

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE



MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: SITUAÇÃO ACTUAL E PRESPECTIVAS FUTURAS

ANA RITA ASCENSÃO NUNES

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Lisboa, 2014

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE



MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: SITUAÇÃO ACTUAL E PRESPECTIVAS FUTURAS

ANA RITA ASCENSÃO NUNES

Dissertação realizada sob a orientação de Prof^a Dr.^a Madalena Pereira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Lisboa, 2014

Resumo

Um Medicamento Biológico é definido como um fármaco cuja substância activa é de origem Biológica, ou seja, é extraída através de uma fonte biológica. São considerados Medicamentos Biológicos os medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, os medicamentos desenvolvidos por meio de processos biotecnológicos (tecnologia do DNA recombinante, expressão controlada da codificação de genes para proteínas biologicamente activas em procariotas e eucariotas incluindo células mamíferas transformadas, métodos de hibridoma e de anticorpos monoclonais) e medicamentos de terapia avançada (medicamentos de terapia génica e medicamentos de terapia celular somática).

O objectivo deste trabalho monográfico é analisar os principais Fármacos de origem Biológica utilizados actualmente em Portugal assim como no resto da Europa e verificar se a sua utilização proporciona um maior benefício em relação aos fármacos mais comumente utilizados para as patologias em análise, será ainda descrito nesta monografia os principais aspectos relacionados com este tipo de terapêutica assim como as perspectivas futuras que os medicamentos biológicos nos podem proporcionar.

No que diz respeito as principais conclusões retiradas com a elaboração deste trabalho pensamos que os Medicamentos Biológicos em Portugal são um mercado muito inexplorado em relação ao resto da Europa e para o qual os profissionais de saúde devem ter uma maior atenção uma vez que estes podem ser uma excelente solução no tratamento e alívio dos sintomas dos pacientes

Palavra-chave: Medicamentos Biológicos, Portugal, Europa, Cancro, Artrite-Reumatóide, Esclerose múltipla, Diabetes Mellitus tipo II, Hemofilia, Futuro

Abstract

A biological medicinal product is defined as a drug whose active substance is of biological origin, ie , extracted a biological source . Immunological medicinal products and medicinal products derived from human blood or plasma are considered as biological medicinal products, medicinal products developed by means of biotechnological processes (recombinant DNA technology , controlled expression of genes coding for biologically active proteins in prokaryotes and eukaryotes including transformed mammalian cells , methods hybridoma and monoclonal antibody) and advanced therapy medicinal products (drugs for gene therapy and somatic cell therapy medicinal products) .

The purpose of this monograph is to analyze the major drugs of biological origin currently used in Portugal as well as in the rest of Europe and verify that its use provides a greater benefit for the most commonly used drugs for these diseases will be further described in this monograph the main aspects related to this type of therapy as well as future prospects that biological drugs can bring us.

As regards the main conclusions with the preparation of this monograph thought the Bio drugs in Portugal are a very untapped market relative to the rest of Europe and to which health professionals should be more attention since these can be an excellent solution for the treatment and relief of symptoms in patients.

Keyword: Biological Medicines, Portugal, Europe, Cancer, Reumatoide-Arthritis, Multiple Sclerosis, Diabetes Mellitus Type II, Hemophilia, Future

Agradecimentos

O espaço limitado desta secção de agradecimentos, seguramente, não me permite agradecer, como devia, a todas as pessoas que, ao longo do meu Mestrado em Ciências Farmacêuticas me ajudaram, directa ou indirectamente, a cumprir os meus objectivos e a realizar esta grande etapa da minha formação académica. Desta forma, deixo apenas algumas palavras, poucas, mas com um sentido de profundo sentimento e reconhecido agradecimento.

À Professora Doutora Madalena Pereira, orientadora da minha dissertação, agradeço toda a disponibilidade, ajuda, amizade e orientação dada não só na realização da minha dissertação como em toda a minha vida académica.

Deixo o meu sincero agradecimento a toda a minha família em especial a minha mãe Lurdes Nunes por todo o apoio e incentivo dado ao longo de toda a vida académica e pelas dicas valiosas sobre a profissão farmacêutica que me fizeram evoluir muito ao longo destes 5 anos e com certeza me irão fazer evoluir mais nos próximos anos no exercer da minha profissão, ao meu pai Carlos Nunes por todo o apoio demonstrado no decorrer desta etapa da minha vida académica e ao meu irmão Pedro Nunes pelo constante ruído de fundo com que me fez estudar ao longo deste tempo, sem ele o estudo não teria sido a mesma coisa.

Ao João Diniz, um agradecimento especial pelo apoio e carinho diários, pelas palavras doces e pela transmissão de confiança e de força, em todos os momentos. Por tudo, a minha enorme gratidão!

