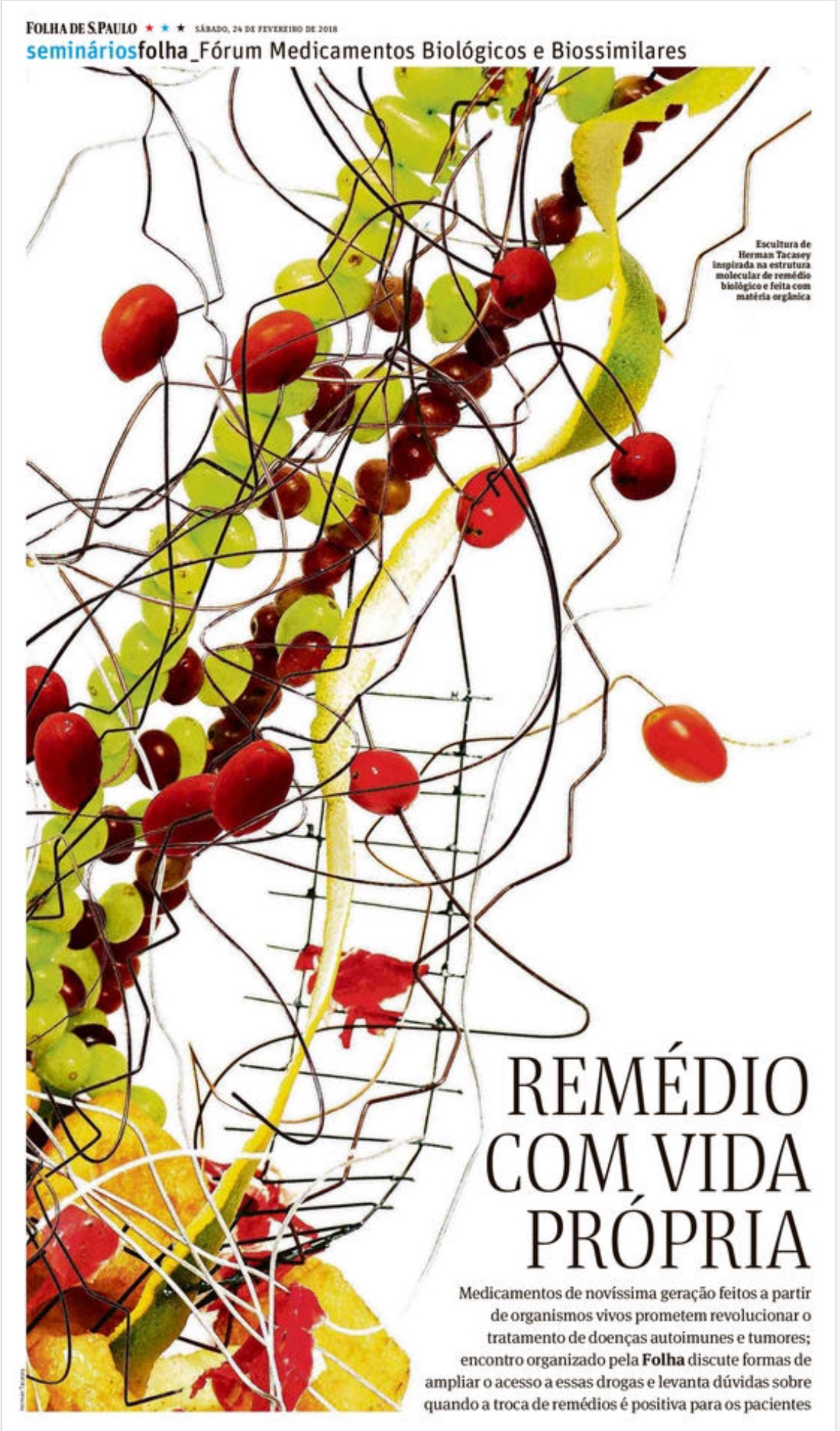


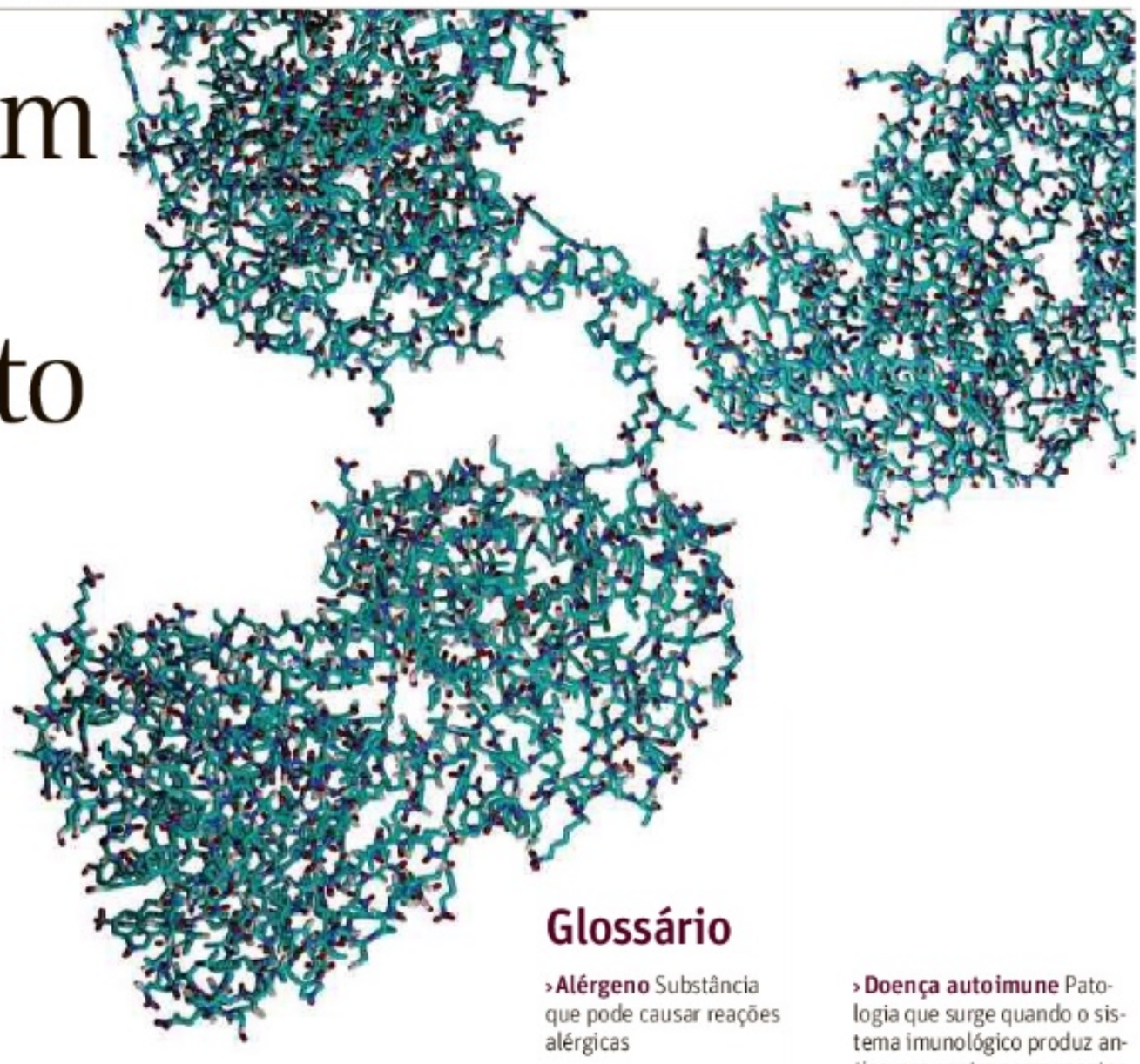
Escultura de Herman Tacasey inspirada na estrutura molecular de remédio biológico e feita com matéria orgânica

REMÉDIO COM VIDA PRÓPRIA

Medicamentos de novíssima geração feitos a partir de organismos vivos prometem revolucionar o tratamento de doenças autoimunes e tumores; encontro organizado pela **Folha** discute formas de ampliar o acesso a essas drogas e levanta dúvidas sobre quando a troca de remédios é positiva para os pacientes

Biossimilares ampliam acesso a terapias de ponta e reduzem custo

País tem sete medicamentos desse categoria aprovados; mais 14 chegam ao mercado neste ano



DANAE STEPHAN*
COLABORAÇÃO PARA A FOLHA

O Brasil é o quinto maior mercado de produtos farmacêuticos do globo, mas ocupa o 15º lugar no ranking mundial de pesquisas clínicas, segundo a Interfarma.

Cenário que deve melhorar com a parceria em curso entre institutos de pesquisa nacionais e grandes laboratórios para desenvolver medicamentos biológicos de ponta, o que deve garantir transferência de tecnologia ao país.

Esses fármacos de novíssima geração são produzidos a partir de organismos vivos. Inovam ao atacar enfermidades complexas como câncer e doenças autoimunes sem destruir células saudáveis.

Um biológico de referência (primeiro a usar determinado princípio ativo) leva anos para entrar no mercado e exige investimento de bilhões.

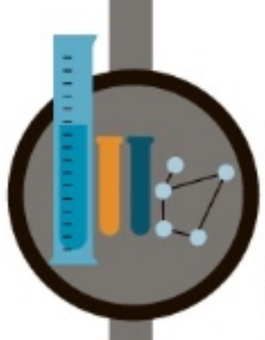
É aí que entram os biossimilares, cópias não idênticas de remédios biológicos que seguem a lógica dos genéricos: como há economia com pesquisa, seu preço de venda é 30% a 70% menor que o do original. Uma economia de milhões para o governo e de milhares para o doente.

Biológicos representam 4% das compras do SUS hoje, mas consomem 51% de seu orçamento. Os biossimilares mudarão isso. Há sete remédios dessa classe aprovados hoje no país, e outros 14 estão a caminho do mercado. Isso amplia o acesso de pacientes a terapias de ponta.

*Colaborou J. MARCELO ALVES

Que droga é essa

Existem duas categorias principais de medicamento, definidas por sua composição e método de produção:



Sintéticos

São compostos por moléculas pequenas, produzidas por **reações químicas** fáceis de serem reproduzidas. Todas as moléculas do medicamento são iguais

Biológicos

São produzidos totalmente ou em parte por **células vivas**. Suas moléculas não são idênticas e são complexas, o que torna seu processo mais caro e difícil de ser replicado

Medicamentos de referência
São remédios inovadores, criados com um certo princípio ativo, que pode ser sintético ou biológico

Glossário

›Alérgeno Substância que pode causar reações alérgicas

›Anticorpo monoclonal Anticorpo produzido por engenharia genética capaz de se conectar a diferentes moléculas no organismo, ajudando a bloquear processos inflamatórios ou a inibir a multiplicação de células cancerosas

›Biomedicamento Remédio obtido a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou ainda por procedimentos biotecnológicos

›Comparabilidade Pacote de testes científicos que determinam a qualidade, a eficácia e a segurança do similar em comparação com o produto biológico de referência

›Doença autoimune Patologia que surge quando o sistema imunológico produz anticorpos contra componentes do próprio organismo

›Medicamento de referência Droga inovadora, biológica ou sintética, registrada no órgão federal competente

›Princípio ativo Principal substância de um medicamento, responsável por seu efeito terapêutico

›Terapia-alvo Tratamento que age quase exclusivamente em células anormais, preservando as saudáveis e reduzindo efeitos colaterais

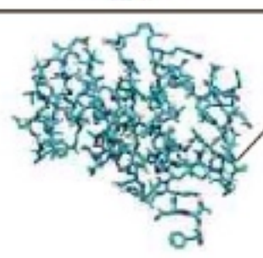
Compare a diferença de tamanho e complexidade dos medicamentos

SE UM REMÉDIO SINTÉTICO FOSSE UMA BICICLETA...

