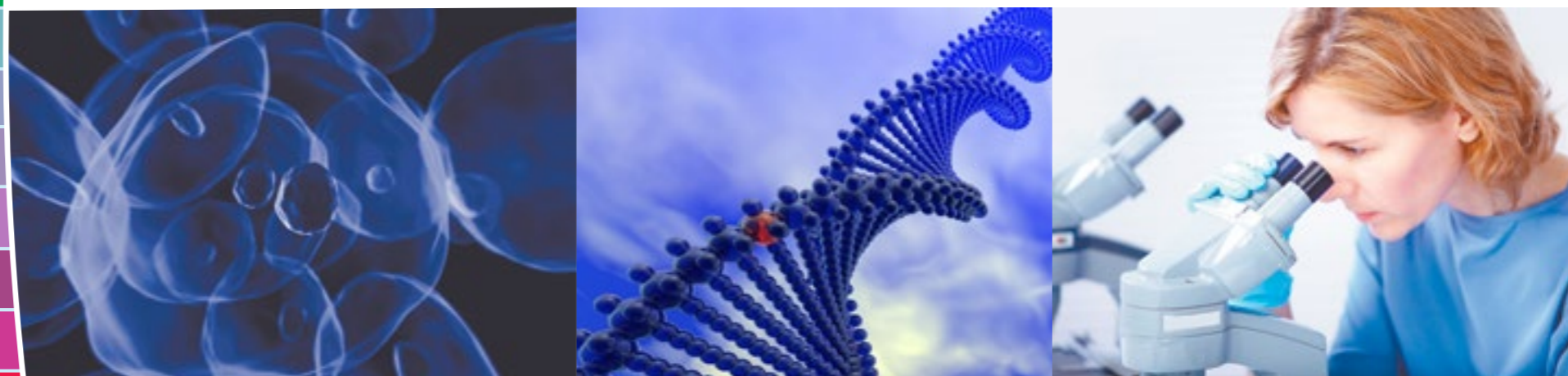




MANUAL

Índice

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E BIOSSIMILARES



INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA



Durante os últimos 150 anos a indústria farmacêutica deu grandes contribuições à farmacologia e à medicina, por meio da descoberta e desenvolvimento de medicamentos eficazes para inúmeras doenças. O conhecimento dos mecanismos das doenças em nível molecular permitiu a esta indústria modelar e sintetizar moléculas cada vez mais específicas e, conseqüentemente, mais eficazes e seguras. A partir da década de 1980, e com maior intensidade nos anos recentes, a plataforma tecnológica da indústria farmacêutica de pesquisa mudou sensivelmente com o advento dos medicamentos biológicos. A via sintética passou a apresentar sinais de menor produtividade, enquanto que a biotecnologia abriu novos horizontes com inovações surpreendentes. A química deu lugar à biologia molecular e constitui atualmente a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica.

Esta publicação, elaborada pela Pfizer, tem o objetivo de traduzir em linguagem mais simples os conceitos da moderna biotecnologia farmacêutica, abordando assuntos médicos e regulatórios relacionados aos produtos biológicos e sem evitar alguns temas controversos. A companhia espera que o material possa ser fonte útil de consulta para jornalistas que pretendam entender, discutir e repercutir a atual questão dos medicamentos biológicos e biossimilares.

© 2014 Laboratórios Pfizer Ltda.

Consultoria científica: Dr. Valdair Pinto

- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA



Índice

O que são medicamentos biológicos?

Medicamentos biológicos ou biofármacos são produzidos ou extraídos de seres vivos por meio de processos biotecnológicos. São, em geral, proteínas, moléculas grandes, de alta complexidade e fundamentalmente muito diferentes das moléculas sintéticas, muito menores e mais simples. A molécula da aspirina, um medicamento tipicamente sintético, tem 21 átomos, enquanto que a molécula do etanercepte, um medicamento biológico usado no tratamento da artrite reumatoide, por exemplo, tem mais de 7 mil átomos. Entre os biológicos estão produtos inovadores para o tratamento de doenças crônicas, como câncer, diabetes, artrite reumatoide e esclerose múltipla, além de condições agudas, como tromboembolismo, infarto do miocárdio e derrame cerebral. São hormônios, fatores de crescimento, trombolíticos, anticorpos monoclonais, vacinas, etc. Uma classe muito diversificada, mas com dois denominadores em comum: a origem biológica e a complexidade estrutural. ■

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA



A complexidade dos medicamentos biológicos

Os medicamentos sintéticos tradicionais são moléculas pequenas, bem conhecidas, sintetizadas a partir de precursores bem definidos e, por isso, facilmente reproduzíveis. Os biofármacos, ao contrário, são moléculas grandes, com milhares de átomos, em alguns casos com estrutura apenas parcialmente conhecida e, por consequência, são dificilmente reproduzíveis. Os medicamentos sintéticos podem ser produzidos com um grau de pureza quase absoluto, enquanto os biológicos, sendo produzidos por sistema vivos, a partir de insumos variáveis, estão sujeitos ao que se chama de micro-heterogeneidade – ou seja, pequenas variações entre as moléculas da substância ativa, inevitáveis em razão da origem biológica e da multiplicidade dos insumos. Esta variabilidade implícita é muito dependente do processo produtivo e pequenas modificações destes processos podem produzir alterações no produto, muitas vezes com implicações clínicas relevantes. Por esta razão, os medicamentos biológicos são frequentemente referidos pelo paradigma o processo é o produto para indicar a importância da manufatura na definição da identidade do produto final.

A via oral, administração preferencial dos medicamentos sintéticos tradicionais, não é uma alternativa para os produtos biológicos pois, como macromoléculas, ou não são absorvidas ou são instáveis e “digeridas” no trato gastrointestinal. Assim, os biológicos necessitam ser administrados por via parenteral (subcutânea, intramuscular, endovenosa ou, em alguns casos raros, por inalação).

- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA





Índice

A complexidade dos medicamentos biológicos

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

Macromoléculas geralmente induzem à formação de anticorpos e podem desencadear resposta imune. Por isso, a imunogenicidade (resposta imune do organismo contra substâncias estranhas) dos medicamentos biológicos é sempre uma preocupação no desenvolvimento destes produtos. Muitas vezes não é a substância ativa, mas os contaminantes e impurezas do processo de fabricação que são responsáveis pela imunogenicidade. ■

Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos

Moléculas	Pequenas	Grandes
Estrutura	Simples	Complexas
Estabilidade	Estáveis	Instáveis
Caracterização	Simples e completa	Difícil e incompleta
Manufatura	<ul style="list-style-type: none"> • Previsível pelo processo químico • Cópias idênticas podem ser feitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Variável, produzido por sistemas vivos • Impossível realizar cópias idênticas
Patentes	Geralmente única	Múltiplas
Imunogenicidade	Ocasional	Frequente





Índice

A origem dos medicamentos biológicos

A biotecnologia é definida como o conjunto de métodos e processos que permite a manipulação de seres vivos – ou parte destes – com o objetivo de produzir bens e serviços. Alguns destes processos já eram praticados pelo homem há mais de oito mil anos, quando os sumérios e babilônios desenvolveram técnicas de produção de cervejas e vinhos. A panificação e produção de queijos já eram conhecidas pelos gregos e egípcios antes da era cristã. Estes eram processos fermentativos cujos mecanismos permaneceram ocultos por milênios. Somente em 1876, Louis Pasteur mostrou que as fermentações eram resultado da ação de micro-organismos. A palavra biotecnologia foi usada pela primeira vez em 1919 por Karl Ereky, um engenheiro húngaro que descreveu seus experimentos na criação de suínos. Durante e logo após a Segunda Guerra Mundial, os processos industriais de fermentação foram amplamente desenvolvidos para a produção de diversas substâncias de interesse, entre elas acetona para munições e antibióticos importantes, como penicilina e estreptomicina.