A todos os meus colegas de curso que partilharam comigo esta etapa da minha vida deixando o meu agradecimento especial a Sara Palmeira, Marta Trindade e Mafalda Oliveira por todo o seu apoio e paciência para comigo não só a nível académico como a nível pessoal, obrigado por terem estado sempre presentes e serem as amigas que são.

Índice Geral

Resumo	I
Abstract	II
Agradecimentos	III
Índice de Abreviaturas	V
Índice de Figuras	VI
Índice de Tabelas.....	VII
CAP.I- Introdução.....	1
1.1- Biotecnologia: O seu impacto no dia-a-dia e na Saúde.....	2
1.2- Medicamentos Biológicos: O que são e os seus benefícios	4
1.2.1- Anticorpos Monoclonais.....	5
1.2.2- Proteínas e Polipéptidos.....	6
1.2.3- Principais efeitos adversos da terapêutica Biológica	6
1.2.4- Medicamento Biossimilar	7
1.2.4.1-Biossimilar VS Genéricos	8
1.3- Produção de medicamentos Biológicos.....	9
1.4- Objectivo.....	11
CAP.II- Metodologia	12
2.1- Medicamentos biológicos utilizados em Oncologia.....	13
2.1.1- Cancro da mama.....	14
2.1.1.1-Trastuzumab	14
2.1.2- Cancro colo-rectal metastizado	16
2.1.2.1-Bevacizumab.....	17
2.1.2.1.1-Bevacizumab: O uso Off-label	18
2.1.3- Cancro do pulmão	19
2.1.3.1- Gefitinib.....	19

2.2- Medicamentos Biológicos utilizados em doenças auto-imunes e inflamatórias.....	21
2.2.1- Artrite Reumatóide.....	21
2.2.1.1- Infliximab.....	22
2.2.1.2- Etanercept.....	23
2.2.1.3- Adalimumab	24
2.2.1.4- Golimumab.....	25
2.2.1.5- Abatacept	26
2.2.1.6- Tocilizumab.....	27
2.2.1.7- Rituximab	28
2.2.1.8- Anakinra.....	28
2.2.1.9- Certolizumab pegol	29
2.2.2- Esclerose Múltipla	31
2.2.2.1- Interferão Beta 1-b	31
2.2.2.2- Interferão Beta 1-a.....	32
2.2.2.3-Natalizumab	32
2.2.3- Lúpus eritematoso sistémico	34
2.2.3.1- Belimumab	34
2.3- Medicamentos biológicos utilizados em Endocrinologia.....	35
2.3.1- Diabetes Mellitus Tipo 2.....	35
2.3.1.1- Análogos e Agonistas do GLP1.....	35
2.3.1.1.1-Exanatido	35
2.3.1.2- Inibidores da Dipeptidil peptidase 4	36
2.3.1.2.1- Alogliptina	36
2.3.2- Hormona Humana do crescimento	37
2.4- Medicamentos biológicos utilizados em Hematologia.....	38
2.4.1- Hemofilia	38
2.4.1.1- Factor Recombinante VIII.....	39
2.4.1.2- Factor Recombinante IX.....	40

2.4.1.3- Factor Recombinante VII activado	40
2.4.2- Púrpura trombocitopénica idiopática	40
2.4.2.1- Agonistas dos receptores da trombopoietina	41
2.4.2.1.1- Romiplostim	41
CAP.III – Qualidade, Segurança e Aspectos legislativos na aprovação de medicamentos biológicos.....	42
3.1- Segurança e Qualidade dos medicamentos biológicos	42
3.2- Legislação para obtenção de AIM dos medicamentos biológicos e biosimilares	43
CAP IV.- Situação actual em Portugal e no resto da Europa.....	45
CAP V.- Papel do Farmacêutico na Terapêutica Biológica.....	48
Conclusão	50
Referências Bibliográficas.....	52
Anexos	59
ANEXO I- Compilação dos Medicamentos Biológicos actualmente comercializados em Portugal e na Europa.....	60
ANEXO II- Medicamentos Biossimilares aprovados em Portugal.....	65
ANEXO III- Processo de Fabrico de Medicamentos Biológicos	67
ANEXO IV- Manual de Boas Praticas para preparação de Medicamentos Citotóxicos	73

Índice de Abreviaturas

AIJ: Artrite Idiopática Juvenil

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AINES: Anti-inflamatórios não esteróides

AP: Artrite Psoriática

APIFARMA- Associação Portuguesa de Indústria Farmacêutica

AR: Artrite Reumatóide

CQ: Controlo de Qualidade

DCIs- Designação Comum Internacional

DMARDs: Fármacos Modificadores da doença de Artrite Reumatóide

DMTS: Dimetiltryptamina

DMII: Diabetes Mellitus tipo 2

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DPP4: Inibidores da Depepetidil peptidase 4

