

Artigo principal

Medicamentos biológicos e biossimilares

Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.

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

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

Os biossimilares oferecem considerável capacidade para aumentar a concorrência, reduzir

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

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

Medicamentos biológicos

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

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

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

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

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

Medicamentos biossimilares

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

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

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

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

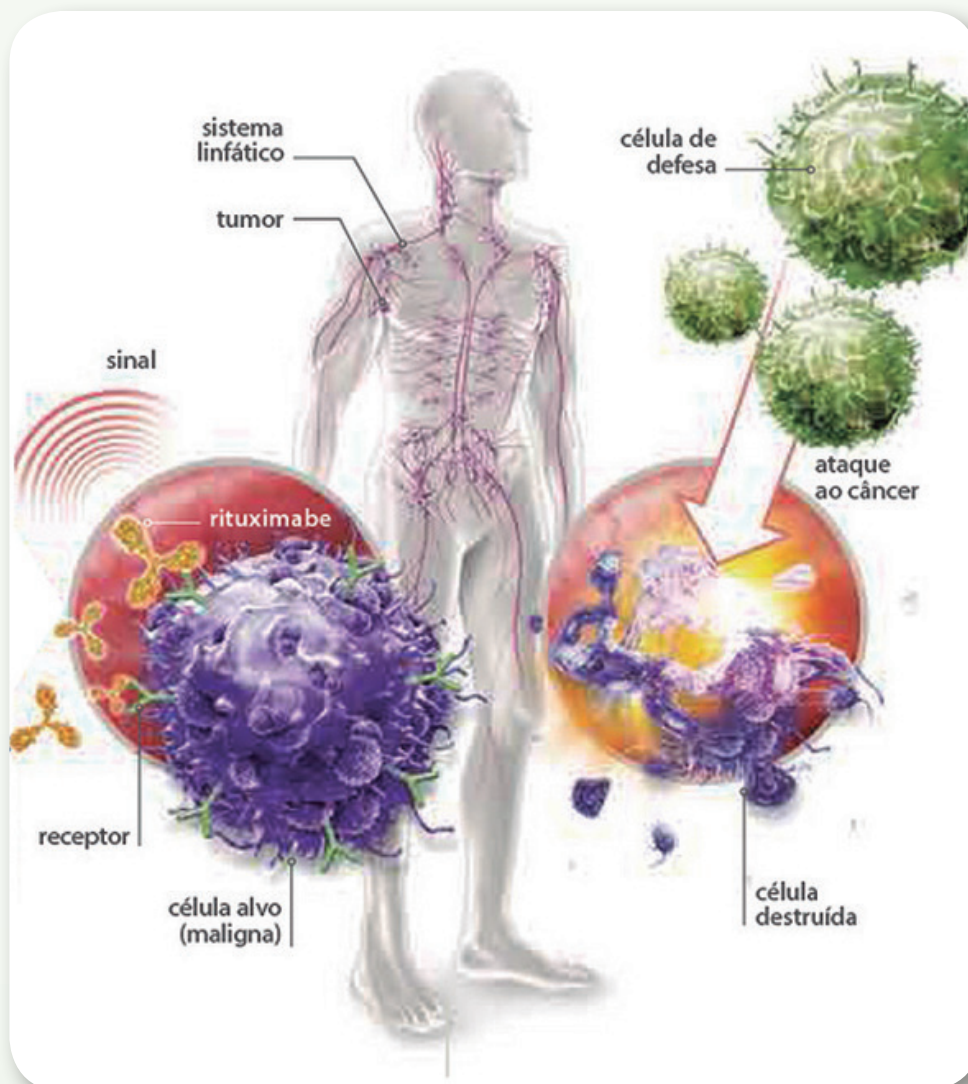


Figura 1 - Mecanismo de ação do rituximabe
Fonte: Portal Boas Práticas – Divulgação⁸, 2018.

Política para o desenvolvimento produtivo

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

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

Intercambiabilidade

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Farmacovigilância

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

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

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

Produtos biológicos no Brasil

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

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

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

Fonte: Gomes², 2016; Comprasnet²³, 2018.

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

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

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

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

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

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

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

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

Na prática

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

Referências

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

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