

A Watson-Marlow fala sobre os desafios de se fabricar medicamentos biológicos em vez dos moleculares tradicionais



ÍNDICE

Quais são os gargalos	3
O avanço dos anticorpos monoclonais (mAbs)	4
Aumento, intensificação e manutenção	6
Manutenção da integridade do produto	8
Vencendo o câncer com biossimilares - estudo de caso	10
A ascensão dos biossimilares	11
Colaborando para enfrentar uma ameaça dupla	12
Referências	13

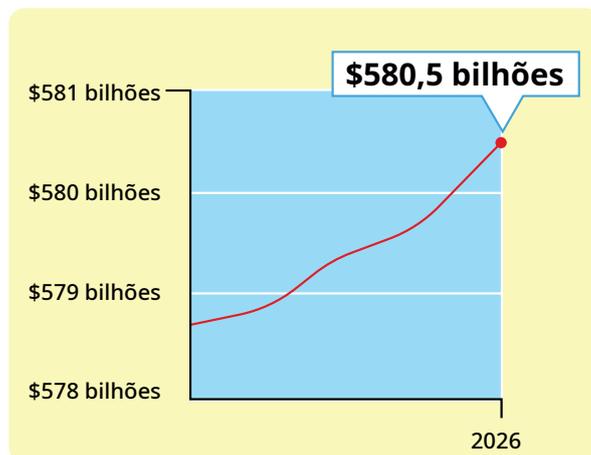
QUAIS SÃO OS GARGALOS

O desenvolvimento de medicamentos biológicos inovadores, que fornecem acesso a tratamentos direcionados para algumas das condições médicas mais severas, fez com que seus fabricantes crescessem rapidamente nos últimos anos. Conforme a população global envelhece e requer mais cuidados médicos, os medicamentos biológicos trazem a esperança de cura para algumas das doenças mais comuns, como doenças cardíacas, câncer, Alzheimer, diabetes e artrite reumatoide. Apesar desse campo ainda estar em início de desenvolvimento, ele abre a possibilidade de tratamentos direcionados e com menos efeitos colaterais, o primeiro passo na direção dos medicamentos personalizados. Como podemos incentivar o desenvolvimento dessa indústria principiante e fornecer-lhe as ferramentas e a estrutura para seu sucesso? Como garantir que não somos o gargalo que impede o seu progresso?

Jim Sanford, Gerente Biopharmaceutical na Watson-Marlow Fluid Technology Group, discute os desafios que temos que vencer para conseguirmos fazer parte do futuro oferecido pelos medicamentos biológicos. Será que podemos reduzir os gargalos e aumentar a produção de medicamentos biológicos criando mais capacidade, intensificando os processos e melhorando a integridade dos produtos?

O crescimento nesse mercado deverá ser rápido, com a previsão de alcançar US\$580,5 bilhões (cerca de €513,5 bilhões) até 2026¹. O primeiro medicamento biológico, a insulina humana Humulin, chegou ao mercado em 1982. Desde então, a pesquisa biológica tem recebido investimentos regulares, liderados pelos EUA e pela Europa Ocidental.

A jornada até esse ponto tem sido vagarosa. As empresas buscam suplantar os desafios inerentes à produção de medicamentos biológicos: os produtos são grandes e complexos e requerem o uso de sistemas vivos para serem produzidos. Apesar dos grandes avanços tecnológicos que podem dar suporte a esse crescimento, ainda há muito a ser desenvolvido. A tecnologia single-use tem desempenhado uma função significativa na mitigação dos riscos e na eficácia operacional dos bioprocessos, mas somente uma colaboração contínua levará ao sucesso dos medicamentos biológicos.



O AVANÇO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS (MABS)

É importante esclarecer um ponto: o crescimento dos biofármacos não significa o fim dos fármacos (de moléculas pequenas). A taxa de aprovação da FDA nos EUA comprova um aumento estável em novas entidades moleculares (NME) em ambas as categorias, e o Centro de Pesquisa e Avaliação de Medicamentos (CDER) da FDA indica uma taxa de crescimento anual composta (CAGR) de +10% na última década para os dois tipos de medicamentos^{2,3}.

