



PROF. DOUTOR
ROGÉRIO GASPAR
PROFESSOR ASSOCIADO
DA FACULDADE
DE FARMÁCIA
DA UNIVERSIDADE
DE LISBOA



“

A REAL COMPLEXIDADE DE UM GRUPO DE MEDICAMENTOS INOVADORES (NBCDS OU *NON-BIOLOGICAL COMPLEX DRUGS*)

AINDA NÃO TÊM UMA DESIGNAÇÃO EM PORTUGUÊS E O ACRÓNIMO EM INGLÊS SERÁ PARA MANTER POR AGORA. ESTA SITUAÇÃO IRÁ NATURALMENTE MUDAR QUANDO A FARMACOPEIA EUROPEIA APROVAR A TERMINOLOGIA DE REFERÊNCIA, EM VIRTUDE DE SE ENCONTRAR EM DISCUSSÃO UMA MONOGRAFIA PARA UMA SUB-CATEGORIA DE PRODUTOS ATUALMENTE NOS NBCDS. QUEM O DIZ É O **PROF. DOUTOR ROGÉRIO GASPAR**, PROFESSOR ASSOCIADO DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA, QUE EM ENTREVISTA À *FARMACÊUTICO NEWS* EXPLICOU NO QUE CONSISTEM OS NBCDS E AS PRINCIPAIS DIFICULDADES NA AVALIAÇÃO DOS MEDICAMENTOS QUE FAZEM PARTE DESTA CLASSE.

ID: 72189351

01-09-2017

Farmacêutico News (FN) | Existe alguma designação em português para os non-biological complex drugs (NBCD)?

Prof. Doutor Rogério Gaspar (RG) | Não há uma designação normalizada porque a definição de NBCD vem de um grupo de trabalho internacional que esteve sediado no *TI Pharma Institute* em Leiden, na Holanda. E, portanto, não há propriamente ainda uma designação em português. E nós fugimos muito às designações em português porque depois dão uma imagem completamente desvirtuada daquilo que se pretende. Por isso, o acrónimo NBCD é para manter (pelo menos de momento).

FN | Como é que podemos descrever os NBCDs?

RG | Atualmente, no âmbito dos medicamentos no mercado e sujeitos à entrada de novos medicamentos que reclamam ser equivalentes, temos dois grandes grupos que são os similares (ou genéricos), de síntese química, e os biossimilares, que é uma designação adotada só a partir de 2004, e em primeiro lugar pela Europa. Só mais tarde é que se fez o mesmo nos Estados Unidos da América (E.U.A). Os biossimilares referem-se aos produtos de segunda entrada (*follow-on products*) no mercado, associados à tecnologia do ADN recombinante.

Acontece que há uma classe de produtos entre estes dois grupos que, podendo ser de síntese química como os primeiros, têm uma complexidade muito próxima dos segundos. E é aí que encontramos o lugar dos NBCDs, no sentido em que eles são não biológicos, mas têm algumas características

(nível de complexidade) que os aproximam das proteínas e dos produtos de ADN recombinante. Assim, eles constituem uma terceira categoria que aparece um pouco por não se encaixar em nenhuma das duas e ser necessário ter presente os aspetos relevantes da complexidade que lhes é inerente.

FN | Tendo em conta as características destes medicamentos, qual é a definição de substância ativa nos NBCDs?

RG | Os NBCDs incluem várias categorias de produto. Incluem medicamentos que são macromoléculas complexas, como os glatiramóides. No fundo, são produtos com várias macromoléculas, uma mistura muito complexa que não pode ser definida por uma única entidade.

Por outro lado, podem ser estruturas mais ou menos nano particuladas, como é o caso das nanopartículas de ferro, dos lipossomas ou de uma outra subcategoria a que chamamos micelas poliméricas.

Todos estes produtos são NBCDs, mas cada um deles, cada uma destas subcategorias tem também as suas particularidades próprias. Isto significa que agrupámos num mesmo “chapéu”, um *cluster* de tecnologias e de produtos que são eles também diferentes entre si.

