



R1

19/01/2018

**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- α 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.