Há claramente um mercado para ambos os produtos, mas a produção de medicamentos biológicos está se distanciando cada vez mais da fabricação e do consumo em alta escala. O uso de medicamentos biológicos envolve uma abordagem direcionada e altamente específica e eficaz, que busca oferecer uma cura em vez de um tratamento.

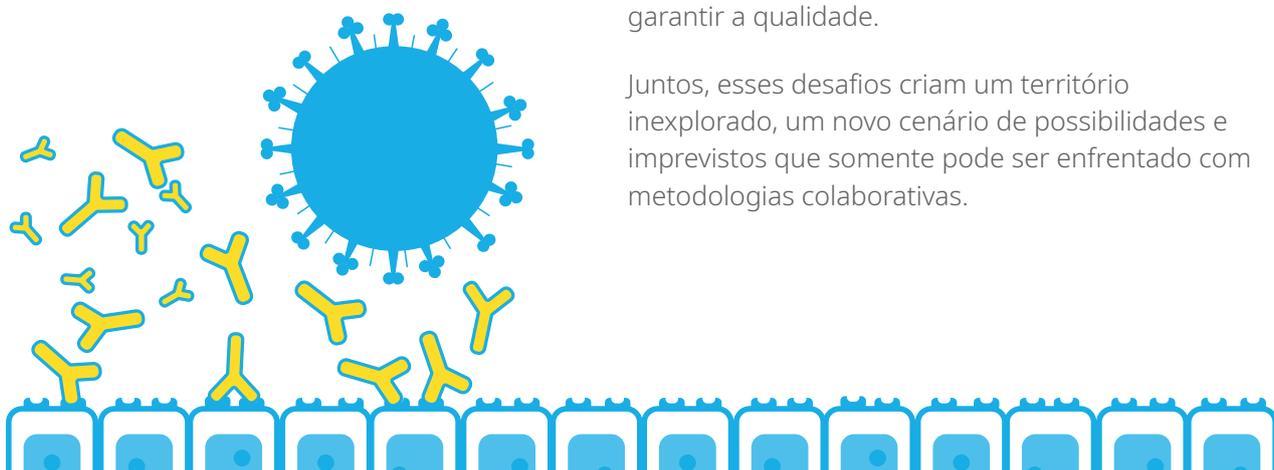
Já observamos um enorme sucesso no uso de anticorpos monoclonais (mAbs), que ativam o sistema imune do paciente para destruir as células afetadas, no tratamento de câncer, doença de Crohn, Alzheimer e várias outras doenças incuráveis. Há atualmente mais de 100 terapias de mAbs aprovadas e o mercado global está em um crescimento estável. O mercado de anticorpos monoclonais na América Latina, por exemplo, tinha um valor de US\$4,46 bilhões em 2020 e deverá chegar a US\$7,01 bilhões em 2025. Os maiores desafios no momento são explorar essa terapia, reduzir os enormes custos e simplificar os processos de produção intensivos e complexos.

Envolvendo desde mAbs, interleucinas e vacinas terapêuticas até as novas terapias celulares e genéticas, esses tratamentos altamente complexos e multimoleculares simplesmente não podem ser processados da mesma maneira que os produtos similares de moléculas pequenas.

Para trabalharmos com células vivas e ao mesmo tempo garantirmos a integridade e a esterilidade do medicamento, precisamos de novas abordagens de fabricação. Por exemplo, vetores de crescimento e produtos finais são mais suscetíveis à agregação e degradação (devido à sua sensibilidade a temperatura e luz). A durabilidade e a robustez dos equipamentos também são testadas de forma mais rígida conforme os processos se tornam mais intensivos e contínuos. Por fim, com o desenvolvimento de formulações e métodos de entrega inovadores, há novos desafios nos processamentos críticos e nas etapas de envase. Quando os produtos finais não são os mesmos, o processo passa a ser a entidade

regulada e testada, exigindo novas abordagens para garantir a qualidade.

