



Posição da Roche a respeito dos produtos biológicos similares

Os medicamentos biológicos são produzidos a partir de células vivas que atuam como uma fábrica. É um processo complexo, em que estas células devem permanecer sob condições de temperatura específicas e com alimentação na hora e quantidade certa durante semanas ou meses. Este processo produtivo difere substancialmente do empregado na produção química convencional. As diferenças entre os medicamentos biológicos e os convencionais são ainda pouco compreendidas por médicos, demais profissionais de saúde, imprensa, autoridades de saúde e associações de pacientes.

A legislação brasileira é uma das mais avançadas do mundo neste tema, mas a prática médica e de alguns dos hospitais não coincide com o rigor da legislação. É necessário informar a comunidade científica e médica sobre a legislação nacional e internacional vigente, bem como apresentar e discutir os critérios para avaliação e incorporação dos medicamentos biológicos.

Produtos Biológicos Similares ou *Follow-on Biologics* (FOB)

As patentes de produtos biológicos inovadores (e.g. proteínas e anticorpos) começaram a expirar e uma segunda geração de produtos que alegam ser similares a um produto inovador pode vir a ser comercializada num futuro próximo. Se é relativamente fácil copiar moléculas químicas pequenas, existe um grande desafio em se copiar produtos biológicos, pois eles são obtidos através de processos de fabricação extremamente complexos e de difícil reprodução. A ciência farmacêutica e a legislação brasileira são claras ao afirmar que esta segunda geração de produtos biológicos não pode ser considerada “genérica”, sendo o termo “biogénico” totalmente inadequado. Os testes exigidos para desenvolver estes produtos são muito mais rigorosos que os realizados para um genérico tradicional, para os quais um conjunto limitado de dados é aceito pelas autoridades reguladoras. Por esta razão, as autoridades classificam estes produtos como “produtos biológicos similares”, “biossimilares” (na Europa) ou ainda “*follow-on biologics*” (nos EUA).

A necessidade de uma regulamentação bem definida para os produtos biológicos

Devido à natureza complexa destes produtos, para os quais os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente avaliados e monitorados, é necessária uma estrutura regulatória transparente e bem definida, cobrindo procedimentos de desenvolvimento, aprovação do registro e alterações pós-registro. Nos últimos dois anos, as primeiras bases jurídicas para esta estrutura foram estabelecidas pelas agências reguladoras na União Européia e no Brasil. Nos Estados Unidos, o FDA começa a discutir aprofundadamente o assunto. A Roche apóia o desenvolvimento dessa estrutura para que se possa garantir a existência de uma proteção consistente e de alto nível à saúde pública, empregada da mesma maneira nos produtos biológicos e nos produtos inovadores/originais.

Comparabilidade e similaridade são conceitos distintos

A comparabilidade refere-se à avaliação de mudanças com acréscimo identificáveis em um único produto, num único processo de um único fabricante. A similaridade, por sua vez, refere-se à avaliação de um produto biológico de segunda geração que alega ser similar a um produto de referência ou inovador já existente no mercado, cuja patente vai expirar e cujo período de exclusividade dos dados já expirou. A comparabilidade não pode ser aplicada a um processo de fabricação totalmente novo, no qual dados históricos de produção, controle de qualidade, informações pré-clínicas e clínicas são inexistentes, onde uma nova linhagem celular é usada e mudanças múltiplas são realizadas no processo. A capacidade de entender o impacto dessas mudanças múltiplas e significativas no perfil de segurança e eficácia de um produto biológico somente com base nos dados analíticos fica consideravelmente diminuída quando não existe acesso ao histórico desse produto.

Existem exigências complementares que devem ser atendidas, antes que os resultados do teste de comparabilidade possam ser considerados suficientes para avaliar o impacto das mudanças na fabricação para um único fabricante de um produto biológico aprovado, sem a necessidade de gerar dados clínicos e pré-clínicos adicionais.

As exigências complementares são:

- o fluxo do processo (incluindo materiais iniciais e banco de células), seus dados e seu histórico;
- dados clínicos, pré-clínicos e farmacovigilância.