EA: Espondilite Anquilosante

EGF: Factor de Crescimento Epidérmico

EGFR: Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico

EMA- Agência Europeia do Medicamento

Fc: Fracção constante

FDA: Food and Drug Administration

GHRH: Hormona Libertadora da Hormona do Crescimento

GIP: Glucose-dependent Insulino tropic polypeptide

GPL-1: Glucagon- like peptide 1

HER2: Factor de Crescimento Epidermico Tumoral tipo 2

IGF-1: Factor de Crescimento tipo 1

IL-6: Interleucina-6

INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP

I&D :Investigação e Desenvolvimento

LPS: Lipopolissacarídeos

MAB :Monoclonal Antibody

MadCAM-1: Factor da mucosa de adesina da molécula de adesão vascular 1

MTX: Metotrexato

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Proteína C Reactiva

PML: Leucoencefalopatia Multifactorial Progressiva

PTI: Purpura Trombocitopénica Idiopática

SAA: Seroproteína A amiloide

TNF- Factor de Necrose Tumoral

TPO: Receptor da Trombopoetina

VCAM-1: Molécula 1 de adesão as células vasculares

VEGF-A : Factor de Crescimento do Endotélio Vascular

Índice de Figuras

Figura 1) Experiencias de Kohler e Milstein.....	5
Figura 2) Modelo representativo da actuação do Trastuzumab em relação as células do cancro da mama.....	15
Figura 3) Mecanismo de acção do Bevacizumab.....	17
Figura 4) Mecanismo de acção do Infliximab.....	22
Figura 5) Mecanismo de acção do Abatacept.....	26
Figura 6) Câmara de Fluxo Laminar Vertical.....	48

Índice de Tabelas

Tabela 1: Tabela síntese de comparação entre Medicamentos Genéricos e Medicamentos Biológicos.	9
--	---

CAP.I- Introdução

Vivemos hoje no limiar de uma nova revolução da Indústria Farmacêutica, que poderá contribuir para uma mudança de paradigma no desenvolvimento de novos medicamentos num futuro próximo. O conhecimento do controlo genético das funções celulares importantes, como a descodificação do genoma humano constitui hoje um dos pilares fundamentais para a identificação de alvos terapêuticos e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento da doença. Todos estes importantes passos permitiram a entrada no mercado de diversas terapias inovadoras nomeadamente os Medicamentos Biológicos. ^[1]

Embora os primeiros passos na área da Biotecnologia tenham sido dados ainda no sec. XIX com a descoberta das primeiras vacinas, a sua utilização na prática médica e farmacêutica tem sido alvo de alterações constantes nas últimas décadas. ^[1]

Contrariamente, aos fármacos de origem de não biológica, cuja estrutura química é bem definida, os Medicamentos Biológicos pelo facto de serem derivados de material vivo são mais complexos na sua estrutura e, em geral, apresentam uma caracterização incompleta. ^[4]

Actualmente existem mais de 200 Medicamentos Biológicos no mercado mundial (ANEXO 1) e cerca de 400 encontram-se em estudo, assumindo uma importância crescente nas estratégias terapêuticas assim como resultados bastante positivos na saúde do doente, Entre Janeiro de 2006 e Junho de 2010 foram aprovados 49 medicamentos biológicos na Europa, dos quais 25 representaram inovação. Durante aquele período os novos medicamentos biológicos representaram 18% de todas as novas autorizações de comercialização. ^{[1][3][4]}

Os Medicamentos Biológicos são utilizados para o tratamento de doenças crónicas e graves, contudo o modo como estes são produzidos, controlados e administrados faz com que seja necessário respeitar todo um conjunto de precauções com o objectivo de limitar a ocorrência de efeitos indesejáveis quer em termos de farmacocinética como farmacodinâmica. ^[4]

1.1- Biotecnologia: O seu impacto no dia-a-dia e na Saúde

A palavra Biotecnologia foi utilizada inicialmente, em 1919, pelo engenheiro húngaro Karl Ereky. Todavia, foram necessários mais de 70 anos para que fosse estabelecida a definição padrão para a Biotecnologia, definindo-se então como sendo a manipulação controlada e deliberada dos sistemas biológicos, como as células vivas ou seus componentes, para a manufactura de produtos ou processos uteis ao homem.^[5]

Só nos últimos 40 anos é que o conhecimento e um melhor entendimento das moléculas biológicas, dos diferentes componentes das células e das suas funções permitiram o desenvolvimento de tecnologias que actualmente é denominada de Biotecnologia. Através da utilização de métodos de Química, Engenharia, Bioquímica, Genética e Informática é que se adquiriu o conhecimento necessário que permite utilizar os sistemas vivos numa diversidade de processos e na produção de inúmeras substâncias.^{[5][6]}