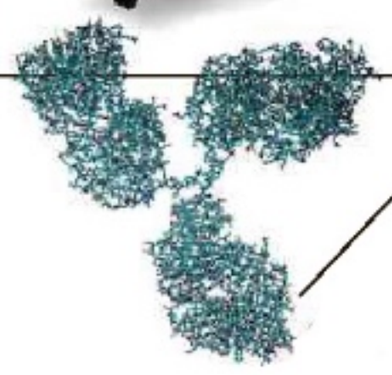
...UM REMÉDIO BIOLÓGICO SIMPLES SERIA UM CARRO...

...E UM REMÉDIO BIOLÓGICO COMPLEXO SERIA UM AVIÃO

Exemplo:
Aspirina (21 átomos), um dos primeiros fármacos sintetizados na história da farmácia



Exemplo:
Insulina (820 átomos), atualmente produzida através da técnica de DNA recombinante



Exemplo:
Anticorpo monoclonal, cerca de 13 mil átomos, utilizado para doenças como câncer e artrite reumatoide

As cópias
Dadas as diferenças de fabricação e de composição, as cópias dos sintéticos e dos biológicos recebem denominações diferentes

COMPARE

	Biológicos	Biossimilares
Tempo médio de desenvolvimento	10 anos	5 anos
Custo (US$)	1 a 2,25 bilhões	75 a 250 milhões

Fontes: Ministério da Saúde; Anvisa; Ana Maria Moro, diretora do Laboratório de Biofármacos em Células Animais da USP e pesquisadora do Instituto Butantan; FDA (Food and Drug Administration)

Genérico

Cópia idêntica de um remédio sintético de referência. Não pode usar um nome comercial, e sim seu princípio ativo

EXEMPLO
O Tylenol é o remédio de referência e seu genérico é o paracetamol

Biossimilar

Por ser produzido por células vivas, suas moléculas apresentam pequenas diferenças em relação ao remédio de referência. Recebe um nome comercial diferente do original

EXEMPLO
Glargina é o princípio ativo do biológico Lantus; seu biossimilar é o Basaglar

COMO É DESENVOLVIDO UM BIOSSIMILAR

A patente do biológico inovador não contém informações sobre o processo de produção do princípio ativo. Por isso a fabricação do biossimilar não é tão rápida nem tão barata quanto a de um genérico

O laboratório analisa a fórmula do biológico original e usa **engenharia genética** para criar o gene que codifica o princípio ativo. Esse gene é inserido em várias células hospedeiras (geralmente bactérias, leveduras ou células de mamíferos) para que elas produzam a proteína desejada

A linhagem de células hospedeiras que produzir a proteína de maneira mais efetiva é colocada em um banco de **células mestras**, que é mantido em um estoque permanente. É desse banco que são extraídas as células de trabalho, cultivadas em máquinas chamadas biorreatores, onde são multiplicadas

O material passa por processos de filtragem ou centrifugação e de purificação. A **proteína** é então estabilizada e processada em um medicamento injetável (por exemplo, injeções de insulina)

Com o medicamento pronto, começa a **fase de testes**, que deve demonstrar se é comparável ao biológico de referência. O pacote de comparabilidade padrão inclui tanto testes analíticos quanto biológicos, em grupos de pacientes

As informações do novo medicamento e os resultados dos testes são enviados para **aprovação da agência reguladora** (a Anvisa, no caso do Brasil). Se a patente do medicamento de referência já tiver expirado, o biossimilar pode ser colocado à **venda**

O QUE O BIOSSIMILAR NÃO É

Genérico
O termo genérico só pode ser usado por medicamentos idênticos aos de referência. Esse não é o caso dos biossimilares, que são feitos por processos diferentes dos originais, o que resulta em moléculas diferentes

Barato
A diferença de preço entre um biológico de referência e um biossimilar varia de 30% a 70%, enquanto um genérico pode ser até 90% mais barato que seu original. Isso acontece porque o processo de desenvolvimento de um biológico é mais complexo e demorado

Popular
Pela maior dificuldade de criação e necessidade de testes extensivos, a quantidade de biossimilares disponíveis no mercado internacional ainda é muito mais baixa que a de genéricos

Totalmente aceito
Alguns pesquisadores e médicos têm dúvidas se o processo de criação de biossimilares é rígido o suficiente para assegurar que a efetividade e a segurança de um novo biossimilar sejam iguais às do seu biológico de referência

Uma nova perspectiva para os pacientes reumáticos

Leque amplo de opções terapêuticas garante tratamento contínuo e qualidade de vida

Nas últimas décadas, a biotecnologia revolucionou os métodos de produção de muitos medicamentos. Com base no conhecimento detalhado de como as células funcionam, é possível transformá-las em verdadeiras "fábricas microscópicas" de remédios, os quais interagem de forma específica com o organismo dos pacientes, aliviando sintomas e enfrentando doenças.

Os medicamentos produzidos a partir da biotecnologia, chamados de biológicos, ampliaram as possibilidades de tratamento para enfermidades importantes, como o câncer e as doenças autoimunes (nas quais o organismo passa a danificar a si mesmo).

É o caso da artrite reumatoide, que afeta ao menos dois milhões de pessoas no Brasil. Apesar de não existir cura para essa enfermidade, é possível regular a autoimunidade exagerada por meio dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

Investir em novas terapias para esses pacientes é crucial, já que, muitas vezes, eles deixam de responder às primeiras opções de tratamento e necessitam realizar trocas de medicação para manter a doença sob controle e ter qualidade de vida.

Por isso, é cada vez mais importante contar com um leque amplo de medicações, que atendam às diferentes necessidades médicas, englobando medicações sintéticas e biológicas.

Assim como ocorre com os sintéticos, os medicamentos biológicos também podem ter similares. Ao contrário dos genéricos, no entanto, os biossimilares não são exatamente iguais ao original. Por isso, sua aprovação depende apenas da demonstração de que não existem diferenças significativas em termos de segurança e eficácia em relação ao biológico original.

A União Europeia, que estabeleceu as regras para a venda dos biossimilares há 12 anos, foi a pioneira. "A Anvisa [agência regulatória brasileira] também entrou na discussão com o pé direito em 2010, sendo a pioneira na América Latina a criar uma regulamentação para os biossimilares", diz o reumatologista Valderílio Feijó Azevedo, da UFPR (Universidade Federal do Paraná).

A Pfizer, uma das empresas farmacêuticas mais inovadoras do mundo, investe tanto no desenvolvimento de novos sintéticos e biológicos como no de biossimilares. Hoje, é a companhia farmacêutica que oferece mais opções terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide: um medicamento sintético oral, um biológico original subcutâneo e um biossimilar injetável.

Diego Padgurschi/Estúdio Folha

Dr. Georges Basile Christopoulos, presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia

ARTRITE REUMATOIDE

A DOENÇA

• A artrite reumatoide é uma doença **inflamatória e progressiva** que afeta as articulações

• Há, ainda, o risco de alterações na estrutura das articulações, com comprometimento dos **ossos, cartilagens, tendões, ligamentos e músculos**

• A presença de comorbidades é comum, entre elas distúrbios **cardíacos, diabete e depressão**

• O paciente pode apresentar **rigidez, deformidade articular, desgaste ósseo,** e ficar incapaz, por exemplo, de **escovar os dentes**

• Normalmente, a doença afeta primeiro as **articulações das mãos e dos punhos**, mas a evolução pode causar deformidades e desvios maiores, em articulações mais centrais, como **cotovelos, ombros, tornozelos, joelhos e quadris**

O PACIENTE

• Estima-se que cerca de **2 milhões de brasileiros** tenham a doença, em especial **mulheres**

• O paciente passa por **3 médicos, em média,** até sua doença ser **identificada**

• Em geral, a busca pelo **diagnóstico correto** leva cerca de **2 anos**

• Em média, os pacientes recebem o diagnóstico aos **39 anos**

• A doença afeta a **vida profissional de mais de um terço dos pacientes** e muitos se aposentam ou trocam de ocupação

• Reumatologistas e pacientes devem **discutir as opções** terapêuticas mais adequadas **caso a caso**

O TRATAMENTO

• **Não existe cura para a doença,** mas há tratamentos capazes de controlar o quadro, principalmente quando o **diagnóstico** é feito **precocemente**

• Por isso, é fundamental que o **paciente seja acompanhado desde o início** por um **reumatologista**

• Por meio de **medicações,** é possível prevenir danos irreversíveis nas articulações, aliviar a dor e **melhorar a qualidade de vida**

• É importante considerar a **abordagem multidisciplinar,** que contemple **exercícios físicos, apoio psicológico e nutrição balanceada**

Fontes: pesquisa "Não ignore sua dor: pode ser artrite reumatoide" (Instituto Ipsos), pesquisa Narrative (Instituto Nielsen), informações da SBR.

> Cabe ao médico decidir sobre o produto ideal a ser usado em cada situação, de acordo com a resposta do paciente
>
> **Georges Basile Christopoulos**
> presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia

ACESSO À POPULAÇÃO

Além de investir no desenvolvimento de novas terapias para esses pacientes, é preciso também considerar a importância do acesso da população ao tratamento.

"É essencial que os pacientes tenham acesso a todas as opções terapêuticas disponíveis atualmente, entre elas medicamentos incorporados à lista de distribuição do SUS que ainda não estão sendo utilizados pela população", afirma o presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), Georges Basile Christopoulos.