O domínio da técnica do DNA recombinante na década de 1970 inaugurou uma nova fase na biotecnologia, surgindo a chamada *biotecnologia molecular*, revolucionando várias áreas do conhecimento.

A moderna biotecnologia tem produzido desde os polêmicos alimentos transgênicos até soluções há muito tempo desejadas, como tratamento de doenças autoimunes e diversas formas de câncer, além do recente uso terapêutico de células-tronco.

- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA

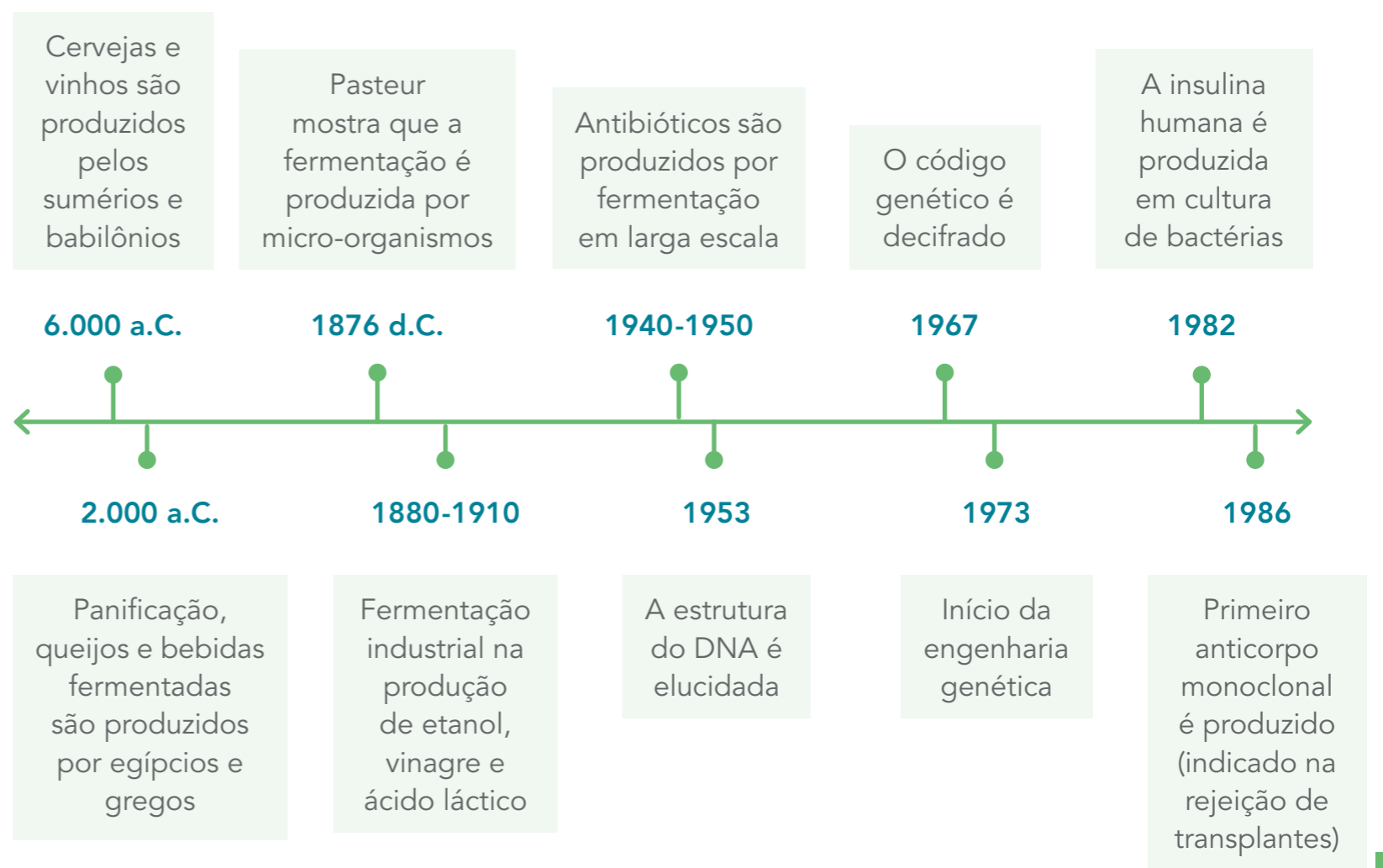




A origem dos medicamentos biológicos

Índice

- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS: O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA





Índice

A síntese das proteínas

O primeiro passo na síntese de uma proteína é a sua montagem a partir das peças básicas, os aminoácidos. Existem 20 tipos diferentes de aminoácidos que são juntados um a um, em uma sequência ditada pelo código genético contido no DNA. Este código está escrito através de uma sequência de quatro nucleotídeos (ou bases nitrogenadas) como uma mensagem escrita em um alfabeto de quatro letras (A, C, G e T, iniciais dos nomes dos nucleotídeos). Este código foi decifrado em 1967 quando se descobriu que a mensagem genética é organizada em trincas de letras, ou seja, uma sequência de 3 nucleotídeos decide um aminoácido. Estas trincas foram chamadas de códons. Com quatro letras existem 64 maneiras diferentes de arranjar-las em grupos de três. Assim, 64 diferentes códons são mais que suficientes para codificar os 20 aminoácidos disponíveis.

Os genes são conjuntos de códons que são traduzidos em proteínas que têm papel estrutural e regulador dos processos vitais. E, o mais importante, este código genético assim decifrado é universal - é o mesmo para todos os organismos vivos, quer seja no genoma humano, de uma bactéria ou de uma planta. Uma mesma sequência de letras irá produzir sempre a mesma proteína. Isso permite instruir uma bactéria ou planta a produzir uma proteína humana ou mesmo uma proteína quimérica, que nunca existiu, combinando genes de espécies diferentes. É o poderoso estágio da biologia de código aberto. ■

- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA



Índice

A engenharia genética

A tecnologia que permite cortar genes, recombinar pedaços de diferentes fontes e transferir o novo gene a uma célula hospedeira é chamada de *tecnologia do DNA recombinante*. Em 1982, o mundo conheceu o primeiro produto farmacêutico desenvolvido por meio desta tecnologia – a insulina humana produzida em cultura da bactéria *Escherichia coli* geneticamente modificada.

As células usadas como hospedeiras e responsáveis pela produção da proteína recombinante devem ser cultivadas em meios adequados e reunir características de fácil crescimento, alto rendimento e equipamento metabólico adequado. Os sistemas baseados em células bacterianas, como a *E. coli*, são muito utilizados na produção de proteínas mais simples, como é o caso da insulina.