A Biotecnologia Moderna é frequentemente associada a possibilidade de alterar o material genético de um ser vivo. A descoberta da molécula de DNA, da sua estrutura e função deu a possibilidade aos cientistas de a modificarem e deste modo estes podem controlar a produção de uma ou mais proteínas num ser vivo, alterando as características do mesmo.^[6]

Contudo, é no processamento alimentar que o homem, possivelmente, utiliza a mais tempo processos Biotecnológicos. Hoje em dia com base nos conhecimentos desenvolvidos, a indústria alimentar tem a possibilidade de controlar os seus processos e assim melhorar a qualidade dos seus produtos alimentares.^{[6][7]}

Outro exemplo do uso de processos Biotecnológicos é o caso das enzimas, as quais são compostas de proteínas que actuam nos processos celulares e metabólicos dos seres vivos aumentando assim a velocidade das reacções bioquímicas onde a biotecnologia irá permitir a produção e a purificação de grandes quantidades de enzimas, outra característica que este tipo de biotecnologia possui é o facto de se poderem obter enzimas com características melhoradas relativamente as existentes na natureza utilizando para tal as técnicas de DNA recombinante.^{[5][6][7]}

A Biotecnologia tem demonstrado avanços significativos na saúde humana, através da criação de novos medicamentos, em especial para doenças raras ou não tratadas previamente com outras terapêuticas para a qual não se obtém resposta ou

esta se mostrou insuficiente. Os métodos de produção biotecnológica fornecem versões mais seguras de tratamentos existentes em quantidades ilimitadas. ^[7]

Os produtos Biotecnológicos são produtos obtidos através de organismos vivos (bactérias, vírus, leveduras, ect...) sendo que estes se encontram frequentemente sujeitos a modificação genética.

Entre os produtos Biofarmacêuticos podem-se enumerar vários tipos de produtos como:

- **Proteínas terapêuticas** utilizadas já a muitos anos para complementação ou substituição de proteínas de origem natural utilizando para tal técnicas de DNA recombinante e com o objectivo de produzir maiores quantidades de proteínas e moléculas com a qualidade e actividade desejadas;
- **Anticorpos Monoclonais** onde através tecnologia moderna é possível a produção de anticorpos humanizados ou humanos, melhorando deste modo a actividade e diminuindo os efeitos secundários em relação aos modelos desenvolvidos em animais, esta classe de proteínas tem hoje em dia uma elevada importância no tratamento de diversos tipos de cancro;
- **Vacinas** recombinantes que são biomoléculas (proteínas, DNA ou Polissacáridos) com actividade idêntica as vacinas clássicas mais que apresentam maior segurança e facilidade de produção;
- **Produtos derivados do sangue**;
- **Células/ Terapia celular** que consiste na introdução de novas células em tecidos de um individuo e por fim
- **Terapia Genética** em que se processa a introdução de genes terapêuticos nas células ou tecidos. ^[7,8]

Através destas técnicas os cientistas tentam descobrir os genes alterados e a forma como essas alterações podem afectar as proteínas que por eles são codificados assim como o comportamento das proteínas nas células alteradas, nos tecidos ou no próprio doente.

Após o entendimento da patologia em causa é escolhido o alvo, ou seja, uma molécula que desempenhe um papel fundamental numa doença em estudo. Um novo medicamento é então desenvolvido para actuar sobre esse alvo, alterando o processo patológico e minimizando os possíveis efeitos secundários para o qual as técnicas de biotecnologia têm um papel bastante importante. ^[6,7]

A Biotecnologia tem revolucionado a investigação e o desenvolvimento de novos medicamentos e permite um melhor direccionamento do produto para doenças específicas e grupos de doentes específicos. ^[8]

1.2- Medicamentos Biológicos: O que são e os seus benefícios

São definidos como Medicamentos Biológicos substâncias terapêuticas que interagem com substâncias humanas produzidas por sistemas biológicos vivos através de processos biotecnológicos e cuja qualidade é estabelecida pela caracterização físico-química e biológica da substância activa/ produto final em conjunto com o sistema de produção e controlo do processo. Este tipo de terapêutica apresenta uma estrutura molecular extremamente complexa sendo a sua substância activa uma molécula heterogénea, de difícil replicação e caracterização. ^[9]

Ao contrário dos fármacos produzidos por síntese química os Medicamentos Biológicos são produzidos, normalmente, através de um ser vivo ou através da introdução de um ácido nucleico no mesmo, por processos altamente complexos que envolvem desde a selecção da molécula inicial até ao final do processo de produção. Assim, qualquer alteração mínima durante o processo pode originar alterações estruturais significativas podendo levar à alteração da eficácia dos fármacos. ^[5]

