

Estamos preparados para prescrever biossimilares?

Biofármacos são proteínas recombinantes utilizadas no tratamento de diversas doenças. Os anticorpos monoclonais e as proteínas de fusão atualmente em uso no tratamento de doenças autoimunes são exemplos de biofármacos. Ao contrário das moléculas sintéticas, de estrutura mais simples, baixo peso molecular e obtidas por métodos exclusivamente químicos, os biofármacos são compostos bastante heterogêneos, mais instáveis, com estrutura tridimensional e alto peso molecular (100 a 1.000 vezes maiores do que as moléculas sintéticas), obtidos por complexa metodologia que inclui desde a produção inicial em células de organismos vivos geneticamente modificados (bactérias, fungos ou células de mamíferos) até o processamento por métodos de fermentação e purificação, dentre outros.¹⁻⁴ É notório que o surgimento dessas moléculas na década de 1980 revolucionou a forma com a qual os médicos tratam seus pacientes, principalmente aqueles que sofrem de doenças para as quais não havia tratamento eficaz ou mesmo terapias disponíveis.

As drogas sintéticas podem ser caracterizadas completamente por sua estrutura atômica, mais do que pelos processos utilizados em sua obtenção, e essas características permitem em tese aos fabricantes a produção de cópias bioequivalentes de moléculas sintéticas originais em termos de mecanismos de ação, eficácia, segurança, rota de administração e qualidade, podendo, assim, ser caracterizadas como medicamentos genéricos.^{3,5} Depois de observadas as bioequivalências, a comercialização dessas substâncias é autorizada via de regra com a utilização dos mesmos ensaios clínicos realizados nas moléculas sintéticas originais.

Entretanto, diferentemente das drogas inorgânicas, não haveria possibilidade real de cópia idêntica de um biofármaco inovador. Os que se denominam biossimilares são na verdade, essencialmente, uma tentativa de cópia, porque duas linhas celulares independentes usadas na produção não podem ser consideradas idênticas.^{6,7} Pequenas distinções entre linhas celulares, em qualquer estágio do processo de manufatura das biomoléculas e mesmo na forma de administração aos pacien-

tes, podem provocar uma grande diferença em termos de efeitos adversos (dois biossimilares podem desencadear diferentes respostas imunogênicas nos seres humanos). Além disso, como consequência dessas diferenças, a substituição entre biológicos (particularmente entre moléculas inovadoras e biossimilares) pode ter consequências clínicas e mesmo gerar problemas de saúde pública.⁷ Isso não significa que os biossimilares sejam inseguros, pois, de maneira geral, estão sujeitos a um processo de aprovação que requer dados adicionais substanciais com relação àqueles exigidos para os genéricos pelas autoridades regulatórias.

A própria nomenclatura internacional (*International Nonproprietary Name* - INN) atualmente utilizada para as moléculas sintéticas, que baseia-se em diferenças moleculares bem definidas e facilmente caracterizáveis, não nos parece apropriada para uso destinado à nomenclatura de moléculas obtidas por métodos biotecnológicos, porque os diferentes métodos de análise estrutural disponíveis carecem de sensibilidade quando aplicados para a caracterização de biomoléculas. Seria tempo inclusive para repensar nova nomenclatura específica e independente para as biomoléculas.^{8,9}

A substituição inadvertida de uma molécula inovadora por uma biossimilar é outro problema, considerando essa ambiguidade nos nomes dos biofármacos, principalmente porque há necessidade de um sistema de farmacovigilância confiável e distinto entre esses compostos. Uma valiosa lição relativa à forma como pequenas alterações no processo de manufatura entre biológicos pode levar a graves problemas de saúde foi proporcionada pelas epoietinas. Entre 1998 e 2001, houve um leve aumento no número de casos de aplasia pura de células vermelhas (APCV) seguindo o tratamento subcutâneo com epoietinas, uma complicação muito rara até aquele tempo. As epoietinas têm sido usadas para tratar anemia associada a insuficiência renal, HIV, câncer e condições pré-cirúrgicas. Os casos descritos pareciam estar ligados ao uso do EPREX® (epoetina alfa; Johnson & Johnson). O aumento dessa incidência coincidiu com a troca do polisorbato 80 da albumina

O autor declara a inexistência de conflitos de interesse.

Endereço para correspondência: Ricardo Fuller. Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 2.466, conj. 93-94. São Paulo, SP, Brazil. CEP 01402-000.

sérica humana na formulação do produto.² Além desses casos, pequenos traços de contaminantes ou impurezas já foram implicados em maior desenvolvimento de anticorpos induzidos por biossimilares de insulinas e hormônios do crescimento.

