



Interfarma

Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

Inovações para a vida

Entendendo os Medicamentos Biológicos

SUPERVISÃO

Antônio Britto
Presidente-Executivo

COORDENAÇÃO-GERAL

Octávio Nunes
Diretor de Comunicação Institucional

Missieli Rostichelli
Analista de Comunicação
Tel.: (55 11) 5180 3476
missieli@interfarma.org.br

ASSESSORIA DE IMPRENSA

Burson-Marsteller
Selma Hirai
Tel.: (55 11) 3040 2403 (Burson-Marsteller)
Tel.: (55 11) 5180 3478 (Interfarma)
selma.hirai@bm.com

PROJETO EDITORIAL

Nebraska Composição Gráfica

IMPRESSÃO

Ativaonline Editora e Serviços Gráficos

IMAGENS

Banco de imagens Interfarma

CONSULTORIA CIENTÍFICA

Dr. Valdair Pinto

CURTA, PARTICIPE E COMPARTILHE:



www.facebook.com/inovacoesaude



www.twitter.com/inovacoesaude



www.youtube.com/inovacoesaude

SOBRE A INTERFARMA

Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

A Interfarma é uma entidade setorial, sem fins lucrativos, que representa empresas e pesquisadores nacionais ou estrangeiros responsáveis por promover e incentivar o desenvolvimento da indústria de pesquisa científica e tecnológica no Brasil voltada para a produção de insumos farmacêuticos, matérias-primas, medicamentos e produtos para a saúde.

Fundada em 1990, a Interfarma possui atualmente 41 instituições associadas que juntas somam 1.389 anos de presença no Brasil. Hoje, os laboratórios associados são responsáveis pela venda, no canal farmácia, de 78% dos medicamentos de referência do mercado e também por 43% dos genéricos, produzidos por empresas que passaram a ser controladas pelos laboratórios associados.

A Interfarma defende a pesquisa e a inovação como fatores de desenvolvimento econômico e a ética como princípio fundamental de suas atividades. A entidade estimula o debate sobre temas de interesse da sociedade como pesquisa clínica, acesso e financiamento à saúde, combate à informalidade, biotecnologia e sistema regulatório.

Dentre as ações institucionais da entidade estão a interação e o estreitamento das relações com os diversos agentes, por meio de um diálogo franco e aberto, especialmente com autoridades da área de saúde, lideranças do setor, formadores de opinião e outros públicos que possam auxiliar na construção de um novo cenário para a saúde, tendo como principais objetivos ampliar o acesso e fortalecer a inovação no Brasil.

APRESENTAÇÃO

Os medicamentos biológicos, derivados da moderna biotecnologia, também chamados de biofármacos, tornaram-se recentemente a maior fonte de inovação da indústria de pesquisa e já estão criando uma nova dinâmica no mercado farmacêutico global. Diante deste cenário, discutir sobre os aspectos científicos, regulatórios e econômicos destes produtos é imprescindível neste momento de transformação.

Do ponto de vista científico ainda existem muitas questões a serem desvendadas neste complexo universo dos medicamentos biológicos, o que, de certa forma, justifica as inúmeras frentes de pesquisa e inovação. Um grande número destes medicamentos está direcionado para o tratamento de doenças crônicas como diabetes, hepatites, artrite reumatóide e câncer, mas também, patologias agudas como infarto do miocárdio, derrames e tromboembolismos.

O Brasil avançou consideravelmente quando a ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – aprovou os requisitos mínimos para o registro destes medicamentos, em linha com as diretrizes dos órgãos reguladores da Europa (EMA) e Estados Unidos (FDA) e à frente dos países da América Latina. O maior desafio, entretanto, será preservar o espírito da nova regulamentação e o compromisso de ser rígida e inflexível para garantir,

ao mesmo tempo, qualidade, eficácia e segurança aos medicamentos por meio da redução de riscos à saúde.

Com relação aos efeitos econômicos, maiores investimentos serão necessários em decorrência da complexidade de produção e dos recursos tecnológicos a serem empregados. Diferentemente dos sintéticos, os medicamentos biológicos dependem de uma série de variáveis, a começar pela própria fase de pesquisa e desenvolvimento, que eleva consideravelmente o insucesso nas fases iniciais dos estudos, aumentando os riscos dos investimentos. Entretanto, estima-se que os medicamentos biotecnológicos representem cerca de 20% do setor farmacêutico global, crescendo a uma velocidade cinco vezes maior que este mercado.

Neste admirável mundo novo, os medicamentos biológicos são tidos hoje como um dos mais importantes avanços da ciência para a expansão de tratamentos para mais doenças e, assim, levar esperança e novas perspectivas, em outras palavras, a chance de cura para milhares de pessoas no Brasil e no mundo.