Os **Medicamentos Biológicos**, também denominados de Biofármacos, e incluem todos os fármacos compostos por proteínas como por exemplo as Hormonas (Insulina, Eritropoietina); Anticorpos Monoclonais (Anticorpos semelhantes aqueles produzidos no corpo e adaptados para reagir especificamente sobre alvos seleccionados); Hemoderivados; Medicamentos Imunológicos (como Soros e Vacinas), alérgenos; Produtos de Tecnologia Avançada (como Genes e produtos de Terapia Celular); Citocinas (Interferões e Interleucinas); Factores de Crescimento Hematopoietico; Factores de Crescimento e Factores de Coagulação Sanguínea Recombinante. ^[9,10]

Esses medicamentos têm um mecanismo de acção diferente, pois são capazes de restringir a área de actuação e agir de forma pontual e específica contra determinadas doenças, característica esta que permite uma personalização do tratamento, promovendo uma maior eficácia do mesmo.

A medicina Biológica baseia-se então em processos de interacção com o corpo de modo a produzir um resultado terapêutico, mas os mecanismos pelos quais os fármacos fazem podem variar de produto para produto e em várias indicações. ^[10]

1.2.1- Anticorpos Monoclonais

O sistema imunitário exerce sua função protectora e destrutiva de agentes estranhos através dos linfócitos, principalmente através dos Linfócitos B que produzem Glicoproteínas conhecidas como anticorpos. ^[10]

Kohler e Milstein desenvolveram, em 1975, um método de produção de anticorpos a partir da fusão de duas células (um linfócito obtido a partir de clone de linfócitos de rato imunizado) com uma célula tumoral imortalizada, levando pela primeira vez a produção de anticorpos monoclonais. (Figura 1)

[11,12]

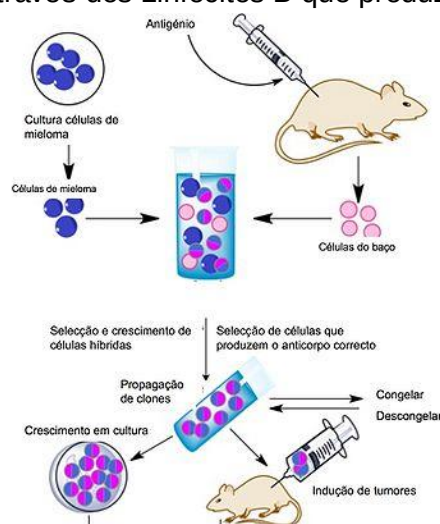


Figura 1) Experiências de Kohler e Milstein. (Adaptado da referência 11)

Actualmente, é possível produzir anticorpos monoclonais, derivados de um único clone de linfócitos, e podem ser dirigidos a qualquer alvo molecular, como marcadores de células tumorais, substâncias endógenas, enzimas e receptores. ^[10]

Os anticorpos monoclonais têm grande aplicação na oncologia, no tratamento de doenças auto-imunes, na prevenção da rejeição de transplantes, como marcadores para testes diagnósticos ect.

Estes são uma classe de fármacos que tem em comum a terminação –MAB (do inglês Monoclonal antibody). ^[10,11]

1.2.2- Proteínas e Polipéptidos

Os Medicamentos Biológicos inicialmente aprovados consistem em Polipeptídeos ou Proteínas que possuem uma sequência de aminoácidos idêntica a Proteína Humana Nativa, sendo por isso chamados de Biofármacos de primeira geração. ^[5,11]

São preparados através da transferência de um gene humano para um sistema celular composto por células bacterianas que após a síntese são isoladas e purificadas, sendo posteriormente utilizadas no homem para reposição ou ate mesmo para ocasionar aumento do nível dessas substancias endógenas, como por exemplo a Insulina, Hormonas de Crescimento e Factores de Coagulação. ^[11]

Os Biofármacos de segunda geração são aqueles que são sintetizados já com propriedades terapêuticas planejadas; ou seja, o gene foi deliberadamente alterado de tal forma que a estrutura da proteína sai modificada e já com as características pretendidas.

Existem diversas vantagens na modificação das propriedades farmacocinéticas das proteínas recombinantes, como sendo o caso das alterações na estrutura da insulina humana que fornecem aos diabéticos uma forma de hormona que não se auto associa durante o processo de armazenamento promovendo uma resposta mais rápida e eficaz. ^[11]

1.2.3- Principais efeitos adversos da terapêutica Biológica

Dado que os medicamentos biológicos são compostos por moléculas de polipeptídeos ou proteínas, a Imunogenicidade representa um dos principais factores de risco e que mais problemas acarreta para este tipo de terapêutica. Define-se como imunogenicidade o processo pelo qual o corpo humano gera uma resposta a introdução de uma proteína estranha produzindo geralmente, anticorpos que se ligam as proteínas estranhas, inactivando-as e formando um complexo antígeno-anticorpo, que podem levar a serias complicações e efeitos adversos. ^[5,11,13]