Juntos, esses desafios criam um território inexplorado, um novo cenário de possibilidades e imprevistos que somente pode ser enfrentado com metodologias colaborativas.





AUMENTO, INTENSIFICAÇÃO E MANUTENÇÃO

Para atender às futuras exigências de bioprodução, devemos considerar uma abordagem de várias frentes.

Aumento da capacidade

A capacidade de biomanufatura deverá ter um aumento de 45% nos próximos anos, passando de 4.400.000 litros de volume produtivo global total em 2018 a 6.400.000 litros em 2023⁴. Contudo, com a demanda crescendo 10% ao ano, esse plano de crescimento não irá satisfazer as necessidades do mercado. Com mais da metade dessa capacidade estando nos EUA e 93% dos mAbs sendo produzidos nos EUA e na Europa, há uma clara urgência de expansão.

Com as expectativas de vida e a renda média global aumentando em muitos mercados emergentes, o número de pessoas com doenças crônicas também tem crescido, especialmente em regiões como Ásia-Pacífico e América Latina. Populações mais urbanas e mais sedentárias também contribuem para esse aumento⁵, além da expansão nas taxas de obesidade, que levam a mais casos de diabetes e câncer⁶, entre outras doenças. Isso está impulsionando a evolução do mercado de medicamentos biológicos e criando uma maior aceitação dessas terapias inovadoras. No entanto, ainda há muitos obstáculos, especialmente em relação ao investimentos de capital e requisitos regulatórios estritos, que resultam em terapias de alto custo e acesso limitado dos pacientes.

Vários países, empresas e organizações com esse expertise já estão investindo nesses mercados emergentes, mas é essencial expandir ainda mais em regiões como Ásia, América Latina, África, Europa Oriental e Rússia. Com preços menores, veremos a produção de biossimilares aumentar para atender à demanda das nações em desenvolvimento, o que por sua vez trará ainda mais desafios. Muitos fornecedores biofarmacêuticos, inclusive a Watson Marlow Fluid Technology Group (WMFTG), já estão expandindo suas operações globais, procurando fornecer suporte regional ao desenvolvimento e à distribuição de novos medicamentos biológicos e biossimilares.



Bomba peristáltica 530 da Watson-Marlow

Intensificação dos processos

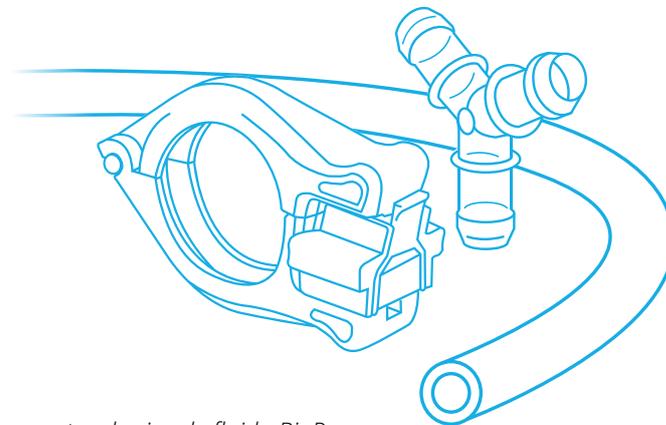
A intensificação dos processos, tanto como meta final, quanto como um passo em direção do bioprocessamento contínuo, irá impulsionar ainda mais a viabilidade de um uso maior dos medicamentos biológicos. A jornada será longa. Conforme cada processo for intensificado, outro gargalo será identificado, o qual por sua vez deverá também ser intensificado. Somente após vários ajustes o processo de produção ficará mais simples e eficaz. O 16º Relatório Anual e Pesquisa Sobre a Produção e a Capacidade de Fabricação de Biofarmacêuticos, compilado pela BioPlan Associate, mostra que 37% dos respondentes planejam seguir essa abordagem e testar novos equipamentos de downstream, como os de purificação e cromatografia⁷. Um total de 33% também pretende testar novos equipamentos de upstream, como o de tecnologias de perfusão. Entre os respondentes dos EUA, 45% estão focados em desenvolver melhores tecnologias de bioprocessamento contínuo downstream, contra 33% na Europa Ocidental, enfatizando talvez o papel de liderança dos EUA nessa área. Isso pode ser comprovado pelo fato de que 42% dos respondentes da Europa Ocidental consideraram o bioprocessamento contínuo downstream como uma área problemática, contra 28% dos EUA.