Antônio Britto
Presidente-Executivo

ÍNDICE

1. O que são os medicamentos biológicos?
PÁGINA 6
2. Quais são as principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos?
PÁGINA 7
3. Como são produzidos os medicamentos biológicos?
PÁGINA 8
4. O que são proteínas glicosiladas?
PÁGINA 9
5. O que significa a expressão “o processo é o produto”?
PÁGINA 10
6. O que é imunogenicidade?
PÁGINA 11
7. O que são anticorpos monoclonais?
PÁGINA 12
8. O que são biossimilares?
PÁGINA 14
9. O que é biossimilaridade?
PÁGINA 15
10. Os biossimilares podem ser considerados uma forma de genéricos?
PÁGINA 16
11. Quais são os requerimentos regulatórios para a aprovação dos biossimilares?
PÁGINA 17
12. Quais são as particularidades das normas brasileiras para os medicamentos biológicos?
PÁGINA 18
13. Os produtos biológicos são intercambiáveis?
PÁGINA 20
14. Haverá redução de preços com os medicamentos biossimilares?
PÁGINA 21
15. Qual é a situação do mercado dos medicamentos biológicos e suas perspectivas?
PÁGINA 22
16. Anexos
PÁGINA 23

1. O que são os medicamentos biológicos?

São medicamentos produzidos por biossíntese em células vivas, ao contrário dos sintéticos que são produzidos por síntese química. Assim, a química orgânica dá lugar à biologia molecular e aos processos biotecnológicos. Sob o ponto de vista industrial, a maioria dos produtos farmacêuticos biológicos é produzida em cultura de células geneticamente modificadas. Os biológicos representam atualmente a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica e soluções para inúmeras doenças, até então não tratadas eficazmente com as terapias tradicionais.

Os biológicos são uma classe diversa e heterogênea de produtos. Existem hormônios, fatores de crescimento e de diferenciação celular, enzimas capazes de dissolver coágulos, anticoagulantes para prevenir a sua formação e os modernos anticorpos monoclonais que vêm revolucionando o tratamento do câncer e doenças autoimunes. Alguns exemplos são indicados abaixo:

Alguns exemplos de medicamentos biológicos	
Classes	Medicamentos
Hormônios	Insulina, Hormônio do crescimento
Citocinas	Interferonas, Interleucinas
Fatores de crescimento	Eritropoietina, Fator de crescimento de leucócitos
Fatores de coagulação	Fatores anti-hemofílicos A e B
Heparinas	Heparina, enoxaparina, dalteparina
Trombolíticos	Alteplase, Reteplase
Anticorpos monoclonais	Trastuzumabe, Bevacizumabe
Proteínas de fusão	Etanercepte, Abatacepte

Obs.: A descrição de alguns dos medicamentos biológicos citados na tabela acima pode ser encontrada nos Anexos (vide página 23).

2. Quais são as principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos?

Além das diferenças quanto à origem (biológica ou sintética), os medicamentos biológicos diferem dos sintéticos em muitos aspectos. Os medicamentos sintéticos tradicionais são em geral pequenas moléculas, constituídas de algumas dezenas ou poucas centenas de átomos e têm estrutura química bem conhecida. São moléculas estáveis e, dada sua natureza, podem ser replicadas de forma idêntica.

Os medicamentos biológicos são formados por moléculas grandes, complexas e construídas de milhares de átomos. São em geral instáveis e suscetíveis a alterações quando submetidas ainda que a pequenas variações das condições de conservação e armazenamento. Raramente estão disponíveis para uso oral, pois são inativados pelas enzimas digestivas e, por isso, necessitam ser administrados por via injetável ou por inalação.

Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos		
	Fármacos sintéticos	Biológicos
Moléculas	Pequenas	Grandes
Estrutura	Simple	Complexas
Estabilidade	Estáveis	Instáveis
Caracterização	Simple 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 de realizar cópias idênticas
Patentes	Geralmente única	Múltiplas
Imunogenicidade	Ocasional	Frequente

3.

Como são produzidos os medicamentos biológicos?

