



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Nota Técnica nº 12/2019 DIAF/SPS/SES/SC – Retificada 20/09/2019

Assunto: Distribuição pelo Ministério da Saúde de Etanercepte 50mg/mL Biossimilar

Prezados Senhores,

Considerando a Portaria de Consolidação nº 2 de 28 de setembro de 2017: Consolidação das Normas sobre as Políticas Nacionais de Saúde do Sistema Único de Saúde. Anexo XXVIII - Título IV - Trata das regras de Financiamento e Execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no Âmbito do SUS;

Considerando a Portaria de Consolidação nº 6 de 28 de setembro de 2017: Consolidação das Normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Título V - Capítulos II e III - Trata do Financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;

Considerando a Retificação da Portaria de Consolidação nº 2 de 28 de setembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 71 de 13/04/2018;

Considerando a Deliberação CIB nº 398/2014, que aprova as competências das esferas estadual e municipal para a operacionalização do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Estado;

Considerando a Nota Técnica 484/2019 de 19/07/2019 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, que trata de informações sobre a disponibilização do medicamento etanercepte 50 mg/mL injetável biossimilar para atendimento aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF);

Considerando a Nota Técnica 655/2019 de 12/09/2019 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, que dispõe sobre informações complementares sobre a disponibilização do medicamento etanercepte 50 mg/mL injetável para atendimento aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF);

Informamos:

O medicamento etanercepte, nas apresentações etanercepte 25 mg injetável (por frasco-ampola ou seringa preenchida) e etanercepte 50 mg injetável (por frasco-ampola ou seringa preenchida), está incorporado ao rol de medicamentos do CEAF, estando seu uso preconizado para as

Nota Técnica 12/2019 DIAF/SPS/SES/SC de 22 de agosto de 2019, retificada em 20 de setembro de 2019.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / 3665-4506 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

seguintes condições clínicas, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos nos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas:

1. Artrite Reumatoide (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 15 – 11/12/2017) – CID-10: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8 e M08.0;
2. Artrite Psoriaca (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 26 – 24/10/2018) CID-10: M07.0, M07.2 e M07.3;
3. Espondilite Ancilosante (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 25 – 22/10/2018) CID-10: M45 e M46.8.

O Ministério da Saúde, além de garantir o tratamento regular dos pacientes portadores de artrite psoriaca, artrite reumatóide e espondilite ancilosante, dentre outras condições clínicas, desenvolve ações estratégicas para o fortalecimento do complexo industrial brasileiro, objetivando o fortalecimento dos laboratórios públicos, com a consequente ampliação do seu papel como regulador do mercado; para o estímulo da produção local de produtos de custo elevado e/ou de grande impacto social e sanitário; para o fomento do desenvolvimento da capacidade produtiva da indústria nacional de fármacos, tanto de base química como de base biotecnológica, cujo objetivo primordial é a garantia e a ampliação do acesso a medicamentos. Neste contexto, partindo-se da premissa de que os medicamentos biossimilares têm maior competitividade frente aos produtos de referência, e considerando a contínua necessidade de aperfeiçoamento da aplicação de recursos, a busca pela efetividade das ações e serviços de saúde, com vistas ao aprimoramento das políticas de saúde e a garantia da sustentabilidade do SUS, e sabendo-se que constam no país dois registros do medicamento etanercepte 50 mg, conforme consulta no sítio eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br>), Enbrel® (Pfizer) e Brenzys® (Samsung Bioepsis BR), o Ministério da Saúde – MS, passará a distribuir o medicamento etanercepte 50 mg biossimilar, cujo detentor do registro é a empresa Samsung Bioepis BR Pharmaceutical LTDA.

Entende-se por medicamento biossimilar, um biofármaco similar a um medicamento biológico que, para ser aprovado, tem de demonstrar qualidade, segurança e eficácia comparáveis às do biofármaco original, utilizado como medicamento de referência.

O medicamento etanercepte 50 mg injetável biossimilar passará a ser distribuído para atendimento aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) a partir do 3º trimestre de 2019.

Este medicamento é fruto de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) entre os laboratórios Bio-Manguinhos/Fiocruz, Bionovis e Samsung Bioepis e visa ampliar o acesso da população brasileira a medicamentos de alto custo através da transferência de tecnologia e produção no Brasil. Para ser registrado no Brasil, na Europa e nos Estados Unidos, o biossimilar foi submetido a

Nota Técnica 12/2019 DIAF/SPS/SES/SC de 22 de agosto de 2019, retificada em 20 de setembro de 2019.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / 3665-4506 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

todos os testes mais rigorosos exigidos pelas Agências Regulatórias, incluindo grandes estudos clínicos nos quais foi demonstrada a equivalência entre o mesmo e o produto referência (Enbrel® da Pfizer) e teve comprovada qualidade, segurança e eficácia para obter sua aprovação para uso. No Brasil, o biossimilar do etanercepte 50 mg teve seu registro aprovado no dia 18 de dezembro de 2017 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, que publicou Parecer Público de Avaliação do Medicamento.

Para as condições clínicas supracitadas há outros medicamentos que integram a mesma etapa da linha de cuidado, podendo também ser utilizados pelos pacientes como alternativa terapêutica.

O medicamento etanercepte 50 mg injetável biossimilar foi registrado na ANVISA apenas para uso em pacientes adultos. Sendo assim, pacientes menores de 18 anos podem fazer uso da apresentação “etanercepte 25 mg injetável”, que não possui biossimilar registrado no país.

É importante que pacientes e médicos sejam orientados quanto ao fornecimento do etanercepte 50 mg injetável (seringa preenchida) biossimilar para que todos se sintam seguros com o tratamento.

Há discussões, descritas na literatura, sobre a imunogenicidade dos medicamentos biológicos. Considerando tal questão, é importante ressaltar que a imunogenicidade sempre esteve associada ao uso médico de proteínas, derivadas de seres humanos e de fontes não humanas. Pode ser influenciada por diversos fatores como por exemplo, variação da sequência de proteínas, formulação e armazenamento, via de administração, dose e duração do tratamento, características dos pacientes, tipos de anticorpos e também fatores desconhecidos. A imunogenicidade causada pela produção de anticorpos antidroga (ADA) pode causar neutralização das moléculas, afetando as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, com possibilidade de tornar o tratamento ineficaz. No entanto, em uma primeira fase (até 6 meses pós-administração) os ADA podem ser de baixa afinidade e o período de alta afinidade está compreendido entre 6 a 9 meses após a administração. Em relação ao etanercepte, os anticorpos produzidos não são em sua maioria neutralizantes e este medicamento é identificado na literatura científica como a molécula que apresenta menor produção de ADA entre os demais anti-TNFs.

Diante do exposto, orientamos:

1. Os pacientes **menores de 18 anos** em uso de etanercepte 50 mg referência - Enbrel® poderão manter o uso do mesmo, não podendo utilizar o etanercepte 50 mg biossimilar;
2. Os pacientes em tratamento **a menos de 1 ano (12 meses)** com etanercepte 50 mg referência - Enbrel® **deverão manter o uso do mesmo até completar 12 meses**. Após este período deverão à critério médico migrar para etanercepte 50 mg

Nota Técnica 12/2019 DIAF/SPS/SES/SC de 22 de agosto de 2019, retificada em 20 de setembro de 2019.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / 3665-4506 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

- biossimilar ou optar pelas demais alternativas terapêuticas previstas nos PCDTs de Artrite Reumatoide, Artrite Psoríaca e Espondilite Ancilosante, observados os devidos escalonamentos;
3. Os pacientes em tratamento **a mais de 1 ano (12 meses)** em uso de etanercepte 50 mg referência - Enbrel® deverão à critério médico migrar para etanercepte 50 mg biossimilar ou optar pelas demais alternativas terapêuticas previstas nos PCDTs de Artrite Reumatoide, Artrite Psoríaca e Espondilite Ancilosante, observados os devidos escalonamentos.
 - i. Os pacientes que migrarem para etanercepte 50 mg biossimilar **deverão apresentar o Termo de Consentimento Médico, LME e Receita médica fazendo referência ao etanercepte 50 mg biossimilar.** Os documentos deverão ser apresentados para adequações e renovações, e a troca deverá ser autorizada nas Unidades de Assistência Farmacêutica (UAF);
 - ii. Os pacientes para os quais o médico optar pelas demais alternativas terapêuticas deverão apresentar: **LME, Receita, Termo de Esclarecimento e Responsabilidade e Formulário Médico para doenças reumáticas devidamente preenchidos, carimbados e assinados.** Os documentos deverão ser escaneados e enviados para: biologicosdiaf@saude.sc.gov.br, para autorização central.
 4. Pacientes que já iniciaram o tratamento ou migraram para etanercepte 50 mg biossimilar **deverão manter o tratamento com este medicamento por no mínimo 1 ano (12 meses).**
 5. Novas solicitações de etanercepte 50mg já cadastradas e encaminhadas para avaliação central serão devolvidas para inclusão dos seguintes documentos: **Termo de Consentimento Médico e Receita médica para o uso do biossimilar;**
 6. **Novas solicitações** de etanercepte 50mg para pacientes **maiores de 18 anos**, encaminhadas **a partir de 1º de outubro de 2019** serão atendidas com o medicamento biossimilar sem necessidade de apresentação de documentos além daqueles previstos nos PCDTs. Observar que o cadastro deverá ser realizado utilizando o código etanercepte 50 mg biossimilar.
 7. **Novas solicitações** para os pacientes **menores de 18 anos, a partir de 1º de outubro de 2019**, poderão ser cadastradas para etanercepte 25 mg ou para as demais alternativas terapêuticas previstas nos PCDTs de Artrite Reumatoide, Artrite Psoríaca e Espondilite Ancilosante, observados os devidos escalonamentos.