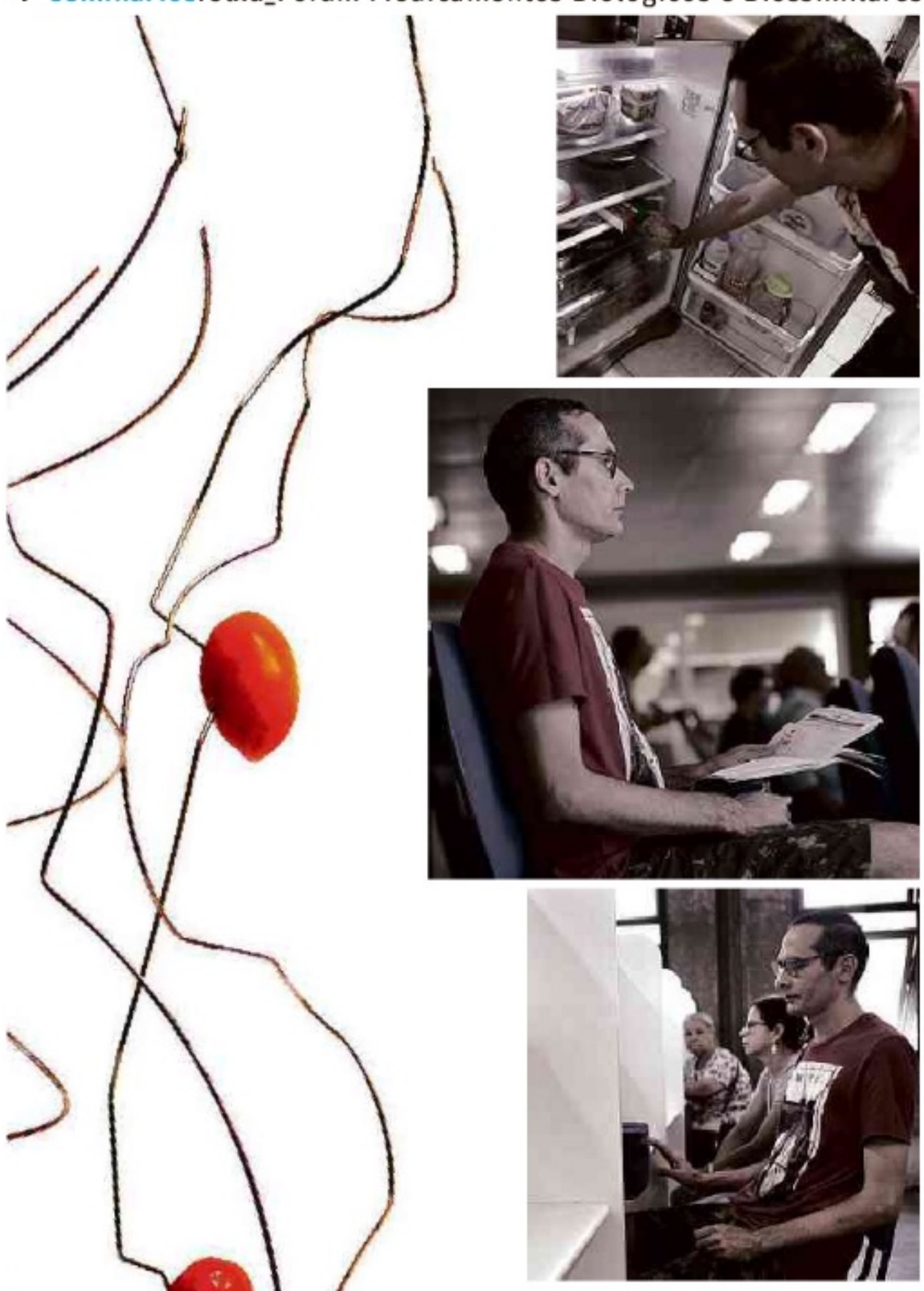
Para ele, é importante que, em meio a esse amplo leque de opções para o tratamento da artrite reumatoide, médicos e pacientes discutam as melhores alternativas caso a caso.

"Essa recomendação consta em nota oficial emitida pela Anvisa em 2017, assim como é consenso entre as entidades médicas e principais especialistas em reumatologia do país que deve caber ao médico a decisão sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação, de acordo com a resposta individual do paciente", afirma Christopoulos.

Um arsenal terapêutico completo e com diferentes alternativas pode melhorar a vida dos pacientes com artrite reumatoide, doença crônica, inflamatória e progressiva que afeta as articulações e pode causar rigidez, deformidade articular e desgaste ósseo. Mais comum por volta dos 40 anos, a enfermidade exerce um forte impacto sobre a capacidade produtiva do paciente.

2 milhões é o número de pessoas que sofrem com a artrite reumatoide no Brasil

EstúdioFolha projetos patrocinados | Ateliê de produção de conteúdo para estratégia de marcas e mercado publicitário em todas as plataformas | ESTUDIO.FOLHA.COM.BR



Fotos Rafael Hupsel/Folhapress

O taxista Adriano Alves chega à farmácia do ambulatório Maria Zélia (acima), segura senha para ser atendido, entrega pedido médico, aguarda retirada de medicamento e coloca o remédio na geladeira de casa

Quem usa remédio biológico está sempre de olho na geladeira

Reportagem acompanha rotina de paciente que toma droga feita com molécula viva sensível à temperatura

IARA BIDERMAN
COLABORAÇÃO PARA A **FOLHA**

São 11h de sexta-feira, 9 de fevereiro, quando o taxista Adriano Alves, 41, chega ao Ambulatório Médico de Especialidades Maria Zélia, na zona leste de São Paulo.

Ele vai ao setor 7, onde fica a farmácia de alto custo, retirar as seringas de etanercepte, remédio biológico que aplica em injeções subcutâneas, uma vez por semana.

Há dez anos ele faz tratamento para doenças reumatológicas. Alves sofre de espondilite anquilosante (inflamação crônica nas articulações da coluna e da bacia), artrite reumatoide (doença autoimune que causa rigidez e dores nas juntas) e fibromialgia (síndrome que causa dores no corpo e fadiga).

Na farmácia, ele ganha a senha 3184. Às 11h30, é chamado ao guichê para entregar o pedido médico. O atendente confere se o paciente tem sacola térmica e gelo químico para acondicionar as seringas e então Alves recebe a senha 5014, para retirada do medicamento.

"Agora não demora muito para eu pegar o remédio, mas, alguns anos atrás, eu tinha que chegar bem cedo, trazer marmita para almoçar aqui mesmo e só saía no meio ou no fim da tarde", conta.

No dia em que a reportagem acompanha sua jornada, às 12h ele é chamado para retirar as seringas e, antes das 12h30, já sai da farmácia com o medicamento.

Às 12h45, sob um calor de 30°C, Alves chega à casa de seu pai, que mora ao lado e "tem geladeira confiável".

Quem usa medicamento biológico está sempre de olho no termômetro. Além de caro, o remédio feito com molécula viva é sensível à temperatura e tem que ser mantido refrigerado entre 2°C e 8°C.

As seringas na geladeira são suficientes para um mês. Nos próximos dois meses, ele receberá a droga em casa.

Daí, recomeça o périplo. O taxista precisa marcar consulta no SUS, passar por uma série de exames, pegar a receita e levar à farmácia de alto custo, para garantir o tratamento por mais três meses.

"Para a consulta, fico no posto aguardando um encaixe, levo umas seis horas até ser atendido. Se for consulta com hora marcada, a espera é de seis meses", afirma.

A epopeia de Alves para fazer o tratamento começou bem antes. Com dores nas costas desde os 14 anos, só aos 30 recebeu o diagnóstico e a indicação para se tratar com remédios biológicos.

Nessa época, a dor causada pela espondilite o fazia andar com a coluna inclinada para frente, a chamada "postura do esquiador", uma das sequelas da doença.

Da prescrição à primeira dose, passou-se quase um ano —ele teve de entrar na Justiça para receber a medicação e só ganhou a ação em segunda instância. Alves iniciou o tratamento com doses intravenosas do biológico infliximabe. As infusões do remédio tinham de ser feitas em um posto credenciado.

"Quando chegava, tinha que tomar uma medicação preparatória, um antialérgico. Depois ficava quatro horas recebendo a infusão de infliximabe." Como o medicamento é produzido com um anticorpo, pode provocar reações do sistema imunológico e desencadear alergias.

Ele nunca teve reações adversas e voltou à postura ereta, mas, com o tempo, o efeito do medicamento diminuiu e as dores voltaram, segundo diz. A troca por um outro biológico controlou de novo os sintomas, até o ano passado.

Por causa da recaída, ficou seis meses sem trabalhar. Só após mudar para o remédio atual a qualidade de vida melhorou. "A dor está controlada: há um mês, voltei a guiar o táxi", conta Alves que, além do remédio biológico, toma anti-inflamatórios, antidepressivo e analgésicos.

Herman Tacasey

Burocracia dificulta acesso a tratamentos inovadores

Rede pública da saúde incorporou 26 biofármacos até agora, mas a distribuição pelos Estados do país ainda tem problemas

ANDREA VIALLI
COLABORAÇÃO PARA A **FOLHA**

O Brasil avançou na incorporação de biofármacos pela rede pública nos últimos anos, ao ofertar a pacientes do SUS medicamentos à base de anticorpos monoclonais para tratamento de artrite, câncer de mama, linfomas e doenças degenerativas.

Mas a jornada para ter acesso a esses medicamentos, a maioria de alto custo, nunca é fácil: burocracia, filas, atrasos na entrega e negativas são parte da rotina.

De modo geral, o caminho inicial para obter medicamentos biológicos é estar sendo atendido por um hospital de referência e ter recebido a prescrição do médico especialista, após avaliação de acordo com os protocolos do Ministério da Saúde.

O paciente passa então por uma série de exames que provam a necessidade do uso desses medicamentos. Aí é encaminhado para perícia.

Nos últimos anos, o governo federal adotou um leque amplo de biofármacos para tratamento da artrite reumatoide, que podem ser acessados nas unidades de saúde dos Estados. "Apesar de ser um direito autorizado por lei, conseguir esses medicamentos pelo SUS nem sempre é fácil: o paciente enfrenta burocracia, filas e demora. Até porque o governo tem autonomia para negar pedidos que julgar inválidos", diz Marta Azevedo, presidente do Garce (Grupo de Apoio aos Pacientes Reumáticos do Ceará), que auxilia, há 15 anos, portadores de artrite no acesso às terapias.

A centralização dos pedidos nos hospitais de grande porte também dificulta o acesso a consultas e exames especializados. "Mas, uma vez que o paciente é inserido no sistema de atendimento, os biológicos passam a ser bem disponibilizados via SUS para quem realmente necessita", diz Azevedo.

ECONOMIA

A grande esperança para a redução dos gastos é a incorporação das tecnologias de produção desses remédios por meio das PDPs (Parcerias para Desenvolvimento Produtivo), que já são responsáveis pelo fornecimento de 26 biofármacos produzidos fora do país. O governo prevê uma economia da ordem de R$ 5,3 bilhões ao ano quando todos os projetos dessas parcerias estiverem em operação.

Esse programa promete ainda regularizar a oferta de medicamentos. Desde o final de 2017, alguns Estados, como São Paulo e Rio Grande do Sul, vêm enfrentando oscilações na oferta do trastuzumabe, utilizado para tratar câncer de mama, desde que o SUS incorporou o medicamento para tratar também casos de câncer metastático, em agosto do ano passado.

A partir da data, o governo teria prazo de 180 dias para organizar a compra do trastuzumabe e a distribuição aos hospitais. "Temos acompanhado, pelo relato de pacientes, que há ondas em que falta o medicamento na rede pública, o que pode ter sido causado pelo aumento da demanda", diz Luciana Holtz, presidente do Instituto Oncoguia, de auxílio aos pacientes com câncer.

O Ministério da Saúde informou que a distribuição do trastuzumabe está regularizada no país e que a ampliação do uso do remédio vai beneficiar mais 2.500 pacientes com câncer metastático.