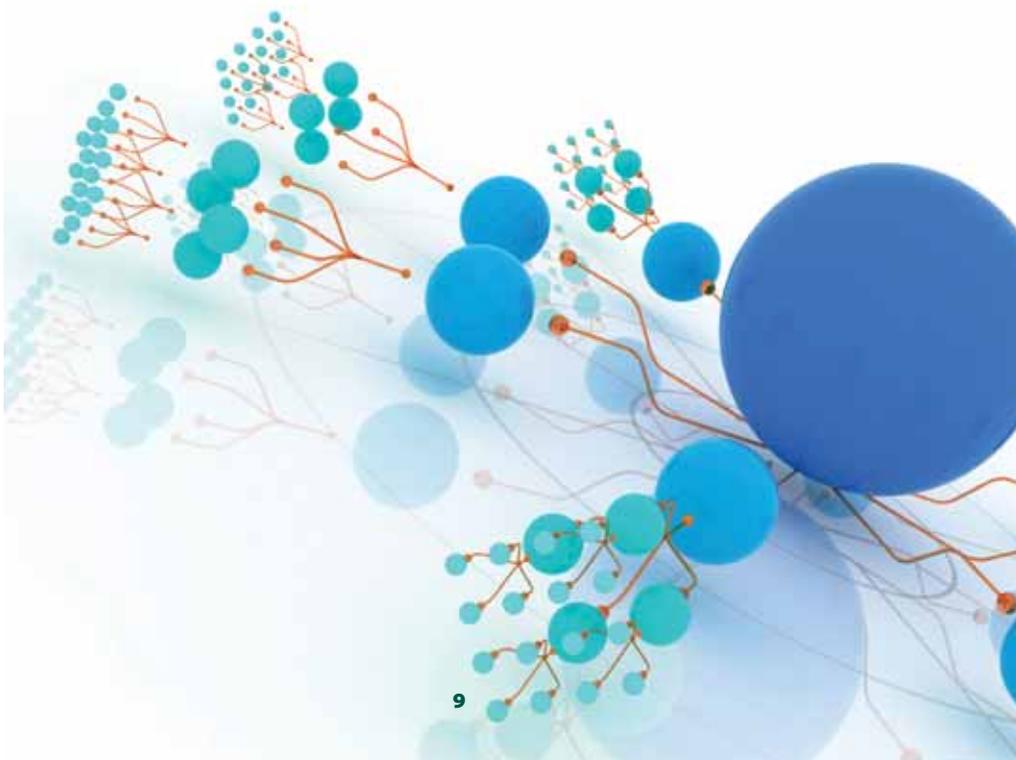
Os genes são segmentos de moléculas de DNA que codificam a síntese de proteínas dentro das células. Os cientistas decifraram este código e aprenderam a cortar genes e recombinar pedaços de diferentes fontes e transferir o novo gene para uma célula hospedeira que passa a fabricar uma proteína de interesse. Assim, uma bactéria pode transformar-se em uma fábrica de uma substância para a qual foi reprogramada. Foi desta forma que, em 1982, a insulina humana passou a ser produzida industrialmente em uma cultura da bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*) e os pacientes diabéticos deixaram de depender das insulinas de origem animal, extraídas de pâncreas bovino ou suíno. Esta tecnologia também permite construções moleculares inovadoras combinando segmentos de diferentes proteínas, como anticorpos e receptores – são as proteínas de fusão.

As células hospedeiras que recebem o gene recombinado são também chamadas de sistemas de expressão. A bactéria *E. coli* é um sistema de expressão muito utilizado industrialmente para proteínas mais simples. Proteínas mais complexas necessitam ser produzidas em cultura de leveduras ou células de mamífero. Por exemplo, as chamadas células CHO (de *chinese hamster ovary*). Depois de geneticamente modificadas, são armazenadas em baixas temperaturas e constituem um banco celular que deve ser imortalizado. Estas células geneticamente modificadas são geralmente patenteadas.

Alíquotas deste banco de células são retiradas para cultivo em reatores industriais de 50 mil ou 100 mil litros, que devem conter todos os nutrientes para o crescimento celular. As condições de temperatura, pressão e outras variáveis como viscosidade e agitação devem ser rigidamente controladas durante todo o processo. Após o crescimento celular e produção da proteína, inicia-se a etapa de recuperação do produto por meio de complexos procedimentos de separação e purificação. Finalmente, a substância ativa é formulada para a apresentação final do produto e é acondicionada de modo a garantir a esterilidade e estabilidade necessárias.

4. O que são proteínas glicosiladas

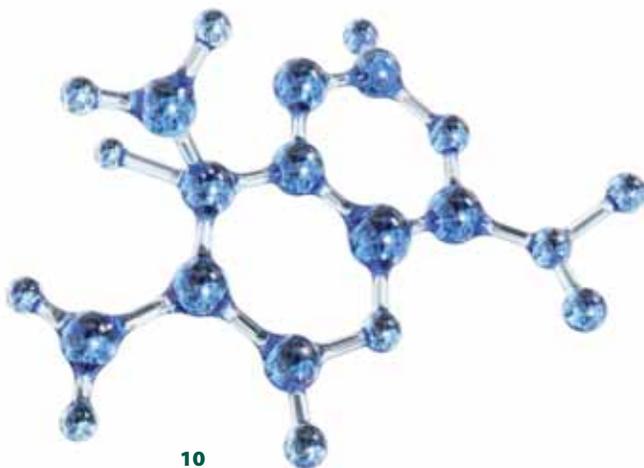
Proteínas glicosiladas são proteínas que incorporam moléculas de açúcares (monossacarídeos) ao seu esqueleto protéico. Este fenômeno é chamado de glicosilação e é importante para a função biológica ou terapêutica da proteína. Proteínas mais simples como a insulina e o hormônio de crescimento não são glicosiladas e podem ser produzidas em sistemas bacterianos como o da *E. coli*. As proteínas mais complexas como a eritropoietina, anticorpos monoclonais, etc, são necessariamente glicosiladas e requerem para sua produção sistemas celulares mais complexos, como as células CHO. A glicosilação é mais uma fonte de heterogeneidade dos medicamentos biológicos.