Nota Técnica 12/2019 DIAF/SPS/SES/SC de 22 de agosto de 2019, retificada em 20 de setembro de 2019.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / 3665-4506 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Planejamento em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

8. Para as novas solicitações e adequações todos os documentos deverão ser preenchidos por médico Reumatologista.

Desta forma, solicita-se a ampla divulgação do teor desta Nota Técnica e das Notas Técnicas nº 484/2019 de 19/07/2019 e nº 655/2019 de 12/09/2019 do Ministério da Saúde, a todos os profissionais e serviços envolvidos com o tema. A ANVISA ressalta que a avaliação médica e a adequada atenção farmacêutica são imprescindíveis nos casos de trocas de produtos biossimilares, tanto para fins de prescrição e uso adequado, quanto para fins de farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado.

Considerando a importância da farmacovigilância para identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro e com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os possíveis/potenciais riscos por eles causados, destacamos a importância de que médicos, demais profissionais de saúde e pacientes sejam incentivados e orientados a notificar qualquer tipo de reação adversa relacionada ao uso do medicamento etanercepte 50 mg injetável biossimilar. Possíveis reações adversas devem ser notificadas no Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária (VigiMed), disponibilizado no endereço eletrônico <<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>>. Em caso de dúvidas e problemas de acesso ao VigiMed, orienta-se entrar em contato através do telefone 0800 642 9782. **Em casos de notificação, cópia da mesma deverá ser encaminhada à DIAF.**

Informamos também o número do Serviço de Atendimento ao Cliente da empresa Samsung Bioepis BR (0800 0999 008) para relato de eventos adversos.

Seguem anexadas as Notas Técnicas nº 484/2019 e nº 655/2019 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, o Parecer Para Aprovação R1 19/01/2019 ANVISA, Manual do Medicamento Biossimilar e Termo de Consentimento Médico.

Atenciosamente,

[Assinado Digitalmente]

Graziella Melissa Scarton Buchrieser
Gerente Técnica da Assistência Farmacêutica

[Assinado Digitalmente]

Adriana Heberle
Diretora DIAF

Florianópolis, 20 de setembro de 2019.

Nota Técnica 12/2019 DIAF/SPS/SES/SC de 22 de agosto de 2019, retificada em 20 de setembro de 2019.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro - Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / 3665-4506 e-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

NOTA TÉCNICA Nº 484/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS

1. ASSUNTO

1.1. Informações sobre a disponibilização do medicamento etanercepte 50 mg/mL injetável biossimilar a partir do 3º Trimestre de 2019 para atendimento aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

2. INTRODUÇÃO

2.1. Esta Nota Técnica tem o objetivo de disseminar algumas informações e prestar esclarecimentos sobre a distribuição do medicamento etanercepte 50 mg/mL injetável biossimilar, a partir do 3º Trimestre de 2019, para atendimento aos pacientes no âmbito do CEAF.

3. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E BIOSSIMILARES

3.1. A necessidade de tratamentos novos e mais eficazes, com maiores benefícios para os pacientes, é uma tendência constante na área da saúde. A chegada dos medicamentos biológicos representou novas alternativas no tratamento de diversas patologias^[1], como aquelas da reumatologia. Em comparação com os medicamentos sintéticos, os medicamentos biológicos, especialmente os anticorpos monoclonais, incluem moléculas mais complexas obtidas por processos biotecnológicos com necessidade de rigoroso controle para manutenção de sua consistência e qualidade. Devido às propriedades moleculares e farmacêuticas peculiares, os medicamentos biológicos exigem critérios e testes adicionais ou diferentes dos medicamentos sintéticos para sua avaliação^[2].

3.2. Os medicamentos biológicos, segundo a RDC nº 55/2010^[3], da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, são "*medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos*". Nesse sentido, esclarece-se que a definição agrega tanto os medicamentos comumente chamados de inovadores, originadores ou de referência, quanto os medicamentos biossimilares. De acordo com a referida Resolução^[3], são produtos biológicos: vacinas, soros,

hemoderivados, biomedicamentos (medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou por procedimentos biotecnológicos), anticorpos monoclonais e medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos.

3.3. Os processos produtivos relacionados aos medicamentos biológicos demandam alta tecnologia, devido à complexidade inerente ao processo produtivo, exigindo análises, igualmente complexas, para comprovar cientificamente a qualidade do produto e dos processos de fabricação, o que resulta em um alto custo produtivo, tornando os preços destes produtos elevados quando chegam ao mercado.

3.4. Com a expiração das patentes dos medicamentos biológicos e, devido aos altos custos dos tratamentos, iniciou-se o desenvolvimento de medicamentos conhecidos como biossimilares.^[1] Por medicamento biossimilar, entende-se um biofármaco similar a um medicamento biológico que, para ser aprovado, tem de demonstrar qualidade, segurança e eficácia comparáveis às do biofármaco original, utilizado como medicamento de referência^[4].

3.5. A base do desenvolvimento de um medicamento biossimilar consiste, assim, numa extensa caracterização estrutural e funcional e na comparação com o medicamento de referência. De acordo com a ANVISA, devido à impossibilidade de elaboração de produtos totalmente idênticos, tais produtos são registrados pela chamada via de desenvolvimento por comparabilidade. Os estudos de comparabilidade devem demonstrar que não existem diferenças clinicamente significativas com o biológico comparador. Ressalta-se, entretanto, que essa constatação de biossimilaridade deve envolver a totalidade da evidência disponível: provas de qualidade, segurança e eficácia, por meio de dados pré-clínicos (caracterização, atividade, pureza) e clínicos (comparação com o produto inovador), em que o biológico de referência e o biossimilar são diretamente comparados para confirmar a segurança e a eficácia.^{[5],[6],[7]}

3.6. A realização de estudos específicos para demonstração de intercambialidade, por sua vez, não é um requerimento regulatório para a aprovação de um biossimilar. A Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) da ANVISA, por meio da Nota de Esclarecimento nº 3/2017 - Revisada^[8] sobre "Intercambialidade entre produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade ("biossimilares") e o produto biológico comparador", afirma que o "tema de intercambialidade encontra-se em discussão no cenário internacional e existem diferentes opiniões a respeito". Em seu esclarecimento, a GPBIO/GGMED/ANVISA esclarece que "a definição de intercambialidade e substituição envolve aspectos mais amplos, como estudos específicos conduzidos pelas empresas, dados de literatura, a avaliação médica em cada caso e o custo-efetividade".

3.7. É importante destacar que a GPBIO/GGMED/ANVISA, conforme esclarecimentos realizados neste documento, entende que "o registro sanitário é um dos componentes a ser considerado na definição das políticas e diretrizes sobre substituição entre produtos biossimilares e referências", e que "aspectos adicionais a serem considerados poderiam incluir os protocolos clínicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, o posicionamento de sociedades médicas relacionadas ao tema e estratégias de controle e monitoramento pós-mercado."

3.8. Ademais, a Agência ressalta que "a avaliação médica e a adequada atenção farmacêutica são imprescindíveis nos casos de trocas de produtos

biossimilares e seus comparadores, tanto para fins de prescrição e uso adequado do produto, quanto para fins de farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado desses produtos”.

3.9. Ressalta-se que a definição quanto à intercambialidade de medicamentos biológicos no âmbito do SUS poderá ser definida caso a caso, considerando todos os critérios analisados para a comprovação da comparabilidade, em termos de qualidade, eficácia e segurança, incluindo a avaliação de imunogenicidade, dados de farmacovigilância e pós-mercado, além das evidências científicas e dados de mundo real quanto à troca destes medicamentos.