Proteínas complexas que requerem processamento adicional (glicosilação), como no caso dos anticorpos monoclonais, necessitam ser produzidas em culturas de células de mamíferos, mais dispendiosas e de menor rendimento. O sistema de células de mamífero mais utilizado na produção de proteínas terapêuticas é uma linhagem de células de ovário de hamster chinês, conhecido como células CHO (de *chinese hamster ovary*). O domínio da técnica do cultivo de células foi também fundamental para a produção dos medicamentos biológicos em escala industrial. ■

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA



Índice

A engenharia da glicosilação

As proteínas são cadeias de aminoácidos. A insulina contém 51, o hormônio de crescimento 191, um anticorpo monoclonal mais de mil e o fator anti-hemofílico F VIII tem 2.332 aminoácidos. Além disso, grande número de proteínas necessita anexar moléculas de carboidratos para executar sua função biológica ou terapêutica, por isso, são chamadas de *glicoproteínas*.

O processo de anexação de moléculas de carboidrato ao esqueleto proteico é chamado de *glicosilação*. A glicosilação confere mais estabilidade à proteína, contribui para a conformação tridimensional da molécula e determina o perfil de solubilidade, além de outras propriedades importantes. As proteínas terapêuticas mais complexas são glicosiladas e necessitam sistemas de produção baseados em células de mamíferos como as células CHO. Já bactérias como a *E. coli* não são capazes de produzir proteínas glicosiladas.

Insulina e hormônio de crescimento e interleucinas são proteínas não-glicosiladas e, portanto, podem ser produzidas em sistemas bacterianos. Moléculas mais complexas como eritropoietina, fatores de coagulação, anticorpos monoclonais e proteínas de fusão necessitam glicosilação e seus processos de produção são mais sofisticados.

Os cientistas aprenderam a manipular o padrão de glicosilação das proteínas terapêuticas para alterar suas propriedades, acentuando ou prolongando o efeito terapêutico. Esta é uma área de grande interesse e tem sido denominada de *glicoengenharia*. Deve-se, no entanto, ressaltar que há um aspecto negativo da glicosilação: o de constituir-se em mais uma fonte de heterogeneidade natural dos medicamentos biológicos, por causa das variações de localização e composição destes carboidratos anexados à proteína. Assim, as proteínas glicosiladas são ainda mais dependentes da consistência dos processos de produção. ■

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, É A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

1. *Insulina*

A insulina é uma proteína relativamente pequena, contém 51 aminoácidos distribuídos em duas cadeias e é absolutamente essencial para o metabolismo dos carboidratos. Pacientes diabéticos dependentes de insulina durante muitos anos tinham apenas a insulina extraída de pâncreas de animais (insulinas bovina e suína). Ela era eficaz, porém suscetível a maior ocorrência de efeitos imunogênicos o que, entre outras consequências, reduzia a eficácia do tratamento.

Em 1982 surgiu a primeira insulina humana produzida pela técnica do DNA recombinante, em cultura da bactéria *E. coli* de qualidade superior a do produto de extração animal e em quantidades suficientes para atender à demanda. Modificações intencionais na sequência de aminoácidos do hormônio natural deram origem às insulinas de segunda geração, chamadas de análogos de insulina, tais como produtos de ação mais rápida (lispro, asparte e glulisina) e produtos de ação lenta e prolongada (detemir e glargina).

2. *Hormônio de crescimento*

O hormônio de crescimento é uma proteína não-glicosilada contendo 191 aminoácidos e produzida na parte anterior da hipófise. Regula importantes funções metabólicas, exerce efeito em praticamente todos os órgãos do corpo e é essencial para o desenvolvimento corporal. Insuficiência da sua secreção leva ao nanismo e a outras formas de baixa estatura

Ao contrário da insulina, o hormônio de crescimento é específico para muitas espécies, o que significa que o hormônio de origem animal não produz efeitos em humanos. Por isso, durante muitos anos, os pacientes que necessitavam receber hormônio de crescimento tinham disponível apenas o produto extraído de cadáveres. Porém, a produção não era suficiente para a demanda e os preços eram muito altos.



INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

Em 1982, com a descoberta do príon transmissor da doença degenerativa cerebral conhecida como Doença de Creutzfeldt-Jacob (a versão bovina foi chamada de “doença da vaca louca”), foram levantadas justificadas suspeitas de que materiais cadavéricos poderiam estar associados à transmissão da doença. Em abril de 1985, o FDA (agência regulatória americana de medicamentos e alimentos) comunicou a ocorrência de três casos da Doença de Creutzfeldt-Jacob em pacientes tratados com hormônio de crescimento e outros casos foram reportados a seguir. Em setembro do mesmo ano, a indústria farmacêutica colocou em disponibilidade o primeiro hormônio de crescimento humano recombinante produzido em culturas de *E. coli*. Este é um grande exemplo que ilustra como a biotecnologia molecular respondeu rapidamente a uma necessidade emergente.

3. Citocinas

Citocinas é a denominação dada a um grande número de substâncias proteicas usadas na comunicação intercelular. São moléculas produzidas por algumas células que afetam o comportamento de outras, executando um papel semelhante ao dos hormônios, porém em nível local. Algumas substâncias desta classe têm aplicações terapêuticas importantes e, por isso, são produzidas como medicamentos. As mais importantes são: as interferonas, a eritropoietina, o fator de crescimento de granulócitos e as interleucinas.

A *alfa-interferona* foi o terceiro medicamento a ser produzido pela técnica do DNA recombinante (depois da insulina e hormônio de crescimento), em 1986. Está indicada no tratamento das Hepatites B e C, no carcinoma renal, melanoma, linfoma não-Hodkin e certas formas de leucemia. As *beta-interferonas* são medicamentos eficazes no tratamento da esclerose múltipla e estão disponíveis em duas formas, uma não-glicosilada de ação rápida e outra glicosilada, produzida em sistemas de células CHO, de efeito mais prolongado. Um terceiro tipo, a *gama-interferona*, é usado no tratamento da doença granulomatosa crônica.





Índice

Principais medicamentos biológicos

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

A *eritropoietina* é um hormônio produzido nos rins que estimula a produção de glóbulos vermelhos na medula óssea. Células especiais nos rins funcionam como sensores da quantidade de oxigênio no sangue e, quando ocorre sua queda (hipóxia), a eritropoietina é secretada, liberando mais glóbulos vermelhos no sangue.

Os pacientes com doenças renais, como a insuficiência renal crônica, não produzem quantidades suficientes de eritropoietina e por isso desenvolvem anemia grave. A eritropoietina é uma glicoproteína e, portanto, sua produção exige cultura de células de mamíferos para permitir a glicosilação. Existem várias formas disponíveis no mercado e uma delas, a darbopoietina, foi modificada e “glico-engenheirada” para produzir efeito prolongado, permitindo uma menor frequência de aplicação. São indicadas no tratamento da anemia de pacientes renais crônicos, pessoas com doenças crônico-degenerativas e anemia provocada por quimioterapia contra o câncer. O uso da eritropoietina por atletas para aumentar o desempenho é considerado ilegal e não livre de efeitos colaterais.

Os *fatores de crescimento de colônia de granulócitos* são citocinas que estimulam a produção de glóbulos brancos e estão indicados no tratamento de condições em que há queda do número destas células. Isso pode ocorrer em diversas condições, como infecções graves, quimioterapia contra o câncer, pacientes submetidos a transplante de medula óssea, entre outros casos.

