

O Que Se Entende por Fármacos Novos?

José Ruben de Alcântara Bonfim¹

Silvia Helena Bastos²

Carlos Botazzo³

Introdução

Este artigo pretende discutir o conceito de fármaco inovador. Faz parte dos estudos preliminares de uma pesquisa maior realizada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

Método

Foi realizada a pesquisa de documentos do Ministério da Saúde, em especial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e da bibliografia no campo da regulação relativa ao registro de produtos farmacêuticos.

Foram identificados produtos farmacêuticos novos em geral, registrados no país de 1999 a 2004, sob três categorias: produtos novos (e adicionais ao grupo terapêutico), indicações terapêuticas novas, combinações (associações) novas.

No início dos anos 1970, Marcelo Vernengo, autoridade argentina de regulação (mais tarde consultor da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)), considerava: "O produto farmacêutico moderno, biologicamente ativo e terapeuticamente eficaz" (VERNENGO, 1971); assim, incrementa, paradoxalmente, "problemas de seu uso e, por isso, o estudo e a avaliação de sua eficácia e segurança devem realizar-se paralelamente. Por esta razão, quanto ao problema moderno do controle de qualidade devem considerar-se, entre outros, os conceitos modernos de potência e uniformidade de doses, especificação e eficácia, segurança, constância, identidade e pureza etc. Como conseqüência disto, aumentou consideravelmente a responsabilidade do produtor, que é legalmente responsável pelo cumprimento das condições de aprovação e do registro do fármaco; igualmente cresceu, em grau elevado, as obrigações das autoridades de saúde e dos órgãos encarregados de realizar o controle oficial de sua qualidade" (Idem, *Ibidem*).

O autor acrescenta, apoiado em citação de A. Cerletti: "o fármaco moderno se converteu a tal ponto em objeto cosmopolita que na legislação sobre produ-

tos farmacêuticos há pouco lugar para variantes típicas com tonalidades nacionais'. Portanto, no campo das novas tendências percebeu-se um desenvolvimento progressivo até o internacionalismo de conceitos e normas, como os que se incluem nas numerosas recomendações e comunicados técnicos da Organização Mundial da Saúde. Na atualidade, pode-se observar como, uma vez iniciadas ou intensificadas as atividades de controle, se apresentam inevitavelmente em toda parte os mesmos problemas técnicos de caráter geral" (VERNENGO, 1971).

O trabalho de Vernengo foi apresentado no primeiro "Seminário sobre el Control de Drogas en las Américas", que analisou, com abrangência, o que anos depois passou a se expressar como regulação farmacêutica no sentido amplo: registro, farmacovigilância, controle de qualidade do produto no mercado, exigências quanto à propaganda farmacêutica e abuso de fármacos que causam dependência ou outros danos sociais quando se empregam com finalidades não-médicas.

Neste seminário observou-se que: "...os fármacos novos, assim como novas associações deles ou novas indicações que lhes sejam assinaladas, requerem a realização de trabalhos sérios, objetivos e bem controlados, em número suficiente, com índole de experimento e clínica e que comprovem o valor terapêutico e a relativa segurança do produto" (HOLZ, 1971).

Por fim, assinala-se que esta reunião pioneira apresentou para os países americanos um "Modelo de Lei Nacional de Vigilância de Produtos Farmacêuticos" que, de alguma forma, deve ter influído na elaboração, no Brasil, da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Esta lei dispõe "sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos"; no entanto, não contém, no que diz respeito a fármacos ou produtos farmacêuticos (medicamentos), a harmonia da proposta da OPAS.