4. ETANERCEPTE BIOSSIMILAR

4.1. O etanercepte é um medicamento obtido por processo de fabricação biotecnológico, utilizado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite e psoríase. O medicamento referência do etanercepte tem nome comercial Enbrel®, sendo comercializado pela empresa Pfizer no Brasil. Trata-se de uma proteína de fusão que inibe a ligação do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa) aos seus receptores. O TNF-alfa é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide e de outras doenças autoimunes, portanto a inibição de suas ações contribui para a redução dos sinais e sintomas relacionados a essas doenças.

4.2. Constam no país dois registros deste medicamento, conforme consulta no sítio eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br>), Enbrel® (Pfizer) e Brenzys® (Samsung Bioepis BR). O biossimilar do etanercepte produzido pela Samsung Bioepis está aprovado em vários países conforme avaliação das agências reguladoras, tais como a americana *Food and Drug Administration* (FDA), a europeia *European Medicines Agency* (EMA), a suíça *Swissmedic*, a canadense *Health Canada*, a australiana *Therapeutic Goods Administration* (TGA), a coreana *Ministry of Food and Drug Safety* (MFDS), a neozelandesa *Clinical Leadership, Protection & Regulation, Ministry of Health* (Medsafe), a israelita *Ministry of Health* (MoH) e a brasileira (ANVISA).

4.3. No Brasil, o biossimilar do etanercepte 50 mg teve seu registro aprovado no dia 18 de dezembro de 2017, com base em dados de um estudo randomizado, duplo cego de Fase III de 52 semanas, envolvendo 596 pacientes com artrite reumatoide, de moderada a grave, de 70 centros em 10 países^[9]. A proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos graves (EAGs) foi comparável entre os grupos de tratamento com produto referência, de acordo com as informações disponibilizadas no parecer técnico publicizado pela ANVISA^[10].

4.4. Ainda de acordo com o referido parecer, o estudo^[10] concluiu que o biossimilar do etanercepte foi bem tolerado e eficaz por mais de 2 anos em pacientes com artrite reumatoide. Além disso, a mudança do produto referência para o biossimilar não foi associada a questões emergentes, como aumento de eventos adversos ou imunogenicidade e perda de eficácia. Os eventos adversos observados foram consistentes com o esperado da literatura existente sobre o produto referência.

4.5. Destaca-se ainda que, conforme dados apresentados pelo fabricante, não houve diferenças relevantes evidentes no perfil de segurança do biossimilar

em comparação com o produto referência. Os resultados de segurança obtidos com biossimilar em pacientes com artrite reumatoide podem ser razoavelmente extrapolados para as outras indicações terapêuticas aprovadas do produto referência. Portanto, considerando os estudos de qualidade, eficácia e segurança apresentados pelo fabricante do medicamento biossimilar, foi concedido o registro do medicamento pela ANVISA, para uso nas indicações terapêuticas aprovadas por essa Agência.

4.6. O registro deferido pela ANVISA demonstra biossimilaridade entre os referidos produtos; e as pequenas diferenças observadas entre o biossimilar e o referência foram cuidadosamente investigadas, não sendo consideradas impactantes na eficácia e segurança do produto.

4.7. No que tange às preocupações relativas à imunogenicidade devido à introdução do biossimilar etanercepte, destaca-se que as características estruturais da molécula, por ser uma proteína de fusão dimérica recombinante, totalmente humana, reduzem a possibilidade do desenvolvimento de anticorpos anti-droga (ADA), quando comparados aos anticorpos monoclonais, que são estruturas mais complexas e, em algumas situações, são proteínas de origem murina ou humanizadas.

4.8. Cabe destacar que o produto biossimilar produzido pela Samsung Bioepis, conforme informação disponível na bula, é indicado para tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e psoríase em placas, sendo contraindicado para crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.

5. FORNECIMENTO DO ETANERCEPTE PELO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

5.1. O CEAF, regulamentado por meio do anexo XXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02 e pelo capítulo II da Portaria de Consolidação GM/MS nº 06, ambas de 28 de setembro de 2017, é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde.

5.2. O medicamento etanercepte, nas apresentações etanercepte 25 mg injetável (por frasco-ampola ou seringa preenchida) e etanercepte 50 mg injetável (por frasco-ampola ou seringa preenchida), integra o grupo 1A do CEAF, estando seu uso preconizado para as seguintes condições clínicas, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos nos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas:

1. Artrite Reumatoide (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 15 - 11/12/2017):

- M05.0 Síndrome de Felty
- M05.1 Doença reumatoide do pulmão
- M05.2 Vasculite reumatoide
- M05.3 Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M05.8 Outras artrites reumatóides soropositivas
- M06.0 Artrite reumatoide soronegativa

- M06.8 Outras artrites reumatóides especificadas
- M08.0 Artrite reumatoide juvenil

2. Artrite Psoríaca (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 26 - 24/10/2018):

- M070 Artropatia psoriática interfalangiana distal
- M072 Espondilite psoriásica
- M073 Outras artropatias psoriáticas

3. Espondilite Ancilosante (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 25 - 22/10/2018):

- M45 Espondilite ancilosante
- M46.8 Outras espondilopatias inflamatórias especificadas

5.3. Além de garantir o tratamento regular dos pacientes portadores de artrite psoríaca, artrite reumatoide e de espondilite ancilosante, dentre outras condições clínicas, o Ministério da Saúde desenvolve ações estratégicas para o fortalecimento do complexo industrial brasileiro, objetivando o fortalecimento dos laboratórios públicos, com a consequente ampliação do seu papel como regulador do mercado; o estímulo da produção local de produtos de custo elevado e/ou de grande impacto social e sanitário; o fomento do desenvolvimento da capacidade produtiva da indústria nacional de fármacos, tanto de base química como de base biotecnológica, cujo objetivo primordial é a garantia e a ampliação do acesso a medicamentos.

5.4. Neste contexto, partindo-se da premissa de que os medicamentos biossimilares têm maior competitividade frente aos produtos de referência, e considerando a contínua necessidade de aperfeiçoamento da aplicação de recursos, a busca pela efetividade das ações e serviços de saúde, com vistas ao aprimoramento das políticas de saúde e a garantia da sustentabilidade do SUS, esta Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SCTIE/MS) informa que distribuirá para atendimento, a partir do terceiro trimestre de 2019, o medicamento etanercepte 50 mg, cujo detentor do registro é a empresa Samsung Bioepis BR Pharmaceutical LTDA.

5.5. Reitera-se que o medicamento em questão foi registrado na ANVISA apenas para uso em pacientes adultos. Sendo assim, pacientes menores de 18 anos devem fazer uso da apresentação "etanercepte 25 mg injetável", que não possui biossimilar registrado no país e cujo registro permite o uso para pacientes pediátricos.

5.6. Registra-se que para as condições clínicas supracitadas há outros medicamentos modificadores do curso da doença (biológicos) que integram a mesma etapa da linha de cuidado, podendo também ser utilizados pelos pacientes como alternativa terapêutica, a saber:

1. Artrite reumatoide:

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg.
- Infliximabe: frascos-ampola de 100 mg/10ml.
- Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg.
- Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg.
- Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg.
- Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg.

2. Artrite psoríaca:

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.
- Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.

3. Espondilite anquilosante:

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos
- Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos

5.7. Em caso de alteração de uso para as demais alternativas terapêuticas preconizadas nos PCDT supracitados, salienta-se a necessidade de apresentação de um novo Laudo de solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME) e nova prescrição médica, devidamente preenchidos, bem como dos documentos e exames estabelecidos nos PCDT.

5.8. Ressalta-se que pacientes e médicos devem ser orientados quanto ao fornecimento do etanercepte 50 mg injetável (seringa preenchida) biossimilar e ao conteúdo desta Nota Técnica, para que todos se sintam seguros com o tratamento garantido ao paciente.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1. Considerando a importância da farmacovigilância para identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro e com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os possíveis/potenciais riscos por eles causados, destacamos a importância de que médicos, demais profissionais de saúde e pacientes sejam incentivados e orientados a notificar qualquer tipo de reação adversa relacionada ao uso do medicamento em questão, como de qualquer outro medicamento.

6.2. Possíveis reações adversas devem ser notificadas no Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária (NOTIVISA), disponibilizado no endereço eletrônico <https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/fmlogin.asp>. Em caso de dúvidas e problemas de acesso ao NOTIVISA, orienta-se entrar em contato através do e-mail notivisa@anvisa.gov.br detalhando o problema enfrentado.