A *interleucina-2* é usada no tratamento de carcinoma renal e melanoma metastático e a *interleucina-11* ajuda a prevenir a queda do número de plaquetas (trombocitopenia) em pacientes submetidos a quimioterapia.



INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

4. Heparinas

A heparina é um produto biológico não-proteico, na realidade uma mistura de açúcares complexos. É produzida industrialmente por extração da mucosa intestinal de porco, seguida de um longo processo de purificação. As modernas heparinas de baixo molecular (enoxaparina e dalteparina) são obtidas pela quebra das moléculas (despolimerização) da heparina, formando uma mistura de moléculas menores. Têm atividade anticoagulante e são usadas na prevenção de tromboembolismo venoso ou arterial, tratamento de embolia pulmonar, certas formas de angina e infarto agudo do miocárdio.

5. Trombolíticos

Os agentes trombolíticos são capazes de dissolver trombos (coágulos) já formados e, portanto, úteis no tratamento da fase aguda do infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais. O medicamento alteplase é um ativador do plasminogênio humano recombinante, idêntico à forma endógena que normalmente é produzida na parede dos vasos (endotélio). Reteplase e tenecteplase são análogos que têm efeito mais prolongado.

6. Fator anti-hemofílico

O Fator VIII da coagulação sanguínea é uma complexa glicoproteína essencial para a coagulação sanguínea. A ausência do Fator VIII é a causa da Hemofilia A, que pode ser controlada fornecendo este fator aos pacientes. O Fator VIII extraído de sangue de doadores foi responsável pela contaminação de muitos pacientes com o vírus HIV (este foi caso do famoso humorista brasileiro Henfil). Atualmente, o Fator VIII é produzido pela tecnologia do DNA recombinante em células CHO, totalmente livre de contaminantes virais.



7. Anticorpos monoclonais

Os anticorpos são glicoproteínas produzidas pelos linfócitos B do sistema imune. Este sistema é responsável pela notável capacidade de detectar, reconhecer e inativar moléculas assumidas como estranhas ao organismo, chamadas antígenos. Os microorganismos, como bactérias e vírus, contêm vários componentes antigênicos e despertam a formação de anticorpos contra cada um deles, a partir de vários clones de linfócitos B, e são chamados de *anticorpos policlonais*. Entretanto, é possível induzir a formação de anticorpos contra um único componente antigênico, por um único clone de célula B, que são altamente específicos e são chamados de *anticorpos monoclonais*.

Atualmente, é possível desenvolver anticorpos monoclonais dirigidos a praticamente qualquer alvo molecular, produzindo ligações de grande afinidade e alta especificidade. Estes alvos podem ser substâncias endógenas (do próprio organismo), como enzimas, receptores ou citocinas, permitindo “desligar” alguns processos patológicos com elevado grau de precisão. Por meio dos anticorpos monoclonais foi possível desenvolver tratamentos inovadores para diversos tipos de câncer, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, rejeição de transplantes e sofisticados reagentes para testes diagnósticos.

O primeiro anticorpo monoclonal produzido comercialmente surgiu em 1986, destinado à prevenção de rejeição de transplantes. Inicialmente eram produzidos a partir de células de camundongos e, por isso, chamados de murinos. Posteriormente foram criadas moléculas mistas com fragmentos murinos e humanos chamadas de quiméricas e ditas humanizadas quando o componente murino é minimizado e, ao final, totalmente humanas, reduzindo os problemas de imunogenicidade para os pacientes. Várias dezenas de anticorpos monoclonais são hoje disponíveis para o tratamento de diversas enfermidades.



INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA



- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS: O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA

Os anticorpos monoclonais recebem nomes complicados, mas seguem regras de nomenclatura que foram estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS): Todos recebem o sufixo - **mabe** (de monoclonal antibodies) e infixos que indicam o tipo e indicação principal. Por exemplo: **-o-** são murinos, **-xi-** são quiméricos, **-zu-** são humanizados e **-u-** são humanos **-tu-** se referem oncológicos, **-li-** ou **-lim-** a imunológicos, etc.

Exemplos	
Ibritumomabe	Ibri+tum(oncológico)+o(murino)+mabe
Rituximabe	Ri+tu(oncológico)+xi(quimérico)+mabe
Infliximabe	Inf+li(imunológico)+xi(quimérico)+mabe
Trastuzumabe	Tras+tu(oncológico)+zu(humanizado)+mabe
Adalimumabe	Ada+lim(imunológico)+u(humano)+mabe

Uma variante inovadora dos anticorpos monoclonais é a combinação de frações de anticorpos com receptores de substâncias envolvidas em certas patologias. Estas construções da biotecnologia molecular são chamadas de proteínas de fusão e recebem em seus nomes o sufixo **-cepte** (de receptor). Um exemplo é o etanercepte, uma combinação de um segmento de um anticorpo (imunoglobulina) com o receptor do Fator de Necrose Tumoral.

Outros derivados são os imunoconjugados, anticorpos monoclonais associados a quimioterápicos ou isótopos radioativos para uso oncológico, permitindo aplicar a quimioterapia ou a radioterapia diretamente e somente na célula cancerosa.

Alguns anticorpos monoclonais e proteínas de fusão na próxima página.



- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA

Alguns anticorpos monoclonais e proteínas de fusão		
	Produtos	Indicação principal
Oncológicos	Alemtuzumabe (Campath®)	Leucemia crônica
	Bevacizumabe (Avastin®)	Câncer colorretal
	Cetuximabe (Erbix®)	Câncer colorretal
	Rituximabe (Rituxan®, Mabthera®)	Linfoma não-Hodgkin
	Trastuzumabe (Herceptin®)	Câncer de mama
Imunológicos	Adalimumabe (Humira®)	Artrite reumatóide
	Infliximabe (Remicade®)	Artrite reumatóide
	Golimumabe (Simponi®)	Artrite reumatóide
	Natalizumabe (Tysabri®)	Esclerose múltipla
	Omalizumabe (Xolair®)	Asma
Proteínas de fusão	Etanercepte (Enbrel®)	Artrite reumatóide
	Abatacepte (Orencia®)	Artrite reumatóide
	Alefacepte (Amevive®)	Psoríase





Índice

Fator de Necrose Tumoral e seus inibidores

Há mais de um século verificou-se que pacientes com câncer apresentavam regressão de seus tumores quando sofriam infecções bacterianas graves. O processo infeccioso induz a produção de uma substância que foi denominada de Fator de Necrose Tumoral, ou TNF na sua sigla inglesa. Posteriormente ficou claro que esta não era a principal propriedade desta substância, mas rendeu-lhe o nome que até hoje persiste. O TNF é uma potente citocina inflamatória que produz uma variedade de efeitos: tem ação pró-inflamatória, induz outras citocinas a contribuir na cascata inflamatória, modifica os vasos e glóbulos brancos, aumentando o seu tráfego para a área de inflamação, além de produzir efeitos complexos na resposta imune. Tem uma função importante e o seu bloqueio completo compromete a capacidade do organismo de conter e combater infecções. Existe sob duas formas principais: TNF-alfa e TNF-beta. Quando produzido em quantidades inapropriadas, o TNF- alfa está associado com a patogênese de diversas doenças, como artrite reumatoide, psoríase, doença inflamatória intestinal, entre outras. A sua neutralização leva ao bloqueio de produção de outras substâncias inflamatórias e constitui uma abordagem terapêutica eficiente nestas patologias.