HISTÓRIA

1879
O cientista francês **Louis Pasteur** (1822-1895) produz a primeira vacina em laboratório, contra cólera aviária. A descoberta foi feita por acidente durante uma pesquisa com frangos

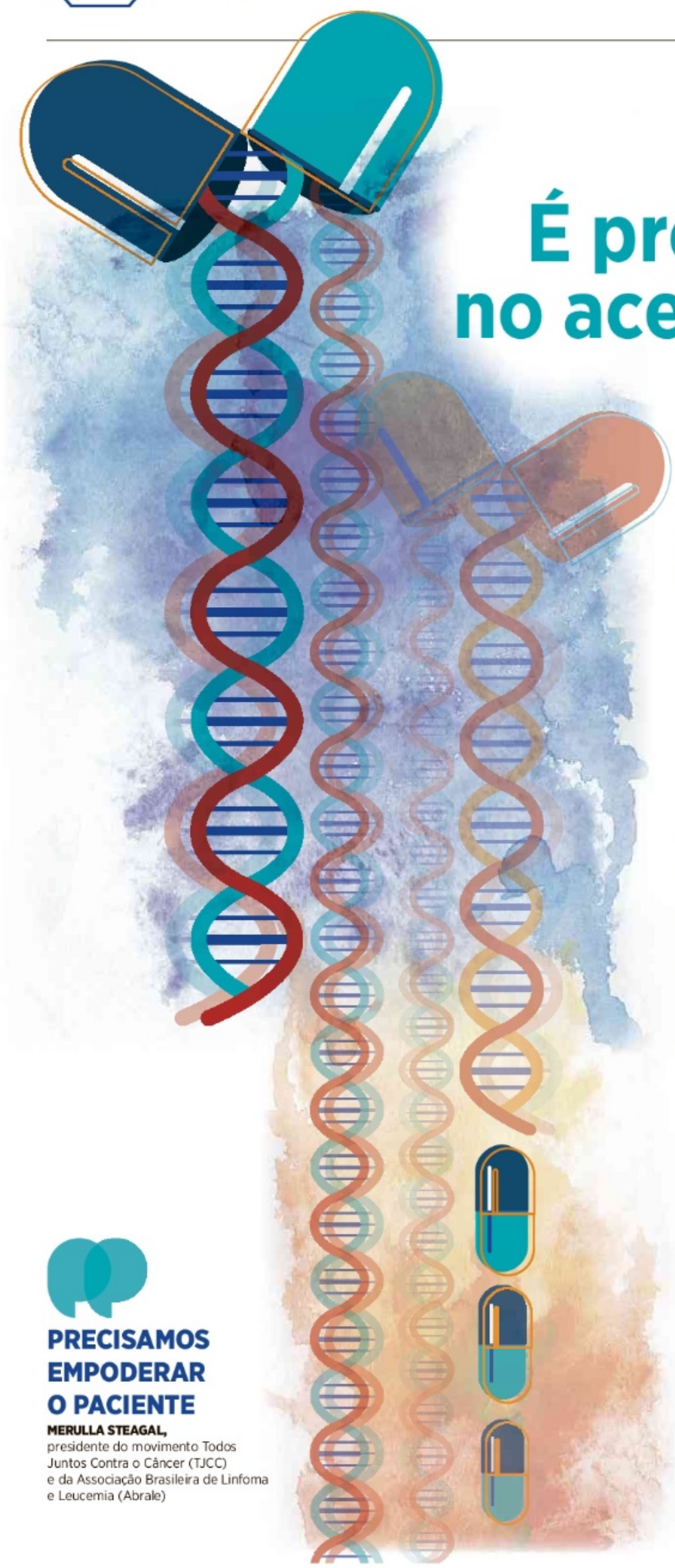
1899
O exército britânico é imunizado com versões iniciais da vacina contra febre tifoide durante uma guerra no sul da África. O número de casos caiu de 31 para 11 a cada mil homens

1921
Primeiros testes da vacina contra tuberculose, feita com uma bactéria chamada *Bacillus Calmette-Guérin*, ou BCG, junção dos sobrenomes dos cientistas responsáveis pelo achado

1923
Os canadenses Frederick Banting (1891-1941) e Charles Best (1899-1978) ganham prêmio Nobel pela descoberta da insulina. As pesquisas começaram dois anos antes, com cães

Roche APRESENTA

EstúdioFolha projetos patrocinados



É preciso inovar no acesso à saúde

SOLUÇÃO É OLHAR PARA A JORNADA DO PACIENTE COMO UM TODO

O aumento da expectativa de vida – e, consequentemente, a maior incidência de doenças crônicas – traz novos desafios não apenas à indústria, mas a todos os envolvidos na cadeia da saúde e da sociedade. O acesso à saúde passa por uma perspectiva colaborativa, começando pela conscientização de todos os atores envolvidos e de que forma cada um deles pode contribuir com melhorias que garantam o acesso a soluções inovadoras.

"Precisamos empoderar o paciente", diz Merulla Steagal, presidente do movimento Todos Juntos Contra o Câncer (TJCC) e da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale). É também (e sobretudo) acompanhar sua jornada na prevenção, no diagnóstico precoce e no tratamento adequado no momento certo. É o que acontece com o câncer, por exemplo. Segunda causa de morte por doenças no Brasil, conforme estimativa do Instituto Nacional do Câncer (Inca), o mal será diagnosticado em 600 mil brasileiros até o fim deste ano. Seis em cada dez casos poderiam ser evitados com a adoção de hábitos saudáveis e realização regular de exames.

Fundado em dezembro de 2014, o TJCC reúne agências públicas, gestores da iniciativa privada e organizações não governamentais, entre outros parceiros focados em projetos contra gargalos da saúde, tanto do ponto de vista regulatório, como de acesso e de políticas públicas.

Além desta mobilização, a chegada de novas tecnologias, também prioritária, enfrenta sérios desafios, como uma gestão mais eficiente dos recursos; um sistema de informação realmente interligado – que guarde não só a trajetória dos pacientes na rede, mas também dados para governança e melhor uso dos serviços de saúde.

"Com uma visão ampliada da inovação, podemos ultrapassar barreiras, sejam elas na área da medicina ou na geração do acesso", sugere Eduardo Calderari, diretor de Acesso ao Mercado, Relações Governamentais e Operações Comerciais da Roche Farma Brasil.

Quem está fazendo a diferença

Um exemplo de atuação que visa ampliar o acesso das brasileiras à saúde é a parceria da Roche com a Secretaria Estadual de Saúde do Pará – com a realização de um projeto para aumentar o índice de prevenção, diagnóstico e acesso a tratamentos contra o câncer de colo do útero, uma das principais causas de morte entre as paraenses.

Foi realizado um grande mapeamento de cenários e barreiras que impediam que as pacientes fossem diagnosticadas precocemente.

Uma das primeiras iniciativas do trabalho foi a aplicação de um questionário que visava determinar o risco da doença. Com a classificação de risco em baixo, médio ou alto, os agentes de saúde foram treinados de modo a ir ao encontro das pacientes, explicando a importância dos exames preventivos e da vacinação contra o HPV.

Em março, será lançado o projeto "Avise-me", segundo o qual as pacientes receberão, por SMS, alertas sobre datas de exames e quando pegar os resultados, entre outros.

"Quem mais morre em nosso Estado é a mulher da miséria, a que tem, no máximo, três anos de estudos e cuja renda familiar é de até meio salário mínimo", revela Heloisa Guimarães, secretária adjunta de Saúde do Pará.

O diretor médico da Roche, Lênio Alvarenga, ressalta: "Nosso compromisso é realizar algo que faça a diferença para a sociedade".

PRECISAMOS EMPODERAR O PACIENTE

MERULLA STEAGAL, presidente do movimento Todos Juntos Contra o Câncer (TJCC) e da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale)

DECISÕES JUSTAS E RECURSOS MAIS BEM ALOCADOS

Novas formas de avaliação podem facilitar o acesso da população à saúde

Muito utilizada em outros países, uma das ferramentas mais modernas para ampliar o acesso à saúde é o MCDA, sigla em inglês para análise de decisão multicritério.

Usado em outras áreas do conhecimento, como a economia, o conceito migrou para a saúde cerca de dez anos atrás.

"O MCDA incorpora novos parâmetros ao processo de adoção de novas tecnologias", explica o médico Denizar Vianna, professor da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

Pela nova metodologia, não basta apenas que os agentes reguladores estabeleçam a relação custo-benefício de um medicamento, por exemplo.

É preciso levar em consideração o ponto de vista de todos os envolvidos, desde as organizações de pacientes até as sociedades médicas.

Inglaterra e Canadá foram alguns dos países que adotaram recentemente o MCDA.

Tudo ainda é muito novo. Mas, como diz Vianna, estão todos muito otimistas.

As decisões tornam-se mais justas e os recursos são mais bem empregados.

Nos últimos cinco anos, cerca de

30%

dos gastos dos países desenvolvidos com medicamentos oncológicos foram feitos com remédios lançados há, no máximo, 5 anos

O gasto de países comparáveis ao Brasil com os remédios oncológicos mais modernos não passou de

10%

EstúdioFolha projetos patrocinados Ateliê de produção de conteúdo para estratégia de marcas e mercado publicitário em todas as plataformas | ESTUDIO.FOLHA.COM.BR

Drogas biológicas fazem revolução no combate de doenças crônicas

Medicamentos feitos com matéria viva freiam avanço de patologias autoimunes e de alguns tumores

VALÉRIA FRANÇA
COLABORAÇÃO PARA A **FOLHA**

Criadas a partir de organismos vivos como bactérias ou leveduras, drogas biológicas prometem revolucionar o tratamento de doenças crônicas.

É que esses medicamentos podem controlar patologias autoimunes como lupus, psoríase, artrite reumatoide ou asma —que não respondem bem a drogas sintéticas— e até alguns tipos de câncer.

As pesquisas começaram nos anos 1980. Hoje esses remédios representam 18% da produção mundial de fármacos. Sua atuação é como a de um míssil teleguiado: a droga entra no organismo e consegue localizar e neutralizar o mecanismo de uma doença complexa.

Esse é o poder dos **anticorpos monoclonais (veja glossário na pág.2)**, base dos biológicos mais avançados.

Os alvos podem ser substâncias endógenas, produzidas pelo corpo, caso de enzimas (que potencializam atividades celulares), de receptores (hormônios e neurotransmissores) e de citocinas (que dão respostas imunes).

O primeiro anticorpo monoclonal, produzido em 1986, tinha o objetivo de inibir a rejeição em pacientes transplantados. Deu certo.

Depois surgiram terapias para alguns tipos de câncer (leucemia, mama, linfoma não-Hodgkin e colorretal), que diminuem os efeitos colaterais das quimioterapias convencionais e aumentam a eficiência do resultado.

"Imagine que o corpo é um grande gramado e o tumor, uma erva daninha", compara Fernando Neubarth, 58, ex-presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia. "Medicamentos convencionais às vezes deixam todo o gramado avariado para matar a erva daninha. Já o tratamento biológico ataca apenas o mecanismo de crescimento do tumor."