ALEXANDRE MARTINS DE LIMA
Coordenador-Geral
Coordenação Geral do Componente
Especializado da Assistência
Farmacêutica - CGCEAF/DAF/SCTIE

EDIANE DE ASSIS BASTOS
Diretora Substituta
Departamento de Assistência
Farmacêutica e Insumos Estratégicos -
DAF/SCTIE

DENIZAR VIANNA ARAUJO

Secretário

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde -
SCTIE

- [1]AZEVEDO VF, GALLI N, KLEINFELDER A, D'IPPOLITO J, URBANO PC. *Etanercept biosimilars*. *Rheumatol Int*. 2015; 35:197-209
- [2]KALESSE, M. Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development: Theory and Case Studies. Edited by C. Robin Ganellin, Roy Jefferis and Stanley M. Roberts. *ChemMedChem*, 9:856–856, 2014.
- [3]BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Resolução RDC nº 55, de 16/12/2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. D.O.U. nº 241/2010, Seção 1:113. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618. Acessado em: 26 jun, 2019.
- [4]ABBASI, M.; et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy: the old and the new. *Journal of Cellular Physiology*. p. 1-14, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.27860>. Acesso em 26 jun. 2019
- [5]GARCIA, R. Intercambiabilidade entre medicamentos biológicos. *J. Bras. Econ. da Saúde*, 8:61–4, 2016
- [6]CHADWICK, L. et al. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, v. 20:84, n. 12, p.1-9, 2018.
- [7]European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1). 2013; v. 44, p. 1–13. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf>. Acesso em 26 jun. 2019.
- [8]BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018. Nota de esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA - REVISADA. Intercambiabilidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade ("biossimilares") e o produto biológico comparador. 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>. Acesso em 26 jun. 2019.
- [9]Paul Emery, Jiří Vencovský, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017 Dec; 56(12): 2093–2101. Published online 2017 Aug 19. doi: 10.1093/rheumatology/kex269.
- [10]PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO Brenzys ANVISA, disponível no endereço eletrônico: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351459382201601/?substancia=19763&situacaoRegistro=V>, acessado em: 26 jun 2019.



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Martins de Lima**, **Coordenador(a)-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, em 18/07/2019, às 19:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ediane de Assis Bastos**, **Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos**



Estratégicos, Substituto(a), em 18/07/2019, às 19:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Denizar Vianna Araujo, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos**, em 18/07/2019, às 20:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0010280895** e o código CRC **696EAC21**.

Referência: Processo nº 25000.064892/2018-35

SEI nº 0010280895

Coordenação-Geral de Monitoramento das Políticas Nacionais de Assistência Farmacêutica e de Medicamentos - CGMPAF
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

NOTA TÉCNICA Nº 655/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS

1. ASSUNTO

Informações complementares sobre a disponibilização do medicamento etanercepte 50mg/mL injetável para atendimentos aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

2. INFORMAÇÕES

Esta Nota Técnica tem o objetivo de prestar novos esclarecimentos sobre o uso do medicamento etanercepte 50mg/mL injetável para atendimento aos pacientes no âmbito do CEAF.

Inicialmente, informa-se que as orientações encaminhadas na NOTA TÉCNICA Nº 484/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS continuam vigentes, devendo ser seguidas pelas Secretarias de Saúde dos estados, DF e municípios.

Em função de novos encaminhamentos sobre esta questão, considerando discussões internas no âmbito deste Ministério e também com outros atores envolvidos, encaminha-se as seguintes informações e recomendações:

1. Há discussões, inclusive descritas na literatura, sobre a imunogenicidade dos medicamentos biológicos. Considerando tal questão, é importante ressaltar que a imunogenicidade sempre esteve associada ao uso médico de proteínas, derivadas de seres humanos e de fontes não humanas [1]. Pode ser influenciada por diversos fatores: variação da sequência de proteínas, glicosilação, célula hospedeira, contaminação e impurezas relacionadas ao processo de produção, formulação e armazenamento, via de administração, dose e duração do tratamento, características dos pacientes, tipos de anticorpos e também fatores desconhecidos [1],[2],[3].
2. A imunogenicidade causada pela produção de anticorpos antidroga (ADA) pode causar neutralização das moléculas³, afetando as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas (PD/PK), com possibilidade de tornar o tratamento ineficaz. No entanto, em uma primeira fase (até 6 meses pós-administração) os ADA podem ser de baixa afinidade e o período de alta afinidade está compreendido entre 6 a 9 meses após a administração [4].
3. Em relação ao etanercepte, os anticorpos produzidos não são em sua maioria neutralizantes [5] e este medicamento é identificado na literatura científica como a molécula que apresenta menor produção de ADA entre os demais anti-TNFs [3]. Cabe destacar que, conforme estudos publicados, o uso combinado de anticorpos monoclonais anti-TNF e drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença reduz o desenvolvimento de anticorpos e riscos associados a eles [6].
4. Em função do exposto, e considerando questões administrativas e a máxima de garantir a segurança dos pacientes que usam o medicamento etanercepte no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), este Ministério irá garantir tratamento por no mínimo um ano com o mesmo medicamento, seja ele o biossimilar (Brenzys® -Samsung Bioepsis BR) ou produto referência (Enbrel® - Pfizer).

5. Assim, para os pacientes que iniciaram o tratamento com o produto referência (Enbrel®) a partir de outubro de 2018, o Ministério da Saúde garantirá o tratamento com o mesmo medicamento pelo período de até 1 ano. Sendo assim, esses pacientes podem ser atendidos com produto referência (Enbrel®) até outubro de 2019. De forma subsequente, pacientes que iniciaram o tratamento com medicamento em novembro de 2018, podem ser atendidos com o mesmo produto até novembro de 2019, e assim sucessivamente.

6. Ressalta-se que tal possibilidade contempla apenas os pacientes que já iniciaram o tratamento com Enbrel® há menos de um ano (a partir de outubro de 2018). Para garantir a execução de tal possibilidade, este Ministério da Saúde encaminhará o produto em questão às Secretarias de Saúde dos estados e DF nos próximos dias, considerando os trâmites necessários para a finalização da contratação exclusivamente feita para garantir o tratamento por no mínimo 1 ano.

7. Para os estados que usam o sistema Hórus, o envio do medicamento de referência será feito com base nos relatórios obtidos por meio da ferramenta do BI de dispensação por paciente; e

8. Para os estados que utilizam sistemas de informação próprios, será considerada a informação encaminhada pelo Conass sobre o número de pacientes que estão aptos a receber o medicamento em até 1 ano.

9. A previsão da distribuição do produto referência (Enbrel®) se dará a partir do mês de setembro de 2019 e oportunamente as Secretarias de Saúde dos estados e DF serão consultadas para confirmarem os dados obtidos por meio da ferramenta do BI (secretarias de saúde que utilizam o sistema Hórus) ou encaminhados pelo Conass (secretarias que utilizam sistemas de informação próprios).

10. Informa-se também que para os pacientes que já migraram ou iniciaram o tratamento com o medicamento biossimilar (Brenzys® -Samsung Bioepsis BR), este Ministério garantirá também o tratamento com o medicamento em questão pelo período mínimo de um ano, com o intuito de garantir a segurança dos pacientes.

11. Além disso, importante informar que o Ministério da Saúde firmou, por meio do Termo de Compromisso nº 05/2017, de 14 de dezembro de 2017 (publicado no DOU em 22 de fevereiro de 2018), uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para o medicamento Etanercepte 50mg/mL (por seringa preenchida) entre a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Biomanguinhos/Fiocruz, sendo o parceiro privado a empresa Bionovis AS. e Samsung Bioepis Co., Ltd, responsável pela produção nacional do insumo farmacêutico ativo – IFA. Isso posto, entende-se que esse biossimilar será preferencialmente adotado no SUS, o que traz segurança de maior previsibilidade da sua oferta nos anos seguintes.

12. Em relação aos novos pacientes e àqueles que já estão em uso de etanercepte por mais de um ano, informa-se que as opções terapêuticas disponíveis no âmbito do SUS, são: etanercepte biossimilar (Brenzys® -Samsung Bioepsis BR) ou as demais alternativas previstas nos estabelecidos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, a saber:

a) Artrite reumatoide (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 15 - 11/12/2017):

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg;
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg;
- Infliximabe: frascos-ampola de 100 mg/10ml;
- Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg;
- Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg;
- Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg;
- Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg.

b) Artrite psoríaca (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 26 - 24/10/2018):

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg;
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL;
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos;
- Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.

c) Espondilite anquilosante (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 25 - 22/10/2018):

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg;
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL;
- Golimumabe: solução injetável com 50 mg/0,5 mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos;
- Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.

13. Em relação aos pacientes menores de 18 anos, este Ministério da Saúde orienta o uso do produto referência (Enbrel® - Pfizer) nas apresentações de 50 mg ou 25 mg, uma vez que o medicamento biossimilar (Brenzys® -Samsung Bioepsis BR) foi registrado na ANVISA apenas para uso em pacientes adultos

14. Reforça-se a importância da notificação de possíveis reações adversas no Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária (NOTIVISA), disponibilizado no endereço eletrônico <https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp>. Em caso de dúvidas e problemas de acesso ao NOTIVISA, orienta-se entrar em contato através do e-mail notivisa@anvisa.gov.br detalhando o problema.