Desde os fins de 1980, generalizou-se a concepção estabelecida pela *Food and Drug Administration* (FDA), que o fármaco novo seria conseqüente, depois do registro final, de um novo fármaco sob pesquisa (*investigational new drug* (IND)) - condição determinada pelo órgão de regulação estadunidense, antes de seus estudos em

¹ Médico Sanitarista, Mestre em Ciências pelo Programa de Pós Graduação em Infecções e Saúde Pública da Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Contato: jrbonfim@isaude.sp.gov.br

² Enfermeira, Mestre em Saúde Pública e Pesquisadora Científica do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Contato: silviabastos@isaude.sp.gov.br

³ Cirurgião-Dentista, Mestre e Doutor em Saúde Pública e Pesquisador Científico do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Contato: botazzo@isaude.sp.gov.br

seres humanos. O primeiro passo desse longo processo (que dura mais de dez anos), até introduzir um fármaco no mercado, é uma solicitação patrocinada de registro de IND, que é concedida apenas ao “patrocinador” e aos pesquisadores designados na solicitação de estudo do fármaco. A condição com vista no comércio de um novo fármaco sob pesquisa, permite ao patrocinador coletar dados sobre sua segurança clínica e efetividade (fases 1 a 3 de farmacologia clínica) que é exigida para o registro de um fármaco (NDA - *new drug application*), o que conduz o fármaco a ser comercializado para usos específicos (SEGEN, 1992, p. 339-40, 482).

No processo, antes da IND, o fármaco está sob regime de patente; assim, é comum a correspondência entre fármaco novo e fármaco sob patente. Porém, é razoável considerar, como se faz desde os anos 1970 nos países desenvolvidos, que “todo produto farmacêutico que não se comercializou por um tempo suficiente ou em quantidades suficientes para que se estabeleça satisfatoriamente sua segurança e efetividade está definido como “produto farmacêutico novo”. Igual definição se aplica a qualquer nova indicação ou apresentação de qualquer produto farmacêutico registrado (NARANJO *et al*, 1992).

Segundo Barreiro *et al* (2001), “os fármacos disponíveis na terapêutica moderna são, em sua ampla maioria, de origem sintética (85%)”. Quando se considera os fármacos derivados de processos de hemi-síntese, ou seja, semi-sintéticos, a exemplo dos muitos antibióticos obtidos “a partir de intermediários homoquirais, preparados em processos fermentativos”, este percentual pode superar os 85% mencionados, segundo estes autores (Idem, *Ibidem*).

Desde o início dos anos 1980, a terapêutica humana passou a contar com um novo tipo de fármaco, não mais derivado da síntese química tradicional, e, sim, originário de organismos ou de sistemas vivos: os fármacos biotecnológicos. Eles estão constituídos por proteínas produzidas por “métodos de engenharia genética e tecnologia de ADN recombinante, anticorpos monoclonais produzidos por tecnologia de hibridação”, entre outros, trazendo “novas expectativas de tratamento para doenças nas quais os recursos terapêuticos são limitados” (GONZÁLEZ DE DIOS *et al*, 2004).

Cresce o número de fármacos tecnológicos, aprovados nos últimos 20 anos nos Estados Unidos, que obtém registro no Brasil. Ao serem incorporados a listas de produtos farmacêuticos dispensados no Sistema Único de Saúde (SUS), sob a denominação de “medicamentos excepcionais”, acarretam gastos de grande monta.

Neste caso, o conceito de fármacos novos abrange desde o que se denomina novas entidades moleculares (*new molecular entities*) - também conhecidas por novas entidades químicas (*new chemical entities*), que podem ser produtos inovadores que inauguram uma categoria terapêutica (*breakthrough innovative drugs*) ou ser considerados, embora sob o característico de novo,

fármacos adicionais a um grupo terapêutico (*me-too drugs*) - até produtos farmacêuticos (mesmo antigos), que não se comercializou com tempo suficiente para que se conheça sua segurança e eficácia. Incluída nesta concepção de fármacos novos, os produtos com novas indicações terapêuticas e combinações (associações) de princípios ativos conhecidos.

Embora não esteja estabelecida de forma clara, é este o entendimento do conceito pela ANVISA. Para o senso comum de profissionais de saúde e do público em geral que se informam por semanários de alcance nacional, a idéia de fármaco novo está ligada à nova entidade molecular, preferentemente ao “cabeça de série”: “primeiro de uma série de fármacos de estrutura química e perfil farmacológicos similares”, conforme Laporte (2001, p.122).