Existem vários medicamentos anti-TNF disponíveis para tratamento de doenças associadas a níveis anômalos de TNF, como, por exemplo, a artrite reumatoide. Anticorpos monoclonais dirigidos contra o TNF bloqueiam seus efeitos como o infliximabe e adalimumabe. Alternativa engenhosa foi utilizada com a proteína de fusão etanercepte, que possui um receptor de TNF em sua estrutura que captura o TNF em excesso presente nos processos patológicos, impedindo sua interação com o receptor natural e, desta forma, bloqueando seus efeitos. Atualmente, os medicamentos biológicos anti-TNF são utilizados com muito sucesso no tratamento da artrite reumatoide, psoríase e doença de Crohn. ■

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, É A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

A imunogenicidade dos produtos biológicos

Ao longo de bilhões de anos a vida se desenvolveu num ambiente de competição e predação, onde uns extraem de outros a sua sobrevivência. Infecção e parasitismo são apenas algumas destas estratégias. Os vertebrados em todos estes anos de evolução desenvolveram um notável mecanismo de defesa contra estas invasões – o *sistema imune*. Este sistema aprendeu a validar e a reconhecer de forma inequívoca as substâncias que compõem o próprio corpo e a atacar e eliminar tudo que é reconhecido como não-próprio. Micróbios, parasitas, células cancerosas e tecidos transplantados são interpretados como não-próprios e contra os quais o organismo deve ser defendido. Este processo é chamado de resposta imune e a propriedade de uma substância despertar uma resposta imune é chamada de *imunogenicidade*.

O sistema imune é operado principalmente pelos linfócitos (um tipo de glóbulo branco), que estão distribuídos por todo o corpo, mas concentram-se em alguns órgãos, como linfonodos, baço, timo e tecido linfóide das mucosas. Existem vários tipos de linfócitos, uns fabricam anticorpos (linfócitos B), outros destroem células (linfócitos NK) e outros agem como coordenadores do processo (linfócitos T). Trata-se de um sistema complexo e repleto de substâncias, as citocinas, que inibem ou amplificam a resposta imune.

As macromoléculas, como as proteínas e polissacarídeos (açúcares complexos), são imunogênicas e podem desencadear resposta imune. As regiões de uma macromolécula onde estão os pontos de identificação de não-próprio são chamadas de *epitopos*. Uma macromolécula pode ter vários epitopos e a estrutura tridimensional da proteína, o dobramento da molécula sobre si mesma, pode expor ou ocultar epitopos.

Os medicamentos biológicos, constituídos de macromoléculas, são por natureza imunogênicos e é mandatória uma cuidadosa avaliação clínica da imunogenicidade durante o desenvolvimento destes produtos. ■

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA



Índice

O que a imunogenicidade pode causar

As consequências clínicas da imunogenicidade dos medicamentos biológicos podem variar desde manifestações de menor relevância até reações potencialmente fatais. O desenvolvimento de anticorpos contra o medicamento pode provocar alterações na farmacocinética (distribuição e transformação do medicamento no organismo) e farmacodinâmica (efeito produzido pelo medicamento), levando geralmente à perda de eficácia. Mas, em alguns casos, pode ocorrer aumento de eficácia e/ou eventos adversos por causa da diminuição da depuração e eliminação do medicamento. Outros casos incluem alergias e reações de hipersensibilidade. As manifestações mais graves são aquelas relacionadas à quebra de tolerância, situação em que o sistema imune se confunde e passa a não tolerar proteínas próprias – os anticorpos desenvolvidos contra o medicamento passam também a atacar proteínas endógenas semelhantes. Alguns destes casos estão associados à ocorrência de impurezas remanescentes do processo de fabricação ou geradas no acondicionamento do produto. Estes contaminantes, ainda que em concentrações muito pequenas, podem provocar a formação de agregados proteicos com a exposição de múltiplos epítopos. ■



INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA



Índice

O que causa a imunogenicidade

Vários fatores influenciam a imunogenicidade dos medicamentos biológicos. No caso das proteínas, a sequência de aminoácidos é o principal fator, uma vez que define o grau de não-próprio da substância, mas mesmo moléculas totalmente humanizadas têm potencial imunogênico. São importantes as variações de glicosilação, a estrutura tridimensional, presença de impurezas, desnaturações parciais ou outras alterações que podem ocorrer durante o acondicionamento do produto. Em geral, a administração subcutânea é mais imunogênica, seguida da intramuscular e endovenosa. Além disso, certos pacientes são mais suscetíveis e patologias associadas podem representar fatores de risco. Os testes pré-clínicos em animais são importantes para avaliar a imunogenicidade, mas infelizmente não são preditivos do efeito em humanos pela simples razão de que os sistemas imunes são diferentes e específicos de cada espécie. Como consequência, a correta avaliação do potencial imunogênico exige a realização de ensaios clínicos em humanos.

Sutis modificações do processo de fabricação dos medicamentos biológicos podem ocasionar modificações importantes na capacidade de provocar resposta imune. O nosso sistema imune é capaz de reconhecer substâncias que algumas vezes não são detectadas pelos sofisticados métodos analíticos disponíveis em laboratório.

Desafios da imunogenicidade

Imunogenicidade dos medicamentos biológicos pode ter consequências sérias

A indução de anticorpos pelos medicamentos biológicos é imprevisível, nem sempre pode ser explicada pelos princípios clássicos da imunologia

O sistema imune pode detectar alterações em produtos imperceptíveis aos métodos analíticos

A imunogenicidade dos medicamentos biológicos somente pode ser avaliada completamente com a utilização de ensaios clínicos

Reações imunogênicas raras (ex: 1 em 10.000) somente podem ser avaliadas após comercialização e por robusta farmacovigilância

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

A manufatura dos produtos biológicos: o processo é o produto

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, É A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

Embora alguns produtos biológicos sejam ainda obtidos por extração de tecidos animais, como as heparinas e derivados do sangue, as proteínas terapêuticas são majoritariamente produzidas por meio de técnicas do DNA recombinante. Organismos vivos geneticamente reprogramados para produção de uma proteína de interesse são chamados de sistemas de expressão. Plantas ou animais transgênicos de grande porte são sistemas válidos. Por exemplo, uma vaca pode ser geneticamente modificada para produzir no leite uma proteína humana de uso terapêutico; certamente seria de extração simples e produzida em grandes quantidades. No entanto, esta alternativa apresenta muitas complicações sob o ponto de vista da produção farmacêutica, por causa da necessidade de monitoração intensiva da saúde destes animais e os processos de controle de qualidade seriam muito mais complexos. Não obstante, foi recentemente aprovado pela agência americana FDA um medicamento produzido a partir de leite de cabras transgênicas. Trata-se de uma antitrombina usada no tratamento de eventos tromboembólicos em pacientes com deficiência congênita desta substância.