FN | É por essa razão que existem dificuldades no que toca à avaliação destes fármacos?

RG | Existem dificuldades no que respeita à avaliação das segundas gerações porque a primeira geração é muito simples, ou seja, todos os medicamentos inovadores

(qualquer que seja a sua categoria e/ou tecnologia) antes de irem para o mercado precisam de ter avaliação da qualidade, da segurança e da eficácia, de acordo com normativos aprovados e aceites universalmente e implementados pelas agências reguladoras competentes em cada caso (critérios ICH na base dessa harmonização global).

O que se passa é que no caso dos genéricos (uma parte dos chamados *follow-on products* ou “segundas gerações”), o que se faz é uma avaliação da qualidade e depois um estudo de bioequivalência (avaliando apenas as concentrações sistémicas do fármaco). Porquê? Porque se parte do princípio, segundo um paradigma fundamental da farmacologia, que se eu tiver a mesma concentração da substância ativa nos locais que são ativadores da eficácia e responsáveis pela toxicidade induzida, eu vou ter exatamente a mesma eficácia e/ou a mesma segurança clínica. E é por isso que nos genéricos o que se faz é um estudo de biodisponibilidade/bioequivalência para determinar no fundo concentrações séricas e plasmáticas do fármaco relevante.

Nos biossimilares já não podemos fazer isso porque a estrutura terciária e quaternária das proteínas leva a que se possa ter a mesma quantidade de proteína, a mesma sequência de aminoácidos, mas esta pode não ter a mesma conformação e, consequentemente, o mesmo perfil de segurança e de eficácia.

Nos NBCDs o processo é semelhante a este último – embora sejam quase todos de síntese química – porque a

estrutura tridimensional/ /propriedades de superfície destes complexos determina que pequenas modificações na superfície impliquem diferente eficácia e segurança.

Portanto, no fundo, são critérios semelhantes, mas vistos de forma diferente em cada uma das três categorias em virtude da existência de contextos científicos e clínicos diversos.

FN | Isto significa então que quando é feita a avaliação, segue-se o mesmo protocolo que nos biossimilares?

RG | No caso dos genéricos, temos um sistema muito padronizado há várias décadas. Há uma avaliação da qualidade que é nova para cada genérico. E a avaliação da segurança e da eficácia é inferida por um estudo clínico, que é um ensaio de biodisponibilidade/ /bioequivalência, e que mede concentrações séricas e plasmáticas da substância ativa. Por outro lado, para os biossimilares considera-se um conjunto de parâmetros que são comuns a todos os fármacos incluídos neste grupo, mas depois existem *guidelines* específicas, por exemplo, para uma insulina, ou para um anticorpo monoclonal, ou para qualquer outra proteína recombinante.

Portanto, cada uma destas grandes famílias tem critérios de avaliação da segurança e da eficácia que pode determinar ou não a realização de estudos clínicos para estes segundos produtos que entram no mercado.

Relativamente aos NBCDs, é exatamente a mesma coisa que acontece nos biossimilares, ou seja, a definição dos critérios de qualidade, segurança e eficácia tem a ver com as subcategorias destes diferentes

produtos. Nalguns casos será necessário ter um estudo clínico para determinação da eficácia e da segurança, mas não passa pela determinação apenas da concentração da substância ativa, na medida em que a substância ativa aqui é o próprio complexo e não uma substância ativa independente da forma farmacêutica, como acontece no caso dos genéricos.

FN | E isso torna-se ainda mais complicado porque dentro de cada subcategoria, um NBCD pode ser diferente de outro, certo?

