

IMUNOBIOLOGICOS NA DOENÇA ALÉRGICA - DOS ENSAIOS À PRÁTICA CLÍNICA



O uso de biológicos e novos imunomoduladores tem vindo nos últimos anos a revolucionar a abordagem terapêutica em muitas áreas da Medicina, incluindo a Imunoalergologia. Consequentemente, o volume de informação científica, técnica e clínica sobre os imunomoduladores aumentou exponencialmente, o que trouxe a necessidade de sistematizar novos conhecimentos e reestruturar a prática clínica diária. A utilização dos biológicos introduziu também novos desafios na seleção da melhor estratégia terapêutica para cada doente (medicina personalizada), mas também na busca do adequado equilíbrio entre o custo-eficácia, a sua sustentabilidade nos sistemas de saúde e na acessibilidade a estes fármacos, quer pelos doentes, quer na prescrição pelos médicos especialistas.

Neste sentido, o Grupo de Trabalho em Biológicos e Imunomoduladores da SPAIC apresentou à Direção uma proposta para a realização de um Sim-

pósio sobre esta temática integrando a 44ª Reunião Anual da SPAIC, que se realizou em Tróia em setembro de 2023, dentro do tema geral da Reunião Anual - gestão interdisciplinar da pessoa alérgica.

Com o título "Imunobiológicos na doença alérgica - dos ensaios à prática clínica", o Simpósio contou com a participação da Srªs Drª Arisete Saraiva (Presidente da Associação Nacional dos Doentes com Artrite Reumatóide - ANDAR), da Drª Ana Mendes (Imunoalergologista, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte) e da Drª Margarida Oliveira (Farmacêutica na Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde do INFARMED) que concluiu o simpósio abordando o acesso aos imunobiológicos em Portugal, no contexto do processo de financiamento dos medicamentos.

A seguir, apresentamos um breve resumo de alguns tópicos discutidos neste Simpósio, em setembro de 2023.

Acesso aos tratamentos inovadores nas doenças imuno-mediadas.

O acesso aos medicamentos inovadores para tratamento das doenças autoimunes, e neste caso concreto para uma doença reumática, chamada Artrite Reumatóide (AR), foi a maior vitória que uma Associação de Doentes podia ter.

Efectivamente foi a Associação Nacional dos Doentes com Artrite Reumatóide - A.N.D.A.R., que conseguiu que medicamentos inovadores - os Biotecnológicos - assim chamados, fossem comparticipados a 100% para todos os doentes com Artrite Reumatóide, o que veio dar uma nova esperança no tratamento destes doentes.

Foi a grande mudança de paradigma no tratamento da A.R. que veio alterar a vida destes doentes, em que há 30 anos atrás as próteses eram o melhor tratamento, a incapacidade laboral após 10 anos de doença atingia 50%, em que as reformas antecipadas eram uma constante, bem como mais divórcios aconteciam entre os casais onde havia A.R.

Vestir e cuidar da sua higiene pessoal era um tormento na vida e no dia a dia destes doentes.



Também, a vida profissional, familiar e social era afectada. Os empregadores não entendiam porque as pessoas se queixavam tanto de dores, achavam que os empregados davam desculpas para não trabalhar. Também, a disposição destes doentes para uma vida social, não era apetecível, não havia disposição, para estar, ou para falar.

Quantas jovens mães sofreram, por não conseguirem pegar nos seus filhos recém nascidos, para os amamentar ou mudar a fralda. Chefes de cozinha que não conseguiram descascar uma batata. Estas tarefas só eram conseguidas com a ajuda dos familiares, cônjuges ou amigos.

E, eu, enquanto filha duma doente com A.R., que se sentia encurralada em casa, por não ter a ajuda de um elevador, para pelo menos poder vir à rua, e que esperou 30 anos para conseguir chegar a uma consulta de reumatologia!!!

Não foi uma vida fácil para todos estes doentes, que ansiavam um dia poder haver um tratamento que os tirasse do inferno em que viviam.