Sistemas celulares de expressão

Procariotos: *Escherichia coli*,
Bacillus subtilis, *Caulobacter*

Leveduras: *Saccharomyces cerevisia*,
Pichia pastoris

Fungos: *Aspergillus*, *Trichoderma*

Células de mamíferos: *Chinese hamster ovary (CHO)*

Células de insetos: *Autographa californica*

A produção de medicamentos biológicos necessita de processos robustos, confiáveis e bem controlados. Atualmente, os sistemas utilizados são aqueles baseados em cultura de células, tanto bacterianas, geneticamente mais simples, como células mais complexas, como leveduras e células de mamíferos. As características desejáveis de células hospedeiras são: crescimento rápido, baixo custo, não ser nociva ou patogênica, viabilidade técnica para receber o DNA exógeno, estável em cultivos e alto rendimento.





Índice

A manufatura dos produtos biológicos: o processo é o produto

O sistema celular mais simples e mais utilizado é baseado na bactéria *Escherichia coli*, tem baixo custo, de genética e bioquímica bem conhecida e de fácil e rápido crescimento. Tem a desvantagem de não produzir proteínas que necessitam glicosilação e por isto é usado na produção de proteínas mais simples, como insulina e hormônio de crescimento.

Num outro extremo estão as células de mamíferos, como as células CHO, capazes de produzir proteínas complexas e glicosiladas, de linhagem bem conhecida. Elas oferecem maior segurança biológica, uma vez que vírus patogênicos em humanos (pólio, HIV, herpes, sarampo, etc.) não replicam em células CHO. Em contrapartida, têm a desvantagem de apresentar baixa velocidade de crescimento, as células são mais frágeis, têm requerimentos nutricionais mais exigentes, baixo rendimento e custo mais elevado. Um grande número de proteínas recombinantes é produzido em células de mamíferos em razão da maior similaridade com as células humanas, especialmente em relação ao padrão de glicosilação. Existem outras células utilizadas na produção biofarmacêutica, mas quase 90% dos medicamentos biológicos são produzidos em *E. coli* e células CHO. Vale, no entanto, mencionar um novo produto destinado ao tratamento da Doença de Gaucher, a taliglucerase, desenvolvido e produzido em células de cenoura.



- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO**
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA

A manufatura dos produtos biológicos: o processo é o produto

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

Em linhas gerais, o processo de produção de um biofármaco inclui as seguintes etapas:

1. Identificação e isolamento do gene de interesse, que em muitos casos envolve a construção de um gene sintético.
2. Inserção do gene na célula hospedeira por meio de vetores específicos (plasmídeos ou vírus).
3. Sequenciamento do segmento de DNA inserido na célula hospedeira para garantir que não ocorreram mutações.
4. Os vetores, em geral, contêm controles ou restrições como genes para resistência a certos antibióticos, úteis em sistemas bacterianos para selecionar as células que realmente incorporaram o DNA recombinante.
5. As células são cultivadas em meios e condições apropriadas para o crescimento.
6. A colônia de células modificadas é mantida em estoque perene sob baixíssimas temperaturas, constituindo o chamado Banco de Células Mestre (BCM).
7. Do BCM são extraídas alíquotas que são cultivadas para a produção e constituem o chamado Banco de Células de Trabalho (BCT).
8. O BCT é cultivado em biorreatores de alta capacidade para a produção do biofármaco. Até este ponto os processos são chamados de *upstream processes*.
9. As etapas seguintes referem-se à recuperação do produto a partir do meio de cultura e incluem vários procedimentos de separação, purificação, tratamentos de resíduos, etc. São chamados de *downstream processes*.
10. Obtida a substância ativa, o produto necessita ser finalizado e a última fase é a formulação farmacêutica. Cuidados e excipientes adicionais irão assegurar esterilidade, estabilidade e formas de administração apropriadas.





Índice

A manufatura dos produtos biológicos: o processo é o produto

Centenas de variáveis devem ser controladas para garantir a integridade e eficiência do processo. Os meios de cultura devem conter os componentes necessários em concentrações adequadas, tais como glicose, sais minerais, aminoácidos, fatores de crescimento, vitaminas, etc. De grande importância são também fatores físico-químicos como temperatura, pressão, pH, teor de oxigênio, viscosidade, procedimentos de mistura e agitação, entre outros. Pequenas alterações nos detalhes das diferentes etapas podem provocar grandes variações no produto final. A qualidade e identidade do produto são somente asseguradas pela manutenção e consistência do processo. ■

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA





Índice

Biossimilares não são genéricos

Ao contrário dos biológicos, os medicamentos sintéticos, de pequenas moléculas, são produzidos por meio de reações químicas bem definidas e a partir de um número limitado de moléculas precursoras conhecidas. Como consequência, são facilmente replicáveis e estas réplicas são consideradas idênticas.

Após o vencimento das patentes destes produtos é permitida a produção e comercialização dos chamados medicamentos genéricos, cópias legais dos medicamentos inovadores. As exigências regulatórias para a aprovação dos genéricos são simples e incontroversas: é necessário demonstrar que, além da qualidade da substância ativa, as formulações farmacêuticas são apropriadas para permitir a disponibilidade da substância quando administrada. São chamados testes de *biodisponibilidade* que classicamente são estudos de farmacocinética em que são analisadas as concentrações do medicamento, em geral no sangue, em voluntários sadios. Se estas concentrações estão dentro de limites aceitáveis, o genérico é declarado *bioequivalente* ao original e a aprovação é concedida. O princípio básico é o seguinte: se a substância ativa é idêntica e a formulação farmacêutica é adequada e de boa qualidade, os produtos inovador e genérico são intercambiáveis.

No caso dos produtos biológicos, este princípio não se aplica. Como as características dos biofármacos são dependentes do processo de fabricação ("o processo é o produto"), o medicamento não-inovador e o de referência não são idênticos. Eles são, no máximo, semelhantes. Por isso, cópias legais de medicamentos biológicos são chamados de *biossimilares*. O princípio básico é o seguinte: com a impossibilidade de se produzir cópias idênticas, a similaridade deve ser demonstrada por testes clínicos mais detalhados e mais complexos do que aqueles requeridos para os genéricos. ■

- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS: O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

O desenvolvimento dos biossimilares deve atender a requerimentos regulatórios diferentes daqueles aplicáveis aos genéricos, incluindo testes pré-clínicos, estudos clínicos em pacientes, avaliação do potencial imunogênico, entre outros. As diferenças entre o inovador e o biossimilar devem ser conhecidas e quantificadas e suas repercussões clínicas, bem determinadas.

Não existem controvérsias sobre este fato. Embora as regras regulatórias para a demonstração de biossimilaridade sejam específicas para cada país, há uma grande convergência e concordância nos princípios básicos. A União Europeia foi pioneira no desenvolvimento das bases científicas e regulatórias da biossimilaridade. Com base nos mesmos fundamentos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou, em abril de 2010, uma importante diretriz sobre o assunto (ver quadro).

Princípios-chave das diretrizes da OMS

1. A demonstração de biossimilaridade é feita por meio do exercício de comparabilidade, de forma escalonada, e iniciando pelos aspectos de qualidade (detalhes de manufatura, identidade molecular, impurezas, estabilidade, etc.). A similaridade em termos de qualidade é pré-requisito para a redução dos requerimentos pré-clínicos e clínicos.
2. A base para aprovação do produto é a demonstração de similaridade em termos de qualidade e parâmetros pré-clínicos e clínicos.
3. Se diferenças relevantes são encontradas em qualquer das etapas, o produto pode não ser qualificado como biossimilar. Poderá ser considerado para registro, mas deverá ser suportado por um conjunto não-reduzido de dados e não será considerado biossimilar.
4. Produtos eventualmente aprovados sem o exercício de comparabilidade não deverão ser referidos como biossimilares.
5. Os biossimilares não são medicamentos genéricos, dos quais diferem em muitos aspectos quanto ao processo de aprovação regulatória.
6. Assim como outros produtos biológicos, os biossimilares requerem uma eficiente supervisão regulatória para o gerenciamento de riscos potenciais.