O mesmo princípio vale para doenças autoimunes, que acometem 6% da população mundial e são a terceira causa de morbidade , depois de câncer e doenças cardíacas.

Segundo Neubarth, os biológicos trouxeram outra perspectiva no tratamento de doenças reumáticas autoimunes. "Não só diminuem a dor e a inflamação, mas impedem a progressão da doença", diz.

A vida de quem sofre com psoríase também melhorou.

"Já existia tratamento para casos leves, porém, não efetivo para os estados moderados e graves, que provocam coceiras, dor e comprometem a aparência", diz José Antônio Sanches Júnior, 63, presidente da Associação Brasileira de Dermatologia.

Um problema é o custo. A ampola com 10 ml de infliximabe, remédio para artrites e psoríase, entre outras indicações, custa R$ 4.000.

De acordo com Eurico Correia, diretor médico da Pfizer, os medicamentos biológicos são muito heterogêneos. Há vacinas, como a palivizumabe, para VSR vírus sincicial respiratório, que causa bronquite em bebês e provoca a internação anual, no mundo, de 3,4 milhões de crianças com menos de dois anos.

Em 1982, diabéticos acostumados com a insulina animal passaram a ter à disposição uma insulina humanizada, fabricada a partir da bactéria *E. coli*. "Depois, veio a insulina biológica de segunda geração, chamada de análoga, de ação mais rápida ou de ação lenta e prolongada", diz Denise Reis Franco, diretora da ADJ Diabetes Brasil.

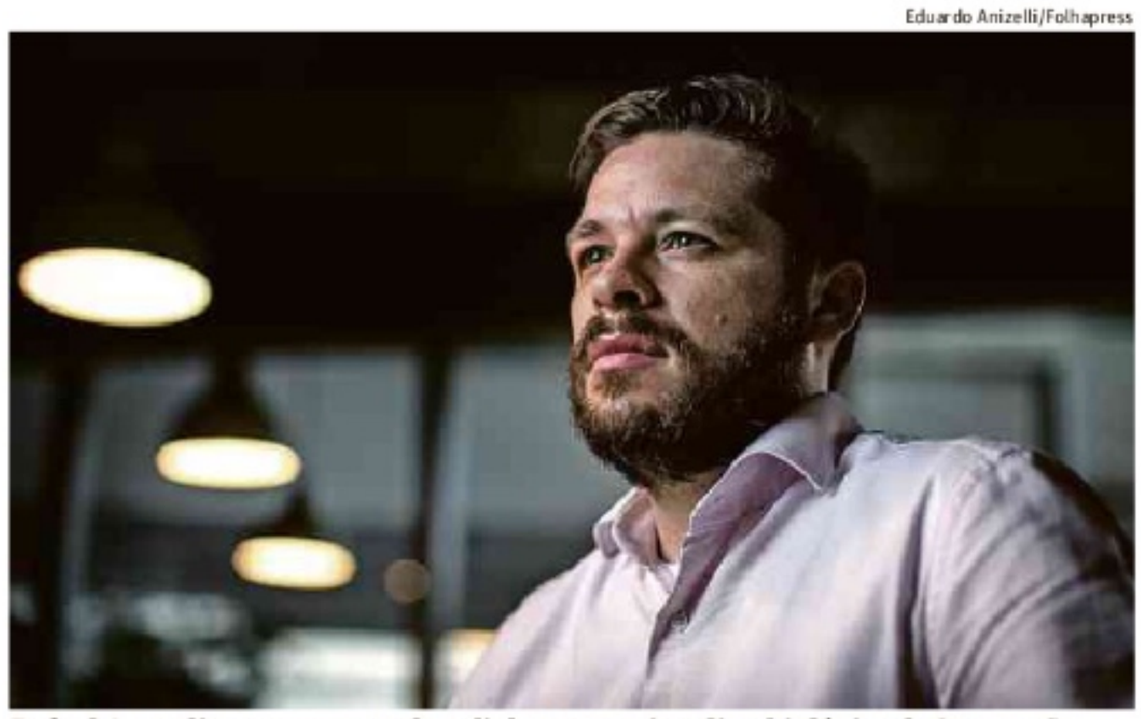
"Esta última apresenta menor risco de provocar hipoglicemia e variabilidade glicêmica, diminuindo o risco de complicações da doença."

O designer gráfico Rafael Apocalipse, 35, que tem diabetes desde os 19, concorda "A análoga é mais eficiente. Preciso de uma dose por dia, e não duas, como era normal. Ficou mais confortável", diz. Com o biossimilar Basaglar, usado pelo designer, o tratamento ficou menos caro.

"O Basaglar chegou ao mercado 70% mais em conta", diz Rosângela Rea, endocrinologista e professora da Universidade Federal do Paraná. Criado pelos laboratórios Eli Lilly e Boehringer Ingelheim, foi aprovado pela Anvisa em 2017.

O Brasil tem 14,3 milhões de pessoas diagnosticadas com diabetes. É o quarto país com a maior prevalência da doença, atrás de China, Índia e Estados Unidos.

Eduardo Anizelli/Folhapress



Rafael Apocalipse, que controla o diabetes com insulina biológica de 2ª geração

18%
É A FATIA DE PARTICIPAÇÃO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NA PRODUÇÃO MUNDIAL DE FÁRMACOS

Fonte: Interfarma (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa)

Esclerose múltipla e hemofilia estão na mira dos laboratórios

Dois novos medicamentos biológicos chegam ao mercado nacional ainda neste ano: um para esclerose múltipla e outro para hemofilia.

As drogas, ambas do laboratório Roche, prometem frear a progressão dessas doenças crônicas e surgem como o primeiro tratamento para casos mais agudos.

Conhecida como uma doença debilitante, a esclerose múltipla em sua forma mais grave, a progressiva, atinge pessoas jovens e produtivas, entre os 20 e 40 anos.

No Brasil, existem 35 mil portadores, segundo a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. Nos casos mais agudos, que afetam 15% dos pacientes, muitos deles acabam precisando de cadeiras de rodas.

Como o nome indica, a esclerose múltipla progressiva ataca sem descanso ou remissão, inflamando o sistema nervoso, levando à morte de células nervosas no cérebro e na medula espinhal. O objetivo do novo medicamento, ocrelizumabe, é justamente bloquear sua progressão.

A hemofilia é uma doença hereditária que causa hemorragias. A causa é a ausência, no sangue, do chamado fator 8, uma complexa glicoproteína essencial para a coagulação. Hoje, o fator 8 é produzido em laboratório.

Mas alguns pacientes hemofílicos desenvolvem inibidores para a terapia de reposição dessa glicoproteína. É então que entra o novo medicamento, o emicizumabe.

A aprovação dessa droga "representa importante avanço para as pessoas que têm hemofilia do tipo A e lutam para controlar seus sangramentos, que não contavam com um novo medicamento em quase 20 anos", diz Sandra Horning, diretora médica e de desenvolvimento de produtos da Roche. (VA)

Produção nacional de biofármaco contra câncer vai baratear terapias

COLABORAÇÃO PARA A **FOLHA**

Os medicamentos biológicos à base de anticorpos monoclonais são considerados uma das maiores inovações que surgiram para o tratamento do câncer.

Enquanto a quimioterapia ataca tanto células tumorais quanto sadias, as novas drogas são consideradas terapias-alvo, porque agem no causador da doença, provocando uma resposta no sistema imunológico e fazendo com que o organismo passe a combater células não benéficas.

Já existem drogas biológicas contra alguns tipos de linfoma, melanoma, câncer de mama, pulmão, bexiga, rins, colorretal e de cabeça e pescoço. Os remédios podem ser aliados a terapias tradicionais para aumentar as chances de controle da doença.

Segundo Raquel Riechelman, líder do departamento de oncologia clínica do hospital A. C. Camargo, os benefícios desse tratamento — também conhecido como imunoterapia— incluem menos efeitos colaterais, como enjoos e queda de cabelo.

No Brasil, um dos biofármacos mais utilizados é o trastuzumabe, aprovado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 1999. A droga é indicada para combater o câncer de mama do tipo HER2+, um tumor agressivo que responde por um quinto dos casos.

A terapia é oferecida pelo SUS desde 2013 para pacientes em estágio inicial da doença. Em agosto de 2017, foi aprovada também para casos avançados, com metástase.

"A droga diminui em 35% o risco relativo de a paciente morrer", diz Franklin Pimentel, mastologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

NOVO MERCADO

A aprovação pela Anvisa do biossimilar do trastuzumabe, em dezembro de 2017, abre o caminho para a chegada de novos remédios dessa mesma categoria.

O laboratório Libbs, que lança a droga em março com a marca Zedora, está submetendo à agência estudos para começar a produzir no Brasil outros dois biossimilares: o rituximabe, para o tratamento de alguns tipos de linfoma e leucemia, e o bevacizumabe, indicado para pacientes com metástasesde câncer colorretal, de pulmão ou de células renais.

A expectativa da empresa é que a produção local do rituximabe comece ainda em 2018. No caso do bevacizumabe, cujos estudos clínicos já começaram a ser realizados, a Libbs estima que o país assuma a produção até 2019.

"A produção local deve resultar em uma queda nos preços de até 50% em cinco anos", diz Marcia Bueno, diretora de relações institucionais da Libbs. Hoje, cada dose de 150 mg do trastuzumabe custa cerca de R$ 10 mil.

Para Renata D'Alpino, oncologista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, a chegada dos biossimilares vai causar um grande impacto no tratamento do câncer. "Teremos novas drogas à medida que as patentes forem quebradas", diz.

Segundo o Ministério da Saúde, as perspectivas para incorporação de "biológicos inovadores" (a pasta não usa o termo "biossimilar") são positivas em razão de parcerias público-privadas para produção desses remédios.

Já foram firmadas 80 parcerias com 18 laboratórios públicos e 43 privados para o desenvolvimento de 49 medicamentos e seis vacinas, que devem substituir parte dos 26 biofármacos que são oferecidos hoje no SUS, mas que não são produzidos no Brasil.

Em troca da transferência de tecnologia para o governo, as empresas obtêm a garantia da demanda pelo medicamento enquanto a parceria for vigente. (ANDREA VIALLI)

HISTÓRIA

1936
A vacina contra febre amarela é desenvolvida pelo pesquisador sul-africano **Max Theiler** (1899-1972). Ele usou ovos de galinha para atenuar o vírus da doença em laboratório. O método de fabricação é o mesmo até hoje

1953
Usando recortes de papelão para representar componentes do DNA, **James Watson** (à esq. na foto) e **Francis Crick** (1916-2004) montaram um quebra-cabeças que resultou no formato de dupla hélice. O modelo foi publicado na revista "Nature"

1961
Os bioquímicos **Marshall Nirenberg** (1927-2010) (à dir. na foto) e **J. Heinrich Matthaei** começaram a decifrar o código genético, sequência de componentes do DNA que é traduzida em proteínas. Em 1966, a linguagem foi decifrada

Preços devem cair no mercado brasileiro a partir de novas parcerias

País já vende biossimilares por valores abaixo da média mundial, diz especialista

ALESSANDRA MILANEZ
COLABORAÇÃO PARA A FOLHA

A entrada dos biossimilares no mercado brasileiro já mostrou redução nos preços desse tipo de terapia.