5. O que significa a expressão “o processo é o produto”?

Devido ao grande número de variáveis envolvidas na manufatura de um medicamento biológico, a identidade e a qualidade do produto final somente podem ser asseguradas pela manutenção e consistência do processo de produção. Pequenas variações de alguma etapa do processo podem resultar em grandes alterações do produto, algumas vezes relevantes para a eficácia ou segurança do medicamento. Além disso, o princípio ativo frequentemente é uma mistura de subespécies moleculares, dependentes do processo de produção, conferindo algum grau de micro-heterogeneidade ao produto.

Os medicamentos biológicos são frequentemente referidos pela expressão “o processo é o produto”, indicando a grande importância dos detalhes do processo de manufatura para a garantia da sua qualidade. Processos diferentes resultam em produtos distintos. Assim, **cópias idênticas de medicamentos biológicos não podem ser produzidas**. Ao mesmo tempo, no caso dos biológicos, não apenas o produto, mas algumas etapas do processo de produção também são proprietárias e passíveis de patenteamento.



6.

O que é imunogenicidade?

O sistema imune é um notável mecanismo de proteção, que surgiu durante o processo evolutivo dos vertebrados, capaz de reconhecer e validar as substâncias do próprio corpo e atacar e destruir tudo que é considerado estranho ao organismo tais como os parasitas, as bactérias, os vírus e grandes moléculas. Imunogenicidade é a propriedade de um componente — um agente infeccioso ou uma grande molécula — de despertar uma reação imune.

Os medicamentos biológicos, sendo macromoléculas, são em geral imunogênicos e podem desencadear uma resposta imune. A intensidade e as consequências da imunogenicidade dos medicamentos biológicos são variáveis e, muitas vezes, imprevisíveis. Podem ocorrer diminuição da eficácia, reações de hipersensibilidade ao produto, e eventualmente haver a chamada quebra de tolerância imunológica, uma situação em que o organismo se confunde e passa a não tolerar as próprias proteínas.

Por este motivo, avaliações exaustivas da imunogenicidade por meio de estudos clínicos são procedimentos obrigatórios no desenvolvimento dos medicamentos biológicos. O potencial imunogênico é outra importante diferença entre os medicamentos sintéticos e biológicos.

7.

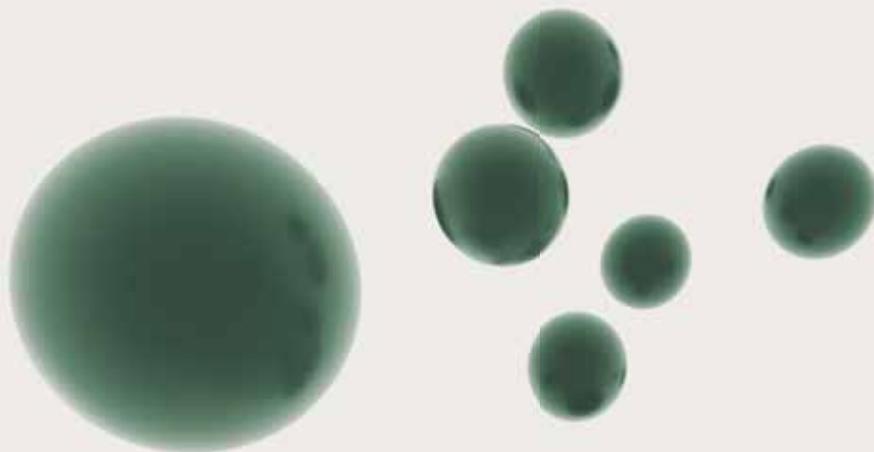
O que são anticorpos monoclonais?

O sistema imune exerce sua função protetora e destrutiva de invasores por meio da atividade de uma classe de glóbulos brancos chamados linfócitos. Um tipo especial de linfócito, o Linfócito B, produz glicoproteínas conhecidas como **anticorpos**. Os anticorpos ligam-se de forma muito específica às substâncias consideradas estranhas contra as quais foram projetados e produzidos. As substâncias que induzem a formação de anticorpos são chamadas de antígenos. Os anticorpos produzidos naturalmente são em geral policlonais, isto porque são produzidos por vários clones de Linfócitos B. São específicos, mas possuem algum grau de heterogeneidade.

Atualmente, é possível produzir anticorpos monoclonais, derivados de um único clone de linfócitos, e podem ser dirigidos a qualquer alvo molecular, como marcadores de células tumorais, substâncias endógenas, enzimas e receptores. Funcionam como mísseis teleguiados que localizam a substância contra a qual foram produzidos de forma muito precisa e específica. Assim, podem marcar ou destruir células tumorais, inativar enzimas, estimular ou silenciar receptores, ligar ou desligar funções fisiológicas e interromper processos patológicos. **Os anticorpos monoclonais têm grande aplicação na oncologia, no tratamento de doenças autoimunes, para prevenir a rejeição de transplantes, como marcadores para testes diagnósticos e instrumentos de investigação científica.** Os anticorpos monoclonais recebem nomes complicados que terminam com o sufixo – **mabe** (derivado do inglês – **mab: monoclonal antibody**). Exemplos: infliximabe, rituximabe e adalimumabe. Alguns anticorpos monoclonais e suas indicações terapêuticas são mostrados na tabela seguinte.