Nos Estados Unidos a regulamentação para os biossimilares iniciou-se com a aprovação em 2010 pelo Congresso Americano da lei conhecida como BPCI Act (*Biologics Price Competition and Innovation Act*). A partir desta base legal o FDA publicou, em 2012, os fundamentos para a aprovação de biossimilares que, em muitos aspectos, coincide com as normas europeias e OMS. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também publicou, em dezembro de 2010, uma revisão de suas normas sobre produtos biológicos e biossimilares, embora não adote o termo biossimilar no seu texto.

Considerando as diferentes orientações regulatórias, é possível identificar pontos em comum que governam os aspectos mais importantes. Assim, os elementos de convergência e de certa forma consensuais em todas elas são os seguintes:

1. As normas regulatórias simplificadas dos medicamentos genéricos não se aplicam aos medicamentos biológicos e a aprovação dos biossimilares segue regras específicas.
2. As diferenças entre o biossimilar e o produto original, de referência, devem ser analisadas nos seus aspectos de qualidade, eficácia e segurança.
3. Diferentemente dos genéricos, para a análise de um biossimilar, além dos estudos de farmacocinética, são necessários estudos clínicos de eficácia e segurança em pacientes.
4. Os estudos clínicos devem ser conduzidos com metodologia específica para detectar diferenças (equivalência ou não-inferioridade), o que usualmente demanda um número maior de pacientes, na comparação com os estudos clínicos tradicionais.
5. A imunogenicidade não pode ser inteiramente deduzida a partir de estudos em animais e requer estudos clínicos em pacientes, geralmente de longo prazo.
6. Os pedidos de registro de biossimilares devem ser acompanhados de um projeto específico de identificação e mitigação de riscos (plano de farmacovigilância).



INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA



Índice

Normas regulatórias para os biossimilares

Entre as características da regulamentação brasileira estão a nomenclatura e a dupla via para aprovação de cópias de medicamentos biológicos. Segundo a ANVISA, os produtos biológicos são classificados em produtos biológicos novos (isto é, os já existentes, inovadores ou de referência) e as cópias legais destes, que são chamadas de produtos biológicos. Assim, a expressão “produto biológico” (sem qualificativo) pode significar toda a classe ou somente as cópias, ficando a desambiguação a critério do contexto. A decisão de não adotar o termo biossimilar, denominação internacional e já assimilada no mundo acadêmico, aparentemente deveu-se ao fato de que a ANVISA não considera a biossimilaridade como pré-condição para autorização de uma cópia de um medicamento biológico. Como cópias não-biossimilares podem ser aprovadas sob certas circunstâncias, a ANVISA criou uma segunda via de aprovação denominada via de desenvolvimento individual, que não requer o exercício de comparabilidade recomendado pela OMS. ■

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA





Índice

Biossimilares: substituir ou não, eis a questão

Alguns aspectos da regulamentação dos biossimilares estão ainda indefinidos, controversos ou são específicos de cada país. Um deles é a questão da intercambialidade, ou substituição automática do produto original pelo biossimilar. Os genéricos (sendo em princípio idênticos ao produto de referência) são intercambiáveis. Os biossimilares, sendo por definição diferentes, geralmente não são intercambiáveis. Casos particulares são considerados, certos produtos podem ser substituídos, outros não, e alguns países são mais permissivos. No momento, existe muita preocupação sobre este aspecto e os médicos não estão confortáveis em permitir a troca não autorizada de suas prescrições. Na recente regulamentação americana, compatibilizando princípios científicos e objetivos econômicos, o *BPCI Act* criou o conceito de duas categorias de produtos: os biossimilares e os medicamentos biológicos intercambiáveis. Estes últimos correspondem a um subconjunto dos primeiros e, com atributos adicionais, devem satisfazer a condição de produzir os mesmos efeitos clínicos que o produto de referência. Os riscos associados à segurança ou à diminuição de eficácia por causa da alternância ou troca de tratamentos entre o biossimilar e referencianão são maiores que os riscos associados ao uso do produto de referência sem alternância ou troca. Desta forma, biossimilares podem ser aprovados para o uso sem a condição de intercambialidade e esta somente será endossada pelo FDA com a apresentação de dados clínicos adicionais. ■

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA





Índice

Medicamentos diferentes, nomes diferentes

Outro aspecto que ainda requer melhor regulamentação é a questão da nomenclatura. O nome farmacológico (não-comercial) de um medicamento sintético é o mesmo para todos os genéricos e muitas vezes é conhecido como nome genérico. Isto é correto, pois são na realidade idênticos. No caso dos biossimilares, como são diferentes do produto de referência, deveriam ser designados por nomes não-comerciais diferentes. Esta ainda é, contudo, uma situação não regulamentada. A OMS já emitiu uma recomendação para a diferenciação dos produtos pelo nome não-comercial ou INN (*International Nonproprietary Names*). Atualmente, esta diferenciação é feita indicando o nome do fabricante junto ao nome do produto, mas esse sistema não é muito seguro. Outro elemento importante é o conteúdo da rotulagem dos biossimilares. Nas bulas destes produtos informações sobre o grau de similaridade deveriam ser incluídas pois, para cada paciente, os médicos prescritores necessitam saber quais foram as diferenças observadas entre os produtos biossimilar e de referência e suas possíveis consequências. Isto ainda não é feito por falta de regulamentação. ■

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

Índice

O mercado de medicamentos biológicos

INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

Durante a última década, a indústria farmacêutica experimentou uma diminuição no número de novos produtos oriundos da rota tradicional de moléculas sintéticas. Por outro lado, o setor de medicamentos biológicos mostrou dinamismo com a descoberta de desolusões e produtos inovadores. O mercado farmacêutico global atingiu em 2013 a marca de um trilhão de dólares, recuperando as taxas de crescimento que foram declinantes entre 2009 e 2012. Segundo a auditoria internacional IMS, o principal motor desta retomada e o crescimento dos próximos será o crescimento nos países emergentes e o rápido desenvolvimento do mercado de medicamentos biológicos.

O mercado de biológicos é hoje estimado em torno de US\$ 180 bilhões, 18% do total do mercado farmacêutico, mas crescendo muito mais rapidamente do que o mercado tradicional de pequenas moléculas. Isto é compreensível, pois os produtos derivados da moderna biotecnologia têm mostrado surpreendente eficácia em patologias intratáveis pela terapia convencional, como câncer e doenças autoimunes. São produtos de alto custo e geralmente protegidos por patentes múltiplas. Cinco entre os dez produtos farmacêuticos mais vendidos globalmente são biológicos. Os dez maiores produtos biológicos e suas vendas (2013) estão indicados na tabela abaixo. Existem duas categorias de cópias autorizadas: os verdadeiros biossimilares, que passaram pelo exercício de comparabilidade e foram aprovados nos mercados regulados, e as cópias não-biossimilares, disponíveis nos mercados não-regulados ou semi-regulados, nos quais o Brasil está incluído. Atualmente, os biossimilares representam 0,4% e as cópias não-biossimilares correspondem a cerca de 1% das vendas globais de medicamentos biológicos, mas com uma enorme variação regional. Nos mercados emergentes os não-biossimilares detêm 11% do mercado de biológicos e os países BRIC (Brasil, Rússia, Índia e China) são responsáveis por mais de 90% das vendas dos 16 países emergentes considerados pela consultoria IMS.