O processo de formulação de um biossimilar é crítico para a estabilidade da molécula proteica e manutenção da sua integridade estrutural (evitando-se, por exemplo, a formação de agregados) e também para a atividade biológica, que vai desde a forma de entrega até o uso final por parte do paciente. Tanto as companhias fabricantes de biossimilares quanto as que originam moléculas inovadoras deveriam reconhecer clara e publicamente essas diferenças e os possíveis efeitos nocivos advindos delas, além da necessidade de nomenclaturas ou sistemas de prescrição diferentes, unindo esforços para assegurar que em todas as etapas (prescrição, dispensação e administração) a distinção deva ser feita entre as substâncias.^{2,4}

As patentes de muitos biofármacos inovadores estão expirando e isso tem gerado uma oportunidade legítima para que vários fabricantes desenvolvam biossimilares. No Brasil, como já ocorre em outras nações, nos próximos meses surgirá a oportunidade para a entrada de biossimilares do ENBREL[®] (etanercepte; Pfizer-Wyeth) e, na sequência, do MABTHERA[®] (rituximabe; Roche), duas conhecidas medicações que fazem parte do arsenal terapêutico da reumatologia e de outras especialidades clínicas. De forma racional, devemos reconhecer que a oportunidade para uso de biossimilares ocorrerá invariavelmente para todos os imunobiológicos cujas patentes entrem em processo de expiração.¹⁰

O problema relativo à prescrição de biossimilares é complexo e nos chama a atenção! As autoridades regulatórias europeias reconheceram o fato de que havia necessidade de uma legislação específica para aprovação dos biossimilares, e, em 2004, a EMEA (European Medicines Agency) determinou um conjunto específico de regras.¹¹ Por meio dessa legislação, até o início do ano passado mais de 10 biossimilares haviam sido aprovados pela União Europeia. Por outro lado, no maior mercado de biológicos do mundo, os EUA, os biossimilares são reconhecidos como *follow-on biologics*, e a legislação pertinente à aprovação desses produtos ainda continua em debate, apesar do esforço do senado americano para que haja uma unificação regulatória. Recentemente, a administração de Barack Obama trouxe à tona o debate com sua luta para a

aprovação de nova legislação na saúde. 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. Preocupada com a diversificação regulatória referente aos imunobiológicos existentes nas diversas nações mundiais, a Organização Mundial de Saúde, em Genebra, está finalizando um novo grupo de *guidelines* para produtos bioterapêuticos similares. Espera-se que esses documentos preparados por comitês compostos por especialistas em padronização biológica possam circular para agências regulatórias nacionais, fabricantes e outros interessados entre 2010 e 2011.^{9,12}

Mas por que os biossimilares têm atraído o interesse dos agentes financiadores de saúde pública e privada em todo o mundo? Em razão do fato de que eles oferecem uma redução potencial de 30%, em média, nos custos para os sistemas de saúde com relação aos produtos inovadores.¹⁰ Nós, profissionais de saúde, devemos compreender que, calcada nessa questão econômico-financeira, a fabricação de biossimilares continuará e deverá ocupar boa parte da fatia de mercado das moléculas inovadoras.

Esperamos que os governos utilizem claras justificativas científicas para suportar a escolha para a autorização de biossimilares: além da avaliação analítica com relação ao produto de referência, devem ser realizadas duras avaliações no contexto clínico. Parece-nos racional que comparações entre rotas de administração e outros parâmetros de eficácia também devam ser cientificamente avaliados em estudos clínicos.

Finalmente, nosso papel como médicos prescritores assume grande importância porque é nossa a responsabilidade final relativa à permuta entre moléculas inovadoras e biossimilares, além de sermos capazes de comunicar imediatamente a perda de eficácia ou sinais que apontem diferenças de imunogenicidade.¹³ A aplicação segura dos biológicos depende de uso informado e apropriado por parte dos profissionais de saúde.

Valderilio Feijó Azevedo

Professor de Reumatologia da UFPR,
Mestre e Doutorando em Ciências da Saúde e aluno do
Curso de Especialização em Biotecnologia da PUCP-PR.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Fuhr JP. Biosimilars and follow-on biologics. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes. Res* 2009; 9(2):149-50.
2. Covic A, Kuhlmann MK. Biosimilars: recent developments. *Int Urol Nephrol.* 2007; 39(1):261-6.
3. Misra A. Are biosimilars really generics? *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10(4):489-94.
4. Kresse GB. Biosimilars: science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72(3):479-86.
5. Hennessy S, Leonard CE, Platt R. Assessing the safety and comparative effectiveness of follow-on biologics (biosimilars) in the United States. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(2):157-9.
6. Fox A. Biosimilar medicines: new challenges for a new class of medicine. *J Biopharm Stat* 2010; 20(1):3-9.
7. Rathore AS. Follow-on protein products: scientific issues, developments and challenges. *Trends Biotechnol* 2009; 27(12):698-705.
8. Krämer I. Pharmacy and pharmacology of biosimilars. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(5):479-88.
9. Joung J, Robertson JS, Griffiths E, Knezevic I; WHO Informal Consultation Group. WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19-20 April 2007. *Biologicals* 2008; 36(4):269-76.
10. Simoens S. Health economics of market access for biopharmaceuticals and biosimilars. *J Med Econ* 2009; 12(3):211-8.
11. Zuñiga L, Calvo B. Regulatory aspects of biosimilars in Europe. *Trends Biotechnol* 2009; 27(7):385-7.
12. Hodgson J. WHO guidelines presage US biosimilars legislation? *Nat Biotechnol* 2009; 27(11):963-5.
13. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus* 2009; 2(Suppl.1):i27-i36.