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



8. O que são biossimilares?

Biossimilares são cópias autorizadas dos produtos biológicos e com os quais foram comparados em termos de qualidade, segurança e eficácia.

Os medicamentos sintéticos são produzidos por meio de reações químicas bem definidas e a partir de reagentes bem conhecidos. São facilmente replicáveis e permitem cópias idênticas. Ao contrário, os medicamentos biológicos são produzidos em sistemas vivos, a partir de insumos variáveis e a identidade do produto final depende de muitos fatores e da consistência do processo de produção. Desta forma não podem ser replicados de forma idêntica. Após o vencimento das patentes destes produtos, cópias podem ser legalmente produzidas e, se recebem aprovação regulatória, podem ser comercializadas. Cópias legais dos produtos sintéticos são os *medicamentos genéricos*, em princípio idênticos ao original e por consequência equivalentes. As cópias autorizadas dos medicamentos biológicos, em princípio diferentes, são usualmente chamadas de *biossimilares*. No entanto, a biossimilaridade deve ser comprovada por um conjunto de estudos comparativos.

9.

O que é bioequivalência?

A bioequivalência é uma propriedade de um produto em relação a outro produto, considerado como referência e atestada pelo chamado exercício de *comparabilidade*. Uma convincente demonstração de bioequivalência transfere ao novo produto, parte da experiência e do conhecimento adquirido com o produto de referência, permitindo algum grau de redução dos requerimentos para aprovação.

A Organização Mundial da Saúde define exercício de comparabilidade como sendo a comparação direta de um produto biológico (candidato a bioequivalente) com o produto biológico inovador (referência), já aprovado, com o propósito de estabelecer similaridade em qualidade, segurança e eficácia. Os produtos devem ser comparados no mesmo estudo e usando os mesmos procedimentos. Produtos que não se submetem a estes estudos ou falham em demonstrar similaridade, podem candidatar-se, ainda assim, para a aprovação por meio de um dossiê completo e não devem ser classificados como bioequivalentes. Para estes produtos (cópias não bioequivalentes) fica comprometida a aplicabilidade da transferência dos dados e conhecimentos gerados pelo produto inovador.

10.

Os biossimilares podem ser considerados uma forma de genéricos?

Não. Para os produtos biológicos, o conceito de genérico não se aplica.

Um genérico deve conter a mesma substância ativa do produto de referência e a formulação deve ser bioequivalente. A prova de bioequivalência não requer estudos de eficácia e segurança, pois isto já foi demonstrado pelo produto de referência. A comprovação de absorção e disposição da substância ativa (biodisponibilidade) é em geral suficiente. No caso dos biossimilares, a substância ativa não é inteiramente idêntica ao produto de referência e é necessário demonstrar que os efeitos clínicos não são muito diferentes e que as consequências clínicas foram avaliadas de forma apropriada. **Os genéricos e os biossimilares estão sujeitos a regimes regulatórios totalmente diferentes.**

11.

Quais são os requerimentos regulatórios para a aprovação dos biossimilares?

As autoridades regulatórias dos principais países desenvolveram normas específicas para aprovação dos biossimilares. A mais detalhada e completa regulamentação deste assunto é a normatização europeia. Dada a importância deste assunto e seu possível impacto na segurança dos pacientes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou, em 2009, suas diretrizes e recomendações para a análise e aprovação do que a organização convencionou chamar de bioterapêuticos similares.

Os seguintes pontos são comuns a todas estas normas e podem ser considerados como princípios regulatórios básicos para aprovação de biossimilares:

1. As normas regulatórias vigentes para os genéricos não se aplicam aos biossimilares;
2. A análise dos biossimilares deve basear-se em extensa documentação sobre manufatura, qualidade, eficácia e segurança clínica;
3. Estudos comparativos em relação ao produto de referência são sempre necessários, incluindo estudos não-clínicos (ou pré-clínicos) e clínicos;
4. Os estudos comparativos devem ser planejados com capacidade de detectar diferenças e seguir as metodologias de não-inferioridade ou equivalência em relação ao produto de referência;
5. A imunogenicidade deve ser sempre investigada;
6. Programas de Farmacovigilância e gerenciamento de risco devem ser submetidos com o pedido de registro e implementados após aprovação.

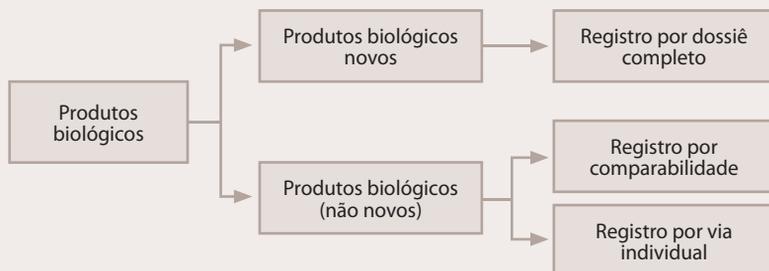
12.