15. Solicita-se que pacientes e médicos devam ser orientados quanto ao fornecimento do etanercepte 50 mg injetável (seringa preenchida) na rede pública de saúde e ao conteúdo desta Nota Técnica, para que todos se sintam seguros com o tratamento garantido ao paciente.

16. Por fim, informa-se que o Conass endossou o teor desta nota técnica em reunião ocorrida no gabinete da SCTIE/MS, no dia 26/08/2019.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SCTIE/MS) se encontra à disposição para esclarecimentos adicionais por meio do telefone: (61) 3315-2973 ou e-mail: ceaf.daf@saude.gov.br.

Esta Nota Técnica poderá ser revista a qualquer tempo, desde que o Ministério da Saúde julgue necessário.

ALEXANDRE MARTINS DE LIMA

Coordenador-Geral

Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CGCEAF/DAF/SCTIE

SANDRA DE CASTRO BARROS

Diretora

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE

DENIZAR VIANNA ARAUJO

Secretário

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

- [1] Schellekens, H. (2002). Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(6), 457–462. doi:10.1038/nrd818
- [2] Kessler, M., Goldsmith, D., & Schellekens, H. (2006). Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(suppl_5), v9–v12. doi:10.1093/ndt/gfl476
- [3] Azevedo VF, Galli N, Kleinfelder A, D'Ippolito J, Urbano PC. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int*. 2015;35(2):197–209. doi:10.1007/s00296-014-3080-5
- [4] Goncalves, J., Matos de Brito, P., Batista, A., Feio, J., Machado, F., Aperta, J. (2016). Position Paper from the Portuguese Association of Hospital Pharmacists for biosimilar therapeutic antibodies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42(2), 239–243. doi:10.1111/jcpt.12477
- [5] Dore, R. K., Mathews, S., Schechtman, J., Surbeck, W., Mandel, D., Patel, A., & Peloso, P. (2007). The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 25(1), 40.
- [6] Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ (2013) Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 1–13. doi:10.1001/jamainternmed.2013.7430



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Martins de Lima, Coordenador(a)-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, em 11/09/2019, às 15:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 12/09/2019, às 02:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Denizar Vianna Araujo, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos**, em 12/09/2019, às 09:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0011160700** e o código CRC **F2BB744B**.

Referência: Processo nº 25000.151938/2019-36

SEI nº 0011160700

Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CGCEAF
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA Gerência-Geral de Medicamentos e
Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Biológico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa SAMSUNG BIOEPIS BR PHARMACEUTICAL LTDA solicitou registro do produto Brenzys (etanercepte) solução injetável, 50mg/mL na vigência da RDC 55/2010.

Cada seringa contém 50 mg de etanercepte.

Excipientes: sacarose, cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e água para injetáveis.

Apresentações registradas:

- Cartucho contendo 4 seringas preenchidas com solução injetável contendo 50 mg/mL de etanercepte;
- Cartucho contendo 4 seringas preenchidas em sistema aplicador plástico (caneta preenchida) com solução injetável contendo 50 mg/mL de etanercepte.

1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA e de uso ADULTO.

a) Indicações terapêuticas

Brenzys é indicado para o tratamento de:

Adultos com artrite reumatoide

Brenzys (etanercepte) está indicado para redução dos sinais e sintomas e inibição da progressão do dano estrutural em pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave. Brenzys pode ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia. Brenzys está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, quando a resposta a um ou mais DMARDs (drogas modificadoras da doença artrite reumatoide) se mostrar insatisfatória.

Adultos com artrite psoriásica

Brenzys é indicado na inibição do dano estrutural e na redução de sinais e sintomas de pacientes com artrite psoriásica. Brenzys pode ser iniciado em associação ao metotrexato ou em monoterapia

Adultos com espondilite anquilosante

Brenzys é indicado para redução dos sinais e sintomas em pacientes com espondilite anquilosante ativa.



Adultos com espondiloartrite axial não radiográfica

Brenzys é indicado para o tratamento de adultos com espondiloartrite axial não radiográfica grave com sinais de inflamação, conforme indicado pela elevação de proteína C reativa (PCR) e/ou alteração à ressonância magnética, que tenham apresentado uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional.

Adultos com psoríase em placas

Brenzys é indicado para o tratamento de pacientes adultos (18 anos ou mais) com psoríase crônica em placas moderada a grave que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

b) Modo de administração e posologia

O medicamento deve ser administrado somente através da via subcutânea.

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite reumatoide: A dose recomendada para pacientes adultos com artrite reumatoide é de 50 mg de Brenzys por semana, administrada uma vez por semana em injeção subcutânea.

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica: A dose recomendada para pacientes adultos é de 50 mg de Brenzys por semana, administrada uma vez por semana em injeção subcutânea.

O uso de metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos pode ser mantido durante o tratamento com Brenzys em adultos.

Os dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em pacientes que não respondem neste período de tempo.

Pacientes adultos com psoríase em placas: A dose de Brenzys é de 50 mg uma vez por semana como uma injeção subcutânea. Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial com a dose de 50 mg duas vezes por semana por até 12 semanas, seguido, se necessário, por uma dose de 50 mg uma vez por semana.

Pacientes adultos podem ser tratados intermitente ou continuamente, baseado no julgamento do médico e nas necessidades individuais do paciente. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não apresentarem resposta após 12 semanas. No uso intermitente, os ciclos de tratamento subsequentes ao ciclo inicial devem usar dose de 50 mg uma vez por semana.

Na indicação de retratamento, a dose deve ser de 50 mg uma vez por semana.

Uso pediátrico: Brenzys é contraindicado para crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.

Uso em pacientes idosos (≥ 65 anos) e em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática: Não é necessário ajuste de dose.

Caso o paciente tenha esquecido de aplicar uma dose de Brenzys, deve-se aplicar a próxima dose assim que se lembrar. Depois, deve-se continuar o tratamento de Brenzys de acordo com a prescrição. Não se deve aplicar uma dose dupla de Brenzys para compensar a dose que foi esquecida.



1.3. Locais de fabricação do medicamento

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir, Tabela 1.

Tabela 1: Locais de fabricação do medicamento

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
Biogen (Denmark) Manufacturing ApS	Biogen Allé 1 3400 Hillerød	Dinamarca	Fabricação do insumo farmacêutico ativo (IFA)
Catalent Belgium SA	Font Saint Landry 10, Brussels, B-1120, Belgium	Bélgica	Fabricação e embalagem secundária do medicamento
Patheon Italia S.p.A.	Viale G.B. Stucchi, 110 Monza, 20900	Itália	Fabricação do medicamento
Samsung Bioepis BR Pharmaceutical Ltda.	Av. Presidente Vargas, 650, Salas 61 e 63 Itapevi – São Paulo	Brasil	Importação
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.	Rua 13 de Maio, 815 – Sousas Campinas/SP	Brasil	Importação e Comercialização

Os Certificados de Boas Práticas de Fabricação para a fabricação e embalagem de soluções injetáveis, emitido pela Anvisa, estavam válidos no momento da concessão do registro.

2. Dados de tecnologia farmacêutica

2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)

Para verificar as características físico-químicas e biológicas, são realizados os seguintes testes: estrutura primária, perfil de glicano, pureza/impureza, variantes de carga, propriedades biofísicas, atividades biológicas relacionadas ao receptor de TNF (TNFR) e Fc. Os dados são consistentes com a estrutura biológica designada.

A especificação da substância ativa inclui métodos de teste para identificação, conteúdo de glicano, atividade biológica, pureza e impurezas, endotoxina. Outros testes gerais (aparência, pH, osmolalidade) também estão incluídos na especificação. Os testes, especificações e métodos de controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade da substância ativa. As validações de método da substância ativa foram realizadas e consideradas satisfatórias, atendendo à legislação vigente.

A substância ativa é estável a ou abaixo de -20°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$), de acordo com os estudos de estabilidade apresentados.

2.2. Processo de fabricação do medicamento e controles em processo

A empresa apresentou dados de fabricação e controle de qualidade dos lotes, que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação.

2.3. Controle de qualidade do produto acabado

A especificação do produto acabado inclui métodos de teste para identificação, teor de glicano, atividade



biológica, pureza e impurezas, endotoxina. Outros testes gerais (aparência, pH, osmolalidade) também estão incluídos na especificação. Os testes, especificações e métodos de controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do medicamento. As validações dos métodos analíticos do medicamento foram realizadas pela empresa fabricante do medicamento e consideradas satisfatórias, atendendo à regulamentação atual.

O produto acabado é estável a $5 \pm 3^\circ\text{C}$, de acordo com os estudos de estabilidade apresentados.