Finalmente, tratamentos inovadores aparecem com a possibilidade de remissão nos 30% de refratários à medicação então em uso. Foi uma autêntica revolução.

No ano de 1999 chegaram os primeiros ensaios clínicos e a grande esperança para os doentes com A.R.

Mas, como em tudo, "não há bela sem senão!", a partir de 2000 o acesso aos ensaios clínicos foi limitado, pelo que muitos dos doentes que tinham experimentado a remissão viram retroceder todas essas melhoras com uma enorme frustração.

Entre 2001 e 2008, os doentes com A.R. sofreram muito, pois a prescrição destes fármacos era limitada e em exclusividade nos Hospitais do SNS e aos doentes neles tratados.

Instala-se grande iniquidade no acesso aos tratamentos, nomeadamente no Instituto Português de Reumatologia - IPR, que na época era o maior prestador de cuidados reumatológicos em Portugal.

Portugal chegou a ser o único País da EU onde não existia comparticipação para os fármacos que tratavam a A.R., a mais frequente doença inflamatória crónica.

Depois de 2 petições populares à Assembleia da República, reuniões na Sala do Senado e de Colóquios Científicos, que bem demonstraram a necessidade da comparticipação destes medicamentos, a partir de 2008 finalmente todos os doentes com A.R. passaram a ter acesso sem restrições - quer no público, privado ou social, aos tratamentos que tanto desejaram, ansiaram e mereciam.

Biológicos na doença alérgica - dos ensaios à prática clínica.

As doenças alérgicas afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Na maior parte dos casos são controladas com a terapêutica farmacológica convencional, mas uma percentagem dos doentes pode ter uma forma mais grave da doença, refratária a esta medicação. O advento dos tratamentos biológicos permitiu uma nova abordagem para o controlo da doença grave.

Os tratamentos biológicos têm como alvo mediadores do sistema imunológico envolvidos na resposta alérgica e inflamatória, atuando sobre o mecanismo subjacente à doença e não apenas sobre os sintomas, como os fármacos tradicionais.

A utilização dos biológicos na prática clínica é precedida de vários Ensaios Clínicos conduzidos em diversas fases para avaliar a segurança e eficácia dos mesmos.

Nos ensaios de Fase 1, geralmente realizados com uma amostra pequena de voluntários saudáveis, são feitas avaliações preliminares da resposta ao biológico, avaliada a segurança e determinada a dose inicial.

Nos ensaios de Fase 2 o foco principal é a avaliação da eficácia do biológico. O tratamento é administrado num grupo alargado de doentes e são avaliadas as doses eficazes e monitorizados efeitos adversos. Habitualmente são estudos comparativos com grupo controlo com placebo ou com um tratamento existente de referência.



Na fase 3 dos ensaios, o tratamento é avaliado quanto à eficácia, segurança e tolerabilidade numa escala maior. Esta fase é crucial para reunir evidências sólidas sobre os benefícios e riscos do tratamento e os resultados obtidos são utilizados para obter a aprovação do produto junto às autoridades reguladoras.

Depois de aprovados, e em utilização, os tratamentos biológicos continuam a ser alvo de ensaios clínicos de Fase 4, cujo objetivo é recolher informações adicionais sobre segurança e eficácia a longo prazo.

Embora os ensaios clínicos aleatorizados e controlados sejam a pedra angular da pesquisa clínica e da aprovação de medicamentos, os Estudos de Vida Real complementam esses ensaios e dão-nos a visão do biológico na realidade clínica.

Apesar da reconhecida a sua mais-valia, a implementação do tratamento com biológicos para a doença alérgica em Portugal enfrenta vários obstáculos, que começam na questão financeira, ainda antes de qualquer dificuldade relacionada com a clínica.

Os biológicos são, geralmente, mais caros do que os tratamentos convencionais, o que pode criar desafios financeiros ao sistema de saúde português. A aprovação e o reembolso de biológicos pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS) é um processo demorado. A obtenção de aprovações e a negociação de acordos de reembolso com as empresas farmacêuticas atrasam frequentemente o acesso dos doentes a esses tratamentos.

