Yellow Card*, você pode evitar danos futuros a outros pacientes - consulte nosso folheto informativo sobre o *Yellow Card* para mais informações. Dados pessoais são mantidos protegidos, seguros e confidenciais.

Os profissionais da saúde, pacientes e cuidadores podem relatar reações adversas suspeitas por meio do *site* ou aplicativo do *Yellow Card*. Baixe o aplicativo hoje via iTunes *Yellow Card* para dispositivos iOS ou via PlayStore *Yellow Card* para dispositivos Android.

Você também pode usar o aplicativo para acessar as informações de segurança mais recentes da MHRA sobre medicamentos e dispositivos médicos no Feed de notícias. Procure por medicamentos para ver os detalhes das notificações do *Yellow Card* feitas por outros profissionais. Medicamentos de interesse também podem ser adicionados à *Watch list* (Lista de Observação) para receber notícias e alertas sobre novas reações adversas e instruções de segurança, à medida que forem surgindo.

Referências

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency UK (MHRA). Ritonavir-containing products: reports of interaction with levothyroxine leading to reduced thyroxine levels Drug Safety. [acesso em 2018 dez 07]. Disponível em: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ritonavir-containing-products-reports-of-interaction-with-levothyroxine-leading-to-reduced-thyroxine-levels>
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency UK (MHRA). Yellowcard. Helping to make medicines safer. [acesso em 2018 out 24]. Disponível em: <https://yellow-card.mhra.gov.uk/>

Dia a dia

Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

Solicitação Nº 11444/2018

Pergunta

Gostaria de saber se os medicamentos Cutenox (laboratório Mylan) e Enoxalow (Blau) são intercambiáveis com o Clexane (Sanofi).

Resposta

Clexane® (fabricante Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda), Enoxalow® (fabricante Blau Farmacêutica S.A.) e Cutenox® (fabricante Mylan Laboratórios Ltda) contêm em sua formulação enoxaparina sódica¹, uma heparina de baixo peso molecular com propriedades anticoagulantes². As heparinas de baixo peso molecular são obtidas pela quebra das moléculas (despolimerização) da heparina convencional, formando uma mistura de moléculas menores³.

Na bula do Clexane® consta informação de que as heparinas de baixo peso molecular não são intercambiáveis, pois existem diferenças entre elas quanto ao processo de fabricação, peso molecular, atividade anti-Xa específica, unidade e dosagem. Isso ocasiona diferenças em suas atividades farmacocinéticas e biológicas associadas (por exemplo, a atividade antitrombina e a interação plaquetária). Portanto, é necessário obedecer às instruções de uso de cada medicamento¹.

Os biofármacos são moléculas grandes, de difícil caracterização, nas quais pequenas

alterações no processo de manufatura influenciam suas propriedades biológicas e clínicas, e podem resultar em diferenças nos seus perfis de eficácia e segurança⁴. Os produtos biossimilares são produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparação com um produto biológico comparador. Porém, ao contrário do que ocorre com os medicamentos sintéticos, em que o genérico substitui perfeitamente o medicamento de referência, o biossimilar pode não ser intercambiável com o medicamento no qual foi baseado. Isso significa que a troca de um medicamento biológico com o mesmo princípio ativo precisa ser avaliada no contexto de cada paciente. Isso ocorre por questões específicas dos medicamentos biológicos⁵.

Mais informações podem ser encontradas na nota de esclarecimento nº 003/2017, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a qual expressa o entendimento do órgão sobre o tema, traz conceitos, posicionamentos internacionais e demais orientações gerais ao público⁶.

Considerando o acima exposto, recomendamos que as enoxaparinas de diferentes fabricantes não sejam intercambiadas entre si.

Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Bulário eletrônico [Internet]. Brasília: Anvisa. 2018. [acesso 2018 jun 22]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

2. DRUGDEX® System [Internet]. Colorado: Truven Health Analytics, Greenwood Village, 2018. [acesso 2018 jun 22]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
3. McEvoy GK. AHFS: Drug Information 2015. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2015.
4. Peres BS, Padilha G, Quental C. Questões relevantes para a aprovação de medicamentos biossimilares. Rev. bras. epidemiol. 2012; 15(4): 748-60.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) [homepage na internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [acesso 2018 jun 22]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota de esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA. Medicamentos Biológicos. [acesso em 2018 jun 22]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+--+Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c>

O barco da colaboração Cochrane afunda devido ao conflito de interesses

[Cochrane's sinking ship and conflicts of interest] Publicado em 25 de setembro de 2018.
Fonte: International Society of Drug Bulletins (ISDB).

Versão em português traduzida e adaptada por Pamela Alejandra Saavedra, Cebrim/CFF.

O boletim Farmacoterapêutica faz parte da Sociedade Internacional de Boletins sobre Medicamentos (ISDB) desde 2013. A ISDB é uma rede mundial de boletins e revistas sobre medicamentos e terapêutica, publicações estas que são independentes da indústria farmacêutica, tanto financeira quanto intelectualmente. A atuação principal das publicações dos integrantes da ISDB é discutir problemas relacionados aos medicamentos que não são abordados por editores de outras revistas. Assim, apresentamos a seguir a tradução da nota divulgada pelo comitê da ISDB sobre a conjuntura vivenciada atualmente pela Colaboração Cochrane, essa que também reflete o posicionamento deste boletim e da equipe do Cebrim/CFF.