Estabilidade e compatibilidade do medicamento

O produto é armazenado em uma seringa preenchida de vidro transparente com agulha de aço inoxidável, tampa da agulha de borracha e êmbolo de borracha. A caneta preenchida contém a seringa preenchida no interior.

Os dados dos estudos de estabilidade de longa duração dão suporte a um prazo de validade de 36 meses a $5 \pm 3^\circ\text{C}$.

O estudo de fotoestabilidade mostra que o produto acabado deve ser mantido na embalagem secundária (cartucho) para protegê-lo da luz.

Após refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção.

Brenzys é uma solução injetável límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarelada, e o líquido pode conter traços de partículas amorfas translúcidas a brancas. Na caneta preenchida, a solução pode ser visualizada pela janela de inspeção.

2.4. Biossimilaridade, características físico-químicas e biológicas

Estudos extensivos de caracterização foram realizados utilizando procedimentos analíticos de última geração para demonstrar a semelhança entre Brenzys e Enbrel[®]. Os lotes de Brenzys foram totalmente caracterizados em relação às suas características físico-químicas e biológicas com relação ao produto comparador (Enbrel[®]). Os resultados mostraram que Brenzys é altamente similar ao Enbrel[®]. Pequenas diferenças observadas entre Brenzys e Enbrel[®] foram cuidadosamente investigadas e não foram consideradas impactantes na eficácia e segurança do produto.

3. Dados de segurança e eficácia

3.1. Mecanismo de ação

O etanercepte inibe a ligação de fatores de necrose tumoral, TNF- α e TNF- β (LT- α), aos seus receptores de superfície celular. Grande parte da patologia articular em artrite reumatoide e espondilite anquilosante e patologia da pele na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas em uma rede controlada pelo TNF. Acredita-se que o mecanismo de ação do etanercepte seja sua inibição competitiva na ligação de TNF ao seu receptor (TNFR) de superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF. O etanercepte também pode modular respostas biológicas controladas por outras moléculas de etapas posteriores (por exemplo, citocinas, moléculas de adesão ou proteinases) que são induzidas ou reguladas por TNF.

3.2. Estudos não clínicos

3.2.1 - Introdução



O programa não-clínico para o Brenzys (também conhecido como SB4) incluiu uma série de estudos *in vitro*, incluindo ensaios de ligação e baseados em células, para demonstrar semelhança entre Brenzys e Enbrel[®]. Além disso, um estudo de eficácia em camundongos BALB/c, um estudo farmacocinético (PK) em ratos Sprague Dawley (SD) e um estudo de toxicidade de dose repetida em macacos *Cynomolgus*, incluindo uma avaliação toxicocinética (TK) e uma avaliação da formação de anticorpos anti-fármacos potenciais foram realizados para demonstrar semelhança entre Brenzys e Enbrel[®].

3.2.3 Farmacologia

Farmacodinâmica primária

Não houve diferença significativa entre Brenzys e Enbrel[®] em ensaios relacionados ao mecanismo de ação por meio da ligação do TNF- α humano e LT- $\alpha 3$ e resultados semelhantes foram observados em um ensaio de neutralização de TNF- α . Além disso, não houve diferenças significativas entre Brenzys e Enbrel[®] em ensaios não relacionados aos mecanismos de ação por meio das afinidades de ligação com os receptores Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa, Fc γ RIIIb e FcRn. Além disso, os ensaios funcionais adicionais incluindo ensaio de ligação de C1q (complemento), ensaio de CDC, ensaio de ADCC e em um ensaio para avaliar a apoptose em células com expressando TNF- α na membrana não revelaram diferença significativa entre Brenzys e Enbrel[®]. Um modelo em ratos com artrite induzida por anticorpos anti-colágeno (CAIA) examinou a farmacologia de Brenzys e Enbrel[®] de forma comparativa e o resultado não indicou diferenças significativas para as respostas do tratamento entre Brenzys e Enbrel[®] e, portanto, não é provável que haja significância clínica.

3.2.4 Farmacocinética

Absorção

O perfil farmacocinético de Brenzys foi avaliado em comparação com Enbrel[®] após uma única injeção subcutânea de 1 mg/kg em ratos. O significado do estudo farmacocinético *in vivo* é limitado porque o rato é uma espécie não relevante. Dados farmacocinéticos adicionais foram coletados como parte de um estudo toxicológico/toxicocinético de dose repetida em macacos *Cynomolgus*, após injeções subcutâneas duas vezes por semana de 1 mg/kg e 15 mg/kg. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações séricas médias, C_{max} e AUC entre Brenzys e Enbrel[®] em macacos *Cynomolgus*. Conclui-se que a farmacocinética de Brenzys após administração subcutânea é semelhante a do Enbrel[®].

3.2.5 Toxicologia

Toxicidade de doses repetidas

Foi realizado um estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório em macacos *Cynomolgus* para avaliar a possível toxicidade subcrônica de Brenzys em comparação com Enbrel[®]. Apesar do baixo número de animais utilizados por grupo e das variações interindividuais entre os animais, os resultados mostraram que os perfis de toxicidade, toxicocinética e imunogenicidade de Brenzys apresentaram tendência semelhante a do Enbrel[®].

Tolerabilidade local e outros estudos de toxicidade

As avaliações histopatológicas da tolerância local (local da injeção) foram realizadas no estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas em macacos *Cynomolgus*. Não há diferença significativa nos achados microscópicos entre os animais tratados com Brenzys e Enbrel[®]. As reações no local de injeção entre os grupos tratados com Brenzys e Enbrel[®] também foram consideradas similares.

3.2.6 Discussões e conclusões sobre os Estudos não clínicos



Não foram observadas diferenças significativas entre Brenzys e Enbrel[®] nos estudos comparativos de farmacologia *in vitro*. Em um modelo de artrite reumatoide animal, Brenzys teve eficácia semelhante ao Enbrel[®] em termos de volumes da pata, respostas clínicas e danos nos tecidos. Os perfis de farmacocinética e toxicidade foram semelhantes entre Brenzys e Enbrel[®]. Portanto, a farmacodinâmica comparativa, os dados de farmacocinética e toxicologia demonstraram a bioequivalência entre Brenzys e o produto comparador Enbrel[®].

3.3. Estudos clínicos

3.3.1 Introdução

O programa de desenvolvimento clínico para demonstrar a bioequivalência entre Brenzys e Enbrel[®] se baseou em dois estudos clínicos: um estudo de Fase I (Estudo SB4-G11-NHV) que visava comparar a farmacologia, segurança e tolerabilidade de 3 formulações diferentes de etanercepte (Brenzys, EU Enbrel[®] e US Enbrel[®]) e um estudo pivotal de fase III (Estudo SB4-G31-RA) em pacientes adultos com Artrite Reumatoide ativa.

3.3.2 Análise Biofarmacêutica

3.3.2.1 - Farmacocinética

Absorção

As características farmacocinéticas de Brenzys e do produto comparador aprovado Enbrel[®] foram investigadas em dois ensaios clínicos. O Estudo SB4-G11-NHV foi projetado especificamente para avaliar a farmacocinética de Brenzys em voluntários saudáveis com idade entre 18 e 55 anos, e para demonstrar a equivalência da farmacocinética do Brenzys com o Enbrel[®] para os desfechos co-primários de AUC_{inf} e C_{max} . A bioequivalência para os desfechos primários foi demonstrada, uma vez que os intervalos de confiança (ICs) de 90% da razão da média geométrica dos desfechos primários de Brenzys para Enbrel[®] estavam completamente dentro da margem de equivalência pré-determinada de 0,8 a 1,25. O estudo SB4-G11-NHV também demonstrou que o Brenzys é bioequivalente ao Enbrel[®] em termos dos principais parâmetros da farmacocinética secundária, incluindo AUC_{last} , T_{max} e $T_{1/2}$. O estudo SB4-G31-RA demonstrou que Brenzys e Enbrel[®] atingem níveis semelhantes de exposição ao fármaco (AUC , C_{max} e C_{min}) entre as semanas 2 e 24 com alta variabilidade inter-paciente. Ambos os estudos mostraram concentrações séricas médias ao longo do tempo, consistentes com as características conhecidas da farmacocinética de etanercepte.

Distribuição

O volume aparente médio da distribuição (V_z/F) para o Brenzys durante a fase terminal em homens saudáveis situou-se entre 10,3 e 11,2 L (Estudo SB4-G11-NHV).

Eliminação

A meia-vida terminal $T_{1/2}$ de Brenzys em homens saudáveis foi calculada para ser cerca de 106 h ~ 4 dias após o estudo de administração subcutânea (Estudo SB4-G11-NHV).