RG | Claro. Tomando como exemplo as nanopartículas de ferro: são sistemas coloidais, complexos macromoleculares, que para terem estabilidade têm que ser revestidos com diversas macromoléculas. Se as nanopartículas de ferro fossem apenas constituídas por ferro, elas precipitavam, aglomerando-se e nunca poderíamos administrar por via endovenosa a um doente, basicamente, porque podíamos provocar a sua morte. Portanto, é necessário manter essas partículas à escala nano em suspensão. E elas para se manterem estáveis em suspensão, precisam de uma outra molécula à sua superfície, geralmente hidratos de carbono, mantendo-se essa estabilidade após administração intravenosa e já em circulação. Só que, quer a tecnologia para a produção da nanopartícula com o revestimento de hidrato de carbono, quer a natureza do próprio hidrato de carbono, são diferentes de produto para produto e a forma como se associa ao ferro também difere de produtor para produtor. E essas diferenças são significativas para os critérios de avaliação da segurança e da eficácia, quer a nível pré-



-clínico, quer a nível clínico. E esses critérios são obviamente diferentes daqueles que devíamos seguir para uma segunda geração de lipossomas ou para micelas poliméricas. As nanopartículas de ferro são o produto mais antigo da categoria dos NBCDs, tendo surgido pela primeira vez na clínica em 1965 e tendo sido avaliadas seguindo os critérios de avaliação de qualidade, segurança e eficácia. O que acontece é que hoje somos confrontados não só com a verificação da natureza diferente desses produtos dentro de uma mesma categoria, como dispomos de tecnologia para o fazer, até um determinado nível. E é exatamente por isso que nos últimos anos, desde 2008/2009, que a Agência Europeia

do Medicamento (EMA) começou a aprovar normas de orientação específicas para as nanopartículas de ferro, para os lipossomas e para as micelas poliméricas (exceto para os glatiramóides).

FN | O que é que esta classe de medicamentos trouxe de novo? Quais as mais-valias dos NBCDs?

RG | A grande questão que se coloca hoje é sobre a vantagem de uma segunda geração de produtos, que é tentadora porque tendo um desenvolvimento e investigação mais curto do que os inovadores [primeira geração], significa que os custos são obviamente menores e, portanto, tendencialmente, o preço de mercado é menor também. Isto implica alguma

tendência para se avançar muito rapidamente neste sentido e foi preciso que a EMA, a partir de uma determinada altura, produzisse um conjunto de normas que não existiam, para não se avançar demasiado rápido sem segurança e sem eficácia.

Existe também alguma tendência, nalguns setores da comunidade científica, de se colocar o conjunto destes produtos muito próximos dos genéricos por serem de síntese química. Assim, alinhar-se-iam com aquilo que já se conhecia dos genéricos e, por serem geralmente injetáveis de administração endovenosa, seriam dispensados da avaliação da segurança e da eficácia porque não há, num genérico, um estudo de bioequivalência para um

ID: 72189351

01-09-2017

medicamento injetável (em dispersão molecular em meio aquoso).

Mas, respondendo diretamente à pergunta, haver uma segunda geração de produtos é importante do ponto de vista de contenção de custos do Sistema de Saúde. Contudo, torna-se necessário estabilizar um quadro que seja adequado para cada uma destas categorias de produtos, para que tenhamos critérios para aprovação no mercado.

FN | A nível nacional, qual a nossa posição relativamente aos NBCDs?

RG | Temos duas situações: uma é a introdução no mercado e a outra é a utilização na clínica. Desde 1992/1993, toda a legislação em termos de entrada no mercado, em Portugal, está alinhada com qualquer outro país que esteja na União Europeia. Portanto, desse ponto de vista, é basicamente participar na discussão no quadro regulamentar europeu.

A grande questão que se coloca hoje é ao nível da introdução na clínica de produtos que já estando aprovados, não são equivalentes aos produtos que estavam anteriormente no mercado. Ou seja, não há um princípio de equivalência terapêutica direta, no sentido da substituição terapêutica, como temos para os genéricos ou como acontece nos biossimilares.