Quais são as particularidades das normas brasileiras para os medicamentos biológicos?

No Brasil, a regulamentação em vigor para produtos biológicos é de dezembro de 2010 que modifica e complementa normas anteriores. Possui muitos elementos em comum com as normas internacionais, mas apresenta duas diferenças importantes. A primeira, refere-se à nomenclatura. A denominação *biossimilar* é corrente na literatura científica, adotada pela Europa, mais recentemente nos Estados Unidos e de certa forma também pela OMS que utiliza o termo *produtos bioterapêuticos similares*. Segundo a regulamentação da ANVISA estes produtos produzidos em semelhança aos produtos inovadores, recebem a denominação simples de *produtos biológicos*. A segunda diferença refere-se às alternativas para aprovação. Os produtos biológicos (não-novos) podem ser aprovados por uma via sem o exercício de comparabilidade, chamada via individual, mediante a apresentação de um dossiê reduzido. Os produtos biológicos registrados pela via de comparabilidade correspondem aos biossimilares, enquanto que aqueles aprovados pela via individual são alternativas não-biossimilares, pois não passaram pelo exercício da comparabilidade. As próximas tabelas ilustram as vias regulatórias segundo as normas atuais da ANVISA e os requerimentos regulatórios para produtos biológicos novos e produtos biológicos.

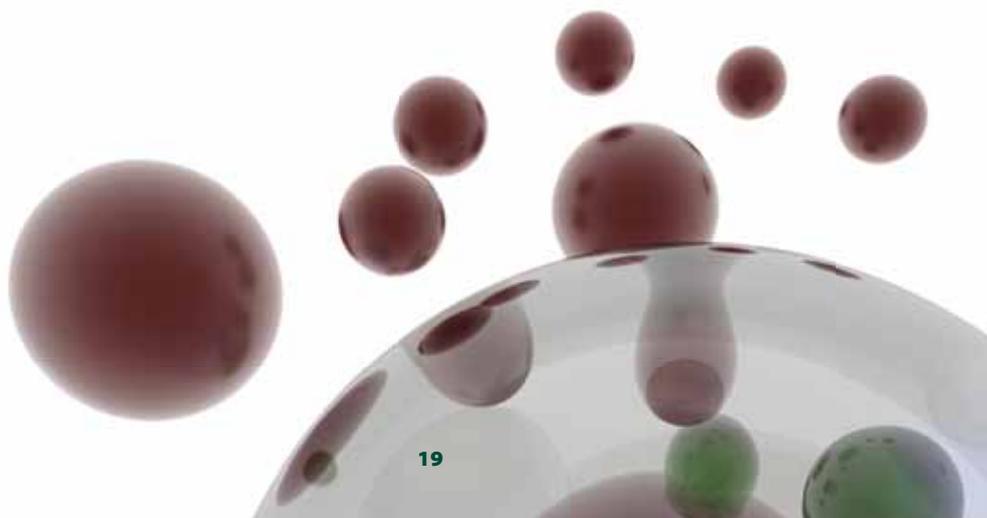
Mais recentemente, em 2011, a ANVISA, seguindo o modelo da agência européia (EMA), iniciou o processo de adoção de guias por classes de produtos. Diretrizes específicas são atualmente disponíveis para duas classes de produtos: as heparinas e a alfainterferona. Este é um passo importante para a complementação do arcabouço regulatório brasileiro.

Vias regulatórias para produtos biológicos (ANVISA RDC 55/2010)



Requerimentos regulatórios para produtos biológicos novos e produtos biológicos

	Produtos Biológicos Novos	Produtos Biológicos (não novos)	
		Comparabilidade	Individual
Manufatura e Qualidade	Necessários	Comparativos	De acordo com padrões
Estudos pré-clínicos	Necessários	Comparativos	Podem ser reduzidos
Estudos clínicos I & II	Necessários	Comparativos	Quando necessários podem não ser comparativos
Estudos clínicos III	Necessários	Comparativos	Comparativos com exceções
Estudos de imunogenicidade	Necessários	Comparativos	Necessários
Mesmo comparador	Não	Sim	Não especificado
Plano de Farmacovigilância	Necessário	Necessário	Necessário
Extrapolação de indicações	Não aplicável	Possível	Não é possível

