

# Os dilemas e desafios na farmacovigilância dos medicamentos biológicos no Brasil

## *The dilemmas and challenges in the pharmacovigilance of biological medicines in Brazil*

### **Ricardo Garcia<sup>1</sup>**

Médico. Pesquisador do Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos (CLAPBio) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. São Paulo, SP, Brasil.

**Resumo:** Com a chegada ao mercado, dos medicamentos biossimilares, existe uma grande expectativa de todos os setores do sistema de saúde para uma maior competitividade em termos de custos para os tratamentos de doenças crônicas e oncológicas que se beneficiam dessa classe de medicamentos. No entanto, do ponto de vista de impacto clínico, ainda restam muitas dúvidas que não necessariamente se relacionam com a eficácia dos medicamentos biossimilares, uma vez que fora demonstrada através dos estudos elaborados previamente à sua aprovação, mas principalmente em relação à segurança na utilização alternada entre medicamentos de referência e biossimilares, a intercambialidade. Não bastassem os desafios a que já é exposto o sistema de farmacovigilância, essa situação de intercambialidade entre medicamentos biológicos gera uma ainda maior necessidade de se criar eficientes mecanismos de rastreabilidade dessas proteínas não idênticas e sabidamente imunogênicas.

**Palavras chave:** Biológicos; biossimilares; intercambialidade; farmacovigilância.

**Abstract:** With the arrival to the market of biosimilar medicines, there is a great expectation in all sectors of the healthcare system for a greater competitiveness in terms of costs for the treatment of chronic and oncological diseases that benefit from this class of drugs. However, from the clinical impact point of view, there are still many questions not necessarily related to the efficacy of biosimilar medicines, since it was demonstrated by the own studies undertaken prior to approval, but especially related to security in the alternated use between reference and biosimilar medicines, the interchangeability. As if not enough challenges that are already exposed the pharmacovigilance system, such a situation of interchangeability between biological medicines generates an even greater need to create efficient traceability mechanisms of these non-identical and known immunogenic proteins.

**Keywords:** Biologics; biosimilars; interchangeability; pharmacovigilance

<sup>1</sup> ricardogarcia@clapbio.com

Um medicamento, seja ele sintético ou biológico, antes de ser aprovado por uma agência regulatória para sua distribuição e comercialização, deve ter a relação de risco-benefício cuidadosamente avaliada. Os resultados dos estudos de eficácia e de segurança realizados devem dar ao regulador a confiança necessária para sua aprovação.

Ainda que os ensaios clínicos sejam uma importante evidência em termos de eficácia e segurança na utilização dos medicamentos, principalmente em se tratando de biológicos, não podemos esquecer que esses estudos são controlados, realizados com populações homogêneas e cuidadosamente escolhidas, diferentemente do mundo real, no qual que, após a aprovação e autorização para comercialização do medicamento, um número muito maior de pacientes, e com perfis bastante diferentes dos estudados (faixa etária, etnia, comorbidades, uso concomitante de outras drogas etc.), terá acesso ao medicamento estudado num período muito menor do que o de um estudo clínico.

Diante desse cenário, é fundamental monitorar o uso dos medicamentos após a sua comercialização por meio da farmacovigilância. Infelizmente, essa importante ferramenta é ainda pouco valorizada, ou mesmo desconhecida e negligenciada, no nosso país. Nossos profissionais de saúde não recebem adequada educação sobre o tema durante sua formação e não há programas de capacitação e incentivo para estimular os reportes de efeitos adversos.

Conceitualmente, a farmacovigilância (FV) é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação, compreensão e prevenção dos riscos e potenciais problemas associados ao uso de medicamentos<sup>1</sup>. Os principais objetivos de um sistema de FV são: avaliar continuamente o perfil de risco-benefício dos medicamentos<sup>2,3</sup>, minimizar os riscos associados ao seu uso<sup>2,3</sup>, e compreender os possíveis riscos oferecidos por medicamentos para evitar danos aos pacientes.<sup>2,3</sup>

Os medicamentos biológicos, ou biofármacos, são substâncias terapêuticas homólogas ou que interagem com as proteínas humanas. Sua estrutura molecular é extremamente complexa e, além disso, o componente ativo é heterogêneo. Essas moléculas são difíceis de se caracterizar e de replicar, gerando ainda maiores desafios para a farmacovigilância.