3.3.3 - Análise de Farmacologia Clínica

3.3.3.1 – Farmacodinâmica

No caso de Brenzys, visou-se a demonstração de bioequivalência clínica, com menor relevância para os desfechos farmacodinâmicos (PD). Em pacientes com Artrite Reumatoide (AR) ativa, os marcadores de fase aguda da inflamação, como a proteína C-reativa (PCR) e a taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR), podem ser marcadores PD úteis. Tanto a PCR como a ESR são indicadores sensíveis da atividade inflamatória da AR, e suas medidas estão incluídas nos critérios da American College of Rheumatology (ACR) e da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) para melhora na AR.



3.3.4 – Análise de Eficácia Clínica

3.3.4.1 – Introdução

Um estudo pivotal de eficácia/segurança (Estudo SB4-G31-RA) em pacientes adultos com AR ativa, que incluiu um sub-estudo de PK, foi conduzido para demonstrar a similaridade da eficácia clínica entre Brenzys e produto comparador, Enbrel®.

Estudo Principal

O estudo SB4-G31-RA foi um estudo clínico multicêntrico randomizado, duplo-cego, paralelo, para avaliar a eficácia, segurança, farmacocinética e imunogenicidade da Brenzys em comparação com Enbrel® em pacientes com AR moderada a severa, apesar da terapia com metotrexato (MTX). Um total de 498 pacientes com AR moderada a grave, apesar da terapia com MTX, foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber Brenzys (n = 249) ou Enbrel® (n = 249) uma vez por semana durante 52 semanas por meio de injeção subcutânea. Os pacientes foram seguidos no estudo por até 56 semanas após a randomização, consistindo de 52 semanas de tratamento ativo e 4 semanas de acompanhamento de segurança. Além disso, entre os pacientes que completaram o período randomizado, duplo-cego, tratados anteriormente com Brenzys ou Enbrel®, um total de 245 pacientes foram tratados com Brenzys (Brenzys/Brenzys [n= 126], Enbrel®/Brenzys [n= 119] até uma vez por semana durante 48 semanas via injeção subcutânea.

No Estudo SB4-G31-RA, Brenzys e Enbrel® demonstraram resultados semelhantes para o desfecho de eficácia primário da taxa de resposta de 20% segundo critérios da *American College of Rheumatology* (ACR20) na Semana 24. Esse resultado foi mostrado tanto no *Per Protocol Set 1 (PPS1)* (78.1% [193/247] para Brenzys versus 80,5% [190/236] para Enbrel®), como na *full analysis set (FAS)* (73,6% [220/299] para Brenzys versus 71,7 % [213/297] para Enbrel®). O IC de 95% para a diferença de tratamento estava dentro da margem de equivalência predefinida de -15% a +15%, suportando assim a equivalência terapêutica de Brenzys com o produto de referência, Enbrel®.

Uma eficácia semelhante entre os dois grupos de tratamento no Estudo SB4-G31-RA também pode ser demonstrada para todos os parâmetros secundários de eficácia, incluindo a ACR20 na semana 52, taxa de resposta de 50% segundo critérios da *American College of Rheumatology* (ACR50) e taxa de resposta de 70% segundo critérios da *American College of Rheumatology* (ACR70) nas semanas 24 e 52, bem como o Índice de Atividade de Doença 28 (DAS28) e critérios de resposta EULAR. O estudo SB4-G31-RA também avaliou os resultados de raios-X estruturais na semana 52. As mudanças médias da linha de base para a Semana 52 na Índice de Sharp Total modificado (mTSS) e seus componentes demonstram que Brenzys e Enbrel® são equivalentes para resultados radiográficos (isto é, retardo da progressão do dano estrutural articular) em pacientes adultos com AR ativa. Além disso, a variável de eficácia, incluindo as taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70, ACR-N, DAS28, respostas EULAR e mTSS também foram comparáveis em todas as visitas até a Semana 100 entre os grupos de tratamento Brenzys e Enbrel®.

Conclusões sobre Eficácia Clínica

O estudo pivotal de eficácia SB4-G31-RA, realizado em pacientes com AR, forneceu evidência robusta de equivalência entre Brenzys e Enbrel® com base na resposta ACR20 na semana 24, o desfecho primário, e isso foi suportado pela maioria dos parâmetros secundários de eficácia e análises de sensibilidade. Portanto, esses resultados são suficientes para demonstrar equivalência na eficácia entre o biossimilar proposto, Brenzys, e o produto comparador Enbrel®.

3.3.5 – Análise de Segurança Clínica



3.3.5.1 – Introdução

As informações de segurança foram derivadas do estudo clínico SB4-G31-RA em pacientes com AR, considerada uma população de estudo apropriada para demonstrar bioequivalência e também apoiada pelo estudo clínico SB4-G11-NHV em indivíduos saudáveis.

Eventos Adversos (EA)

Um total de 354 (59,4%) pacientes relataram 1179 eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) em algum momento após a primeira dose dos fármacos do estudo: 533 TEAEs em 175 (58,5%) pacientes no grupo de tratamento de Brenzys versus 646 TEAEs em 179 (60,3%) do grupo de tratamento Enbrel®. A maioria dos eventos adversos (EAs) foi leve a moderado. Destes, 29,4% dos relatados no grupo de tratamento Brenzys e 36,7% no grupo de tratamento Enbrel®. Um total de 118 (48,2%) pacientes relataram 296 TEAEs em algum momento após a primeira dose no período aberto de extensão: 60 (47,6%) pacientes no grupo de tratamento Brenzys/Brenzys e 58 (48,7%) pacientes no grupo de tratamento Enbrel®/Brenzys relatou algum tipo de TEAE. A maioria dos EAs foi leve a moderado.

Os EAs mais frequentemente relatados relacionados ao medicamento (vivenciados por $\geq 4\%$ dos pacientes) no Estudo SB4-G31-RA estavam na classe de sistemas de órgãos (SOCs) de transtornos gerais e condições do local de administração (principalmente reações no local de injeção), EAs relacionados à infecção e investigações (por exemplo, enzimas hepáticas elevadas e várias anormalidades hematológicas). A frequência e a gravidade dos EAs relacionados ao fármaco no Estudo SB4-G31-RA foi comparável entre os grupos de tratamento Brenzys e Enbrel®, além de uma maior incidência de reações no local de injeção com Enbrel® (18,5%) versus Brenzys (4,0%). No Estudo SB4-G11-NHV, observou-se um padrão semelhante dos EAs emergentes do tratamento mais comumente relatado, em todos os grupos de tratamento (SB4, EU Enbrel® e US Enbrel®). Os dois EAs mais comuns relacionados ao medicamento em voluntários homens saudáveis eram dor de cabeça e reações no local de injeção.

Óbitos e eventos adversos graves (EAG)

Durante o período randomizado, duplo-cego (até a semana 52), dois óbitos foram relatados durante o estudo do grupo de tratamento de Brenzys, um caso de adenocarcinoma gástrico e outro de insuficiência cardiorrespiratória. Em ambos os casos, os eventos não foram considerados relacionados ao tratamento. Durante o período aberto de extensão, houve uma morte ocorrida no grupo de tratamento Brenzys/Brenzys. O paciente apresentava câncer primário do fígado sem localização. O evento foi considerado como relacionado ao tratamento.

A proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos graves (EAGs) foi comparável entre os grupos de tratamento Brenzys e Enbrel®. Um total de 38 EAGs foram relatados em 33 (5,5%) dos pacientes, com 18 (6,0%) pacientes relatando 23 EAGs no grupo de tratamento Brenzys versus 15 (5,1%) pacientes relatando 15 EAGs no grupo de tratamento Enbrel®, no entanto apenas 3 EAGs e 7 EAGs foram considerados relacionados ao tratamento no grupo de tratamento Brenzys e no grupo de tratamento Enbrel®, respectivamente. Distúrbios malignos foram relatados em 4 (1,3%) pacientes no grupo Brenzys versus 1 (0,3%) no grupo de tratamento Enbrel®. No grupo de tratamento de Brenzys, um adenocarcinoma gástrico, carcinoma basocelular, câncer de mama e câncer de pulmão metastático foram, cada um, relatados por um paciente, enquanto no grupo de tratamento Enbrel®, um carcinoma de mama ductal invasivo foi reportado em um paciente. Uma malignidade (câncer hepático) foi relatada em 1 paciente (0,8%) no grupo de tratamento Brenzys/Brenzys durante o período aberto de extensão.