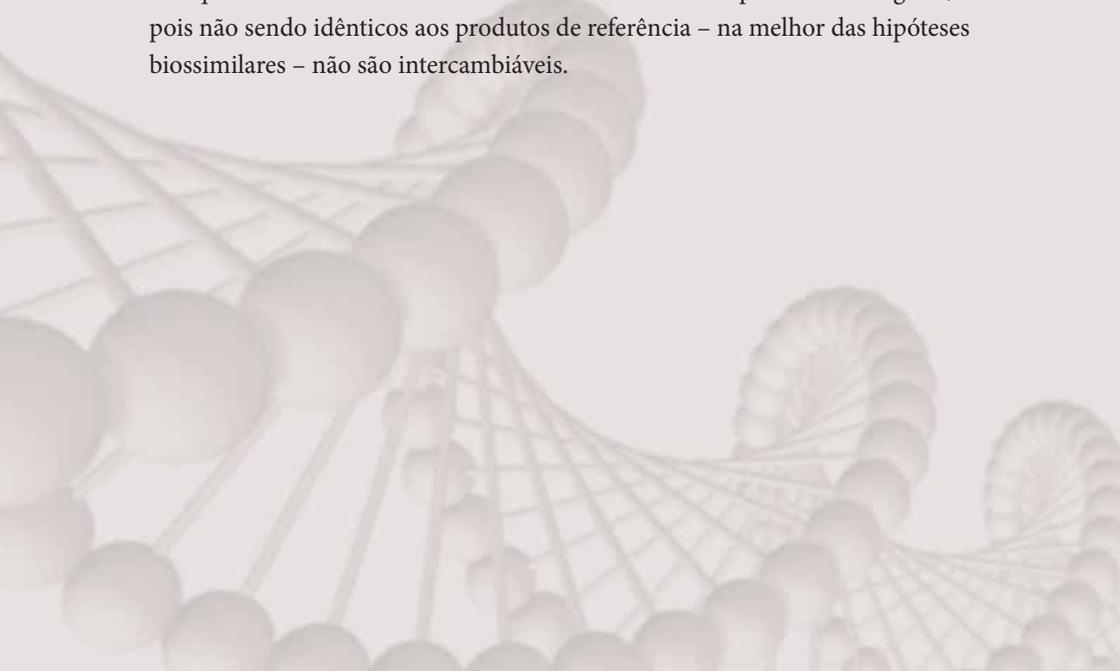


13.

Os produtos biológicos são intercambiáveis?

Não, pois cópias idênticas de produtos biológicos não podem ser produzidas. Isso somente é possível no caso dos medicamentos sintéticos.

A intercambialidade de medicamentos sintéticos é uma condição em que dois produtos podem ser trocados, um pelo outro, sem riscos significativos de comprometer a eficácia e segurança para os pacientes. Em alguns casos, a substituição automática está autorizada (genéricos) e pode ser exercida pelo farmacêutico mesmo sem a autorização explícita do médico prescriptor. A troca é permitida porque os genéricos têm substâncias ativas idênticas às dos produtos de referência e, quando fabricados adequadamente, são bioequivalentes e intercambiáveis. Este não é o caso dos produtos biológicos, pois não sendo idênticos aos produtos de referência – na melhor das hipóteses biossimilares – não são intercambiáveis.



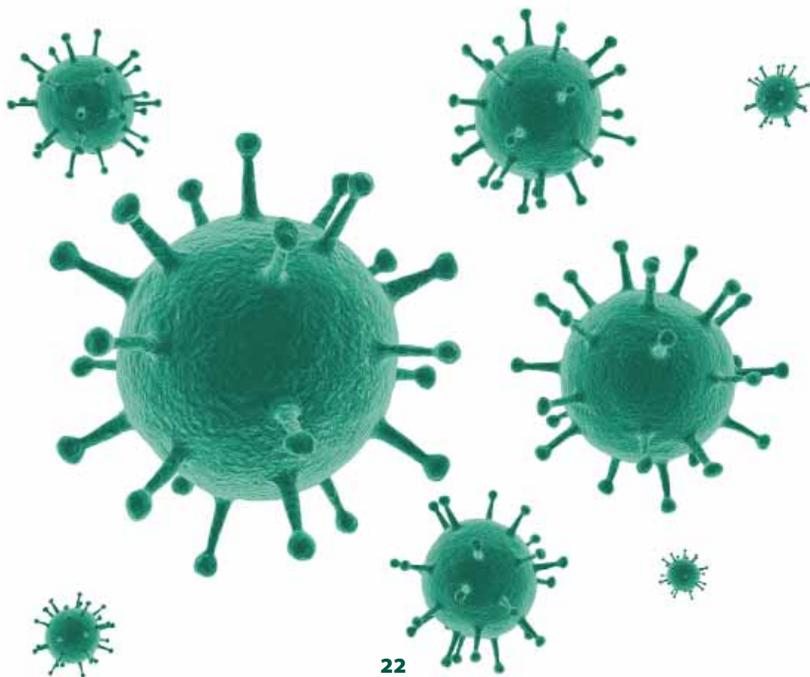
14. Haverá redução de preços com os medicamentos biossimilares?

Sim, mas não na mesma proporção observada no caso dos genéricos.

Os analistas estão convencidos de que o modelo de negócio dos biossimilares é distinto dos genéricos. A introdução de um genérico no mercado requer um desenvolvimento farmacêutico de, no máximo, um ano, e um investimento não superior a R\$ 1 milhão. Por outro lado, um biossimilar requer de 6 a 8 anos de desenvolvimento e um investimento superior a R\$ 100 milhões. Com esta estrutura de custos, não é incomum observar uma redução de preços da ordem de 70-80% com o lançamento de um genérico. No caso dos biossimilares esta redução frequentemente não ultrapassa 30% e, além disso, a curva de adoção é muito mais lenta por tratar-se de patologias graves onde os riscos são maiores.