As moléculas de um biofármaco são muito mais pesadas, têm uma estrutura espacial mais complexa e são mais diversas que as moléculas pequenas que compõem os medicamentos químicos (sintéticos). Um biofármaco é uma proteína conformada por uma cadeia de centenas de aminoácidos com uma estrutura tridimensional que afetará sua atividade.

É de conhecimento da comunidade científica que, devido à sua natureza, pequenas mudanças no processo de produção e purificação dos produtos biológicos podem ter grandes implicações sobre seu perfil de segurança e poderão, principalmente, refletir num perfil de imunogenicidade alterado. Portanto, esses produtos biológicos produzidos por processos de manufatura totalmente diferentes não serão idênticos, por isso não podemos chamá-los de genéricos ou biogênicos. O nome adotado pela comunidade científica de forma global é medicamento biossimilar, indicando que é um produto bastante similar ao medicamento de referência (ou inovador), sem ser, no entanto, idêntico.

A legislação brasileira (RDC 55/2010) define esses medicamentos altamente similares como medicamentos biológicos; os medicamentos de referência, segundo a nossa regulação, recebem o nome de medicamentos biológicos novos.<sup>4</sup> Acreditamos que essa nomenclatura adotada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e que se diferencia totalmente da adotada em nível global, poderia ser alvo de uma revisão por parte da agência, uma vez que pode gerar confusão, tanto para profissionais de saúde quanto para os pacientes, no entendimento de qual medicamento seria o inovador e qual seria o biossimilar.

Para assegurar que um biossimilar atinja o seu potencial de efetividade e segurança na prática clínica comum, um sistema de monitoramento intensivo pós-licenciamento deve ser estabelecido, uma vez que é o único meio para se descobrir a verdadeira similaridade entre o biológico de referência e seu biossimilar, haja vista que no momento da aprovação regulatória existe ampla informação disponível sobre o medicamento de referência. No entanto, os dados específicos dos biossimilares são limitados ao seu exercício de comparabilidade.

Infelizmente, poucos países latino-americanos têm esses sistemas funcionando ativamente para capturar as informações relevantes.

Programas de gestão de riscos são um consenso entre as agências regulatórias, que tem investido em treinamento, capacitação e infraestrutura para suportar as exigências do mercado. De acordo com a diretriz da Organização Mundial da Saúde (OMS) para medicamentos biológicos e biossimilares<sup>5</sup>, todo medicamento biológico deve apresentar um plano de farmacovigilância, além de um plano de minimização de risco, baseados na Guia E2E da *International Conference on Harmonisation*<sup>6</sup>.

No atual momento, o assunto mais discutido em termos globais, e que vem a ser o grande desafio para os sistemas de farmacovigilância, é a intercambialidade entre medicamentos de referência (inovadores) e seus biossimilares, pois, como consequência de sua complexidade e de seus perfis de impurezas, essa prática levada de forma intermitente pode gerar diferentes eventos adversos (possivelmente inesperados)<sup>7</sup>.

A intercambialidade deve ser uma qualidade regulatória, como acontece, por exemplo, nos Estados Unidos, onde essa prática é regulada. Segundo o *Food and Drug Administration* (FDA), a intercambialidade é possível para produtos inovadores e biossimilares desde que se possa comprovar que, para um produto administrado mais de uma vez, a alternância ou troca entre esses medicamentos não aumenta os riscos de segurança e de redução da eficácia, em comparação com o uso continuado do produto de referência<sup>8</sup>. No entanto, não está claro na norma norte-americana que desenho de estudo seria capaz de atender a essa determinação.