O que é realmente um produto farmacêutico inovador?

Um fármaco novo, no sentido estrito finalmente apresentado, quase sempre não significa um fármaco inovador.

O conceito de inovação, exposto por Kopp (2004), merece adoção, pois compreende três aspectos (comercial, tecnológico e progresso terapêutico) indispensáveis ao se analisar a real utilidade do produto farmacêutico, particularmente sua disposição no Sistema Único de Saúde:

“O termo inovação abrange três conceitos. O conceito “comercial” refere-se a qualquer novo produto “*me-too*” comercializado, novos princípios ativos, novas indicações de uso, novas formulações, e novos métodos de tratamento. O conceito “tecnológico” significa qualquer inovação industrial como o uso de biotecnologia ou introdução de um novo sistema de liberação de fármaco (por exemplo, adesivo, aerossol), ou a seleção de um isômero ou de um metabolito. O conceito de “progresso terapêutico” é o único que diz respeito aos profissionais: significa que um novo tratamento beneficia pacientes quando comparado com opções existentes. É interesse das empresas farmacêuticas encobrirem a distinção entre os três conceitos. Em nome de inovação alegada e de aprovação de fármaco sob curso rápido (*fast-tracking of drug approval*), as empresas farmacêuticas e as federações das indústrias farmacêuticas internacionais têm, há muito tempo, tentado impor sua agenda nas agências de regulação e têm, em grande parte, sido bem-sucedidas” (KOPP, 2004).

O processo até o registro de uma nova entidade molecular, não apenas dura dez anos ou mais, como necessita saber do cerne do desenvolvimento do produto farmacêutico, conforme Angell:

“De acordo com a indústria farmacêutica, somente um de cinco mil candidatos a produtos farmacêuticos chegam ao mercado - um fármaco entre mil supera os testes pré-clínicos, e destes, um em cada cinco passa

pelos ensaios clínicos. Paradoxalmente, embora seja a parte menos criadora do processo, o ensaio clínico é a mais cara. A maioria dos candidatos a produtos farmacêuticos são, desse modo, eliminados muito precocemente, antes que grande soma de dinheiro tenha sido neles investido" (ANGELL, 2004, p. 23).

Em 2002, segundo Marcia Angell, ex-editor chefe do *New England Journal of Medicine*, a FDA considerou que, de 78 novos fármacos aprovados, apenas 17 eram novas entidades moleculares. "E destas, só uma fração foi inteiramente desenvolvida pelas próprias empresas farmacêuticas. A maioria foi simplesmente resultado de licença, ou adquirida de outro modo de laboratórios do governo ou universitários ou empresas de biotecnologia" (ANGELL, 2004, p.43).

Entre 1998 e 2002, nos Estados Unidos, 415 novos fármacos foram aprovados - média de 83 produtos por ano. Deste total, 133 (32%) foram classificados como novas entidades moleculares e os outros eram meras variantes de fármacos antigos. Dos 133 fármacos, somente 58 (43,6%) haviam sido enquadrados como de "revisão prioritária", ou seja, representavam melhoria significativa comparada aos produtos comercializados para o tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma doença (critério da FDA). A média de fármacos considerados inovadores pela agência de regulação americana, para o período de 1998-2001, foi de 12 produtos por ano, ou seja, 14% do total, porém com resultado desalentador, encoberto pela média, para a poderosa indústria: em 2001 e 2002, somente 7 em cada ano, foram assinalados inovadores, em comparação com 9 em 2000, 19 em 1999 e 16 em 1998 (ANGELL, 2004, p. 53-55).

O *National Institute for Health Care Management* (NIHCM) - organização americana de análise de políticas de saúde, financiada pelas seguradoras de planos *Blue Cross* e *Blue Shields* -, duramente golpeadas pelos gastos crescentes com produtos farmacêuticos, realizou um estudo sobre a inovação na indústria farmacêutica, para examinar a alegação dessas empresas, de que os custos elevados de remédios conduziram diretamente a mais descobertas.