Logo, a discussão aqui tem de ser feita pelos profissionais de saúde. Em Portugal, nomeadamente, pelas comissões de farmácia terapêutica nos hospitais porque estes medicamentos são fundamentalmente de utilização hospitalar. Vou dar um exemplo: a utilização de uma

nanopartícula de ferro ou de uma formulação lipossómica contendo doxorubicina, em que há pelo menos duas formulações no mercado. A utilização de uma ou de outra das diferentes opções disponíveis, em cada um dos dois casos, em termos dos critérios de equivalência, tem que ser ainda hoje uma discussão do corpo clínico, incluindo os médicos e farmacêuticos hospitalares, obviamente face aos dados disponíveis na literatura. É bom dizer também que se é verdade que a Europa está alinhada na introdução do mercado, não há alinhamento relativamente aos preços e ao sistema de reembolso ou participação, dependendo dos diferentes países. E também não está alinhada relativamente aos critérios de eficácia na prática clínica porque esta não é regulada por legislação europeia, ao contrário da entrada de medicamentos no mercado.

FN | Podemos então dizer que o grande problema é a definição de equivalência?

RG | Exatamente. A equivalência terapêutica entre um primeiro produto (NBCDs) que esteja estabilizado no mercado há 40 ou 50 anos e um novo produto que surja agora, este vai ter de passar o crivo da avaliação da qualidade, segurança e eficácia na agência reguladora. E ele terá *per si* critérios. Se é superior ou equivalente em relação ao anterior, aí já terá de haver uma avaliação clínica. Há que ter em atenção que a introdução de um novo medicamento no mercado não é necessariamente porque ele seja superior ao equivalente que estava anteriormente aprovado (a *need clause* não

existe na introdução no mercado, mas é relevante na introdução na prática clínica). O que o fármaco demonstrou foi qualidade, segurança e eficácia. Ele não está obrigado *per si* a demonstrar superioridade relativamente ao outro. A superioridade na utilização clínica corrente quando colocada relativamente ao outro (“similar”/“equivalente”) é resultante também de conjunto de critérios clínicos e farmacoeconómicos que devem ser medidos no momento em que, no caso de *community care*, eles vão para o sistema de comparticipação de reembolso. Ou no quadro hospitalar quando passam a avaliação das CFTs. Portanto, já não têm a ver apenas com a autorização de entrada no mercado. A introdução no mercado é regulada no quadro europeu e global, a introdução em concreto depende de escolhas clínicas, avaliação fármaco-económica e avaliação das tecnologias de saúde (HTA) disponíveis.

O que o regulador faz ao autorizar a introdução no mercado é dizer que tem qualidade, segurança e eficácia. Não está a emitir um juízo de valor relativamente a um outro produto que esteja comercializado, e em uso clínico regular, nem às diferenças de preço/custos associados face ao benefício expectável, nem às diferenças de equivalência terapêutica em determinadas situações clínicas, porque está apenas a avaliar os dados clínicos que lhe são submetidos para uma determinada indicação terapêutica, com um determinado grupo de doentes e com um determinado produto. Não está a estabelecer uma comparação em todas as indicações terapêuticas

A GRANDE QUESTÃO QUE SE COLOCA HOJE É AO NÍVEL DA INTRODUÇÃO NA CLÍNICA DE PRODUTOS QUE JÁ ESTANDO APROVADOS, NÃO SÃO EQUIVALENTES AOS PRODUTOS QUE ESTAVAM ANTERIORMENTE NO MERCADO

possíveis, nem em todos os grupos de doentes. Por exemplo, as nanopartículas de ferro são muito utilizadas em doentes que sofrem de uma anemia grave resultante de doença oncológica com tratamento com citostáticos. Ora, em Oncologia, não só as patologias pré-existentes são muito diferentes, como a medicação a que os doentes foram sujeitos é também muito diversa. E, portanto, essa avaliação de qual é o melhor quadro de utilização destes compostos é uma avaliação que é claramente clínica. E que nenhum ensaio clínico obviamente pode ter a totalidade dos dados relevantes à utilização num contexto clínico em concreto. Por isso, temos hoje um conjunto de meios e procedimentos relativos a farmacovigilância, gestão do risco, e avaliação das tecnologias de saúde, medindo inclusivamente *patient reported outcomes*.