No Brasil, esse desafio para o sistema de farmacovigilância é ainda maior, pois além de não termos uma legislação específica para intercambialidade, no Sistema Único de Saúde (SUS) as compras são centralizadas e realizadas por meio de licitações. Este mecanismo gerará uma situação “natural” de intercambialidade e, possivelmente, de substituição automática involuntária entre inovadores e biossimilares, na medida em que os pacientes receberão o medicamento que estiver disponível no momento, podendo haver variações a cada tomada.

Difícilmente o médico assistente estará informado sobre uma possível substituição entre o medicamento utilizado e seu biossimilar, ou vice-versa. Essa substituição pode comprometer a eficácia da farmacovigilância uma vez que, caso os médicos não este-

jam informados, sua capacidade de atribuir eventos adversos ao agente apropriado pode ser prejudicada<sup>9</sup>, principalmente se a reação adversa tiver início tardio – sabemos que algumas reações adversas incluindo reações imunogênicas podem se desenvolver somente após vários meses de tratamento.<sup>10</sup>

A farmacovigilância eficaz é impraticável se não for possível vincular um evento adverso específico, ou uma tendência de eventos adversos, ao produto associado a ele. Sendo assim, a alternância repetida pode ter impacto sobre a rastreabilidade. Por esse motivo, a OMS publicou, em 2014, uma consulta pública sobre a criação, juntamente com o *board* do *International Nonproprietary Name* (INN ou DCI), de um “qualificador biológico”, que seria um sufixo composto de quatro letras aleatórias a ser adicionado ao princípio ativo dos medicamentos biológicos<sup>11</sup>. Esse qualificador biológico seria adotado não apenas pelos medicamentos biossimilares, mas também pelos medicamentos inovadores.

A ação da OMS está associada à necessidade de se identificar e diferenciar o medicamento biológico de referência e seus biossimilares para fins de rastreabilidade, como fez a agência norte americana (FDA) em março de 2015, quando aprovou a comercialização da *Filgrastima* produzida pelo laboratório Sandoz, como *Filgrastim-SNDZ*, utilizando-se um sufixo para diferencia-lo do medicamento inovador<sup>12</sup>

Esta determinação do FDA gerou uma norma específica, que foi publicada em agosto de 2015<sup>13</sup> e já aplicada mais três vezes, até o momento, com as aprovações pela agência de biossimilares de Infliximabe (*Infliximab DYYB*), Etanercepte (*Etanercept-SZZS*) e Adalimumabe (*Adalimumab-ATTO*). Todos aprovados com sufixos adicionados ao princípio ativo e nenhum deles com *status* de intercambiável.

Assim como não temos regulamentação específica para intercambialidade em nenhum país da América Latina, tampouco encontramos nas normas regulatórias da região essa diferenciação de nomenclatura entre o medicamento inovador e seu biossimilar.

No Brasil, além do mecanismo de compras públicas por licitação, que aumenta o risco de substituição automática entre medicamentos biológicos e biossimilares, as prescrições não podem ter nomes de marcas quando prescritas no cenário do SUS, causando ainda mais impacto na rastreabilidade.

A revista *R&D Today* destaca, em sua publicação de abril de 2016<sup>12</sup>, que existem três diferentes ações que devem ser tomadas imediatamente em relação à farmacovigilância dos medicamentos biológicos:

- Proatividade – A ideia é monitorar proativamente eventos relacionados com a segurança na utilização dos medicamentos biológicos para melhor gerenciar os riscos ao longo do ciclo de vida do produto, além de estar informado sobre produtos ainda em *pipeline*;

- Atenção – A rastreabilidade é um fator chave na farmacovigilância, em especial no caso dos medicamentos biológicos, portanto a capacidade de identificar cada medicamento como único é fator chave, pois em pouco tempo várias empresas podem vir a produzir biossimilares da mesma molécula;

