

ÍNDICE	Página
1. INTRODUÇÃO	2
2. BIOFÁRMACOS BIOSSIMILARES: CONCEITOS BÁSICOS	3
• O processo de produção de biofármacos e produtos químicos	5
• Imunogenicidade	6
• Importância dos biofármacos e seu impacto na saúde humana	9
3. A INDÚSTRIA DA BIOTECNOLOGIA É MOTOR DE INOVAÇÃO NA SAÚDE	12
• Estrutura da indústria da biotecnologia na área da saúde	12
• Desenvolvimento, crescimento e inovação	13
• Comercialização de biofármacos	14
• Para um medicamento personalizado	15
4. POR UM MARCO REGULATÓRIO QUE PROTEJA A SAÚDE DOS PACIENTES	16
• EUROPA: Posição da Agência Europeia para a Evolução de Produtos Médicos (EMA)	16
• ESTADOS UNIDOS: Posição da Food and Drug Administration (FDA)	16
• AMÉRICA LATINA: Aprovação de Biossimilares sem um Marco Regulatório Específico	17
• Casos	
a. Controvérsia sobre insulina no Chile	19
b. Qualidade e segurança do Interferon para tratar esclerose múltipla	20
5. SOBRE BIOSALUD	21
6. RECURSOS ADICIONAIS	22
7. GLOSSÁRIO DE TERMOS	24
8. REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

A inovação é a base do progresso no setor da saúde. Por isso, a indústria farmacêutica investe milhões de dólares cada ano na pesquisa de novos medicamentos.¹ Em 2005, o investimento anual nos Estados Unidos, em pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica, atingiu 51,3 bilhões de dólares², dos quais 18,5 bilhões³ corresponderam ao desenvolvimento de biofármacos.⁴ Estima-se que aproximadamente 50% dos medicamentos que se encontram atualmente em desenvolvimento são produtos biológicos ou derivados de processos biotecnológicos.⁵

O desenvolvimento de biofármacos permitiu encontrar opções de tratamento para algumas das doenças mais complexas e de grande incidência como a esclerose múltipla, o mal de Alzheimer, os tumores cerebrais, a leucemia linfocítica crônica, o câncer, entre muitas outras. Espera-se que a ciência médica continue desenvolvendo novas terapias mais focalizadas.

Mais de 350 medicamentos biológicos estão sendo provados para o tratamento de mais de 150 doenças.¹

A indústria da biotecnologia se converteu na fonte mais importante de novos medicamentos, mas também em um setor estratégico do ponto de vista social e econômico. Atualmente é motor de crescimento e gerador de conhecimento e emprego.

O tema dos biofármacos e biossimilares é complexo e relativamente novo, mas também fascinante. Por isso, este guia visa descobrir e esclarecer alguns dos desafios, oportunidades e tendências desta nova ferramenta da medicina moderna e a indústria que desenvolve e comercializa os produtos resultantes.

A informação que encontrará neste guia é um primeiro passo para a compreensão das complexidades e desafios. É uma ferramenta para a pesquisa jornalística sobre o tema e uma fonte de referências bibliográficas. O guia inclui informação sobre:

- A complexidade dos biofármacos e biossimilares em comparação com os medicamentos de origem química;
- A importância e impacto dos biofármacos na saúde dos seres humanos;
- Tendências da indústria biofarmacêutica;
- Resumo de alguns dos produtos biofármacos aprovados e os que estão em desenvolvimento;
- Compêndio do marco legal sobre biofármacos e biossimilares na Europa, nos Estados Unidos e na América Latina;
- Dois recentes casos ocorridos na América Latina, indicativos da necessidade de desenvolver uma normativa específica para a aprovação de produtos biológicos seguros, de qualidade e eficientes;
- Recursos adicionais de informação para assistir na exploração deste tema, incluindo um glossário de termos, organizações internacionais e sites de Internet onde acessar a temas mais específicos;
- Uma lista de referências bibliográficas que apóiam a informação neste guia.

¹ The European Association for Bio-Industries (Associação Europeia das Bioindústrias). BioImpact – Biotechnology for patients. Novembro de 2004.

² Burril & Co. http://www.burrillandco.com/burrill/pr_1141780182

³ Burril & Co. http://www.burrillandco.com/burrill/pr_1144776165

⁴ Segundo um relatório da Burril & Co. publicado em 2005.

⁵ Communication From The Commission to the Council, The European Parliament, The Economic and Social Committee and the Committee of the Regions, *A Stronger European-Based Pharmaceutical Industry For The Benefit Of The Patient – A Call For Action*. 2003.

Biofármacos:

produto farmacêutico de origem biológica feito a partir de uma proteína e/ou um ácido nucléico.

Biosimilar: termo usado na Europa para se referir ao biofármaco não-inovador. Também são chamados de Follow-On Protein Product.

Proteína: molécula composta de uma ou mais cadeias de aminoácidos sintetizados por uma célula, seguindo seu código genético.

Ácido nucléico: cadeia de nucleotídeos.

DNA (ácido desoxirribonucléico) ácido nucléico principal constituinte dos genes.

Hemofilia: transtorno hemorrágico hereditário.

Trombose: afecção em que se apresenta um coágulo sanguíneo em uma veia profunda.

Embolia: perda das funções cerebrais devido à falta de irrigação sanguínea para certas áreas do cérebro.

Colite ulcerosa: doença inflamatória crônica e episódica do intestino grosso e o reto.

2. BIOFÁRMACOS BISSIMILARES: CONCEITOS BÁSICOS

A importância de compreender a ciência dos biofármacos e biossimilares

As companhias farmacêuticas desenvolvem produtos cujos componentes ativos são obtidos por sínteses químicas e outros sintetizados por organismos vivos, que na sua maioria são proteínas. Os medicamentos biológicos ou biofármacos são substâncias terapêuticas homólogas ou que interagem com as proteínas humanas. Sua estrutura molecular é extremamente complexa e, além disso, o componente ativo é heterogêneo. Estas moléculas são difíceis de caracterizar e de replicar.⁶ Os biofármacos são elaborados utilizando matéria-prima procedente de duas origens:

- **Componente ativo de origem biológica:** extraído de microorganismos, órgãos e tecidos de origem vegetal ou animal, células ou fluidos de origem humana ou animal.
- **Componente ativo de origem biotecnológica:** em geral, são proteínas obtidas a partir de células modificadas geneticamente para produzi-las.⁷

A palavra **biotecnologia** foi usada inicialmente em 1919 pelo engenheiro húngaro Karl Ereky. Em 1992, foi estabelecida a definição padrão no marco da Convenção sobre Diversidade Biológica: “qualquer aplicação tecnológica que usa sistemas biológicos, organismos vivos ou seus derivados, para criar ou modificar produtos e processos para usos específicos”. Esta definição foi mais tarde ratificada por 168 países e aceita pela FAO e a OMS.

Os biofármacos mais importantes são:

- **Fatores sanguíneos como o Fator VIII e IX:** utilizados como fator de coagulação para a hemofilia tipo A e B.
- **Agentes tromboembolíticos ativadores dos tecidos plasminogênicos:** utilizados para condições associadas à trombose e embolias.
- **Hormônios:** como a insulina (utilizada para a diabetes), o hormônio do crescimento e as gonadotropinas.
- **Fatores de crescimento hematopoiéticos como a eritropoietina:** são fatores relacionados com a produção de glóbulos vermelhos utilizados no tratamento das anemias causadas por falha renal crônica ou pela quimioterapia para o câncer.
- **Interferones - α , - β , - γ :** são proteínas naturais produzidas pelas células do sistema imunológico em resposta à ameaça de agentes como vírus, bactérias, parasitas e tumores. São utilizados para tratar condições como a esclerose múltipla, câncer sistêmico, hepatite C e leucemia.
- **Produtos baseados em interleukina:** utilizados para tratar a doença de Crohn e a colite ulcerosa.
- **Vacinas:** para a prevenção de várias doenças.
- **Anticorpos monoclonais:** são anticorpos idênticos porque são produzidos por um tipo específico de células imunes, todos a partir de uma célula mãe única (monoclonal). São utilizados para tratar uma ampla variedade de doenças.
- **Outros produtos:** como enzimas terapêuticas e fatores de necrosamento de tumores, utilizados para as doenças autoimunes como a artrite reumatoide, a doença de Crohn e muitos outros.

⁶ Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (Federação Latino-americana da Indústria Farmacêutica). Biofármacos. Março de 2006. P. 6

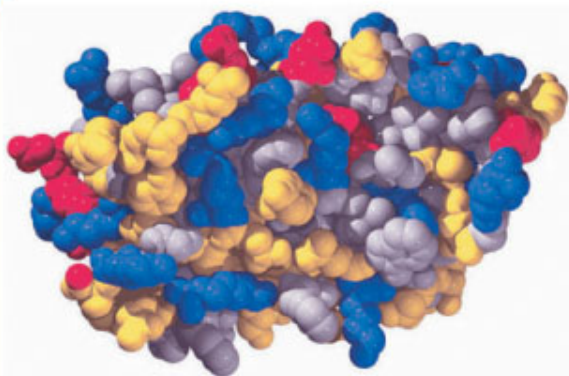
⁷ Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica. Biofármacos. Março de 2006. P. 5

A complexidade molecular é uma das diferenças entre os biofármacos e os medicamentos químicos convencionais. As moléculas de um biofármaco são muito mais pesadas, têm uma estrutura espacial mais complexa e são mais diversas que as moléculas pequenas que compõem os medicamentos tradicionais. Uma molécula de um biofármaco é uma proteína conformada por uma cadeia de centenas de aminoácidos com uma estrutura tridimensional que afetará sua atividade. A infografia 1 apresenta um claro exemplo da diferença na complexidade molecular de um biofármaco, como o interferon beta, e a de um medicamento químico, como a aspirina.

Infografia 1: Ilustração comparativa de uma molécula biológica e química

BIOFÁRMACOS: MOLÉCULAS COMPLEXAS

Biofármacos são substâncias terapêuticas que só podem ser feitas por sistema vivo e têm uma estrutura molecular extensa, complexa e inerentemente heterogênea. São homólogos às proteínas humanas, ou têm um alto nível de semelhança com as mesmas. Por isso, o processo de produção de um biofármaco é muito mais complexo que o de uma medicina de síntese química ou de "molécula simples".