A alteração de apenas um aminoácido, uma ligação ou uma fracção da macromolécula tem o potencial de alterar significativamente a função, a farmacocinética, a farmacodinâmica, a imunogenicidade e a actividade dos produtos de origem biológica. ^[13]

Representa ainda preocupação ao uso dos Medicamentos Biológicos o facto de os anticorpos monoclonais e medicamentos anti-TNF actuarem como supressores do

sistema imunológico o que leva a uma maior predisposição dos paciente em tratamento para a possibilidade de ocorrência de eventos adversos. ^[11]

São descritos outros efeitos secundários decorrentes da utilização da terapêutica Biológica como as reacções no local de aplicação que podem ir de leves a moderadas embora também possam ser descritos reacções graves e fatais como febre, calafrios, dor torácica, oscilações da pressão arterial, dispneia, ect.

1.2.4- Medicamento Biossimilar

Medicamentos Biossimilares são cópias autorizadas de um medicamento que é desenvolvido para ser similar a um Medicamento Biológico já existente, que já recebeu uma AIM os quais foram comparados em termos de qualidade, segurança e eficácia. ^[10,14,15]

Os medicamentos sintéticos são produzidos por meio de reacções químicas bem definidas e a partir de reagentes de estrutura bem conhecida sendo facilmente replicáveis e por isso permitindo a reprodução cópias idênticas. Pelo contrário, os Medicamentos Biológicos são produzidos em sistemas vivos e a identidade do produto final depende de vários factores e da consistência do processo de produção. ^[10,14]

A substância activa de um Medicamento Biossimilar e a do seu Medicamento Biológico de referência são essencialmente a mesma substância biológica, embora possam existir diferenças menores devido à sua natureza complexa e aos métodos de produção que estas terapêuticas exigem. ^[14]

Para ser aprovado, é necessário demonstrar que a sua variabilidade e as eventuais diferenças existentes entre esse medicamento e o seu medicamento de referência não afectam a segurança ou eficácia do mesmo. ^[10,16]

O nome, o aspecto e o acondicionamento dos Medicamentos Biossimilares, são diferentes dos Medicamentos Biológicos de referência, além de que podem também apresentar na sua composição, diferentes excipientes. ^[16]

Estão actualmente aprovados para comercialização em Portugal 14 Medicamentos Biossimilares (Anexo 2), contendo 5 DCIs distintas: Somatropina, Epoetina zeta, Epoetina alfa, Filgastrim e Infliximab ^[17]

Os Medicamentos Biossimilares são uma nova fonte de medicamentos Biológicos tornando este tipo de terapêutica mais acessíveis, o que permite tratar um maior número de doentes e obter uma maior variedade terapêutica. ^[17]

1.2.4.1-Biossimilar VS Genéricos

Um Medicamento Biossimilar é definido como sendo um medicamento que é similar a um Medicamento Biológico que já tenha recebido uma autorização de introdução no mercado – Medicamento Biológico de referência. Normalmente os Biossimilares e os seus Biológicos de referência são utilizados na mesma dose e para a mesma patologia. ^[10,18]

A decisão de tratar um doente com um Medicamento Biossimilar, ou com o seu Biológico de referência, deverá ser tomada na sequência da opinião de um profissional de saúde qualificado, uma vez que estes medicamentos são similares mas não iguais, o que pode levar a que as substâncias activas do Medicamento Biológico e do Biossimilar, apresentem ligeiras diferenças devido ao seu complexo processo de fabrico. ^[18]

Deste modo, é importante ter em conta e saber que o conceito de medicamento genérico não se aplica na terapia Biológica. Um medicamento genérico deve conter a mesma substância activa do produto de referência e a sua formulação ser bioequivalente, sendo que esta já não requer estudos de eficácia e segurança pois a mesma já foi demonstrada pelo produto de referência. Contudo, no caso dos Biossimilares como a substância activa não é inteiramente igual ao produto de referência é necessário demonstrar que os seus efeitos clínicos não são muito diferentes e que as consequências clínicas se encontram apropriadamente avaliadas. ^{[10][18]}

A Tabela 1 ilustra as principais diferenças entre os Medicamentos Genéricos e os Medicamentos Biossimilares.

Tabela 1: Tabela síntese de comparação entre Medicamentos Genéricos e Medicamentos Biológicos.