15. Qual a situação do mercado dos medicamentos biológicos e suas perspectivas?

A biotecnologia é hoje rota preferencial de pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica. O mercado farmacêutico de medicamentos biológicos representa hoje, em nível global, menos de 20% do mercado total, mas cresce a uma velocidade cinco vezes maior que este mercado. O mercado específico de produtos biológicos é ainda incipiente — representa hoje menos de 1% —, mas possui um impressionante crescimento estimado em torno de 80%, até 2015.



16.

Anexos

1. Insulina

Por quase um século os pacientes diabéticos tinham à disposição somente a insulina extraída de pâncreas bovino ou suíno, que era muito mais imunogênica do que insulina humana. A insulina humana foi a primeira proteína recombinante aprovada para uso clínico em 1982. Desenvolvimentos posteriores permitiram introduzir modificações na molécula da insulina criando formas de ação prolongada (glargina, detemir) e formas de ação rápida (glulisina, lispro, aspart).

2. Hormônio de crescimento

A deficiência de hormônio de crescimento em crianças provoca uma condição conhecida como nanismo. Ao contrário da insulina, o hormônio de crescimento de origem animal não produz efeito em humanos. Por isso, crianças com esta deficiência necessitavam receber o hormônio extraído de cadáveres, de obtenção difícil e custosa, Além disso, demonstrou-se que produtos de origem cadavérica estavam associados a graves efeitos colaterais neurológicos. O hormônio de crescimento humano foi o segundo produto farmacêutico produzido pela tecnologia do DNA recombinante, introduzido em 1985.

3. Eritropoietina

A eritropoietina é um hormônio produzido nos rins que estimula a formação de glóbulos vermelhos do sangue (hemácias) a partir de células precursoras da medula óssea. Pacientes com insuficiência renal são incapazes de produzir quantidades adequadas deste hormônio e por isso sofrem de anemia clinicamente importante. Várias eritropoietinas recombinantes (também chamadas epoietinas) produzidas em culturas de células de mamífero estão hoje disponíveis. São também indicadas no tratamento da anemia secundária à quimioterapia do câncer e doenças crônicas degenerativas.

4. Filgrastima

A filgrastima é um dos fatores que estimulam a produção de certos tipos de glóbulos brancos, cuja diminuição provocada por quimioterapia coloca em risco a vida dos pacientes. É também indicada no tratamento de pacientes submetidos a transplante de medula óssea ou em pacientes com infecções graves. Filgrastima é produzida em cultura de *E. coli* e um outro produto do mesmo grupo é a lenograstima é produzida em cultura de células CHO.

5. Interferonas

As interferonas constituem uma família de proteínas que desempenham um complexo papel no funcionamento do sistema imune. São produzidas em culturas de *E. coli*, exceto uma forma glicosilada de betainterferona que é produzida em células CHO. As interferonas mais importantes são:

Alfa-interferona: produzida primariamente nos leucócitos e tem atividade anti-viral. É indicada no tratamento das hepatites B e C, no carcinoma renal e em certas formas de linfomas e leucemia.

Beta-interferona: produzida principalmente nos fibroblastos e tem papel imunorregulador. É usada no tratamento da esclerose múltipla.

Gama-interferona: produzida nos linfócitos tem função mediadora da inflamação. É aprovada para o tratamento da doença granulomatosa crônica.

6. Interleucinas

Interleucinas é uma família de mais de 30 substâncias que têm função reguladora do sistema imune, sendo a interleucina-2 (aldesleucina) um dos seus mais potentes ativadores. É indicada para o tratamento do carcinoma de rim e melanoma metastático. Outras interleucinas usadas são a prepevecina como estimulador da produção de plaquetas e a anakinra no tratamento de formas graves de artrite reumatóide. Todas elas são produzidas em sistemas baseados em *E. coli*.

7. Heparinas

A heparina é um produto biológico não-proteico, na realidade uma mistura de carboidratos 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 resultando em 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.

8. Agentes 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). Pequenas modificações na estrutura desta proteína resultaram nos produtos reteplase e tenecteplase que têm efeito mais prolongado.

9. 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.

10. Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais constituem uma das mais poderosas ferramentas biotecnológicas para o desenvolvimento de terapêuticas para uma grande variedade de doenças. É um novo modelo de pesquisa, uma nova área científica (a medicina orientada a alvos moleculares) e também um novo modelo industrial, o das modernas *biotech companies*. Uma lista abreviada dos principais anticorpos monoclonais e suas indicações terapêuticas esta indicada na página 13.



Interfarma

Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

Inovações para a vida

Rua Verbo Divino, 1488 • 7º andar • Conj. 7ª
Chácara Santo Antônio • São Paulo • SP • CEP 04719 904 • Telefone (11) 5180 3499

www.interfarma.org.br