Na revisão de todos os 1.035 registros concedidos pela FDA, entre o período 1989-2000, e, adotando-se, a definição de nova entidade molecular desta agência - que tinham recebido a classificação de revisão prioritária -, encontrou-se 361 fármacos e, nos 674 restantes, a maioria apresentava modificações de fármacos existentes. Os pesquisadores do NIHCM identificaram 15% de produtos que representavam melhoria significativa e, entre os fármacos modificados, outros 9%. Assim, apenas um quarto de todos os novos fármacos analisados pela FDA durante este período foram considerados por esta agência, como trazendo importantes vantagens sobre produtos existentes e três quartos não (AVORN, 2004, p. 204).

Considerações Finais

O atual sistema de registro do país acolheu expressivo número de indicações terapêuticas novas e de combinações, além de produtos adicionais a um grupo terapêutico, atendendo aos interesses de mercado. De outro lado, não houve correspondência com as necessidades do Sistema Único de Saúde.

É indispensável melhorar a articulação com atividades da regulação farmacêutica. Recomendou-se, assim, a introdução de critérios em debate no plano internacional para o aperfeiçoamento do registro.

Referências Bibliográficas

- ANGELL, M. **The Truth About the Drug Companies. How they deceive us and what to do about it.** New York: Random House; 2004 [**A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos.** Rio de Janeiro: Record, 2007].
- ANGELL, M. **The Truth about the Drug Companies. The New York Review of Books**, volume 51, number 12, July 15, 2004. <http://www.nybooks.com/articles/17244>
- AVORN, J. **Powerful Medicines. The benefits, risks, and costs of prescription drugs.** New York: Alfred A. Knopf, 2004.
- BARREIRO, E.; FRAGA, C.A.M. **Química Medicinal: as bases moleculares dos Fármacos.** Porto Alegre: ArtMed, 2001.
- GONZÁLEZ DE DIOS, J.; OCHOA SANGRADOR, C. **Fármacos biotecnológicos, farmacoeconomía y asistencia sanitaria basada en pruebas. An Pediatr.** (Barc) 2004; 60 (3) 207-11.
- HOLTZ, S. **Procedimientos de registro sanitario para los productos farmacéuticos a base de nuevas drogas. In: Seminario sobre el control de drogas en las Américas** (Maracay, Venezuela, 15-20 de noviembre de 1970). Washington, EUA. Organización Panamericana de la Salud. p. 50-56 (Publicación Científica n. 225).
- KOPP, C. **O que é realmente um produto inovador? Nova definição da International Society of Drug Bulletins.** Tradução de José Ruben de Alcântara Bonfim. **Boletim Sobrevive** nº 38/39, págs. 10-11, 2004.
- LAPORTE, J.R. **Principios Básicos de Investigación Clínica.** 2ª Edición. Barcelona: AstraZeneca, 2001. Disponível em [<http://www.icf.uab.es/l libre/l libre.htm>]. Acessado em junho de 2007.
- NARANJO, C.A.; BUSTO, U.E. **Desarrollo de fármacos y regulaciones sobre medicamentos. In: NARANJO, C.A.; SOUICH, P.; BUSTO, U.E. (editores). Métodos en farmacología clínica.** Washington: Programa Regional de Medicamentos Esenciales, Organización Panamericana de la Salud; 1992. p. 1-16.
- SEGEN, J.C. (ed). **The Dictionary of Modern Medicine.** Basel: Editiones Roche, 1992.
- VERNENGO, M.J. **Problemas actuales del control de los medicamentos. In: Seminario sobre el control de drogas en las Américas** (Maracay, Venezuela, 15-20 de noviembre de 1970). Washington, EUA. Organización Panamericana de la Salud. p. 24-33 (Publicación Científica n. 225).