Muito semelhante ao biofármaco inovador, o remédio biossimilar é uma forma de diminuir o custo de tratamentos de ponta para doenças crônicas, reumatológicas ou oncológicas.

O infliximabe, princípio ativo de um medicamento biológico para doenças autoimunes, chegou ao mercado pelo laboratório Janssen-Cilag com o nome de Remicade, e preço máximo ao consumidor de R$ 5.206,51, enquanto o biossimilar Remsima, do Celltrion Healthcare, custa no máximo R$ 3.289,71, uma redução de 37%. Já a insulina glargina, cujo medicamento original é o Lantus, do Sanofi-Aventis, tem preço máximo de R$ 85,16, enquanto o biossimilar Basaglar, do Eli Lilly, sai por R$ 38,68, uma economia de 53%.

"O Brasil já tem um dos menores preços do mundo para os biossimilares. Como o Ministério da Saúde garante a compra, ele também consegue um desconto médio de 65% em relação ao preço máximo do produto", diz Odnir Finotti, diretor-presidente da Bionovis, joint venture dos laboratórios Aché, EMS, Hypera Pharma e União Química.

E esses preços devem cair ainda mais, acredita Finotti. Segundo ele, sete produtos desenvolvidos por meio de parcerias entre institutos de pesquisa nacionais e laboratórios privados poderão gerar uma economia de cerca de R$ 3 bilhões em cinco anos.

"É uma política inteligente, que traz tecnologia, beneficia a indústria, o governo, o paciente e o país", afirma ele, referindo-se a esse programa oficial do Ministério da Saúde que estimula as parcerias.

CÁLCULO

"A regra para estabelecer o preço de qualquer medicamento no Brasil é determinada pela Cmed (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), um órgão interministerial", explica Bruno Abreu, diretor do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de SP.

No caso dos biossimilares, a Cmed prevê duas situações. A primeira é quando o biossimilar traz ganho para o tratamento em relação ao original, seja por maior eficácia ou por diminuição de efeitos adversos. Nesse caso, explica Abreu, o preço do biossimilar no Brasil não deverá ser superior ao menor custo do medicamento em uma lista de nove países selecionados. "A conversão se dá pela taxa de câmbio [dólar ou euro] dos últimos 90 dias, excluindo os tributos do país de origem. Acrescentam-se PIS e Cofins e a partir daí o produto passa a seguir a regra dos demais medicamentos", diz Abreu.

A segunda situação ocorre quando o biossimilar não traz nenhum ganho em relação ao original. Nesse caso, a Cmed determina que o preço do produto seja o menor de duas condições: a média do custo de tratamento com molécula similar ou o menor valor daquela lista de preços praticados em outros países.

› NOVA MOLÉCULA

'BIOBETTER' É VERSÃO MELHOR QUE ORIGINAL

Os chamados "biobetter" são versões melhoradas de remédios biológicos de referência. Costumam ter a mesma indicação do original, mas com menos efeitos colaterais ou maior duração. Podem surgir de uma variação no processo de desenvolvimento de um biossimilar. "Do ponto de vista regulatório, o 'biobetter' é uma nova molécula e pode ser considerado um novo biológico", afirma o médico Ricardo Garcia.

Troca de remédio durante tratamento provoca controvérsia

Médicos preferem evitar substituições, apesar de não haver comprovação científica sobre efeitos em pacientes

RICARDO CHAPOLA
LUIS DEL TEDESCO
COLABORAÇÃO PARA A FOLHA

A administradora de empresas Cristina Portes, 43, afirma que desde o começo de dezembro para cá perdeu o apetite, emagreceu cinco quilos e está sentindo dores e inchaço nas articulações.

Ela relaciona o surgimento desses sintomas à troca de medicamento fornecido pelo governo mineiro para tratar a doença de Chron —uma inflamação intestinal que afeta todo o sistema digestivo.

"Quando tomava o remédio biológico não tinha tanta dor nem tanto inchaço como agora, após passar para o biossimilar. Não consigo mais fazer o serviço de casa direito. Mal consigo passar roupa", diz a administradora.

Durante o ano passado, ela tratou a doença com o infliximabe Remicade, medicamento biológico comercializado pela Janssen, que era distribuído pela rede pública de Minas Gerais.

No final de 2017, a Secretaria de Saúde do Estado não renovou o contrato com o laboratório e passou a comprar o Remsima, uma versão similar mais barata que o medicamento original.

Na teoria, segundo especialistas ouvidos pela **Folha**, o remédio biossimilar usado no tratamento da doença de Cristina Portes deveria ter os mesmos efeitos que os obtidos com a droga de referência.

"Em termos científicos, por mais que o biossimilar tenha alguma diferença na produção, os resultados clínicos dele não mudam em relação aos do biológico", afirma Taís Galvão, que é professora da Faculdade de Farmacêutica da Unicamp.

O problema pode estar não no consumo do biossimilar em si, mas na troca de um medicamento pelo outro durante o tratamento. "A probabilidade de substituição do remédio trazer problema ao paciente não é alta, mas existe", afirma Ieda Laurindo, ex-presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

"BALAIO DE GATO"

O debate sobre a questão da intercambialidade dos remédios biológicos tem sido grande no Brasil e no mundo.

No caso dos genéricos, por exemplo, como as moléculas são idênticas e os medicamentos têm o mesmo efeito no organismo que o fármaco original, os pacientes passam de um ao outro sem que haja mudança na eficácia ou na segurança do tratamento. É possível usar os remédios de forma intercambiável.

Isso não se dá com um medicamento biossimilar, porque ele não é uma cópia idêntica do produto original.

"Se esses remédios forem comprados de forma alternada, o paciente recebe primeiro um biológico, outro dia um biossimilar A e depois um biossimilar B. É um balaio de gato. O sistema imunológico dele vai enlouquecer", diz o médico Ricardo Garcia, do Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos.

Os Estados Unidos já têm uma legislação que define o conceito de medicamento biossimilar intercambiável. Vários produtos estão em estudo, mas nenhum ainda recebeu essa chancela.

Para a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), a troca entre medicamentos biológicos deve ficar a cargo do médico ou do Ministério da Saúde, no caso de hospitais públicos.

Em agosto passado, a intercambialidade dos medicamentos chegou a ser discutida numa audiência pública no Senado. Em novembro, o debate ocorreu na Câmara.

Valdair Ferreira Pinto, médico pós-graduado em bioengenharia pela UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro), participou da reunião no Senado. Para ele, a intercambialidade dos biológicos é um assunto técnico a ser regulamentado pela Anvisa.

"A Anvisa evita se posicionar e deixa para o Ministério da Saúde o exercício dessa prerrogativa. Mas o ministério a exerce baseado em aspectos econômicos, não em aspectos médico-científicos. Isso não deixa a classe médica confortável", diz ele.

A médica Ieda Laurindo afirma não ser contra o tratamento com o remédio mais barato, mas diz esperar pela manutenção do biossimilar. "O que preocupa é a possibilidade de, sem a concordância médica, haver trocas sucessivas. Não há comprovação científica de que isso possa prejudicar ou não o paciente", diz a reumatologista.

O médico sanitarista Jarbas Barbosa da Silva Júnior, diretor-presidente da Anvisa, ressalta que nenhum país do mundo aprovou a intercambialidade até hoje.

"Se dissermos que tal biossimilar é intercambiável, estamos dizendo que o médico prescreve x, mas o farmacêutico pode vender y. Mas estamos falando de doenças complexas, para as quais os pacientes têm comportamentos muito diferentes diante do mesmo medicamento."

Assim como Laurindo, ele acrescenta que os biológicos são uma classe de medicamentos relativamente nova e que não existe nenhuma evidência que embase uma decisão regulatória que permita dizer ao paciente que ele pode fazer essa troca.

"Os EUA são o único país que pensou em implantar a intercambialidade, mas até hoje não conseguiu. O papel da Anvisa como regulador é dizer que o medicamento é seguro e eficaz. Para fazer intercambialidade do ponto de vista regulatório, seria preciso um nível tecnológico que ainda não existe."

PRÓS

› Mais baratos

› Aumentam o acesso dos pacientes a tratamentos de doenças complexas

› Estimulam a concorrência, forçando os laboratórios a aperfeiçoar suas fórmulas

CONTRAS

› Podem trazer consequências imunológicas ao paciente por conta de múltiplas substituições de medicamento

› Podem ter perda de eficácia (entre 5% e 10% dos casos) no caso de troca de medicamentos

› Podem provocar efeitos colaterais por conta de alterações na composição

CRITÉRIO FINANCEIRO NORTEIA A COMPRA DE BIOLÓGICOS OU BIOSSIMILARES PELO ESTADO; ESCOLHA PODE VARIAR A CADA LICITAÇÃO

Luis Evo/Folhapress

A administradora Cristina Portes, que passou do remédio biológico para o biossimilar

1982
A agência americana FDA aprova a comercialização de insulina humana feita em laboratório (Humulin). Foi a primeira droga produzida a partir da técnica de DNA recombinante, misturando material genético de organismos diferentes

1984
Georges Köhler (1946-1995), **César Milstein** (1927-2002) e Niels Kaj Jerne (1911-1994) ganham o prêmio Nobel pelo desenvolvimento do anticorpos monoclonais, semelhantes aos do homem, mas feitos por engenharia genética

1986
É aprovada nos EUA a primeira droga à base de anticorpos monoclonais (muromonab-CD3), imunossupressor para impedir a rejeição em pacientes transplantados. Seu uso foi limitado a casos graves

1986
Começa a ser comercializado nos Estados Unidos o Roferon-A, remédio indicado para tratar um tipo de leucemia. A droga, que reduz a atividade de células tumorais, foi um dos primeiros biológicos contra o câncer

Fotos Kelny Andrade/Folhapress

Ana Amélia Lemos
senadora (PP-RS); solicitou audiência pública sobre a intercambialidade na Comissão de Assuntos Sociais do Senado

Na audiência pública ficou a indagação: pode-se aplicar para o biossimilar o mesmo que se aplica para os remédios genéricos? Chegamos à conclusão de que não

Priscila Torres
coordenadora na associação de pacientes Biored Brasil e autora do blog Artrite Reumatoide

A nomenclatura dos medicamentos biológicos e biossimilares não pode ser idêntica porque o paciente tem de ter o direito de identificar o que está tomando

Antônio Britto
presidente da Interfarma (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa)

Precisamos parar de olhar para o SUS como um totem que não pode ser discutido. Não há o que melhorar? Quem não tem plano de saúde depende do governo. E o governo dá o mais barato

Sílvia Storpirtis
professora associada da faculdade de ciências farmacêuticas da USP

Só com esforços em educação dos médicos e em estudos que avaliem a efetividade desses medicamentos é que poderemos fornecer informações necessárias para a prescrição

Morton Scheinberg
livre-docente pela USP e médico reumatologista do Hospital Albert Einstein

Para um paciente novo, não há controvérsia. Posso prescrever o biossimilar. A controvérsia surge num mercado maior, o do paciente que já faz uso

Reinaldo Canato/Folhapress

Cláudia Collucci, mediadora do debate, Antônio Britto, presidente da Interfarma, Eduardo Calderari, diretor na Roche, Sílvia Storpirtis, professora da USP, e Varley Dias Sousa, gerente na Anvisa

Dúvida maior é sobre quando trocar o biológico pelo similar

Especialistas defendem que a intercambialidade não seja automática

LEONARDO NEIVA
DE SÃO PAULO
THAIZA PAULUZE
COLABORAÇÃO PARA A **FOLHA**

A troca automática de um medicamento biológico por um biossimilar, remédio equivalente e mais barato, foi criticada por especialistas em fórum realizado pela **Folha**.