- Preparação – Planos de gestão de risco têm que ser projetados para a realidade dos medicamentos biológicos. Não se pode simplesmente adaptar um plano já em curso que foi projetado para medicamentos sintéticos, pois as características serão diferentes, de acordo com a natureza da molécula. Além disso, muitos programas farmacovigilância têm evoluído ao longo do tempo e, portanto, incluir diferentes plataformas e diferentes conjuntos de dados que não são necessariamente compatíveis pode ser um problema, uma vez que pode haver discordância nos resultados, dificultando a sua comparação e muitas vezes levando a duplicação de esforços.

A farmacovigilância também foi alvo de discussões do grupo de especialistas formado pela *America's Health Foundation* para desenvolver recomendações para a implementação na América Latina<sup>14</sup>. O grupo discutiu os desafios e *gaps* atuais na farmacovigilância na região, com foco nos principais problemas associados com a rastreabilidade e farmacovigilância dos biossimilares após a sua aprovação, nos estudos *post-marketing*. As recomendações desenvolvidas permitirão aos países documentar com precisão a segurança e o desempenho de um biossimilar em condições de “mundo real” e ter um impacto significativo sobre a implementação bem-sucedida de farmacovigilância dos biossimilares em toda a região.

## Conclusões

São grandes os desafios para a farmacovigilância dos medicamentos biológicos e biossimilares devido

à sua complexidade e pequenas diferenças estruturais que podem acarretar diferentes reações imunológicas, principalmente em casos de alternância na utilização desses medicamentos.

O sistema de saúde precisa estar preparado estruturalmente para essa nova realidade, apoiado em programas educacionais e regulamentações robustas que possam facilitar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos.

Acreditamos que a comunidade científica e acadêmica, além das sociedades civis organizadas (pacientes) devem ser aliados do Ministério de Saúde e da Anvisa na discussão de possíveis regulamentações, na disseminação de conhecimento e em atividades de farmacovigilância ativa.

## Referências

1. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products. Genebra: OMS, 2009.
2. Zuñiga L et al. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:661-669.
3. Casadevall N et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs, and challenges. *Exp Opin Biol Ther* 2013;13(7):1039-1047.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 55, de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 17 dez 2010; Seção 1; p. 110. Disponível em: [http://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0055\\_16\\_12\\_2010.html](http://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0055_16_12_2010.html)
5. WHO. Guidelines on Similar Biotherapeutic Products: 2010. Genebra: OMS, 2009. Disponível em: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline, pharmacovigilance planning E2E, current step 4 version; 2004.

7. Health Canada. Interchangeability and Substitutability of Subsequent Entry Biologics, jul 2010.
8. FDA Draft Guidances: BPCI Act. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009.
9. Dorner T et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2012; 00:1-7. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202715.
10. Gershon, Sharon K et al. Pure Red-Cell Aplasia and Recombinant Erythropoietin. *New England Journal of Medicine* 2002; 346:20-47.
11. Biological Qualifier an INN Proposal. Programme on International Nonproprietary Names (INN). Geneva: WHO, 2015.
12. Davis B. Biosimilars and Pharmacovigilance: What You Need to Know – and Do –Now. *Pharma R&D Today* (Elsevier) 2016. Disponível em: <https://pharma.elsevier.com/pharmacovigilance/biosimilars-and-pharmacovigilance-what-you-need-to-know-and-do-now/>
13. FDA Draft Guidances: Nonproprietary Naming of Biological Products Guidance for Industry August 2015.
14. Pineda C, Caballero-Uribe CV, Oliveira MG, Lipszyc PS, Lopez JJ, Mataos Moreira MM, Azevedo VF. Recommendations on how to ensure the safety and effectiveness of biosimilars in Latin America: a point of view. *Clin Rheumatol* 2015; 34(4):635-40.

*Recebido em: 27/09/2016.*

*Aceito para publicação em: 13/10/2016.*