Muito próximo a essa abordagem, está o escalonamento dos equipamentos como uma maneira de transitar dos testes em bancadas de laboratório para a linhas de produção. Para alcançar a capacidade necessária, sistemas pequenos operarão em paralelo em um processo contínuo. Isso em vez de instalar equipamentos cada vez maiores, tão comum na produção de medicamentos de moléculas pequenas.

MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE DO PRODUTO

A tecnologia de single-use em vias de fluido é sem dúvida a parceira perfeita para o mercado de medicamentos biológicos. Devido à garantia de esterilização e às trocas rápidas dos dispositivos descartáveis, as empresas estão adotando essa tecnologia como a solução para uma produção eficaz de medicamentos biológicos.

É fundamental nesse tipo de fabricação conseguir a redução das biocargas e a eliminação do risco de presença de particulados e endotoxinas no produto final. A tecnologia single-use já está sendo usada de maneiras novas, por exemplo, como parte de um processo contínuo, operando por vários meses seguidos. Para reduzir os riscos e fornecer todos os possíveis parâmetros de operação, a WMFTG vem testando seus equipamentos de vias de fluido para verificar o cumprimento desses novos requisitos de desempenho. Não há ainda normas e regulamentos para a tecnologia de single-use, mas estamos definindo as melhores práticas juntamente com os fornecedores, as empresas biofarmacêuticas e os órgãos regulatórios. A WMFTG faz parte de comissões da Bio-Process Systems Alliance BPSA e da SPP BioPhorum para avaliar essas questões e criar critérios definidos para alcançar um sucesso futuro. Todos temos grande interesse em ver novos medicamentos biológicos entrarem no mercado. Sabemos que eles mudarão totalmente a vida de pacientes com doenças crônicas e limitantes, e que trabalhando juntos conseguiremos garantir que chegarão àqueles que os necessitam.



Componentes de vias de fluido BioPure

Nós e vários outros fabricantes de tecnologia de single-use trabalhamos com um conceito de arquitetura aberta. Com nossas mangueiras Watson-Marlow, nossos conectores de vias de fluido da BioPure, e outros componentes de terceiros, conseguimos projetar e fabricar conjuntos single-use puresu® e asepticssu™ validados especificamente para bioprocessos.

O Q-clamp é um exemplo disso, onde um sistema simples de fechamento sem ferramentas facilita a usabilidade, enquanto a tecnologia exclusiva do lacre anti-violação e um pacote de validação líder no setor impedem possíveis contaminações.

Estamos sempre um passo à frente tecnologicamente, pois escutamos e entendemos os desafios dos nossos clientes, e assim procuramos garantir que tenham os equipamentos que precisam para projetar processos inovadores.



Mangueira PureWeld XL de TPE com Q-clamp da BioPure

VENCENDO O CÂNCER COM BIOSSIMILARES - ESTUDO DE CASO

A BIOCAD, uma empresa russa de biotecnologia, está desenvolvendo e fabricando uma grande variedade de biossimilares e outros medicamentos para doenças complexas, como câncer, Aids, hepatite C, esclerose múltipla, etc. A BIOCAD e a WMFTG trabalharam em conjunto para integrar mangueiras da Watson-Marlow e conectores da BioPure aos processos de P&D e fabricação.

"Temos visto um aumento na produção de medicamentos biológicos nos últimos vinte anos," diz Ivan Strekalovsky, especialista em bioprocessamento na BIOCAD. "Devido aos biofármacos serem sintetizados por células vivas, garantir a sua qualidade é mais complicado do que os fármacos com moléculas pequenas. Além disso, o desenvolvimento do processo de fabricação é bastante trabalhoso. Por exemplo, é necessário obter uma aprovação regulatória, e qualquer alteração, por menor que seja, tem que ser documentada e validada."