Outros eventos adversos graves e eventos classificados como importantes



Dado o mecanismo de ação do etanercepte, a infecção é um EA de especial interesse. O número total de pacientes que vivenciaram EAs relacionados à infecção (25,6-28,4%) foi comparável entre os dois grupos de tratamento no Estudo SB4-G31-RA. No entanto, houve maior número de EAGs relacionados a infecção com Enbrel® (5 eventos em 5 indivíduos, 1,7% de 297) em comparação com aqueles que receberam Brenzys (1 evento em 1 paciente, 0,3% de 299) no Estudo SB4-G31-RA. Não houve relatos de tuberculose ativa (TB) no Estudo SB4-G31-RA, mas os pacientes foram cuidadosamente selecionados na linha de base para a reativação da TB. No Estudo SB4-G11-NHV, os EAs relacionados a infecção afetaram <10% de todos os indivíduos, sem diferenças claras discerníveis no padrão e tipo de infecção observada em voluntários saudáveis tratados com qualquer das formulações de etanercepte. O tipo mais comum de EA infeccioso por termo preferido (PT) em adultos com AR ativa e voluntários saudáveis foi a nasofaringite.

Reações no local de injeção foram relatadas em ambos os estudos clínicos (todos os grupos de tratamento). No Estudo SB4-G31-RA, 22 reações no local de injeção foram registradas em 11 (3,7% de 299) pacientes no grupo de tratamento de Brenzys e observaram-se 157 reações em 52 (17,5% de 297) pacientes no grupo de tratamento Enbrel®. As reações do local de injeção mais comumente relatadas no nível de PT foram eritema no local de injeção. Em todas as 3 partes do estudo SB4-G11-NHV, as reações no local de injeção foram relatadas em uma frequência semelhante (4.3-6.5%) em indivíduos que receberam 3 formulações diferentes de etanercepte (Brenzys, EU e US Enbrel®). Não foram observadas reações de hipersensibilidade de tipo imediato ou tardia grave nos estudos.

Exames clínicos e laboratoriais

No geral, não houve diferenças notáveis nos valores médios das análises de química clínica, hematologia e avaliação de urina entre os grupos de tratamento Brenzys e Enbrel®.

Imunogenicidade

Os anticorpos anti-fármaco (ADAs) foram identificados por dois ensaios de eletroquimioluminescência, usando Brenzys como antígeno de captura e detecção. A incidência de indivíduos que desenvolveram anticorpos anti-ADA foi relativamente baixa com Brenzys e sua relevância clínica ainda não foi definida, sem ligação discernível ao risco de infecção, reações relacionadas ao local de injeção ou qualquer outra preocupação de segurança significativa. Na semana 52 no Estudo SB4-G31-RA, houve uma taxa estatisticamente maior de resultados ADA positivos no grupo Enbrel® (13,2%; 39/297) em relação ao tratamento com Brenzys (1,0%; 3/299). Apenas 1 paciente no grupo de tratamento Enbrel® mostrou-se positivo para anticorpos neutralizantes (NAb) para etanercepte durante o período de estudo randomizado e duplo-cego. No Estudo SB4-G11-NHV, nenhum indivíduo tratado com Brenzys foi positivo para ADA, 7 indivíduos após receber EU Enbrel® foram positivos para ADA (incluindo 1 indivíduo com NAb) e 10 indivíduos após receber US Enbrel® foram positivos para ADA.

Conclusões sobre Segurança Clínica

A avaliação clínica mostrou que o perfil de segurança de Brenzys foi semelhante ao de Enbrel® em dois estudos clínicos (Estudo SB4-G11-NHV e SB4-G31-RA). Para ambos os produtos, foi demonstrado um perfil de segurança comparável em relação ao tipo, gravidade, relação de drogas, resultado e frequência de eventos adversos. Os eventos adversos observados foram consistentes com o esperado da literatura existente sobre Enbrel®.

3.3.6 Dados Pós-Comercialização

A experiência clínica geral com etanercepte (Enbrel®) nas indicações terapêuticas aprovadas é extensa e um histórico de eficácia e segurança positivas foi estabelecido. Especificamente para Brenzys, foi



apresentado o Relatório Periódico Atualizado de Segurança (PSUR) de 15 de julho de 2016 a 14 de janeiro de 2017, para os países onde o produto já está registrado. De acordo com esse relatório não foram observadas alterações no perfil benefício-risco para Brenzys (ou Benepali - nome do produto registrado pela autoridade regulatória de medicamentos da Europa - EMA). Nenhuma informação importante relacionada à segurança ficou conhecida até 14 de janeiro de 2017. O perfil geral de benefício-risco permanece favorável.

3.3.7 Conclusões sobre Benefícios e Riscos

Para um biossimilar, a conclusão da relação benefício-risco é baseada na totalidade das evidências coletadas no exercício de qualidade, não-clínico, e de comparabilidade clínica. Para o Brenzys, a relação benefício-risco é considerada positiva com base nos dados apresentados. A aceitação de um produto biossimilar baseia-se na similaridade geral de aspectos de qualidade, fármaco-toxicológicos, farmacocinética, farmacodinâmica, e eficácia e segurança clínica. Isso inclui caracterização e comparação físico-química e biológica abrangente e requer conhecimento sobre como interpretar quaisquer diferenças entre um medicamento biossimilar e seu medicamento comparador.

A nível de qualidade a biossimilaridade foi demonstrada com base em um exercício de comparabilidade muito abrangente; as diferenças detectadas nas variantes carregadas e na estrutura do glicano foram apropriadamente justificadas - através de uma caracterização detalhada - para não ter impacto na atividade biológica. Considerando o mecanismo de ação do etanercepte e as justificativas fornecidas pela empresa, essas diferenças não têm impacto no perfil de eficácia/segurança do Brenzys.

A partir de uma perspectiva pré-clínica, o estudo farmacodinâmico comparativo, farmacocinética e dados toxicológicos entre Brenzys e o produto comparador, Enbrel[®], demonstraram a biossimilaridade. A avaliação da farmacologia primária por estudos de ligação *in vitro* e bioensaios foi considerada apropriada. Além disso, a farmacocinética foi semelhante no modelo mais sensível (estudo de farmacocinética em voluntários saudáveis).

A eficácia de Brenzys mostrou-se semelhante à de Enbrel[®] no desfecho primário final (ACR20, Semana 24) e os outros desfechos secundários em um modelo de sensibilidade aceitável (AR moderada a grave em combinação com MTX no Estudo SB4-G31- AR). Portanto, esses resultados são suficientes para demonstrar equivalência na eficácia entre o Brenzys e o produto comparador Enbrel[®]. Finalmente, no que diz respeito à segurança, os perfis de eventos adversos, dados laboratoriais clínicos e outros parâmetros de segurança não mostraram problemas de segurança significativos que não sejam esperados no tratamento com etanercepte. Não houve diferenças relevantes evidentes no perfil de segurança da Brenzys em comparação com o Enbrel[®], sem indicação óbvia de qualquer desequilíbrio de segurança com desvantagem para o Brenzys. Os resultados de segurança obtidos com Brenzys em pacientes com AR podem ser razoavelmente extrapolados para as outras indicações terapêuticas aprovadas do Enbrel[®]. Parece não haver diferenças relevantes no perfil de segurança do etanercepte através das indicações terapêuticas aprovadas. Como biossimilar, as informações de segurança relacionadas ao Enbrel[®] também se aplicam ao Brenzys.

Considerando todos os estudos de qualidade, eficácia e segurança apresentados pelo detentor do registro, a ANVISA concluiu que a relação benefício-risco é positiva para o uso de Brenzys nas indicações terapêuticas aprovadas.

4. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.5921.0001 para o medicamento Brenzys (etanercepte) no Diário Oficial de União nº 241 em 18/12/2017, através da Resolução-RE nº 3.330 de 15/12/2017.



A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 55/2010, entre outras normativas relacionadas.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. A bula mais recente do produto pode ser acessada no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa.



Termo de Consentimento

Considerando a Nota Técnica nº 12/2019 DIAF/SPS/SES/SC, que trata da distribuição pelo Ministério da Saúde de etanercepte 50mg/mL biossimilar, vimos informar que o medicamento etanercepte 50 mg injetável biossimilar passará a ser distribuído para o atendimento aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) a partir do 3º trimestre de 2019.

Desta forma, declaro estar ciente e aceito a substituição do medicamento etanercepte 50mg/mL referência por ETANERCEPTE 50mg/mL BIOSSIMILAR para o paciente _____.

Para a solicitação das demais alternativas terapêuticas preconizadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) das Doenças Reumáticas, salienta-se a necessidade de um novo processo com todos os documentos e exames estabelecidos nos PCDT, seguindo os escalonamentos de tratamentos vigentes.

Assinatura e carimbo do médico prescritor

Data: ____ / ____ / ____

DIAF/SPS/SES/SC de 22 de agosto de 2019.



Rua Esteves Júnior, nº 390 - Centro – Florianópolis / SC - 88.015-130
Telefones: (48) 3665-4508 / 3665-4506
E-mail: diaf@saude.sc.gov.br
www.saude.sc.gov.br