Consideramos que a Colaboração Cochrane é uma fonte-chave de evidência científica nos aspectos de diagnóstico e terapêutica médica. A recente expulsão de Peter Gøtzsche do Conselho da Cochrane e a subsequente renúncia de quatro dos seus membros têm um enorme impacto na própria existência dessa organização. No entanto, acreditamos que essa crise é uma boa oportunidade para solucionar o enorme problema revelado por Peter Gøtzsche e outros, acerca da política de conflito de interesses da Colaboração Cochrane.

Atualmente, a Cochrane permite que alguns autores de suas revisões tenham conflito de interesses com companhias farmacêuticas, uma política que é amplamente criticada in-

ternamente, mas desconhecida pelo público.

É sabido que pesquisadores com conflito de interesses julgam de maneira mais positiva as terapias farmacológicas do que aqueles que não têm laços com a indústria. Gøtzsche disse claramente que a política da Cochrane em relação aos autores das revisões era inadequada, porém a organização não solucionou esse problema. A ISDB já havia criticado essa política em 2013.

Pelo motivo de que organizações como a Cochrane desempenham um papel-chave na valoração de estudos clínicos e de outras evidências relacionadas a medicamentos, é essencial que tenham políticas sólidas a respeito do conflito de interesses.

Para a ISDB e seus membros, as revisões da Cochrane têm sido consideradas referências científicas importantes e confiáveis como referências para os membros da ISDB.

Em 2016, a ISDB adotou uma política - que estará totalmente implantada em 2019, segundo a qual nenhum membro poderá ter conflito de interesses com a indústria do cuidado em saúde. Os membros que não cumprirem esse critério serão removidos da sociedade.

Um **Conflito de interesse** é definido como qualquer relação financeira ou de assessoria (remunerada ou não) com a indústria farmacêutica ou outra vinculada a cuidado em saúde (por exemplo: produtos médicos ou aparelhos para diagnóstico), incluindo a realização de estudos clínicos financiados pela indústria.

Assim, os membros da equipe editorial devem manter-se livres de conflito de interesses com essas indústrias. Todos os autores que escrevem artigos que possam influenciar a seleção de terapêuticas (por exemplo: revisões ou guias clínicos de medicamentos e tratamentos) devem estar isentos de conflito de interesses.

Com base nisso, o que está em jogo não é a transparência do conflito de interesses ou a viabilidade ou não de manter-se livre do conflito de interesses, mas, definitivamente, trata-se de **confiança, credibilidade e integridade científica**.

A colaboração Cochrane está comprometendo a confiança e a credibilidade que os médicos, farmacêuticos, cientistas e pacientes depositaram nela. A credibilidade e a confiança da Cochrane estão em risco se não enfrentarem de forma adequada e imediata esse problema.

O boletim Farmacoterapêutica, a equipe do Cebvim/CFF e a ISDB apoiam a proposta de Gøtzsche segundo a qual a solução para essa lamentável situação seria a dissolução do atual Conselho, novas eleições e um debate participativo e aberto sobre a futura estratégia e governança da organização.

Dick Bijl, presidente da ISDB

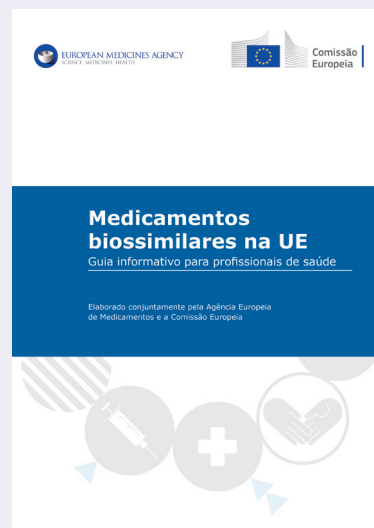
Acessar o texto original (em inglês) no seguinte link: <http://www.isdbweb.org/publication/cochranes-sinking-ship-and-conflicts-of-interest>

Novas Publicações

Guia informativo para profissionais da saúde sobre Medicamentos biossimilares na União Europeia

Apresentamos o “Guia informativo para profissionais da saúde sobre Medicamentos biossimilares na União Europeia (UE)”. Este documento foi elaborado conjuntamente pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Comissão Europeia. O guia apresenta uma visão geral a respeito de medicamentos biológicos: definição e características dos medicamentos biossimilares, contribuição da UE para a regulamentação dos biossimilares em todo o mundo, intercambialidade, troca e substituição: responsabilidades da EMA e dos Estados-Membros, entre outras informações.

Segundo o diretor executivo da EU Prof. Guido Rosi: *“O presente guia foi elaborado com o objetivo fundamental de disponibilizar aos profissionais da saúde informações de referência, tanto de caráter científico como regulamentar, subjacentes à utilização dos biossimilares.”*



O guia está disponível no idioma português gratuitamente para download e pode ser acessado por meio do link:

https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pt.pdf

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

SHIS QI 15, Lote L, Lago Sul

CEP: 71635-200 – Brasília – DF

Fone: +55 (61) 3878-8785 / 3878-8750

E-mail: cebrim@cff.org.br

Home page: <http://www.cff.org.br>



Conselho
Federal de
Farmácia