Em suas pesquisas e produção de biossimilares, a BIOCAD empregou produtos da WMFTG em uma grande variedade de bioprocessos de transferência de fluidos associados a culturas de células e filtragens de líquidos. Depois de usar vários fornecedores, a BIOCAD testou o portfólio de produtos da WMFTG e comprovou seus benefícios de excelência logística, qualidade e disponibilidade de produtos. "Os produtos da Watson-Marlow possuem alta confiabilidade – eles são o padrão de excelência no mercado de bombas," afirma Ivan.

A BIOCAD está usando produtos da WMFTG para desenvolver biossimilares, inclusive Acellbia® (rituximab), um anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento de linfomas não Hodgkin e leucemia linfóide crônica-B; Avegra® (bevacizumab), um anticorpo monoclonal humanizado recombinante aplicado em tratamentos de cânceres colorretal, de ovário e cervical, de pulmão, de células renais, de mama e glioblastomas; e Herticad® (trastuzumab), um anticorpo monoclonal e agente anti-tumor que inibe a proliferação de células cancerígenas superexpressadas HER2. "O lançamento e o sucesso desses três biossimilares seriam inimagináveis sem as opções de bombas e mangueiras oferecidas pela Watson-Marlow e o portfólio de produtos single-use da BioPure," adiciona Ivan.

A produção de biossimilares envolve alguns desafios específicos, como a redução de contaminações cruzadas, a diminuição das variações de lote a lote e o cumprimento dos requisitos regulatórios. Os procedimentos de P&D e a fabricação de anticorpos monoclonais são especialmente complicados e criam ainda mais desafios, como garantir o crescimento prolífico das linhas celulares, a consistência proteica e a manutenção dos recursos funcionais. Para resolver esses problemas, a BioPure da WMFTG oferece excelentes documentos de validação, produtos de alta qualidade e bons prazos de entrega. "As bombas e mangueiras da Watson-Marlow são duráveis e resistentes a autoclaves, além de terem esterilidade garantida e reduzem os riscos de contaminação," acrescenta Ivan.

Como a BIOCAD está se preparando para as tendências futuras de produção de biossimilares? Conforme o setor progredir e a gama de biossimilares for expandida, crescerá a exigência para que os equipamentos de bioprocessamento reduzam os riscos de contaminação cruzada e possíveis danos aos medicamentos. "A transição para medicamentos mais personalizados e a emergência das terapias celulares e genéticas irão requer abordagens científicas mais especializadas e técnicos altamente treinados," diz Ivan. "A garantia da qualidade e a biossegurança serão primordiais, o que aumentará a demanda por equipamentos estéreis e tecnologias de single-use."

A ASCENSÃO DOS BIOSSIMILARES

Conforme as patentes biológicas expirarem e uma maior variedade de biossimilares entrar em produção, os bioprocessamentos enfrentarão desafios ainda maiores. Além dos fabricantes de medicamentos biológicos existentes, veremos outros mais novos expandindo a sua produção, principalmente na China e na Índia. Seu propósito será atender às necessidades de um mercado crescente nos países em desenvolvimento, dando-lhe acesso a biossimilares de menor custo. Herceptin é um desses medicamentos chegando ao fim de sua patente, o que levou a Biofarmacêutica Roche a fazer acordos com a China e a Índia, oferecendo-lhes o medicamento a preços bastante reduzidos para evitar competição⁸. A América Latina é outro mercado crescente para biossimilares, com o Brasil na frente devido ao tamanho de sua população e seu mercado, e a Argentina e o México logo atrás⁹.