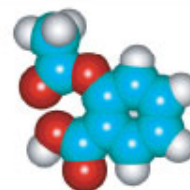


A ESTRUTURA DO INTERFERON BETA

Os biofármacos conhecidos como Interferon Beta são parecidos ao Interferon Natural que produz o corpo humano como resposta ao sistema imunológico perante uma doença. A natureza desta complexa molécula faz que qualquer mudança no processo da fabricação, por menor que seja, leve a modificações no produto final que podem afetar a qualidade do remédio e a resposta do paciente ao tratamento.

UMA MOLÉCULA PEQUENA

A aspirina (ácido acetilsalicílico) é uma molécula pequena, produto da síntese química. É o caso de muitos remédios, cujo princípio ativo são as moléculas pequenas que, diferentemente das proteínas, podem se reproduzir conservando a estrutura da molécula original.



Não é possível caracterizar completamente esta estrutura, usando a forma tradicional dos biofármacos da mesma maneira que é feita com os medicamentos químicos, a qual analisa os componentes de forma individual⁸. Também se torna difícil elaborar cópias dos biofármacos, já que a estrutura desse processo é essencialmente irreprodutível. Depois de demonstrar a bioequivalência, não é necessário realizar novamente os estudos de segurança e eficácia.⁹

⁸ The European Association for Bio-Industries (EuropaBio), Biological and Biosimilar Medicines. Janeiro de 2005.

⁹ http://es.wikipedia.org/wiki/Medicamentos_gen%C3%A9ricos

Aminoácidos:

moléculas orgânicas componentes das proteínas.

Genéricos: cópia de um medicamento que é introduzida depois que uma patente expira e que cumpre com as normas de bioequivalência e biodisponibilidade

GMP: refere-se às boas práticas de manufatura.

Tabela 1: Peso molecular comparativo de um produto biológico e químico

Produto químico	Peso molecular (Daltons)	Produto biológico	Peso molecular (Daltons)
Prozac®	166	Intron-A®	19.625
Paxil®	375	ReoPro®	47.615
Claritin®	383	Enbrel®	75.000
Zocor®	419	Rituxan®	145.000

Fonte: EuropaBio.com

Ao invés disso, as cópias dos biofármacos inovadores, são aceitas pela Agência Europeia de Avaliação de Produtos Médicos (EMA, na sigla em inglês) que, em março de 2006, aprovou os primeiros requerimentos para alguns tipos. Em todos os casos é necessário realizar ensaios clínicos com o produto cópia para poder demonstrar a “similaridade” com os biofármacos originais. As demais agências de referência, como os membros da Conferência Internacional de Harmonização (ICH, na sigla em inglês) nem sequer os aceitam dessa forma e aprovam os biofármacos inovadores unicamente.

O processo de produção de biofármacos e produtos químicos

Também há grandes diferenças no processo de produção, avaliação e monitoramento de ambos os tipos de medicamentos. A produção de biofármacos requer uma validação mais estrita e permanente avaliação do produto ao longo do processo de manufatura, já que há muito mais parâmetros que afetam e por ser muito mais complexa. Enquanto estima-se que são realizados de 40 a 50 testes críticos de um produto químico, um produto biológico é testado 250 vezes ou mais durante o processo de manufatura para garantir a eficácia do medicamento.¹⁰

O primeiro passo para desenvolver um medicamento biológico consiste em modificar geneticamente uma célula ou microorganismo para introduzir uma seqüência de código genético que produza a proteína escolhida. A célula ou microorganismo é conservado e réplicas dele serão cultivadas durante o processo de manufatura. Feito a partir de certas condições de crescimento, inicia-se a colheita da proteína, junto de todas as outras proteínas celulares e materiais de resíduos, que é remanescentes do meio de cultivo, etc. Depois, esse extrato passa para a etapa de purificação, que implica vários passos que utilizam uma diversidade de processos até atingir o componente ativo – para o qual cada fabricante define os testes que garantem sua pureza. Por último, é fabricado o medicamento estabilizado e formulado com o qual são realizados os ensaios clínicos para o tratamento terapêutico. Para obter a indicação terapêutica desejada, é importante garantir que o produto seja resultante de um processo validado e amplamente controlado ao longo de todos esses passos.¹¹

Ao ser produzidos por organismos vivos, os produtos biológicos são inerentemente variáveis. Por isso, qualquer mudança no processo de manufatura, por menor que seja, mudam-se os parâmetros de fabricação, equipamentos, ingredientes, etc. Além disso, há mudanças no produto que podem não ser detectáveis pela tecnologia analítica atual. Toda mudança no processo deve ser novamente avaliada pelas autoridades por meio de um complexo processo de comparabilidade com o processo anterior e que sempre deve considerar novos ensaios clínicos suplementares.

¹⁰ EuropaBio. Biological and Biosimilar Medicines. Janeiro 2005. P.2.

¹¹ EuropaBio. Biological and Biosimilar Medicines. Janeiro 2005. P.2.

Bioequivalência:

similaridade das propriedades biológicas de um medicamento.

Farmacocinética:

Comportamento dos fármacos no organismo, especialmente os índices de absorção, a seqüência de níveis máximos e o metabolismo.

Farmacodinâmica:

estudo dos efeitos bioquímicos, fisiológicos e mecanismos de ação de um medicamento.

Imunogenicidade a capacidade de gerar uma resposta imune, como por exemplo, a produção de um anticorpo determinado.

Antígeno:

substância que induz a formação de anticorpos, devido a ao que o sistema imune a reconhece como uma ameaça.

Anticorpos: tipo de proteínas produzidas pelo sistema imune em resposta à presença de substâncias estranhas potencialmente nocivas.

Para garantir a consistência nas características dos produtos finais, e os perfis de segurança e eficácia, a fonte do material, os processos de manufatura, a formulação e as condições de armazenagem devem ser cuidadosamente seguidas e controladas, cumprindo as estritas exigências de boas práticas de manufatura (GMP) específicas para os produtos biotecnológico que incluem¹²:

- Produção do princípio ativo por biotecnologia;
- Isolação e purificação do princípio ativo;
- Desenvolvimento e validação do processo de elaboração com consistência em todas suas etapas;
- Análise do produto final;
- Comprovação da eficácia e segurança do medicamento através da realização de ensaios clínicos¹³.

Geralmente as companhias desenvolvem padrões e ensaios específicos para cada medicamento biológico. Por isso, é de se esperar que os processos de manufatura variem dependendo do fabricante do produto. Daqui é possível deduzir que não pode existir um biofármaco com o mesmo perfil de segurança, qualidade e eficácia quando produzido por duas companhias diferentes. Os especialistas sustentam que, até que exista a tecnologia que possa analisar a atividade biológica de um biofármaco em sua totalidade, é incorreto chamar a suas cópias de “biogênicos”.

Para um medicamento de síntese química, composto de uma pequena molécula, pode ser suficiente um ensaio de bioequivalência que envolva um número pequeno de pessoas para demonstrar equivalência deste ao produto original. Entretanto, para demonstrar a bioequivalência de um biosimilar a um biofármaco, precisa-se muito mais do que isso. Para estabelecer com um nível de certeza razoável, que as diferenças entre os processos de produção e as diferenças entre o produto original e o similar, não afetarão a segurança, qualidade e/ou eficácia do produto para os pacientes, não é suficiente apenas ter a experiência na elaboração do referido produto.

Também se requerem controles estritos durante o processo de manufatura, ensaios de toxicidade, farmacocinética in vivo e farmacodinâmica e, fundamentalmente, ensaios de imunogenicidade (resposta adversa do organismo a substâncias estranhas), além dos outros ensaios clínicos de segurança e eficácia necessários em cada caso.

¹² Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (Federação Latino-americana da Indústria Farmacéutica). Biofármacos. Março de 2006. P.7

¹³ Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica. Biofármacos. Março de 2006. P.10.

Imunogenicidade

Glicosilação:

processo pelo qual as proteínas se unem covalentemente a oligossacarídeos.

Excipientes:

substâncias auxiliares que ajudam a que o princípio ativo de um medicamento se formule de maneira estável, eficaz e segura para o paciente.

Biofármaco de referência:

biofármaco original.

A imunogenicidade representa a preocupação de segurança mais importante relacionada com os biofármacos e biossimilares. Dito o conceito, entende-se como o processo mediante o qual o corpo humano gera uma resposta à introdução de uma proteína estranha. Tipicamente, produz anticorpos que se ligam às proteínas estranhas, inativando-as e formando um complexo antígeno-anticorpo, que podem levar a sérias complicações e efeitos adversos. Assume-se que, em ausência de provas clínicas em humanos e a tecnologia adequada para prever pequenas mudanças na conformação da estrutura de uma proteína, é impossível caracterizar a imunogenicidade.^{fn}

Tabela 2: Fatores que podem afetar a imunogenicidade

Tipo de fatores que podem afetar a imunogenicidade	Detalhe
Produto	<ul style="list-style-type: none">- Seqüência de aminoácidos- Glicosilação- Pureza (material celular padrão)- Excipientes- Estabilidade
Substância ativa ou formulação	<ul style="list-style-type: none">- Dose e via de administração- Via de administração (subcutânea, intravenosa)- Dose, intervalo de dose- Sistema imune do hospede- Armazenagem
Populações	<ul style="list-style-type: none">- A imunogenicidade pode variar nas diferentes populações e segundo a condição imunológica dos pacientes
Indicações	<ul style="list-style-type: none">- A imunogenicidade pode variar para as diferentes indicações terapêuticas

Fonte: FIFARMA. Janeiro de 2006.

Em conseqüência, apesar de que a ciência e a tecnologia terem realizado grandes avanços, ainda não se conta com a tecnologia adequada que possa prever a atividade biológica em sua totalidade. Portanto, não se pode assumir que um biossimilar terá o mesmo perfil de segurança e eficácia do que o biofármaco de referência. A alteração de um só aminoácido, um radical, um enlace, uma fração da macromolécula, etc., tem o potencial de afetar significativamente a função, a farmacocinética, a farmacodinâmica, a imunogenicidade e atividade dos produtos de origem biológica/biotecnológica.¹⁴

A seguir (tabela 3) são apresentados vários estudos de casos que consideram a composição, manufatura e controle de biofármacos.