Eles defendem que a chamada intercambialidade não seja automática no SUS e que a mudança de droga seja avaliada caso a caso.

Embora tenham o mesmo princípio ativo, os medicamentos biossimilares não podem ser considerados iguais aos de referência devido à variabilidade biológica de suas células vivas. Esses remédios servem para o tratamento de doenças como câncer, artrite reumatoide e diabetes.

A efetividade dos biossimilares está assegurada pela similaridade, mas há dúvidas sobre quais pacientes se beneficiam com a troca do biológico pelo seu equivalente.

Não há muitos questionamentos sobre os benefícios de adotar biossimilares para pacientes que estão começando o tratamento. Já aqueles acostumados às drogas biológicas podem não obter bons resultados com a troca.

"Estamos num limbo regulatório e, por isso, a troca é feita muitas vezes por aspectos financeiros, e não técnicos", afirmou o médico Valdair Pinto, consultor em medicina farmacêutica, no Fórum Medicamentos Biológicos e Biossimilares, realizado com patrocínio da Pfizer e da Roche, nesta quinta (22), no MIS, em São Paulo.

Segundo Pinto, a classe médica não é contra o uso de biossimilares, principalmente em novos pacientes, mas o apoio tem restrições.

"A Anvisa [Agência de Vigilância Sanitária] precisa fazer uma aprovação regulatória com bases científicas sólidas e transparentes", disse.

A agência, responsável pela regulação de medicamentos no país, informa que a decisão sobre a troca é papel de médicos e do Ministério da Saúde. Cabe a ela assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos produtos.

Para Morton Scheinberg, professor da USP, a substituição deve ser feita em comum acordo entre médico e paciente, e não pelo distribuidor do medicamento [o governo]. "Caso contrário, vira promiscuidade terapêutica."

Não se deve partir para o "sempre troca" nem para o "nunca troca", diz Antônio Britto, presidente da Interfarma (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa). "Diante da falta de dinheiro, os governos convivem com a ideia de que o barato, ainda que não totalmente adequado, é melhor do que nada. Mas os medicamentos biológicos colocam uma dificuldade nessa equação."

Britto defendeu maior conscientização e participação dos médicos na tomada de decisão sobre qual a prescrição mais adequada.

Eduardo Calderari, diretor de acesso ao mercado da Roche, acredita que a competição vai baixar os preços dos medicamentos. "O importante é que não seja escolhido simplesmente o mais barato, mas, sim, o medicamento que vai produzir o efeito desejado para aquele tipo de patologia, ou o barato vai acabar saindo caro."

> BIOSSIMILARES NÃO SÃO IGUAIS AOS REMÉDIOS DE REFERÊNCIA DEVIDO À VARIABILIDADE BIOLÓGICA DAS CÉLULAS VIVAS

Segundo Rodrigo Silvestre, diretor da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, o receio dos que são contrários à troca automática é que a utilização do critério de custo-efetividade, defendido pela pasta, resulte na aquisição apenas de biossimilares. Silvestre, porém, nega que o custo vá prevalecer sobre a eficiência.

NOMENCLATURA

Além de criticar a substituição automática das drogas, Priscila Torres, coordenadora na associação de pacientes Biored Brasil, cobrou a diferenciação na nomenclatura. "Hoje, o que há na caixa é o nome do princípio ativo, que é igual em ambos. É preciso deixar claro para o paciente que os remédios não são idênticos", afirmou Torres, que é autora do blog Artrite Reumatoide, doença crônica que a acomete.

Ela citou o caso de um paciente que recebeu pelo SUS os dois tipos de remédios, o biológico e o biossimilar, sem saber o que fazer.

O debate, com 286 pessoas na plateia, foi moderado pela repórter especial e colunista da **Folha** Cláudia Collucci.

Vigilância de drogas após aprovação é incipiente

DE SÃO PAULO

Com a chegada de novos fármacos ao mercado, o acompanhamento e a avaliação de seus resultados para os pacientes tornam-se ainda mais importantes. A opinião é de Sílvia Storpirtis, professora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, que destacou a importância da ampliação da farmacovigilância —o monitoramento dos efeitos dos medicamentos comercializados.

"É preciso avaliar se a tecnologia está cumprindo seu papel e entregando o que foi prometido no momento da incorporação ao mercado."

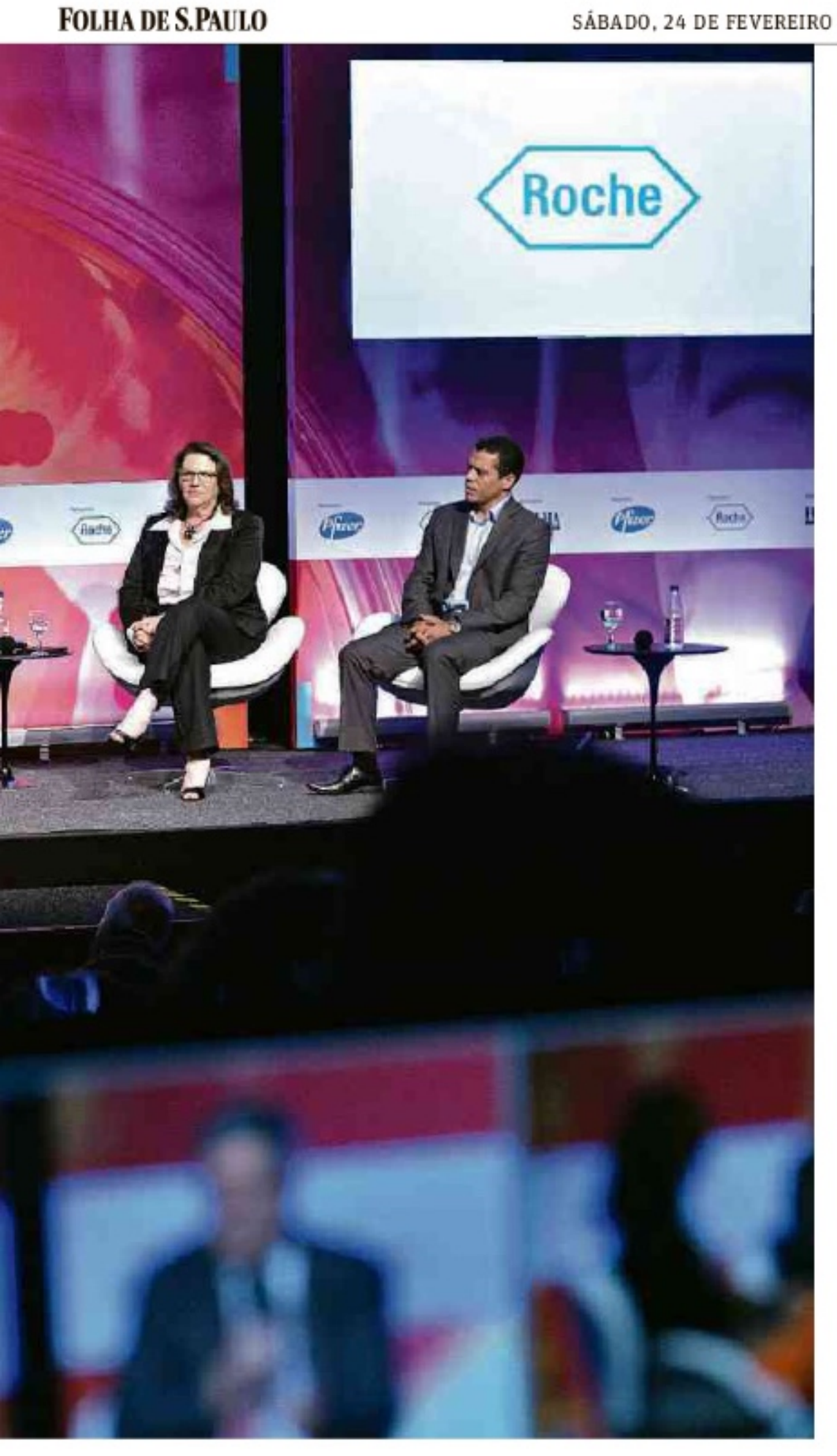
De acordo com Storpirtis, para esse acompanhamento funcionar, é necessário que profissionais de saúde gerem dados clínicos confiáveis sobre seus pacientes e que as negociações entre governo e indústria farmacêutica considerem estudos de efetividade sobre os remédios.

A farmacovigilância ainda é pouco desenvolvida no Brasil, em comparação com outros países, segundo o gerente-geral de medicamentos e produtos biológicos da Anvisa, Varley Dias Sousa.

"Temos hoje na Anvisa 250 funcionários que atuam com remédios, e só sete em farmacovigilância. Em breve, serão nove. A FDA (agência americana que regula medicamentos) tem 255 pessoas apenas nessa área."

Foi essa falta de recursos, disse Sousa, que levou a Anvisa a dar ênfase à análise dos medicamentos antes de sua chegada ao mercado.

O ideal, segundo ele, é inverter o processo, tornando a aprovação mais rápida e avaliando de perto produtos que já estão sendo comercializados para poder retirar de circulação aqueles que não apresentem os resultados desejados. (LN)



Reinaldo Canato/Folhapress

Acima, o auditório do MIS (Museu da Imagem e do Som), em São Paulo, com a capacidade máxima de 172 pessoas esgotada pelos participantes do fórum; ao lado, público acompanha os debates pela televisão no lado de fora da sala

Rodrigo Silvestre
diretor da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde

Vale a pena pagar mais caro por um medicamento quando se paga também pela transferência da tecnologia. Mas é necessário se certificar de que a transferência será feita

Reginaldo Arcuri
presidente-executivo do grupo FarmaBrasil

Há algum tempo, ninguém diria que o Brasil seria grande na produção de alimentos ou aviões como é hoje. Seremos também um player importante na fabricação mundial de medicamento

Ronaldo Dias
presidente da Alfob (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil)

Se não tivéssemos a produção dos laboratórios públicos oficiais atuando naquilo que não é do interesse dos privados, teríamos, hoje, uma taxa de mortalidade muito mais alta no país

Eduardo Calderari
diretor de acesso ao mercado e relações governamentais da Roche

Tenho dificuldade em aceitar que haverá grande redução de preço com a entrada dos biossimilares. Contando a parte técnica e os estudos, há uma série de custos para essa equação

Varley Dias Sousa
gerente-geral de medicamentos e produtos biológicos da Anvisa

Na Anvisa, temos 250 pessoas na área de medicamentos, quase um quarto de outras agências do mundo. Só estatísticos, nós temos três; enquanto a FDA [órgão dos EUA que regula remédios] tem mais de 200

Valdair Pinto
médico e consultor em medicina farmacêutica e pesquisa clínica

A classe médica apoia o uso de biossimilares e torce para que sejam competitivos no mercado brasileiro, para redução de custos e aumento do acesso. Mas o apoio não é incondicional

Brasil pode ser potência na produção de drogas, defendem debatedores

Fabricação de biológicos e biossimilares é vista como oportunidade para a indústria nacional

EVERTON LOPES BATISTA
DE SÃO PAULO

A fabricação de medicamentos biológicos —como a insulina, obtida em células de organismos vivos— e de seus biossimilares, cópias com efeitos semelhantes, é vista por especialistas como uma oportunidade para a indústria farmacêutica no Brasil.