Muitos produtos biológicos finais não podem ter a sua conformidade e uniformidade testadas da mesma maneira que os produtos de moléculas pequenas. É o processo de fabricação que tem que ser avaliado e comprovar que tem uniformidade e segue as melhores práticas. Componentes single-use padronizados e confiáveis e vias de fluido devidamente testadas irão pavimentar o caminho para o sucesso nesse mercado. Conforme os biossimilares obtiverem suas aprovações regulatórias, a padronização e a conformidade das tecnologias de produção passarão a ser o principal critério de sucesso.

Todos aprenderão com os mercados dos EUA e da Europa Ocidental, e os fornecedores de equipamentos precisarão garantir que atenderão a demanda por seus produtos, independente do país onde serão usados. A WMFTG está ciente da importância dos fabricantes e dos centros de distribuição regionais para conseguir atender às futuras demandas do mercado de medicamentos biológicos.

COLABORANDO PARA ENFRENTAR UMA AMEAÇA DUPLA

Os medicamentos biológicos são extremamente importantes para o futuro da medicina, pois permitem tratamentos direcionados eficazes e curas para algumas das condições médicas mais severas.

Contudo, atualmente nos defrontamos com duas ameaças:

- Os patógenos estão sempre evoluindo e precisamos adaptar as nossas respostas preventivas e terapêuticas às novas ameaças à medida que elas surgem.
- Conforme vivemos por mais tempo, mais enfermidades nos afligem, e como nossos corpos estão sempre mudando, a sua cura vai ficando cada vez mais difícil.

Ao desenvolvermos tratamentos específicos e direcionados, podemos começar a enfrentar essas ameaças ao mesmo tempo em que reduzimos os efeitos colaterais e tratamos as enfermidades de forma mais eficaz. Nos próximos anos, veremos avanços significativos. Veremos um grande fluxo de produtos médicos de terapia avançada (ATMP), inclusive terapias celulares e genéticas, chegar aos pacientes, assim como veremos os impactos desses avanços.

Precisamos não somente desenvolver tratamentos mais eficazes, como também fazer isso de forma mais rápida e econômica, tanto em escala mundial quanto regional. Sem investimento e foco nessas metas, limitaremos o número de terapias inovadoras que podem chegar aos pacientes.

Certamente uma coisa não nos falta: inteligência. Como um grupo, temos as respostas e iremos solucionar as questões através de colaborações. Ao unirmos todos os interessados, de órgãos regulatórios a fabricantes, detentores de licenças e fornecedores, podemos criar uma cultura de diálogo aberto, onde todos possam compreender os desafios e trabalhar juntos para solucioná-los.

REFERÊNCIAS

Jim Sanford é gerente do setor de vias de fluidos biofármacos na WMFTG e também integra as comissões de parcerias com fornecedores na BioPhorum, que ajudam a desenvolver melhores práticas na produção de produtos biológicos.

1. Global Biologics Market Size, Market Share, Application Analysis, Regional Outlook, Growth Trends, Key Players, Competitive Strategies, and Forecasts, 2018 to 2026, researchandmarkets.com, April 2018.
2. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products>
3. <https://drug-hunter.com/2020/01/01/2019biologics/>
4. https://bioprocessintl.com/bioprocess-insider/facilities-capacity/biomanufacturing-capacity-45-growth-but-new-blockbusters-could-leave-shortage/?utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=78929443&hsenc=p2ANqtz-_X6rvi0jhFRkeH26FYoYU6MrjzFMw0AzYwxMMsBHDN6SGVkto8qNquk5eT7NTCW9wYqbVEkNNVn1SjjgfbuFjbZ880ww&_hsmi=78929443
5. <https://www.envisionintelligence.com/industry-report/asia-pacific-biologics-market/>
6. <https://www.statista.com/topics/5887/cancer-in-latin-america/#:~:text=Breast%20and%20prostate%20cancer%20are,cases%20per%20100%2C000%20population%2C%20respectively>
7. 16th Annual Report and Survey of Biopharmaceutical Manufacturing Capacity and Production: A study of biopharmaceutical developers and contract manufacturing organisations. April 2019. BioPlan Associates.
8. <https://www.pharmafocusasia.com/strategy/personalised-medicines>
9. <https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2019/biosimilars-are-coming/>