¹⁴ Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica. Biofármacos. Março de 2006. P. 9 e 10.

Tabela 3: Casos e conseqüências como resultado de mudanças no processo de manufatura

Casos	Conclusão
Dependência de expressão no meio de cultivo de células.	Dentro da mesma linha celular produtora, a expressão específica de uma proteína recombinante pode variar de acordo com os materiais-chave no meio do cultivo das células.
Os controles em processo podem ser mais apropriados que a análise da substância medicamentosa para detectar componentes que são difíceis de medir a níveis muito baixos.	Os critérios no processo podem formar parte da definição dos atributos do produto e podem ser usados para garantir a consistência do produto.
Efeito dos tempos de espera sobre a geração de impurezas relacionadas com o produto.	Diferenças finas em um processo, como um passo de espera durante a realização de um processo, podem afetar sutilmente os atributos do produto.
A ampla experiência no desenvolvimento do processo na escala-piloto pode ser útil para apoiar os dados limitados da escala comercial no momento de solicitar uma autorização para comercialização.	Sem uma grande quantidade de dados sobre o desenvolvimento do processo, freqüentemente é difícil determinar os critérios de consistência em um número limitado de lotes fabricados na escala comercial desejada.
Exemplo relacionado com as condições do cultivo de células.	Mudanças nas condições do cultivo de células podem afetar significativamente os níveis de espécies ou impurezas relacionadas com o produto, como também, características da proteína da perspectiva do processamento pós-tradução.
Exemplo relacionado com as impurezas medidas em diferentes etapas da purificação. Desafios analíticos	Sem um amplo conhecimento das depurações obtidas com o novo processo de purificação, o produtor não estará em posição de tirar conclusões sobre a relação entre o biosimilar proposto e o produto de referência.
Exemplo relacionado com ensaios e procedimentos usados para determinar proteínas residuais da célula-hóspede na substância medicamentosa.	Atributos do produto, tais como proteína residual da célula-hóspede, freqüentemente dependem do procedimento analítico. Por isso, as comparações só são válidas se for aplicada a mesma metodologia aos dois grupos de amostras.
Exemplo relacionado com dados apresentados para justificar especificações.	As especificações do biosimilar proposto e o produto de referência podem não ser as mesmas.

Fonte: Dr. Chris Holloway, ERA Consulting Group.

Destes exemplos se pode concluir que:

- Há exemplos práticos, alguns deles foram apresentados aqui, para demonstrar que pode haver problemas reais, diversos e complexos associados com os produtos de biotecnologia e biológicos complexos;
- Ditos problemas, geralmente, não podem ser identificados ou resolvidos apoiando-se unicamente em considerações de composição, manufatura e controle (especialmente em ausência de testes “em processo” como parte de um exercício de comparabilidade, em conformidade com a normativa *ICH Q5E* da agência de regulação europeia);
- Requerem-se ensaios clínicos para estabelecer a eficácia e segurança de todos os produtos farmacêuticos biológicos, inclusive se afirmam ser ‘similares’ da perspectiva da composição, manufatura e controle.

- Com os guias que estão surgindo na Comunidade Européia, o tema é abordado de forma prática, mas cautelosa, para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos biológicos ‘similares’.¹⁵

O papel da Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras agências de regulação internacionais (FDA, e EMEA) é fundamental para

criar e estabelecer padrões e mecanismos científicos que garantam a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos biológicos que são produzidos por autoridades nacionais, fabricantes e acadêmicos em nível mundial. Mas também para orientar a regulamentação em nível nacional e regional com o objetivo de entender que os biofármacos e biossimilares não podem ser copiados. Se alguma autoridade deseja considerar os biossimilares, deve entender que é um processo extremamente complexo que principalmente deve proteger a saúde dos pacientes.

Conferência Internacional de Harmonização (ICH)

A fins de 2003, a Agência Européia para a Avaliação de Produtos Médicos (EMA, na sigla em inglês) concebeu alguns direcionamentos que estabelecem considerações para a comparabilidade de produtos biológicos/biotecnológicos fabricados por um produtor que faz mudanças em seu próprio produto e processo: **ICH Q5E**. Estes salientam a importância de estabelecer uma correlação entre qualidade, segurança e eficácia ao comparar uma molécula obtida por dois processos diferentes e a necessidade de contar sempre com os ensaios clínicos e pré-clínicos para

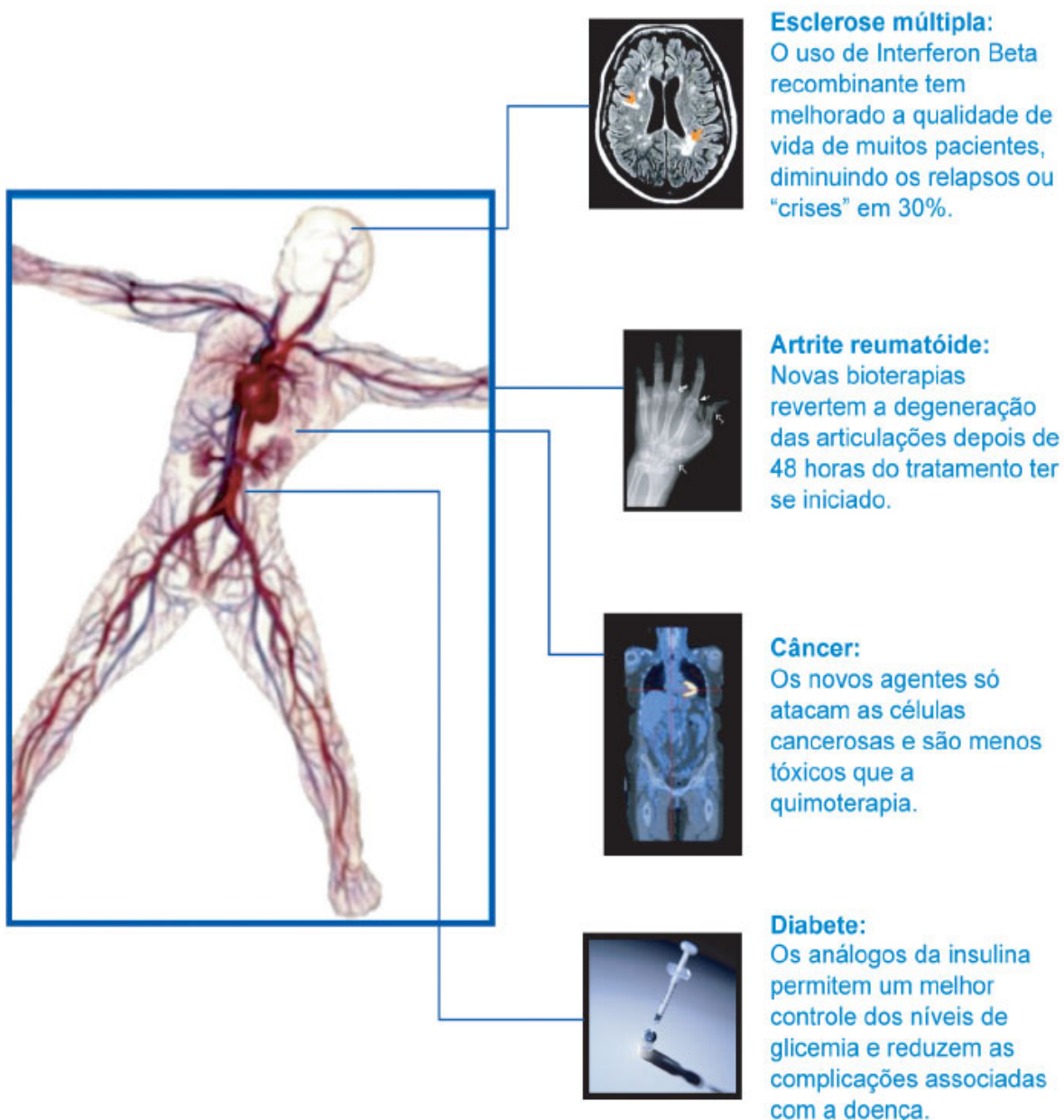
Importância dos biofármacos e seu impacto na saúde humana

O uso da biotecnologia tem um grande impacto no tratamento e no diagnóstico de doenças. Os medicamentos biológicos atualmente aprovados para sua comercialização são utilizados para o tratamento ou prevenção de condições, como mal de Alzheimer, apnéia do sono, artrite reumatoide, ataques cardíacos, câncer de mama, câncer renal, dermatite atópica, diabetes, doença do Crohn, esclerose múltipla, fibrose cística, hemofilia, hepatite, infarto cerebral ou apoplexia, insuficiência cardíaca, lepra, leucemia, leucemia linfocítica crônica, linfomas, lupus e tumores cerebrais.

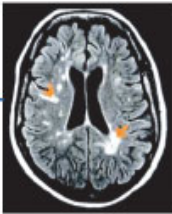

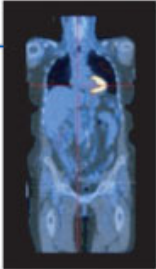

¹⁵ Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica. Biofármacos. Março de 2006. P.8 e 9.

BIOFÁRMACOS E A QUALIDADE DE VIDA

Os avanços na biotecnologia estão mudando dramaticamente a forma como são tratadas algumas doenças graves com resultados muito positivos.



The infographic features a central illustration of a human figure with a blue outline, showing the internal circulatory system. Four blue lines extend from this central figure to four distinct images, each representing a different medical condition. To the right of each image is a short text block in blue, describing the impact of biopharmaceuticals on the quality of life for patients with that condition.

- Esclerose múltipla:** O uso de Interferon Beta recombinante tem melhorado a qualidade de vida de muitos pacientes, diminuindo os relapsos ou "crises" em 30%.

- Artrite reumatóide:** Novas bioterapias revertem a degeneração das articulações depois de 48 horas do tratamento ter se iniciado.

- Câncer:** Os novos agentes só atacam as células cancerosas e são menos tóxicos que a quimioterapia.

- Diabete:** Os análogos da insulina permitem um melhor controle dos níveis de glicemia e reduzem as complicações associadas com a doença.


O uso da biotecnologia na área da saúde não compreende unicamente a produção de biofármacos e materiais de diagnóstico, mas também a engenharia de produtos celulares e de tecidos e, a aplicação destes na pesquisa de novos medicamentos.

Atualmente, a biotecnologia já está oferecendo grandes vantagens para milhões de pacientes no mundo:

- Mais de 250 milhões de pacientes foram beneficiados com o uso de biofármacos para o tratamento de enfartes, esclerose múltipla, câncer de mama, fibrose quística e leucemia.
- Pela primeira vez na história é possível o desenvolvimento e manufatura de terapias para doenças de origem genética.
- A biotecnologia teve um impacto positivo na produção de vacinas seguras e eficientes para as doenças infecciosas.
- A biotecnologia proporciona alternativas recombinantes para proteínas derivadas do sangue ou de tecidos.¹⁶

Atualmente, mais de 350 medicamentos elaborados com o uso da biotecnologia estão sendo provados para o tratamento de mais de 150 doenças entre as que se encontram: câncer, doenças infecciosas e desordens auto-imunes.

No caso específico dos biofármacos, a biotecnologia permitiu que a produção destes medicamentos seja segura, eficaz e não tenha conseqüências negativas no meio ambiente. A biotecnologia permite que organismos vivos como micróbios e células animais que contêm informação genética específica sejam utilizados na produção de derivados ou compostos naturais, como medicamentos baseados em proteínas, interferones, antibióticos, vacinas e vitaminas.¹⁷

Por outra parte, a biotecnologia oferece um maior controle sobre o processo de manufatura dos biofármacos, o que resulta na diminuição de riscos de contaminação através de patógenos infecciosos. Também permite a produção de medicamentos a grandes escalas e a elaboração de medicamentos específicos para determinadas doenças pouco freqüentes.¹⁸

Em conclusão, os biofármacos permitem tratamentos eficientes para doenças crônicas e pouco freqüentes que não tinham terapias ou não eram suficientemente bem-sucedidas ou efetivas para todo tipo de pacientes. Em segundo lugar, os biofármacos oferecem medicamentos recombinantes mais seguros como é o caso do Fator VIII para a hemofilia. Em terceiro lugar, os biofármacos reduzem os efeitos secundários e melhoram as terapias existentes no tratamento de doenças como o câncer ou a diabetes. Por último, a biotecnologia permite a produção a grande escala de biofármacos como é o caso das vacinas da Hepatite B, hormônios do crescimento e Fator VIII.¹⁹

¹⁶ The European Association for Bio-Industries (EuropaBio). Healthcare Manifesto. Setembro de 2005.

¹⁷ The European Association for Bio-Industries (EuropaBio), Biotechnology: Bringing a New Dimension to Medicine and Healthcare. Janeiro de 2005.

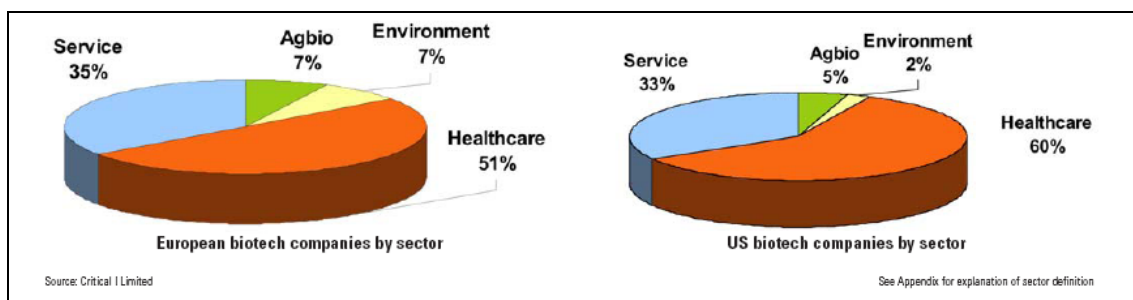
¹⁸ Emerging Pharmaceuticals Enterprises, Creating New Biotechnological Solutions to Healthcare Challenges, Maio de 2004.

¹⁹ The European Association for Bio-Industries (EuropaBio), BioImpact: Biotechnology for Patients, Fevereiro de 2005.

3. A INDÚSTRIA DA BIOTECNOLOGIA É MOTOR DE INOVAÇÃO NA SAÚDE

O descobrimento das tecnologias recombinantes de DNA e anticorpos monoclonais nos anos 70 marcou o nascimento da indústria da biotecnologia. Os usos e aplicações da biotecnologia são variados e vão além da saúde humana e animal, o que inclui a setores como proteção ambiental e agricultura. Ainda assim, como demonstra o gráfico 2, o setor da saúde continua sendo, tanto na Europa quanto nos Estados Unidos, o mais extenso.

Gráfico 2: Divisão dos usos e aplicações da biotecnologia por setor, nos EUA e na Europa



Fonte: Biotechnology in Europe: 2005 comparative study. EuropaBio.

Companhias biotecnológicas europeias por setor

Service= Serviços

Agbio = Agbio

Environment= Meio ambiente

Healthcare= Saúde

Companhias biotecnológicas norte-americanas por setor

Agbio = Agbio

Environment= Meio ambiente

Healthcare= Saúde

Estrutura da indústria da biotecnologia na área da saúde

A indústria da biotecnologia no setor da saúde consiste em três grupos: aqueles dedicados exclusivamente à pesquisa e desenvolvimento de produtos biotecnológicos, às companhias farmacêuticas tradicionais que comercializam os biofármacos e um grupo especializado de empresas que servem aos dois grupos anteriores, fornecendo as plataformas tecnológicas que podem acelerar o processo de descobrimento, pesquisa ou mecanismos dos medicamentos.

Nos últimos tempos, estas divisões foram mais difusas devido a diferentes fatores financeiros e estratégicos. A necessidade de acesso a capital e investidores por parte das pequenas e médias empresas biotecnológicas (custa aproximadamente 900 milhões de dólares e 10 anos de pesquisa, levar um produto ao mercado), e de novos medicamentos e tecnologias para as grandes farmacêuticas; levaram ao desenvolvimento de alianças estratégicas entre ambas as partes.²⁰

Geralmente, os acordos se assinam nas primeiras etapas de pesquisa que consistem em um intercâmbio de capital por direitos sobre os futuros lucros do produto. Mas, quanto mais cedo no processo de desenvolvimento é estabelecida a aliança, mais desvantajoso pode ser o acordo para a companhia de biotecnologia já que a companhia farmacêutica corre mais riscos em termos de capital investido e êxito do projeto. Por isso, quase metade dos acordos são renegociados ou cancelados antes da

²⁰ The Biopharmaceutical Industry: overview, prospects and competitiveness challenges. P.4.

finalização do projeto. Ultimamente, as companhias biotecnológicas procuram sócias depois de provado o conceito na fase II.²¹ Espera-se que em 2006, a indústria biotecnológica gerará 35 bilhões de dólares em transações financeiras, dos quais 25 bilhões de dólares virão do mercado público de investimentos e 10 bilhões de dólares de alianças estratégicas.²²

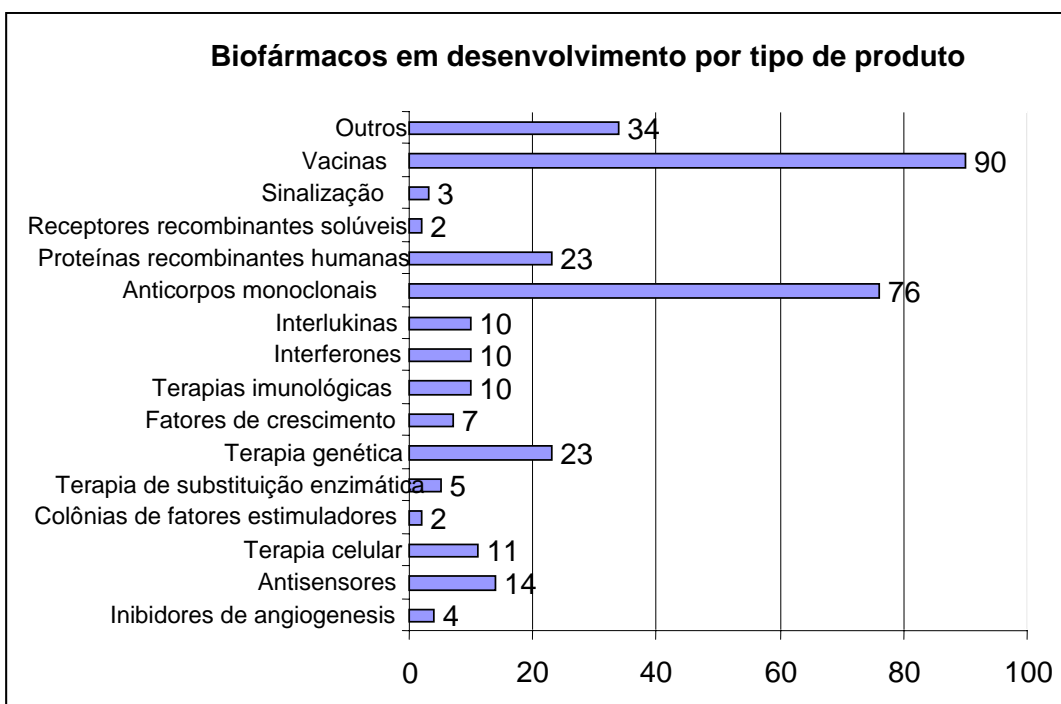
Desenvolvimento, crescimento e inovação

Desde seu começo nos anos 70 até a atualidade, a indústria dos biofármacos passou por uma etapa de crescimento e desenvolvimento convertendo-se rapidamente em um setor estratégico em nível financeiro e social em vários países e regiões do mundo. Embora o fracasso de muitos projetos gerou significativas perdas pelos altos custos das pesquisas, o desenvolvimento de biofármacos e tecnologias continua tendo um grande atrativo em termos de lucros mas, por sobre tudo, como fonte de inovação.

Cada ano são investidos trilhões de dólares na pesquisa de novos medicamentos, estimando-se que quase 50% dos medicamentos em desenvolvimento são produtos biotecnológicos.²³ Por isso, a biotecnologia se converteu na fonte mais importante de novos medicamentos na indústria farmacêutica.

Em 2003 existiam 324 medicamentos biotecnológicos em desenvolvimento, incluindo 154 remédios para o câncer, 43 para as doenças infecciosas, 26 para as doenças autoimunes e 17 para o AIDS e condições relacionadas (ver gráfico 3).

Gráfico 3



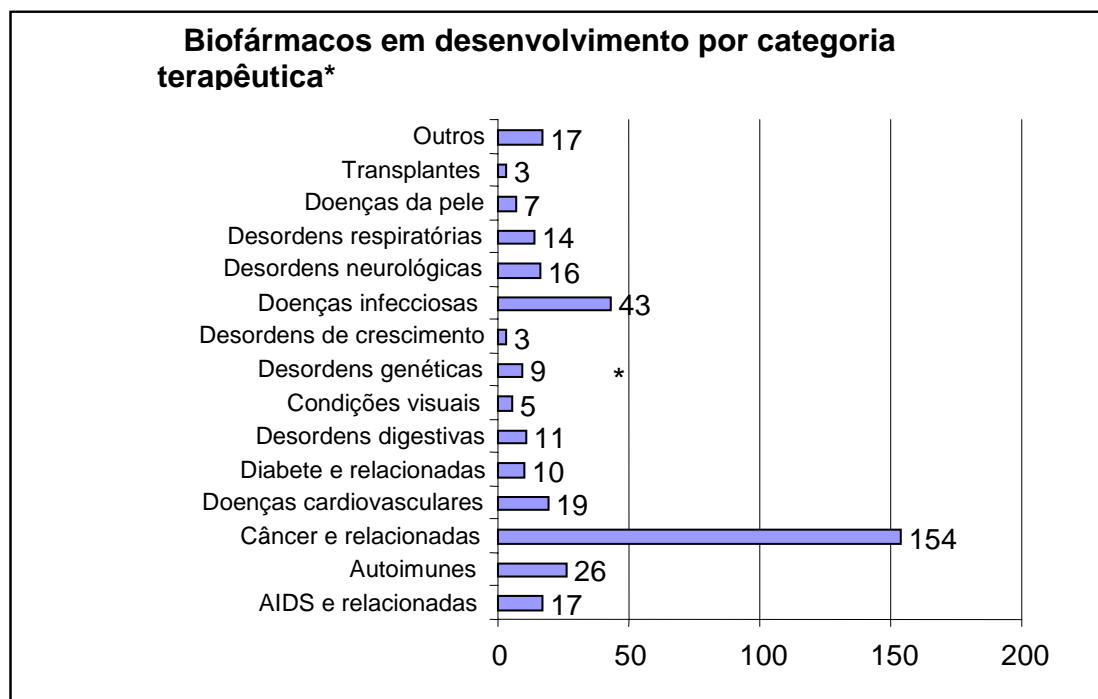
* Alguns medicamentos estão incluídos em várias categorias. Fonte: Phrma 2004 survey

²¹ The Biopharmaceutical Industry: overview, prospects and competitiveness challenges. P.11.

²² Burril & CO.

²³ Communication From The Commission to the Council, The European Parliament, The Economic and Social Committee and the Committee of the Regions, *A Stronger European-Based Pharmaceutical Industry For The Benefit Of The Patient—A Call For Action*. 2003.

Gráfico 4:



* Alguns medicamentos estão incluídos em várias categorias.

Fonte: Pharma 2004 survey

Comercialização de biofármacos

O primeiro medicamento desenvolvido via engenharia genética foi a insulina²⁴, a qual foi aprovada para a comercialização nos Estados Unidos em 1982. A primeira vacina recombinante contra a Hepatite B e a primeira terapia de anticorpo monoclonal contra a rejeição de transplante de fígado, foram lançadas em 1986. O primeiro e único oligonucleotídeo foi aprovado em 1998.²⁵ Em 2004, a FDA tinha outorgado sua aprovação para a comercialização de 100 produtos biológicos.²⁶ Atualmente, estima-se que 1/5 do total de remédios que saem ao mercado a cada ano são derivados de processos biotecnológicos.²⁷

Cerca de 300 milhões de pacientes no mundo já são beneficiados com estes novos medicamentos já que são utilizados no tratamento de doenças crônicas e estranhas como a hepatite C (interferon alfa), câncer renal (interleukina), hemofilia (Factor VIII), diabete (insulina humana), deficiência do crescimento (hormônios de crescimento), esclerose múltipla (interferon beta) e doença do Crohn.

No futuro, a biotecnologia trará maiores adiantamentos em pesquisa médica conseguindo desenvolver tratamentos em áreas inexploradas de doenças como o AIDS, câncer, asma, mal de Parkinson e Alzheimer, bem como soluções alternas para tratamentos existentes.

²⁴ Em 1982, Eli Lilly obteve a aprovação do primeiro produto farmacêutico de proteína recombinante nos Estados Unidos: a insulina recombinante humana, Humulin.

²⁵ The Biopharmaceutical Industry: overview, prospects and competitiveness challenges. P.4.

²⁶ The Biopharmaceutical Industry: overview, prospects and competitiveness challenges. P.4.

²⁷ Emerging Biopharmaceutical Enterprises and European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Creating New Biotechnological Solutions to Healthcare Challenges. Maio de 2004.

Para um medicamento personalizado

O estilo de vida, os alimentos que comemos, onde vivemos e trabalhamos são alguns fatores que podem afetar as reações que temos aos medicamentos. Outro fator importante são nossos genes.

No último tempo, a ciência tem aprofundado a pesquisa sobre farmacogenômica, isto é, o estudo da relação entre o mapa genético de cada pessoa e a reação de seu organismo aos medicamentos.^[1] A farmacogenômica visa incrementar a segurança e eficácia dos medicamentos explorando a relação entre o genoma (DNA) e seus produtos, o RNA e as proteínas; e a resposta aos fármacos.^{1,28}

Do mesmo modo, os cientistas estão realizando ensaios sobre a dose adequada dos medicamentos para cada indivíduo. Os genes determinam a composição de todas as proteínas do corpo, e à medida que os fármacos entram no corpo, estes interagem com muitas dessas proteínas. Variações pequenas, mas normais, nos genes podem produzir proteínas que funcionem de diferente maneira dependendo do organismo de cada pessoa.²⁹

O descobrimento das diferenças da composição genética das pessoas ajudará a médicos a receitar o medicamento apropriado na dose correta para cada pessoa, permitindo que os remédios sejam mais efetivos e causem menos efeitos adversos. Uma vantagem deste tipo de pesquisa será uma maior compreensão dos genes que causam ou contribuem para doenças tais como o câncer, as doenças cardíacas, a diabete, a depressão, e asma. Estes ensaios também ajudarão os cientistas a averiguar novas e melhores maneiras de desenvolver os remédios do futuro.

²⁸ Prof. Albert Sasson. Genomics, and drug discovery and improvement. biotechnologies: current achievements and prospects social acceptance of biotechnology-derived products.

²⁹ Emilien, G., Ponchon, M. et. al. Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine. Q J Med 2000; 93:391-423. P.1.

4. POR UM MARCO REGULATÓRIO QUE PROTEJA A SAÚDE DOS PACIENTES

Atualmente, na América Latina, não existe um marco regulatório que diferencie biofármacos e reconheça que não é possível aprovar cópias deles. Nos países onde há regulamentações, em geral, são muito recentes e ainda há muitos produtos no mercado que são um risco para a saúde dos pacientes. Por isso, especialistas sustentam que é importante que esta situação seja reconhecida e que as medidas necessárias sejam adotadas.

A seguir se oferece um resumo da situação de regulação na Europa, nos Estados Unidos e na América Latina. Deste modo, apresentam-se dois casos recentemente expostos à opinião pública sobre a aprovação de produtos biossimilares e suas conseqüências na saúde de pacientes chilenos, mexicanos e costarriquenhos.

EUROPA: Posição da Agência Européia para a Avaliação de Produtos Médicos (EMA)

Em 2003, a União Européia modificou a definição de genérico para especificar mais claramente que os produtos biológicos não fazem parte da classificação para medicamentos genéricos, explicando que, portanto, sempre devem apresentar ensaios clínicos e pre-clínicos e clínicos próprios.

Por outro lado, recentemente instituiu uma norma legal para a aprovação de biossimilares que estabelece que uma vez que a patente e a exclusividade dos dados do produto original expirem, podem-se apresentar cópias. No entanto, elas precisam da realização de testes para comprovar sua segurança, qualidade e eficácia. Esta entidade de regulação regional analisa cada caso de forma independente tanto para as mudanças no processo de manufatura de biofármacos existentes quanto para a produção de medicamentos biossimilares. A EMA decide quais são os ensaios químicos pre-clínicos e clínicos necessários com base nas regulamentações por tipo de molécula.³⁰

Em 2005, a EMA emitiu uma série de esboços no marco da lei estabelecida pela União Européia que estabelecem os padrões científicos para assistir aos laboratórios no processo de aprovação de biossimilares. Tais como, o Esboço EMA/CHMP/437/04 que indica que os princípios gerais dos biossimilares requerem informação adicional clínica e não-clínica para sua aprovação. Quer dizer, que requer de um processo de aprovação complexo diferente ao já estabelecido para os fármacos genéricos tradicionais.

Por outra parte, a EMA também aprovou recentemente quatro anexos clínicos/não-clínicos para tipos específicos de produtos (insulina humana recombinante, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), eritropoietina e hormônio do crescimento) com o objetivo de procurar uma definição quanto os dados necessários para a aprovação desses tipos de biossimilares.

ESTADOS UNIDOS

Nos Estados Unidos, as autoridades estudam o assunto de forma extensiva. Têm realizado vários seminários convocando a comunidade científica, mas consideram que ainda não estão dadas as garantias para contar com um processo abreviado para o produto não-inovador e não têm regulamentação nem sequer em minuta.

Na Food, Drug & Cosmetic Act (Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos), a FDA inclui, por razões históricas, uns poucos produtos biotecnológicos, como a insulina e os hormônios de crescimento. Em 1984, incluiu-se nesta lei a possibilidade de desenvolver procedimentos abreviados

³⁰ The European Association for Bio-Industries (EuropaBio), Biological and Biosimilar Medicines, Janeiro de 2005.

(medicamentos genéricos), mas, atualmente ainda não se determinou se os biossimilares podem ser regulados sob estas mesmas normas.³¹

O resto dos medicamentos biotecnológicos como os interferons, monoclonais e *citoquinina* são regulados pela Public Health Service Act (Lei de Serviço de Saúde Pública). Não existe procedimento abreviado para os biológicos.³²

O FDA não tem aprovado uma regulamentação porque considera que o perfil de segurança e eficácia das cópias dos biofármacos representam um desafio que eles não podem garantir posto que:

- Os métodos analíticos atuais não podem predizer com exatidão as propriedades biológicas dos biossimilares;
- O sistema imune pode detectar alterações nos produtos biossimilares que não são detectadas pelos métodos analíticos;
- A imunogenicidade dos biofármacos pode ter efeitos negativos sobre a eficácia do medicamento e conseqüências clínicas no paciente.³³

A ICH, na norma ICH Q5E, regula somente as variações que pode fazer um fabricante sobre seu processo, mas não quando é outro fabricante.³⁴

ICH (agências de regulação da União Européia, dos EUA e do Japão)

AMÉRICA LATINA: Aprovação de Biossimilares sem um marco regulatório específico

A seguir, se oferecem uma visão geral a respeito do marco regulatório e aprovação de produtos biossimilares em alguns países latino-americanos. Em geral, nos últimos anos as autoridades em alguns países têm limitado a aprovação de biológicos e biotecnológicos sem ensaios próprios de segurança e eficácia usando as normas para aprovação de cópias ou de genéricos. Porém, todos os países têm vários produtos que foram autorizados aplicando as leis para produtos sintetizados quimicamente.

Argentina

Hoje, ainda são aprovados produtos sem nenhum ensaio clínico, pois os biofármacos não estão diferenciados na legislação. Contudo, a Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT) tem reconhecido publicamente em várias ocasiões que esta situação deve ser corrigida.

Brasil

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem uma regulamentação específica para os produtos genéricos desde 2003 (Resol. RDC 135, maio de 2003).³⁵ Esta resolução estabelece que os produtos biológicos derivados do plasma ou sangue humanos, e os produtos biotecnológicos, com exceção dos antibióticos e fungicidas, não serão admitidos para o cadastro genérico.

A ANVISA também tem desde 2002 uma regulamentação específica para produtos biológicos (RDC 80) que foi atualizada em outubro de 2005 (RDC 315).

³¹ ERA Consulting Group, Similar Biological Medicinal Products: Regulatory Background in the United States and Europe.

³² ERA Consulting Group, Similar Biological Medicinal Products: Regulatory Background in the United States and Europe.

³³ Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica, *Biofármacos*. Março de 2006. P. 16

³⁴ ERA Consulting Group, Similar Biological Medicinal Products: Regulatory Background in the United States and Europe.

³⁵ http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/135_03rdc.htm

Chile

Em 2005, o governo do Chile aprovou uma “norma que define critérios para estabelecer a equivalência terapêutica a produtos farmacêuticos no Chile” onde é reconhecida e pública a necessidade de estabelecer um projeto de lei específico para os biofármacos.³⁶ Todavia, no passado foram aprovados alguns produtos como o interferon, eritropoietina e insulinas sem requerer ensaios clínicos que estabeleçam a eficácia e segurança desses produtos.

A recente importação e aprovação para a venda de uma insulina manufaturada na Índia causou uma polêmica entre pacientes e especialistas. Este recente episódio demonstrou a necessidade de contar com uma normativa que tome as precauções necessárias sobre os medicamentos biológicos para garantir a segurança, qualidade e efetividade dos medicamentos. (Ver caso de insulina na pág. 20)

Colômbia

O Instituto Nacional de Vigilancia Médica (INVIMA, Instituto Nacional de Vigilancia Médica) colombiano não contempla em suas normativas, requisitos para o cadastramento de cópias de biofármacos. Porém, a Comissão Revisora compreende os riscos que estão em jogo e já faz uns anos que não permite a aprovação de produtos sem seus próprios ensaios clínicos. Mesmo assim, como em outros casos no passado, foram aprovados produtos cópias da eritropoietina, imunoglobulina, heparina, somatropina e insulina. No caso das vacinas, estas são regulamentadas pelas normativas estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde.³⁷

Costa Rica

Os regulamentos estabelecidos pelo Ministério da Saúde da Costa Rica não contemplam uma normativa específica para o cadastramento das cópias dos biofármacos. Só estabelece regulações para o controle dos medicamentos genéricos de origem química.³⁸ Em outros países da América Latina, as autoridades sanitárias avaliam os biofármacos de igual forma que avaliam os medicamentos de origem química.

Guatemala

No Regulamento para o Controle Sanitário dos Medicamentos e Produtos Afins se estabelece uma série de requerimentos específicos como provas de equivalência terapêutica, de potência e inocuidade para medicamentos de alto risco que devem ser efetuadas aos medicamentos biológicos.³⁹

México

No México, não são excluídos os biofármacos da regulamentação que determina os requerimentos para o cadastramento de genéricos.⁴⁰ Consciente do risco associado à situação, foi formado um grupo de trabalho com a participação da indústria farmacêutica mexicana e das autoridades sanitárias para estabelecer uma normativa para dar o tratamento adequado. Contudo, na ausência de uma legislação, as autoridades mexicanas têm cadastrado muitas cópias de biofármacos.

Venezuela

Desde 2001, o INHRR tem determinado os requisitos para o cadastramento de produtos biológicos. Requerem ensaios pre-clínicos e clínicos para o cadastramento de todos os produtos. Os requisitos foram atualizados em 2005, detalhando os mesmos para diferentes tipos de produto, os quais estão definidos neste documento como “todo medicamento obtido mediante processos biotecnológicos e que

³⁶ Ibid. P. 24

³⁷ Ibid. P. 23

³⁸ Ministério da Saúde da Costa Rica: Gaceta Oficial No. 28466-S. Fevereiro 2000

³⁹ Ministério da Saúde da Guatemala. Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines.

⁴⁰ Secretaria da Saúde do Governo Mexicano. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.

requerem para sua venda o Registro Sanitário correspondente.”⁴¹ A normativa define dois tipos de produtos biológicos: recombinantes e anticorpos monoclonais. Esta regulamentação define também os processos de fabricação e o controle de qualidade destes medicamentos.

⁴¹ Comisión Legislativa Nacional. Ley de Medicamentos. Gaceta Oficial N° 37.006. Quinta-feira, 3 de agosto de 2000. Capítulo I De la Definición y Clasificación de los Medicamentos.

CASO 1: CONTROVÉRSIA SOBRE INSULINA NO CHILE

O que é a insulina recombinante?

A insulina recombinante humana foi o primeiro biofármaco aprovado para uso humano (1982). Esta insulina é fabricada a partir de técnicas de engenharia genérica que permitiram reduzir de forma significativa os problemas associados à impureza da substância. A técnica de produção da insulina recombinante é baseada na inserção de DNA humano em uma célula hospede (*E. coli*, por exemplo). As células crescem e se reproduzem normalmente, e graças ao código de DNA inserido no hospede, produzem insulina humana.

Insulina: Hormônio secretado no pâncreas que participa da regulação da absorção de glicose.

O caso chileno

No ano passado o Ministério da Saúde do Chile, através da Central Nacional de Abastecimiento (Cenabast, Central Nacional de Abastecimento), comprou uma insulina de origem índia denominada Wosulin do Laboratório Pentafarma⁴² com o propósito de abastecer os hospitais públicos de insulina para os pacientes que são atendidos através do plano governamental de cobertura de saúde conhecido como AUGÉ/GES.

A Wosulin foi aprovada pelo Instituto de Salud Pública (ISP, Instituto da Saúde Pública), entidade encarregada de autorizar os medicamentos no Chile, partindo da premissa que era um produto “similar” a outras insulinas recombinantes que já tinham sido aprovadas. O ISP não exigiu a Pentafarma que apresentasse os ensaios correspondentes para provar que o Wosulin é um medicamento similar a outras insulinas do mesmo tipo. Tentou-se introduzir esta insulina nos mercados como o Brasil, o México, a Costa Rica e a Argentina, mas não conseguiram a aprovação do registro sanitário por motivos de qualidade, efetividade e/ou segurança.

Dúvidas sobre a Wosulin

Segundo Juan Carlos Prieto, professor do Programa de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Chile, “esse produto (Wosulin) foi catalogado como um fármaco similar e os produtos similares não são analisados na Comissão de Medicamentos Novos a qual pertencem vários acadêmicos de diferentes universidades”. O acadêmico disse que a insulina elaborada pelo laboratório indiano Wockhardt foi analisada por uma comissão interna do ISP, na qual não participam acadêmicos externos. Segundo Prieto, os profissionais do ISP analisam preferentemente os detalhes legais, porque a norma diz que se forem produtos similares basta que tragam os certificados de qualidade do país de origem do produto.

Porém, uma comissão da Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo (Soched, Sociedade Chilena de Endocrinologia e Metabolismo), fez uma revisão dos ensaios apresentados pela Pentafarma ao IPS e concluiu que os antecedentes que apóiam às insulinas Wosulin, “não entregam suficientes elementos de julgamento para nos pronunciar em relação à eficácia e segurança. Parece indispensável a realização de estudos científicos protocolizados e controlados em distintos tipos de diabete e grupos etários antes de recomendar seu uso no Chile”.

Os especialistas da Soched indicam no relatório que a investigação clínica foi efetuada só em diabéticos tipo 2 adultos, em ensaios sem grupo controle, durante curtos períodos de observação, em centros médicos da Índia, e seus resultados não foram publicados por revistas especializadas reconhecidas. Os médicos chilenos observam que “além disso, destaca-se a ausência de ensaios feitos em crianças e adolescentes diabéticos tipo 1, quem são os mais expostos no tempo ao uso de insulina. Estes ensaios carecem do rigor científico necessário para obter conclusões válidas”.

⁴² A Wosulin é manufaturada pelo laboratório indiano Workhardt. Pentafarma é o distribuidor de dita insulina no Chile.

CASO 2: QUALIDADE E SEGURANÇA DO INTERFERON PARA TRATAR ESCLEROSE MÚLTIPLA

O que é o Interferon beta-1b?

O Interferon beta (Interferon beta 1a e Interferon beta-1b) é usado para o tratamento e controle de uma desordem neurológica conhecida como esclerose múltipla (EM). Embora não se conheça verdadeiramente seu mecanismo de ação, o interferon beta inibe a produção de citocinas Th1 e a ativação de monócitos, ambos os elementos envolvidos na resposta imunológica do organismo.

O Interferon beta-1b é o primeiro tratamento cuja eficácia foi comprovada clinicamente nas etapas Remetente-Recidivante (R-R) e Secundária (S-P) da EM. É o primeiro interferon aprovado autorizado para ambas as etapas da doença.

Interferon beta-1b: versão sintética de substâncias naturais produzidas pelo corpo, que ajudam reduzir a inflamação causada pela esclerose múltipla.

É a cópia do Interferon um biosimilar?

Em 2005, foi solicitada a aprovação do cadastro de uma cópia do Interferon beta-1b na Guatemala, Costa Rica e Panamá produzida no México pelo Laboratorio Probiomed. As autoridades da Costa Rica negaram o cadastramento do produto baseado no fato de que não tinha suficiente evidência clínica sobre sua eficácia e segurança. Por outro lado, as autoridades guatemaltecas e panamenhas, que inicialmente tinham aprovado este biofármaco, tiveram que submeter a revisão de uma junta especializada a decisão original, em resposta à preocupação de muitos pacientes com EM.

Um medicamento será considerado similar a outro produto se tiver a mesma composição qualitativa e quantitativa em termos dos princípios ativos (substâncias ativas) e a forma farmacêutica for a mesma, e quando necessário se demonstre a bioequivalência ao primeiro produto mediante ensaios de biodisponibilidade apropriados.

No caso do Interferon beta-1b produzido pelo Probiomed não se teriam cumprido estas condições com o fim de demonstrar sua *similaridade* com o produto de referência conhecido como Betaferon.

O Dr. Víctor Rivera, neurologista e professor titular do Baylor College of Medicine, escreveu em um editorial na revista mexicana de Neurologia que produtos biológicos como o Interferon beta-1b “requer de um sofisticado controle na qualidade de produção, já que a natureza biológica dos produtos pudesse induzir potencialmente uma grande variabilidade de dose a dose, de unidade a unidade”⁴³.

Segundo o Dr. Rivera “a disponibilidade de uma citocinina ‘genérica’ (leia-se Interferon) na farmacopéia para EM embora se proponha como opção atrativa, não é realista. A asserção que a molécula é ‘similar’ às originalmente desenvolvidas não tem validade biológica”⁴⁴.

Em uma comunicação dirigida a uma das associações de pacientes do Panamá, o Dr. Rivera⁴⁵ observou dois elementos que geram dúvidas sobre a cópia do Interferon beta-1b: 1) A falta de ensaios clínicos que comprovem seu perfil de segurança não tóxica e sua efetividade, de acordo com as estipulações modernas; e 2) A importância de manter uma fabricação constante, comprovada em qualidade de produção e massiva para manter a demanda se acaso o *Probiomed* for tomar a responsabilidade de oferecer a venda do interferon no mercado, competindo com os outros produtos já existentes e já validados nesses aspectos.

⁴³ Rivera, V. Esclerosis múltiple: evidencias, genéricos y similares. Rev Mex Neuroci 2004; 5 (4)

⁴⁴ Rivera, V. Esclerosis múltiple: evidencias, genéricos y similares. Rev Mex Neuroci 2004; 5 (4)

⁴⁵ Comunicação do Dr. Rivera ao Sr. Manuel Rodríguez da Asociación de Pacientes con Esclerosis Múltiple de Panamá (Associação de Pacientes com Esclerose Múltipla do Panamá)

5. SOBRE BIOSALUD

A BioSalud é uma plataforma de informação sobre os biofármacos e biossimilares e seu impacto na saúde pública. A BioSalud apóia idéias, visões e iniciativas que ajudem a facilitar o diálogo entre todos os setores da sociedade interessados nas conseqüências que os avanços da biotecnologia têm para a saúde humana.

Os biofármacos ou medicamentos biológicos são aqueles produzidos a partir de sistemas vivos como proteínas ou ácidos nucléicos (DNA e RNA) por meio da biotecnologia. Têm uma estrutura molecular extensa, complexa e inerentemente heterogênea. Os biossimilares são cópias de um biofármaco feitas depois de que a patente do original expirou, e que demonstram ter uma eficácia similar e o mesmo perfil de segurança no paciente.

Devido à complexidade dos biofármacos, à produção e à armazenagem dos biossimilares, não é possível prognosticar sua atividade terapêutica sem ensaios clínicos realizados com cópia. Se isto não é comprovado, o paciente está exposto a efeitos desconhecidos que podem chegar a ser muito sérios. A exclusão das cópias dos biofármacos na regulamentação dos processos de aprovação de medicamentos genéricos resulta de vital importância para proteger a saúde dos pacientes.

A BioSalud conta com o apoio de várias empresas biotecnológicas, farmacêuticas e de associações da indústria de medicamentos de vários países latino-americanos.

6. RECURSOS ADICIONAIS

Institutos e agências nacionais e regionais latino-americanas

- Asociación Mexicana de Industria de Investigación Farmacéutica, AMIIF (Associação Mexicana de Indústria de Investigação Farmacêutica): www.amiif.org.mx
- Federación Latinoamericana de la. Industria Farmacéutica, FIFARMA: www.fifarma.org
- Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, INTERFARMA: www.interfarma.org.br
- Cámara Argentina de Especialidades Medicinales, CAEME (Câmara Argentina de Especialidades Medicinais): www.caeme.org.ar
- Instituto de Salud Pública de Chile (ISP): www.ispch.cl
- Secretaría de Salud de México (SSA, Secretaria da Saúde de México): www.salud.gob.mx
- Federación Centroamericana de Laboratorios Farmacéuticos, FEDEFARMA (Federação Centro-americana de Laboratórios Farmacêuticos): www.fedefarma.org
- Asociación de Fabricantes de Productos Farmacéuticos – AFIDRO (Associação de Fabricantes de Produtos Farmacêuticos): www.afidro.com
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos o Alimentos, INVIMA: www.invima.gov.co
- Cámara Venezolana del Medicamento, CAVEME (Câmara Venezuelana do Medicamento): www.caveme.org
- Ministerio de Salud de Costa Rica: <http://www.netsalud.sa.cr/ms/>
- Ministerio de Salud de Venezuela: <http://www.msds.gov.ve/msds/index.php>

Entidades internacionales

- World Health Organization (Organização Mundial da Saúde): www.who.int
- Conferencia Internacional sobre Harmonización: www.ich.org
- Asociación de Información de Drogas (DIA, Associação de Informação de Drogas): www.diahome.org
- Instituto Internacional de Vacunas (IVI, Instituto Internacional de Vacinas): www.ivi.org
- Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI, Aliança Global para Vacinas e Imunização): www.gavi.org
- Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes Farmacéuticos (IFPMA, Federação Internacional de Associações de Fabricantes Farmacêuticos): www.ifpma.org
- The European Association for Bio-Industries. <http://www.europabio.org/>
- America's Pharmaceutical Research Companies (Companhias de Pesquisa Farmacêutica da América): www.phrma.org
- Emerging Biopharmaceutical Companies (Companhias Biofarmacêuticas Emergentes). <http://www.ebe-efpia.org>
- International Association for Biologicals (Associação Internacional de Biológicos): <http://www.iabs.org/>

Institutos e agências nacionais e regionais

- Food and Drug Administration (FDA), USA: www.fda.gov
- Centers for Biological Evaluation and Research (CBER, Centros de Avaliação e Pesquisa Biológicas), EUA: <http://www.fda.gov/Cber/>
- Health Protection Branch (HPB, Divisão de Proteção à Saúde), Saúde do Canadá, Canadá: <http://www.hlth.gov.bc.ca/protect/index.html>
- Centers for Disease Control (CDC, Centros de Controle de Doenças), EUA: <http://www.cdc.gov/>
- National Institutes for Health (NIH, Institutos Nacionais de Saúde), EUA: <http://www.cdc.gov/>
- Pasteur Institut (Instituto Pasteur), França: <http://www.pasteur.fr/externe>

Agências européias

- União Européia: <http://ec.europa.eu/>
- European Medicines Evaluation Agency (EMA): <http://www.emea.eu.int/>
- European Union Drug Regulatory Authority Network (Eudranet, Rede de Autoridades de Regulação de Medicamentos da União Européia): <http://www.eudra.org>
- Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (Agência Francesa de Segurança Sanitária de Produtos para a Saúde), França : <http://agmed.sante.gouv.fr/>
- Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Instituto Paul-Ehrlich), Alemanha: <http://www.pei.de/>
- National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC, Instituto Nacional de Padrões e Controle Biológicos), RU: <http://www.nibsc.ac.uk/>
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA, Agência de Regulação de Medicamentos e Produtos para a Saúde), RU: <http://www.mhra.gov.uk>
- European Pharmacopoeia (Farmacopeia Européia): <http://www.pheur.org>
- US Pharmacopeia – USP (Farmacopeia dos EUA): <http://www.usp.org/>
- International Organization for Standardization (ISO, Organização Internacional de Padronização): <http://www.iso.org>
- European Department for the Quality of Medicines (EDQM, Departamento Europeu para a Qualidade dos Medicamentos): <http://www.pheur.org>

Sites de Internet da OMS

- Blood Safety and Clinical Technology (Segurança do Sangue e Tecnologia Clínica): <http://w3.whosea.org/bct/>
- Essential Drugs and Traditional Medicine (Medicamentos Essenciais e Medicina Tradicional): <http://w3.whosea.org>
- Health Technology and Pharmaceuticals (Tecnologia da Saúde e Farmacêuticos): <http://www.who.int/technology>
- International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA, Conferência Internacional de Autoridades de Regulação de Medicamentos): <http://www.icdra.org/>
- Quality Assurance and Safety of Medicines (Controle de Qualidade e Segurança dos Medicamentos): http://www.who.int/medicines/about/qsm_strategy/en/
- Immunization safety (Segurança da imunização): http://www.who.int/immunization_safety/es/index.html
- Initiative for Vaccine Research (Iniciativa para a Pesquisa de Vacinas): http://www.who.int/vaccine_research/en/
- Global Alliance for Vaccines and Immunization (Aliança Global para Vacinas e Imunização): <http://www.gavialliance.org/>
- Pharmaceutical products (Produtos farmacêuticos): http://www.who.int/topics/pharmaceutical_products/es/index.html
- Transplantation (Transplantes): <http://www.who.int/topics/transplantation/es/index.html>

Laboratórios internacionais e centros de colaboração da OMS

- National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC): <http://www.nibsc.ac.uk/>
- National Institute of Infectious Diseases (NIID, Instituto Nacional de Doenças Infecciosas): <http://www.nni.nikkei.co.jp/FR/AWG/recs/JPGover0033713.html>

7. GLOSSÁRIO DE TERMOS

Ácidos nucleicos: cadeia de nucleotídeos, moléculas orgânicas componentes dos ácidos nucleicos. Cada nucleotídeo está formado pela união de uma molécula de açúcar (ribose) ou desoxirribose, um ácido fosfórico e uma base nitrogenada (purinas ou pirimidinas).

DNA (ácido desoxirribonucléico): ácido nucleico principal constituinte dos genes. Participa de uma maneira crucial na síntese de proteínas celulares através de uma especificação na sua seqüência de aminoácidos por meio do RNA.

Aminoácidos: moléculas orgânicas componentes das proteínas. Cada aminoácido está formado por um grupo amino, um grupo ácido e um resto molecular peculiar para cada tipo de aminoácido. Há 20 diferentes aminoácidos nas proteínas dos seres vivos como lisina, alanina, leucina.

RNA (ácido ribonucléico): ácido nucleico que participa da síntese de proteínas no citoplasma celular.

Anticorpos: tipo de proteínas produzidas pelo sistema imune em resposta à presença de substâncias estranhas potencialmente nocivas.

Antígeno: substância que induz a formação de anticorpos, devido a que o sistema imune a reconhece como uma ameaça.

Bactérias: seres vivos unicelulares sem divisão interna.

Biodisponibilidade: extensão com a qual um medicamento alcança seu espectro de ação ou a um fluido biológico (o sangue), do qual pode acessar o medicamento a seu raio de ação. Na prática, é definida como a quantidade de fármaco que chega de forma ativa ao sangue e a velocidade com que acessa a este quando é administrada à mesma dose e sob idênticas condições experimentais.

Bioequivalência: dois produtos farmacêuticos são considerados bioequivalentes se, além de ser equivalentes farmacêuticos, os ingredientes ativos de ambos têm uma mesma biodisponibilidade depois da administração da mesma dose em idênticas condições.

Biofármaco: produto farmacêutico de origem biológica que consiste de uma proteína e/ou um ácido nucleico.⁴⁶

Biotecnologia: uso de microorganismos ou substâncias biológicas na realização de processos industriais ou de produtos específicos para a criação de medicamentos, hormônios sintéticos e alimentos.⁴⁷

Biosimilar: termo usado na Europa para se referir ao biofármaco não inovador. Também são chamados de Follow-On Protein Product.⁴⁸

Colite ulcerosa: doença inflamatória crônica e episódica do intestino grosso e o reto.

Comparabilidade: termo que se refere à igualdade em identidade, força, qualidade, pureza e eficácia de um medicamento depois de mudanças no seu processo de produção.⁴⁹

⁴⁶ Federación Latinoamericana de Industria Farmacéutica. *Biofarmacos*. Marzo 2006

⁴⁷ www.yahoo.education.com

⁴⁸ <http://www.europabio.org/documents/QA-biosimilar.doc>

⁴⁹ <http://www.fda.gov/cder/guidance/5427dft.pdf#search='Comparability%20Protocols'>

Cromossomos: componentes nucleares formados por ácidos nucléicos altamente comprimidos e proteínas. São facilmente visíveis durante a divisão celular e seu número é fixo para cada espécie vivente.

Embolia: perda das funções cerebrais devido à falta de irrigação sanguínea para certas áreas do cérebro.

Farmacovigilância: todas àquelas atividades de segurança e controle destinadas a reduzir os riscos da população ao submeter-se a um tratamento terapêutico. Tem caráter eminentemente preventivo.

Farmacocinética: comportamento dos fármacos no organismo, especialmente quanto aos índices de absorção, de obtenção de níveis máximos e o metabolismo.

Farmacodinâmica: estudo dos efeitos bioquímicos, fisiológicos e mecanismos de ação de um medicamento.

Gene: unidade descritiva hereditária, na genética, dos ácidos nucléicos que corresponde a um segmento de DNA.

Genéricos: cópia idêntica ao medicamento de referência, que leva o nome do princípio ativo. A mesma dose, segurança, potência, efeito desejado, maneira de usá-la e resultados finais, sem possuir o mesmo nome da marca.⁵⁰

GMP: sistema de qualidade estabelecido pela FDA para regular o desenho, a manufatura, a embalagem, os rótulos, o armazenamento e o serviço de equipes e produtos médicos que sejam destinados para a comercialização nos Estados Unidos.⁵¹

Hemoderivados: os hemoderivados são produtos obtidos por extração e purificação através do processamento industrial do plasma humano e incluem, entre outros, albumina, imunoglobulinas e fatores da coagulação.⁵²

Hemofilia: transtorno hemorrágico hereditário.

Homologação de um medicamento: processo em que é comprovada a igualdade em composição e eficácia de um produto original e sua cópia.⁵³

Imunogenicidade processo em que o corpo humano gera uma resposta à introdução de uma substância estranha. O organismo responde a uma substância estranha produzindo anticorpos que se ligam a esta substância, inativando-as.⁵⁴

Insulina: Hormônio secretado no pâncreas que participa da regulação da absorção de glicose.

Lábil: adjetivo que significa: frágil, caduco e fraco.⁵⁵

Metabolismo celular: conjunto dos processos de transformações químicas dos componentes celulares que ocorrem permanentemente no interior de uma célula.

⁵⁰ Medlineplus.com / http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/generics_q&aSpanish.htm

⁵¹ <http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/32.html>

⁵² / Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (Instituto Venezuelano de Pesquisas Científicas).

⁵³ Real Academia de la Lengua (Real Academia da Língua). <http://buscon.rae.es/diccionario/drae.htm>

⁵⁴ Federación Latinoamericana de Industria Farmacéutica. Biofarmacos. Março de 2006

⁵⁵ Real Academia de la Lengua. <http://buscon.rae.es/diccionario/drae.htm>

Microorganismos: organismo de tamanho microscópico ou submicroscópico que inclui bactérias, fungos, vírus e protozoários.

Mitose: processo de divisão celular que leva à reprodução de uma célula.

Nucleotídeos: moléculas orgânicas componentes dos ácidos nucléicos. Cada nucleotídeo está formado pela união de uma molécula de açúcar (ribose) ou desoxirribose, um ácido fosfórico e uma base nitrogenada (purinas ou pirimidinas).

Proteína: molécula composta de uma ou mais cadeias de aminoácidos sintetizados por uma célula seguindo seu código genético.⁵⁶

Trombose: afecção em que se apresenta um coágulo sangüíneo em uma veia profunda.

⁵⁶ <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=6554>

8. REFERÊNCIAS

1. Anvisa Website: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/135_03rdc.htm.
2. Burrill & Co. http://www.burrillandco.com/burrill/pr_1141780182.
3. Comisión Legislativa Nacional. Ley de Medicamentos. Gaceta Oficial N°37.006. Jueves 3 de Agosto de 2000. Capítulino I De la Definición y Clasificación de los Medicamentos.
4. Communication From The Commission to the Council, The European Parliament, The Economic and Social Committee and the Committee of the Regions, A Stronger European-Based Pharmaceutical Industry For The Benefit Of The Patient– A Call For Action. 2003.
5. Pharmaceutical Industry For The Benefit Of The Patient– A Call For Action. 2003.
6. Comunicación del Dr. Rivera al Sr. Manuel Rodríguez de la Asociación de Pacientes con Esclerosis Múltiple de Panamá.
7. Humberto Maturana. El Árbol del Conocimiento. Editorial Universitaria. 2006.
8. Emerging Biopharmaceutical Enterprises and European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Creating New Biotechnological Solutions to Healthcare Challenges. Mayo de 2004.
9. Emerging Pharmaceuticals Enterprises, Creating New Biotechnological Solutions to Healthcare Challenges, May 2004.
10. Emilien, G., Ponchon, M. et. al. Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine. *Q J Med* 2000; 93:391-423.
11. ERA Consulting Group. Similar Biological Medicinal Products: Regulatory Background in the United States and Europe.
12. Federación Latinoamericana de Industria Farmacéutica. Biofarmacos. Marzo 2006.
13. <http://www.europabio.org/documents/QA-biosimilar.doc>.
14. <http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/32.html>.
15. <http://www.quimbiotec.com/?mod=hemoder.htm> / Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.
- 16.
17. Medlineplus.com / http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/generics_q&aSpanish.htm.
18. Ministerio de Salud de Costa Rica. Gaceta Oficial No. 28466-S. Febrero 2000.
19. Ministerio de Salud de Guatemala. Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines.
20. Real Academia de la Lengua. <http://buscon.rae.es/diccionario/drae.htm>.
21. Rivera, V. Esclerosis múltiple: evidencias, genéricos y similares. *Rev Mex Neuroci* 2004; 5 (4).
22. Secretaria de Salud del Gobierno Mexicano. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.
23. The Biopharmaceutical Industry: overview, prospects and competitiveness challenges.
24. The European Association for Bio-Industries (EuropaBio), BioImpact: Biotechnology for Patients, February 2005.
25. The European Association for Bio-Industries (EuropaBio), Biological and Biosimilar Medicines, January 2005.
26. The European Association for Bio-Industries (EuropaBio), Biotechnology: Bringing a New Dimension to Medicine and Healthcare. Enero de 2005.
27. The European Association for Bio-Industries (EuropaBio). Healthcare Manifesto. Septiembre de 2005.
28. The European Association for Bio-Industries. BioImpact – Biotechnology for patients. Noviembre de 2004.