	Genéricos	Biossimilares
Características	Simple Pequeno Estável	Complexo Grande Menor Estabilidade
Caracterização	Fácil	Difícil
Processo de Fabrico	Processo Químico Fácil de Reproduzir Cópias idênticas	Substâncias Biológicas Processos Biológicos Muito complexos; Difícil de reproduzir cópias semelhantes;
Processo de AIM	Bioequivalência	Estudo de comparabilidade para demonstrar similaridade

1.3- Produção de medicamentos Biológicos

Actualmente existem mais de 200 Medicamentos Biológicos no mercado mundial, ou seja, estes cerca de 10-15% do mercado Farmacêutico. Mais de um quinto dos novos medicamentos lançados no mercado mundial a cada ano são produtos derivados da Biotecnologia, número que provavelmente tende a aumentar, devido aos constantes avanços científicos. ^[7]

Entre Janeiro de 2006 e Junho de 2010 foram aprovados 49 medicamentos biológicos na Europa, dos quais 25 representaram inovação. Durante aquele período os novos Medicamentos Biológicos representaram 18% de todas as novas autorizações de comercialização.

Os genes são segmentos de moléculas de DNA que codificam a síntese de proteínas dentro das células. Ao decifram este código os cientistas aprenderam a cortar genes e recombinar sequências de diferentes fontes e transferir o novo gene para uma célula hospedeira que passa a fabricar uma proteína de interesse. Assim,

uma bactéria pode transformar-se num local de produção de uma substância para a qual foi reprogramada. Foi desta forma que, em 1982, a insulina humana passou a ser produzida industrialmente em uma cultura da bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*) e os pacientes diabéticos deixaram de depender das insulinas de origem animal, extraídas de pâncreas bovino ou suíno. Esta tecnologia também permite a combinação de segmentos de diferentes proteínas, como anticorpos e receptores – Proteínas de fusão.^[6,8]

O fabrico de Medicamentos Biológicos é complexo uma vez que estes são compostos maioritariamente por proteínas, moléculas grandes que variam com grande frequência em estrutura e são sensíveis a variações ambientais. O fabrico de medicamentos biológicos tornou-se uma ciência que pode ser resumida em 4 etapas fundamentais:

- Produção de linha celular de referência;
- Cultura de células e produção de proteínas;
- Isolamento e purificação das proteínas das células e preparação do medicamento biológico para o doente, envolvendo por vezes estudos de vários anos e com elevados gastos terapêuticos.^[8]

Durante a fase de I&D (investigação e desenvolvimento) ocorre o desenvolvimento de métodos iniciais de produção numa pequena escala. É ainda nesta fase que se determina a formulação final do medicamento ou a sua forma física, para os ensaios clínicos que para este tipo de terapêutica é geralmente numa formulação injectável, dado que administração por via oral, devido ao suco gástrico, poderia condicionar a efectividade do tratamento. É através da utilização dos dados recolhidos ao nível da I&D destas etapas as empresas criam métodos de produção em grande escala. Todo o processo de transposição de escalas e de fabrico devem cumprir as orientações das Boas Práticas de Fabrico, para assegurar a pureza e a segurança do produto.^[7,8]

O aumento da escala de um processo de cultura celular pode ser um processo demorado e difícil, decorrendo vários meses antes que os investigadores possam obter um produto. O processo completo da produção de um biofármaco inclui a produção do produto proteico, na maior parte das vezes, através do uso de células de diversas origens (mamíferos, insectos ou microbianas), seguindo-se então o processo de recolha, purificação, formulação e a embalagem do produto proteico.^[8]

A garantia e controlo de qualidade deve ser assegurado pelas autoridades competentes e monitorizados em todas as fases de transposição de escala e de fabrico do desenvolvimento do produto. O departamento de CQ (Controlo de Qualidade) garante deste modo a qualidade e o teste do produto durante as fases de

desenvolvimento do produto, bem antes de entrar na fase de comercialização assegurando que todos os processos cumprem determinadas normas.

Durante o processo de produção vários factores podem originar variações nos medicamentos biológicos, alterando o seu perfil de segurança e a eficácia, incluindo: Selecção inadequada da linha celular pelo fabricante; Características biofísicas das proteínas; Alterações na temperatura ou nas condições de pH; Manuseamento e conservação do produto nas várias etapas do fabrico; Formulação do produto farmacológico; A escala de produção e o local de produção ^[6]

No Anexo 3 poderão ser consultas mais informações sobre o processo, material, fabrico e normas inerentes a produção de medicamentos biológicos.

1.4- Objectivo

Com este trabalho pretendemos aprofundar os conhecimentos sobre os medicamentos biológicos assim como os Medicamentos Biossimilares aprovados para utilização em Portugal.

É ainda descrito na presente monografia analisar o impacto desta terapêutica em Portugal comparativamente ao resto da Europa.