O mercado de medicamentos biológicos

O modelo de negócio dos biossimilares é muito diferente do mercado de genéricos. Os biossimilares têm alto custo de desenvolvimento (100 a 250 milhões de dólares) e o tempo que demandam, algumas vezes, se equipara ao desenvolvimento de um novo produto (5 a 8 anos). Isto é compreensível, considerando a necessidade de desenvolver e testar processos de manufatura, a realização de estudos clínicos e o próprio processo regulatório, que é mais demorado. A consequência desta maior complexidade é maior demanda de capital e maiores custos e riscos para o retorno do investimento.

Atualmente, a introdução de um genérico no mercado requer pequenos investimentos (1 a 4 milhões de dólares) e a expectativa de redução de preço é da ordem de 80% em relação ao produto original. Para um biossimilar, a redução de preço em geral tem sido inferior a 30%, embora com valores absolutos mais altos.

Custo de Desenvolvimento de Biossimilares



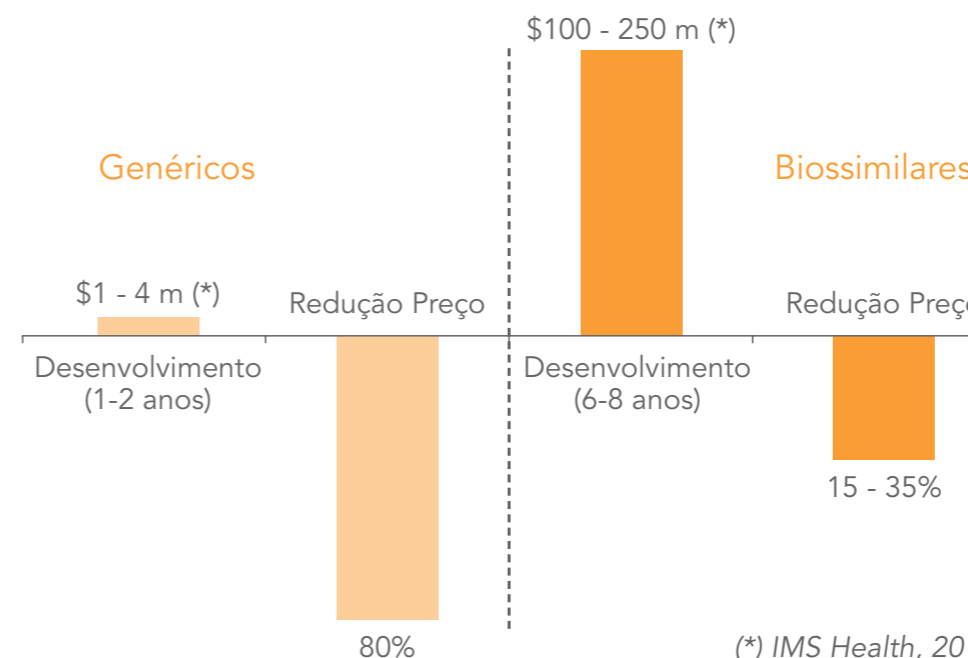
- ⌚ Tempo de desenvolvimento de um genérico: 1-2 anos
- ⌚ Tempo de desenvolvimento de um biossimilar: 5-8 anos



- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS: O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA

O mercado de medicamentos biológicos

Expectativa de redução de preços para genéricos e biossimilares



Se por um lado os genéricos tendem para uma evolução para o mercado de *commodities*, os biossimilares podem seguir um movimento em direção à inovação. Com a entrada de grandes empresas farmacêuticas neste atraente mercado, não será infrequente o desenvolvimento de biossimilares que incorporam avanços como melhores formas de administração, anticorpos humanizados com menor imunogenicidade, novos padrões de glicosilação, formulações peguiladas (que permitem doses menos frequentes), etc. Tais produtos têm sido denominados biossuperiores (*biobetters*), indicando que não são propriamente biossimilares, mas cópias com atributos superiores e clinicamente relevantes em relação ao medicamento de referência. ■



- INTRODUÇÃO
- O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?
- A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS
- A ENGENHARIA GENÉTICA
- A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO
- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES
- A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS
- O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR
- O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE
- A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS: O PROCESSO É O PRODUTO
- BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS
- NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES
- BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO
- MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES
- O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- BIBLIOGRAFIA



INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, É A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

1. ANVISA. Resolução RDC 55/2010. Diário Oficial da União Seção 1, 241 de 17/12/2010. <http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=17/12/2010&jornal=1&pagina=110&totalArquivos=220>
2. Accenture Consulting. Emergence of third market dynamic between original products and generics, 2009.
3. Borem A. A historia da biotecnologia. Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento 2005; 34:10-12.
4. Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B, eds. Pharmaceutical Biotechnology – Fundamentals and Applications, 3rd Edition, Informa Healthcare Inc., New York, 2008.
5. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Draft Guidance. CDER - Center for Drug Evaluation and Research, February, 2012.
6. FDA. Quality considerations in demonstrating biosimilarity to reference product. Draft Guidance. CDER - Center for Drug Evaluation and Research, February, 2012.
7. FDA. Questions and answers regarding implementation of Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Draft Guidance. CDER - Center for Drug Evaluation and Research, February, 2012.
8. Rader RA. Redefining biopharmaceutical. Nature Biotechnol. 2008;26(7):743-751.
9. Rickwood, S & Di Biase, S. Searching for Terra Firma in the biosimilars and non-original biologics market. IMS White Paper, 2013.



INTRODUÇÃO

O QUE SÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS?

A COMPLEXIDADE DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A ORIGEM DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A SÍNTESE DAS PROTEÍNAS

A ENGENHARIA GENÉTICA

A ENGENHARIA DA GLICOSILAÇÃO

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

FATOR DE NECROSE TUMORAL E SEUS INIBIDORES

A IMUNOGENICIDADE DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS

O QUE A IMUNOGENICIDADE PODE CAUSAR

O QUE CAUSA A IMUNOGENICIDADE

A MANUFATURA DOS PRODUTOS BIOLÓGICOS:
O PROCESSO É O PRODUTO

BIOSSIMILARES NÃO SÃO GENÉRICOS

NORMAS REGULATÓRIAS PARA OS BIOSSIMILARES

BIOSSIMILARES: SUBSTITUIR OU NÃO, EIS A QUESTÃO

MEDICAMENTOS DIFERENTES, NOMES DIFERENTES

O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

BIBLIOGRAFIA

10. The Biosimilar Act. Title VII-A of Price Protection and Affordable Care Act (H.R. 3590). Section 7002(b) March 23, 2010.
11. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Adopted by 60th Meeting of WHO Expert Committee on Biological Standardization, 19-23 Oct
12. World Health Organization. General policies for monoclonal antibodies. INN Working Document 09.251. June 2009. ■