Depois de ultrapassadas as questões económicas, surgem os dilemas da prática clínica:

- a seleção de doentes - é importante estabelecer critérios claros de seleção para garantir que os recursos sejam direcionados para os doentes que têm maior probabilidade de resposta;

- as infraestruturas adequadas- a administração de biológicos requer instalações com o equipamento adequado, mas também com uma equipa de profissionais habilitada a tratar estes doentes complexos;

- a monitorização contínua - fazer relatórios periódicos é essencial para garantir a segurança dos doentes, mas requer disponibilidade de tempo;

- informação e consciencialização - muitos doentes e médicos não estão plenamente conscientes dos benefícios dos tratamentos com biológicos ou de quem são os candidatos ideais, o que leva a um défice de referência às consultas especializadas e a que doentes fiquem sem receber o tratamento necessário;

- a evidência clínica - é importante gerar evidência a nível nacional, a par da internacional, para garantir a confiança no uso dos tratamentos biológicos perante a comunidade médica e as autoridades de saúde do nosso país.

Superar estes obstáculos requer uma abordagem multidisciplinar que envolva médicos, autoridades de saúde, doentes e outros parceiros relevantes (Figura 1).

É fundamental equilibrar a inovação terapêutica com questões de custos, acessibilidade, educação e organização para garantir que os tratamentos com biológicos sejam implementados de forma eficaz e justa na realidade portuguesa.



Legenda da Figura 1: Implementar a terapêutica biológica na clínica requer uma abordagem multidisciplinar que envolva médicos, autoridades de saúde, doentes e outros parceiros relevantes. É fundamental equilibrar a inovação terapêutica com questões de custos, acessibilidade, educação e organização para garantir que os tratamentos com biológicos sejam implementados de forma eficaz e justa.

Acesso aos imunobiológicos em Portugal: o processo de financiamento dos medicamentos.*

O acesso aos imunobiológicos em Portugal implica um processo rodeado de etapas, no final nem todos os fármacos acedem ao mercado ou são possíveis de utilizar na prática clínica. O conhecimento destas etapas é essencial para compreender o acesso a determinadas terapêuticas inovadoras em Portugal.



As etapas no desenvolvimento e por fim acesso ao medicamento passam inicialmente pela descoberta e desenvolvimento de um novo fármaco, seguindo-se após a análise pré-clínica favorável o pedido de novo fármaco para investigação. A partir deste momento o fármaco em investigação entra numa segunda etapa de avaliação por ensaios clínicos, que perante resultados favoráveis que comprovem a sua eficácia e segurança é submetido o pedido de novo medicamento à agência reguladora. As agências reguladoras, como a FDA nos Estados Unidos ou a Agência Europeia do Medicamento (EMA) na Europa, analisam este pedido de forma a avaliar se poderá ser aprovado para acesso ao mercado. Contudo o acesso ao mercado apenas ocorrerá após análise do custo-benefício, comparação com outros fármacos presentes no mercado e análise económica. Em Portugal, a utilização no SNS depende da análise do sistema nacional de avaliação de tecnologias de saúde (Avaliação de tecnologias de saúde - INFARMED, I.P.), regulado pelo decreto-lei nº97/2015, de 1 de junho. Sendo, neste processo, da responsabilidade do Infarmed a avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica, em que se analisa a efetividade relativa e a relação custo-efetividade do novo fármaco, bem como o processo de negociação. A avaliação farmacoterapêutica tem orientações metodológicas nacionais, sendo a sua utilização obrigatória para todos os processos submetidos a partir de 1 de novembro de 2022. A tutela é posteriormente responsável pela decisão final em função da comportabilidade orçamental, aspetos éticos, prioridades do sistema de saúde e outras dimensões.

* Informação elaborada com base na apresentação efetuada a 30 de setembro de 2023 pela Drª Margarida Oliveira, resumida por elementos do Grupo de Trabalho em Biológicos e Imunomoduladores da SPAIC.

