

---

**Fármacos biossimilares e o marco regulatório sanitário****Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento \***

Um interessante artigo pontuou as perspectivas da revista *Nature Reviews: Rheumatology*. O tema é o advento das terapias biossimilares na reumatologia. Um medicamento biossimilar é um produto de proteico suficientemente semelhante a um biofármaco já aprovado por uma agência reguladora. O texto trata do fato de que as patentes de muitos destes medicamentos expirarão em breve e que várias empresas estão se empenhando no processo de desenvolver suas próprias versões destes produtos inovadores. Após a expiração da patente do biofármaco pode haver a produção dos biossimilares, entretanto ainda há controvérsia sobre os aspectos regulatórios deste processo devido à grande necessidade da garantia e controle da qualidade para garantir a consistência das matérias primas, do processo do material purificado e produto final.

Já tratamos no editorial "Imunobiológicos: uma nova era na terapêutica", publicado em julho de 2010, ressaltando as possibilidades para o tratamento da dor, sobretudo em doenças autoimunes. Várias empresas de biotecnologia e fabricantes de medicamentos genéricos na Ásia e Europa estão desenvolvendo biossimilares de inibidores do fator de necrose tumoral e o rituximabe, um anticorpo contra o linfoma não-Hodgkin recorrente ou refratário. O etanercept biossimilar já está sendo comercializado na Colômbia e China, no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e psoríase.

Um levantamento do jornal *Gazeta do Povo* mostra o quão caro são estes medicamentos: "atualmente, de todos os remédios distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), 2% são biológicos; já o seu custo responde por 41% do total desembolsado pelo governo. Para se ter uma ideia, o medicamento contra a artrite reumatoide (doença crônica que causa inflamação nas articulações e pode gerar deformações) chega a custar de R\$ 50 mil a R\$ 60 mil por mês ao SUS. Nesse sentido, a queda de patente permitirá a produção dos chamados remédios biossimilares (uma espécie de genérico, porém com algumas diferenças importantes que impedem que sejam chamados por esse nome), com um custo, em média, 30% menor".

A complexidade de manufatura de agentes biológicos similares é grande e agravada pelo requisito de sua produção em sistemas biológicos, onde pequenas variações que podem influenciar a estrutura-atividade e o metabolismo do produto biossimilar. Proteínas produzidas por tecnologia de DNA recombinante são muito semelhantes às proteínas originais e compartilham a sequência primária de aminoácidos, mas diferem no que diz respeito à glicosilação e outras modificações pós-translacionais. Outras proteínas não recombinantes que são purificadas a partir de suas fontes naturais são geralmente semelhantes aos biofármacos originais, mas exibem diferentes modificações pós-translacionais e podem ter pequenas diferenças em suas sequências de aminoácidos.

No Brasil, a ANVISA adotou a regulamentação técnica de autorização de registro, alterações pós-registro e revalidação de registro de produtos biológicos por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) número 315 de 2005 e recentemente uma consulta pública para a alteração da RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011, que dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. Nela, um produto biológico é o medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso) e um produto biológico novo é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil.

---

Não existe diferenciação para a ANVISA entre o produto inovador e o biossimilar, de maneira que a semelhança a um biofármaco não é um quesito para aprovação de um novo produto. No entanto, questões importantes não estão claras neste marco regulatório, tais como: (a) será que um biossimilar é tão eficaz quanto o biofármaco originalmente licenciado? (b) Será que um biossimilar é tão seguro como o biofármaco originalmente licenciado? (c) Se um farmacêutico substituir por um biossimilar um biofármaco prescrito, o paciente vai ser prejudicado? (d) Será que a disponibilidade de biossimilares reduziria o alto custo de terapias biológicas?

Outro comentário da revista *Arthritis Research & Therapy* de 2011 traz muito claro que, ao contrário das pequenas moléculas de drogas alopáticas, um biofármaco que é repetidamente permutado com um biossimilar pode ocasionar imunorreações que comprometeriam a eficácia e segurança de ambos os medicamentos. As consequências clínicas de anticorpos neutralizantes que se transformam em uma proteína não redundante com função biológica, tal qual a eritropoietina, podem ser graves. Assim, é extremamente importante que não haja comutação frequente entre o produto de proteína original e o biossimilar, pois as diferenças, mesmo que sutis, como impurezas, podem desencadear uma resposta imune ao biossimilar.

No Brasil, é o *Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde* (por meio do GT-PB) que tem a responsabilidade oficial exclusiva sobre a fiscalização e o controle de qualidade dos imunobiológicos. O seu *Grupo Técnico de Produtos Biológicos* (GT-PB) analisa soros (com exceção dos derivados de sangue humano), vacinas e biofármacos. A fiscalização dos imunobiológicos é feita lote a lote, de acordo com normas internacionais.

A segurança e eficácia dos produtos biológicos devem ser demonstradas por estudos clínicos. A área técnica da *Coordenação de Produtos Biológicos e Hemoterápicos* verifica, na análise das petições de renovação de registro, se esses parâmetros foram comprovados, tanto por estudos clínicos quanto pela apresentação de relatório de farmacovigilância atualizado, com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto, conforme solicitado pela RDC 315/2005. Ao protocolar um pedido de registro do medicamento biológico, uma empresa deve entregar a documentação referente à fabricação e ao controle de qualidade de três lotes consecutivos do princípio ativo do produto a registrar e a validação da metodologia analítica é regulamentada pela RDC 210/2003, referente ao cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos.

Nosso país encontra-se mais avançado que outros vizinhos da América Latina na regulamentação dos biossimilares, mas o real impacto destes medicamentos em problemas de farmacovigilância e conduta de escolha de médicos para a terapêutica ainda é obscuro. Faltam critérios mais aprimorados para a absorção destas novas tecnologias farmacêuticas no Brasil, para que não dependamos do marco regulatório prévio, que ainda não acomoda todas as especificidades dos medicamentos biológicos ou similares e seus genéricos.

## Referências

- Scheinberg MA, Kay J. *The advent of biosimilar therapies in rheumatology-"O Brave New World"*. Nat Rev Rheumatol. 2012 8(7):430-6.
- Kay J. *Biossimilars: a regulatory perspective from America*. Arthritis Res Ther. 2011 13(3):112.

---

\* Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB