



## Perguntas & Respostas sobre Medicamentos Biológicos

### **1. O que é biotecnologia e qual é seu papel nos medicamentos biológicos?**

A biotecnologia é descrita como o conjunto de métodos e processos que permitem a modificação de organismos vivos – ou suas partes – para produzir bens ou serviços. O domínio das assim chamadas “técnicas de DNA recombinante” nos anos 1970 abriu uma nova fase na biotecnologia “molecular”, revolucionando vários campos do conhecimento.

Técnicas de DNA recombinante possibilitaram meios rápidos de modificar geneticamente o DNA em sistemas biológicos para fazer proteínas terapêuticas em laboratório. Atualmente os medicamentos biológicos são produzidos principalmente por meio dessas técnicas de DNA recombinante. Isso significa que organismos vivos são geneticamente reprogramados para produzir uma proteína de interesse. Por exemplo, durante muitos anos, pacientes diabéticos dependentes de insulina dispunham apenas de insulina extraída do pâncreas de animais. Em 1982 apareceu a primeira insulina humana produzida por tecnologia de DNA recombinante usando uma cultura de bactérias *E. coli*. Essa insulina tem qualidade superior em comparação com o produto derivado de animais e é produzida em quantidade suficiente para suprir a demanda.

### **2. O que são medicamentos bioterapêuticos<sup>1</sup> e como eles se diferenciam de medicamentos de pequenas moléculas produzidos por síntese química?**

Medicamentos biológicos são medicamentos cujos princípios ativos são ou são derivados de proteínas (como hormônio de crescimento, insulina, anticorpos) e outras substâncias, e são produzidas por organismos vivos (como células, levedura e bactérias). Eles são maiores e mais complexos do que medicamentos de moléculas menores produzidos por síntese química, e suas características e propriedades dependem tipicamente do organismo vivo que lhes serviu de fonte e do processo de produção. Essa complexidade torna particularmente difícil a caracterização completa de medicamentos biológicos. Medicamentos de pequenas moléculas sintetizados quimicamente são medicamentos produzidos por meio de um processo passo-a-passo de síntese química. Eles derivam de compostos químicos de estrutura simples com peso molecular menor em comparação com medicamentos biológicos.

### **3. Como são produzidos os medicamentos biológicos?**

Os medicamentos biológicos são feitos com o uso de sistemas vivos, geralmente reproduzindo uma proteína em uma célula viva (como células bacterianas ou de mamíferos). As características de um medicamento biológico dependem fortemente das condições do processo de produção, e frequentemente se diz que “o processo é o produto”. De fato, mesmo pequenas mudanças na produção podem alterar o produto final – por isso o processo de produção de um medicamento biológico exige processos muito bem desenhados, robustos, confiáveis e bem controlados. Boas práticas de manufatura, validação e especificações definidas são de fundamental importância para assegurar a segurança e a eficácia desses produtos ao longo do tempo: medicamentos biológicos passam por aproximadamente 250 testes em processo ao

---

<sup>1</sup> Medicamentos bioterapêuticos também podem ser chamados de biológicos, medicamentos biológicos e biofármacos.



**IFPMA**

longo do processo de produção<sup>2</sup>. De fato é o processo de produção em si que imprime características únicas a esses produtos.

#### **4. Quais condições podem ser tratadas com medicamentos biológicos?**

Medicamentos biológicos beneficiam mais de 350 milhões de pacientes em todo o mundo<sup>3</sup>, no tratamento de doenças disseminadas como câncer, diabetes, bem como doenças raras. Comprovou-se que são eficazes no tratamento de algumas condições particularmente difíceis de tratar com medicamentos de pequenas moléculas sintetizados quimicamente. Nos últimos 30 anos, avanços médicos em medicamentos biológicos concentraram-se no tratamento de doenças crônicas complexas – incluindo câncer, diabetes, hepatite C e insuficiência renal crônica – bem como algumas menos comuns, como hemofilia, doença de Fabry, deficiência de crescimento, esclerose múltipla e doença de Crohn.

#### **5. Como funcionam realmente os medicamentos biológicos?**

Medicamentos biológicos são moléculas grandes em geral desenhadas para interromper, desencadear ou substituir interações complexas entre proteínas ou entre células no organismo de um paciente. Por exemplo, no caso de diabetes, a insulina humana produzida por tecnologia de DNA recombinante – o primeiro medicamento produzido com biotecnologia no mundo – atua para repor a proteína que falta no paciente. Medicamentos biológicos são desenvolvidos com base em uma profunda compreensão da biologia de uma doença no corpo humano e atacam uma causa específica ou os sintomas debilitantes de uma doença. Medicamentos de pequenas moléculas sintetizados quimicamente, em contraste, são geralmente menos direcionados e apresentam mecanismos de ação menos complexos.

#### **6. Como são avaliadas a qualidade, a segurança e a eficácia de medicamentos biológicos?**

Demonstrar, avaliar e monitorar a qualidade, a segurança e a eficácia de todos os medicamentos é importante ao longo de seu ciclo de vida útil. Autoridades regulatórias de saúde dispõem de exigências para avaliar tais elementos, tanto antes quanto depois da aprovação. As empresas também possuem procedimentos operacionais padrão e boas práticas de manufatura para assegurar que apenas medicamentos de qualidade, seguros e eficazes sejam usados no mercado. Em relação aos medicamentos biológicos, ferramentas e técnicas mais sofisticadas – que vão além das que são empregadas em medicamentos de moléculas pequenas – são necessárias para demonstrar a qualidade, a segurança e a eficácia na fase de pré-aprovação. Isso se deve à complexidade de tais medicamentos, aos processos necessários para produzi-los e ao seu potencial de provocar reações imunológicas indesejadas. Em virtude do limitado número de pacientes envolvidos na fase de estudos clínicos, a fiscalização pós-marketing (como parte do sistema de farmacovigilância) também é uma ferramenta fundamental para permitir que as autoridades de saúde continuem avaliando o risco/benefício ao longo do ciclo de vida

<sup>2</sup> EuropaBio (sem data) biossimilares Guide to biological medicines: a focus on biosimilar medicines (Guia para medicamentos biológicos: foco em medicamentos) [http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide\\_to\\_biological\\_medicines\\_a\\_focus\\_on\\_biosimilar\\_medicines.pdf](http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf)

<sup>3</sup> EuropaBio (sem data) biossimilares Guide to biological medicines: a focus on biosimilar medicines (Guia para medicamentos biológicos: foco em medicamentos) [http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide\\_to\\_biological\\_medicines\\_a\\_focus\\_on\\_biosimilar\\_medicines.pdf](http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf)



# IFPMA

de um medicamento, e potencialmente detectar eventos adversos raros e sérios que não foram identificados antes da autorização de comercialização.

A farmacovigilância pode detectar novos sinais de segurança relacionados com a qualidade do produto e/ou alterações no uso e padrões de prescrição. A Organização Mundial de Saúde (OMS) descreve um sistema nacional de farmacovigilância como “um investimento obrigatório na saúde pública futura do território”<sup>4</sup>. Manter um robusto sistema de farmacovigilância depende da aquisição consistente e precisa, da integração e análise de dados de eventos adversos<sup>5</sup>. Sem tal base sólida importantes sinais de segurança podem ficar ocultos, confusos ou diluídos. Embora a necessidade de uma base sólida seja comum a todos os medicamentos, ela é especialmente importante para medicamentos biológicos<sup>6</sup>.

## **7. O que são Produtos Biológicos Similares (SBPs, na sigla em inglês)?**

Produtos biológicos similares (SBPs) são versões ‘similares’ mas não versões idênticas de seus medicamentos biológicos inovadores de referência. Enquanto produzir versões genéricas de medicamentos sem patente sintetizados quimicamente é relativamente fácil – envolve copiar uma molécula sintetizada quimicamente estável com uma estrutura singular identificável – produzir um SBP é muito mais complicado devido à complexa estrutura molecular e ao processo de produção único necessário para os medicamentos biológicos. Diferentemente de medicamentos sintetizados quimicamente, é impossível para os SBPs serem cópias exatas do medicamento inovador de referência. Medicamentos biológicos similares às vezes também são chamados de ‘biossimilares’, ‘follow-on biologics’ ou ‘subsequent entry biologics’.

## **8. Qual é o caminho regulatório para os SBPs?**

Padrões regulatórios com base em ciência são essenciais para assegurar a segurança dos pacientes. Por causa disso – e devido à complexa natureza de medicamentos biológicos – os SBPs precisam de padrões regulatórios distintos daqueles empregados para os medicamentos genéricos. Esses padrões precisam de caracterização analítica detalhada e estudos de qualidade, bem como de programas de desenvolvimento pré-clínico e clínico para demonstrar a alta similaridade com o medicamento biológico inovador de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia.

Um caminho cientificamente rigoroso de aprovação regulatória para produtos biossimilares deve assegurar que não haja diferenças clínicas significativas entre um biossimilar e seu produto de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia. Assim, espera-se que o produto biossimilar produza resultados clínicos comparáveis aos do produto de referência. Em 2005, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) implantou sua primeira estrutura regulatória exclusivamente para a autorização de SBPs<sup>7</sup>. Além disso, em 2009, a OMS desenvolveu diretrizes para servir de plano para os países para o desenvolvimento e avaliação de SBPs<sup>8</sup>. Os padrões mínimos

<sup>4</sup> OMS (2006) The safety of medicines in public health programs: pharmacovigilance an essential tool (A Segurança de medicamentos em programas de saúde pública: farmacovigilância é uma ferramenta essencial)

[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf)

<sup>5</sup> A OMS criou diretrizes para sistemas de farmacovigilância que podem ser encontrados no seguinte link

[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf)

<sup>6</sup> Giezen et al. (2008) Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. JAMA; 300(16): 1887

<sup>7</sup> EMA (2005) Diretrizes para medicamentos biológicos similares

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf)

<sup>8</sup> OMS (2009) Diretrizes para avaliação de produtos biológicos similares (SBPs)

[http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO-THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO-THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)



**IFPMA**

estabelecidos nas diretrizes da OMS foram desenvolvidos para promover um caminho mais curto para SBPs, ao mesmo tempo em que mantinha padrões para medicamentos de qualidade, seguros e eficazes.

(Publicado em 9 de março de 2013)