Ambas as exigências estão intimamente relacionadas e correspondem a significativos conhecimentos técnicos, científicos e experiência que não estão disponíveis e precisam ser desenvolvidos à medida que um fabricante adquire experiência no desenvolvimento e produção de produtos biológicos. A ausência de elementos essenciais como materiais de referência, histórico de lote para o princípio ativo e acesso aos dados de controle em processo tornam impossível uma comparação de processos acurada. Há também um número limitado de dados publicados sobre métodos analíticos validados e dados relacionados ao desenvolvimento.

Devido à sua heterogeneidade, as proteínas resultantes da biotecnologia são significativamente mais complexas que as pequenas moléculas químicas. Existem limitações quanto à capacidade dos métodos analíticos e dos testes de funcionalidade para caracterizar completamente um produto medicinal biológico e há a necessidade de dados clínicos e não-clínicos para demonstrar a similaridade de qualidade ao produto de referência e sua segurança e eficácia. A segurança do paciente é crucial ao considerarmos os produtos biológicos similares.

A necessidade de dados apropriados

As respostas imunomediadas representam um potencial significativo de risco à saúde pública, por diversos fatores. Estes fatores incluem a substância ativa da droga em si; seu tamanho molecular; solubilidade; suas propriedades e também mudanças sutis que podem afetar essas propriedades e que não são detectáveis por métodos analíticos; transportadores usados na formulação do produto final; ou fatores que dependem do paciente. A imunogenicidade não pode ser prevista utilizando modelos pré-clínicos - consequentemente, ela deve ser sempre considerada antes de se colocar um produto biológico similar no mercado.

As autoridades regulatórias e os especialistas concordam que os dados clínicos e não-clínicos, incluindo a avaliação de risco da imunogenicidade, são necessários para demonstrar a segurança e eficácia de um produto biológico similar. O risco deve ser avaliado em um número adequado de pacientes, com estudos clínicos de duração apropriada, farmacovigilância e dados epidemiológicos relevantes enquanto parte integrante de um programa de gerenciamento de riscos.

A necessidade de identificação para os produtos biológicos similares

Os produtos biológicos similares devem ter um nome de marca para que se possa identificar qual produto biológico foi realmente usado na prática clínica para efeito de farmacovigilância. É essencial identificar e rastrear o produto utilizado em caso de ocorrência de reações adversas, particularmente de imunogenicidade, como é exigido para um produto de referência. Para um monitoramento efetivo da farmacovigilância, é necessário que a prescrição e a venda sejam feitas pelo nome de marca e não por um nome genérico, como prevê a legislação brasileira, europeia e norte-americana. Para isto, é preciso entender que a comercialização e a utilização de um produto biológico similar não implica que a substituição por um genérico seja aceitável, isto é, que exista um produto alternativo com nome de marca disponível com dados de segurança e eficácia próprios, apresentados na embalagem.

Os Princípios Fundamentais

O processo de aprovação para um produto biológico similar deve ser baseado no conceito de similaridade: um processo transparente e bem definido, como ocorre no caso de um produto biológico inovador. Este conceito é independente do conceito de comparabilidade. A segurança do paciente deve permanecer como a preocupação principal no desenvolvimento, avaliação e aprovação de um medicamento biológico. Isto exige a geração adequada de dados clínicos, não-clínicos e de qualidade, que demonstrarão a segurança e a eficácia em todas as indicações apontadas. Um programa de gerenciamento de riscos, incluindo testes de imunogenicidade e monitoramento da farmacovigilância, é necessário para garantir que o perfil de riscos e benefícios de um medicamento biológico similar seja avaliado corretamente. Para atingir essa meta, qualquer medicamento biológico deve ser identificável: deve ter um nome de marca e a sua substituição não pode ser uma prática aceitável. Caso aconteça, deve ser precedida por uma definição de protocolos clínicos que oriente o médico e o comprador institucional sobre as condições em que o paciente pode passar de um medicamento biológico a outro sem incorrer em riscos não controlados.