Para que essa produção se sustente e enfrente a concorrência estrangeira, porém, governo e empresas devem estar unidos por políticas perenes, que escapem das mudanças trazidas por eleições, amparem o processo de transferência de tecnologia e tragam segurança a investidores.

Essas foram as conclusões dos participantes de um dos debates no Fórum Medicamentos Biológicos e Biossimilares, realizado pela **Folha**, em São Paulo.

"Nesta área [de produção de medicamentos], temos de ter políticas de Estado, como a Coreia do Sul já fez e está obtendo sucesso", disse Reginaldo Arcuri, presidente do grupo FarmaBrasil, que reúne empresas do ramo.

Segundo ele, o Brasil pode se tornar um player importante na produção de medicamentos. "Mas o país precisa se qualificar para não ser engolido pelos estrangeiros."

PARCERIAS

Os palestrantes falaram sobre o potencial das PDPs (Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo), que são acordos firmados entre Ministério da Saúde, laboratórios privados estrangeiros e nacionais e laboratórios públicos oficiais —estes, instituições cuja produção é voltada para suprir a demanda do SUS, como o Farmanguinhos, da Fiocruz, e o Instituto Butantan.

A cooperação envolve a distribuição do medicamento, em um primeiro momento feita pelo laboratório estrangeiro, e a transferência de tecnologia para as empresas nacionais.

Nesses casos, a segurança para o investidor da PDP depende de uma política de longo prazo, segundo Ronaldo Dias, presidente da Alfob (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil) e diretor-presidente da Bahiafarma, laboratório público ligado ao governo do Estado da Bahia.

Dias afirmou que as entidades públicas devem ainda fazer a "lição de casa", principalmente com melhorias na estrutura de governança.

Existem, no momento, 80 PDPs vigentes no Brasil para diversos tipos de medicamentos, de acordo com Rodrigo Silvestre, diretor da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

"Vale a pena pagar mais caro por um medicamento quando se paga também pela transferência da tecnologia. Mas é necessário ter certeza de que essa transferência será feita."

É a partir de uma PDP que a Bahiafarma conduz um projeto para produção de insulina em uma fábrica a ser instalada no município de Dias d'Ávila, na região metropolitana de Salvador. "Queremos formatar o complexo industrial para trazer desenvolvimento econômico e social para a região", afirmou Dias.

PARCERIAS FIRMADAS ENTRE LABORATÓRIOS ESTRANGEIROS E NACIONAIS SÃO CAMINHOS PARA TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA

Funcionário da fábrica da Libbs em Embu das Artes (SP) coloca células vivas na máquina usada durante a produção de biossimilares

Divulgação

Empresas nacionais estreiam no mercado dos 'biorremédios'

Colaboração entre indústria farmacêutica e laboratórios públicos acelera desenvolvimento de biossimilares

IARA BIDERMAN
COLABORAÇÃO PARA A **FOLHA**

Primeiro medicamento biossimilar (com alta semelhança ao medicamento biológico inovador) aprovado no Brasil, o Remsima recebeu registro da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 2015. Mas já faz cinco anos que as farmacêuticas nacionais se preparam para entrar nesse mercado.

O Remsima —nome comercial da droga infliximabe, indicada para doenças reumatológicas— é produzido por empresas multinacionais.

Há pelo menos duas farmacêuticas brasileiras no processo de desenvolvimento de biossimilares desse remédio: a Bionovis e a Orygen.

O processo acontece por meio de PDP (Parceria para o Desenvolvimento Produtivo), programa do Ministério da Saúde criado para o financiamento da produção de medicamentos.

As empresas brasileiras se associam às empresas estrangeiras, que dominam a tecnologia, e a laboratórios públicos —no caso citado, o Biomanguinhos e o Instituto de Tecnologia do Paraná.

MELHORIAS

"Como o medicamento biológico não tem fórmula, é preciso dominar a tecnologia. As equipes brasileiras aprendem o processo e podem desenvolver melhorias no remédio. A longo prazo, também será possível desenvolver produtos próprios", diz Reginaldo Arcuri, presidente do Grupo FarmaBrasil, que reúne grandes farmacêuticas brasileiras com interesse em inovação como, além de Bionovis e Orygen, Cristália, Eurofarma e Libbs.

Essas empresas desenvolvem biossimilares para doenças reumatológicas (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), câncer (rituximabe, bevacizumave e trastuzumabe) e esclerose múltipla (betainterferona 1A), além do hormônio de crescimento (somatropina).

Os projetos estão em diferentes fases, desde aprovação da proposta para oficializar a parceria até obtenção de registro na Anvisa.

Para poder vender o medicamento, o fabricante precisa mostrar estudos que comprovem a biossimilaridade por comparação direta com a droga de referência. O processo pode levar um ano.

Um biossimilar "made in Brazil" que já ganhou registro e estará no mercado em março é o Zedora (trastuzumabe), para tratamento de câncer de mama HER2+.

O produto foi desenvolvido pela indiana Biocon, com estudos da norte-americana Mylan. A tecnologia de produção está sendo transferida para a brasileira Libbs e o Instituto Butantan. O medicamento será fornecido ao Ministério da Saúde.

A Libbs inaugurou, em 2016, a primeira fábrica do Brasil de anticorpos monoclonais (moléculas do remédio biológico) em escala industrial. Na construção foram aplicados R$ 227 milhões, financiados pelo BNDES.

A capacidade de produção total será de 400 quilos de anticorpos monoclonais por ano. A partir deles, serão produzidos remédios como o trastuzumabe e o rituximabe (para doenças oncológicas e reumatológicas). Esse último, desenvolvido em parceria com a espanhola mAbxience e o Instituto Butantan, deve estar no mercado em 2019.

INDEPENDÊNCIA

"Produzir esses medicamentos de alto custo no país ajuda na sustentabilidade do sistema público de saúde, já que a responsabilidade de fornecer esses tratamentos é do Estado", diz Arcuri.

Para Marcia Bueno, diretora de relações institucionais da Libbs, estudos mostram que, com a entrada dos biossimilares no mercado, o preço do próprio remédio originador pode cair em até 50%.

"Como são várias empresas desenvolvendo biossimilares, o risco de se criar monopólios também é menor", afirma Arcuri.

O programa PDP permite transferir conhecimento para os laboratórios públicos, "que ganharão independência tecnológica para produção de medicamentos", segundo Bueno.

Herman Tacasey

Núcleo testa anticorpo feito com leite de cabra

COLABORAÇÃO PARA A **FOLHA**

Recursos públicos, laboratórios universitários, instituições de pesquisa e também as cabras estão contribuindo para o desenvolvimento de biofármacos no Brasil.

Pesquisadores do Nubex (Núcleo de Biologia Experimental) e da Unifor (Universidade de Fortaleza) iniciaram um projeto para produzir o anticorpo monoclonal rituximabe a partir do leite de caprinos transgênicos.

O projeto é desenvolver tanto um remédio biossimilar quanto um "biobetter" do rituximabe, medicamento biológico importante em tratamentos de câncer hematológico e de algumas doenças reumatológicas.

O "biobetter" é uma versão melhorada do medicamento de referência. Ele tem que apresentar alguma modificação estrutural da molécula original e vantagens terapêuticas. "Dependendo do grau de modificação alcançado, é possível até depositar patente da molécula", diz Leonardo Tondello, um dos coordenadores do projeto.

A pesquisa é uma parceria da Unifor e da Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz).

"É um modelo pouco frequente no Brasil: duas instituições de pesquisa desenvolvendo produto para colocar no mercado. No futuro, vamos buscar parceiros privados para produzir em escala industrial", diz Tondello.

Além da Fundação Edson Queiroz, mantenedora da Unifor, e da Fiocruz, o projeto é apoiado pelo Instituto do Câncer do Ceará e pelo Banco do Nordeste. Outra parceria, com o Instituto Butantan, está sendo formalizada.

O projeto foi iniciado em 2017, com as etapas laboratoriais para construir o DNA que, neste ano, vai ser usado na produção das cabras geneticamente modificadas. Para 2019 estão previstas as fases de purificação do anticorpo monoclonal rituximabe e de testes laboratoriais.

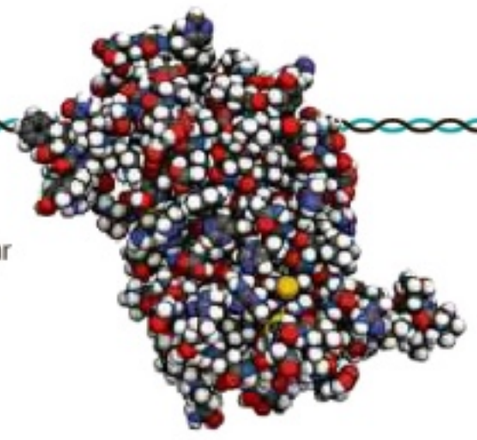
O investimento para as fases de produção de leite e testes pré-clínicos em animais é de cerca de R$ 900 mil. O orçamento para as etapas finais do projeto, incluindo exames clínicos em humanos, é de R$ 15 milhões a R$ 20 milhões.

A vantagem do biofármaco produzido a partir do leite de cabra é que o cultivo das células prescinde de biorreatores, o que torna o processo mais simples e barato, com impacto no custo final. **(IB)**

HISTÓRIA

1998
A Anvisa aprova a comercialização no Brasil do anticorpo monoclonal rituximabe, vendido com o nome comercial de MabThera, indicado para o tratamento de linfoma não Hodgkin

2006
Europa autoriza a venda de somatropina, droga biossimilar do medicamento Omnitrope, que tem a estrutura idêntica ao hormônio do crescimento humano e é indicado para terapias de reposição



2014
Mais de 245 remédios biológicos já tinham sido aprovados nos EUA e na Europa, representando 166 princípios ativos diferentes, segundo a Associação Internacional de Medicamentos Genéricos e Biossimilares

2017
Chega ao Brasil o primeiro medicamento biossimilar do trastuzumabe, para tratamento do câncer de mama. Liberada pela Anvisa em dezembro, a droga abre caminho para a entrada no país de outros biossimilares contra a doença