CAP.II- Metodologia

Para a elaboração do trabalho e para a concretização dos objectivos propostos efectuamos uma pesquisa bibliográfica sobre os Medicamentos derivados da Biotecnologia utilizados para as patologias em escolha (Cancro, Artrite Reumatóide, Esclerose Múltipla, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hemofilia) e os seus benefícios em relação as terapêuticas convencionais. Esta avaliação bibliográfica teve ainda o propósito de analisar os medicamentos biotecnológicos aprovados para utilização em Portugal e a sua utilização em comparação ao resto da Europa.

Para a elaboração desta pesquisa foi consultada literatura recente onde se inclui artigos de revisão, RCM's aprovados para os medicamentos a apreço e livros sobre o tema supracitado.

A análise da literatura foi efectuada por patologia de onde foram apresentados os medicamentos biotecnológicos existentes para as mesmas.

Foram ainda referidos aspectos como a segurança e qualidade deste tipo de terapêutica.

2.1- Medicamentos biológicos utilizados em Oncologia

A investigação constante, numa área de intervenção tão importante como o cancro é, inquestionavelmente, necessária. Cada vez se sabe mais sobre as suas causas, sobre a forma como se desenvolve e como este progride e ataca as células do organismo. Estando também, a ser estudadas novas formas de o prevenir, detectar e tratar, tendo sempre em atenção a melhoria da qualidade de vida do doente com cancro, durante e após o tratamento. ^[1]

O Cancro define-se como sendo uma proliferação anormal de células. Normalmente um conjunto de células forma um tecido que por sua vez em conjunto forma os tecidos do nosso corpo. As células crescem e dividem-se para formar novas células e quando o seu ciclo de vida chega ao fim são substituídas por outras células. Algumas vezes este processo controlado pode correr mal formam-se células novas sem que o organismo necessite e, ao mesmo tempo, as células mais antigas não morrem formando-se assim um tecido extra que forma um tumor, sendo que este pode ser maligno ou benigno. ^[19]

As células cancerígenas podem deslocar-se para outros órgãos diferentes do que lhe deu origem através da corrente sanguínea ou do sistema linfático. Quando o cancro metastiza o novo tumor possui o mesmo tipo de células anormais do tumor primário, assim por muitas que sejam as metáteses e onde quer que se localize o tipo de tumor estes devem sempre ser tratados para o tipo de células que lhes deu origem, ou seja, o tumor inicial. ^[1,19]

Existem vários factores de risco para o aparecimento de cancro sendo os mais comuns: Envelhecimento, Luz solar, Tabaco, Radiações, Químicos, Vírus e Bactérias, Determinadas hormonas, Historial familiar, ect. ^[19,20]

A Biotecnologia contribuiu enormemente para que o conhecimento científico do cancro quer ao nível molecular e bioquímico como a nível genético se tenha desenvolvido marcadamente nos últimos anos. Este conhecimento possibilitou o desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas e técnicas de diagnóstico para diferentes tipos de cancro. ^[1,19]

Os avanços proporcionados por este tipo de terapêutica permitem hoje em dia não ver mais o cancro como uma sentença de morte, mas sim como uma doença crónica ou em alguns casos até mesmo uma doença curável.

Pela primeira vez, estão a surgir vacinas contra tipos de cancro bastante comuns como a vacina que protege contra o vírus do papiloma humano causador de 70% dos cancros do colo do útero assim como outras vacinas estão a ser alvo de estudo nomeadamente vacinas que tem a propriedade de estimular o sistema imunitário a atacar as células cancerígenas, deixando as células intactas^[19,20,21]

Seguidamente apresentam-se então alguns exemplos de Fármacos Biológicos utilizados no tratamento dos 3 tipos de cancro mais comuns: Cancro da mama; Cancro colo-rectal e Cancro do pulmão.

2.1.1- Cancro da mama

O cancro de mama é a segunda neoplasia mais frequente no mundo e a mais comum entre as mulheres, correspondendo a cerca de 22% dos casos novos de cancro por cada ano.^[11]

Actualmente, associados as modalidades terapêuticas para o tratamento local como a cirurgia e radioterapia, e para o tratamento sistémico, como a quimioterapia, o grande avanço representado pelos estudos de biologia molecular tumoral, associado à crescente compreensão das bases moleculares do cancro da mama, proporcionou a identificação de mecanismos moleculares responsáveis pela transformação de tecido normal em neoplasia maligna.

Deste modo, foi possível o desenvolvimento de novas opções terapêuticas que incluem os anticorpos monoclonais que possuem acção específica nas células tumorais e os quais são apresentados seguidamente.^[11]

2.1.1.1-Trastuzumab

É um anticorpo monoclonal que actua contra o local extracelular do receptor do factor do crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Os receptores do factor de crescimento humano do tipo 2 são receptores transmembranais que em condições normais regulam o crescimento, proliferação e a e o tempo de semi-vida das células. (Figura 2)^[22]

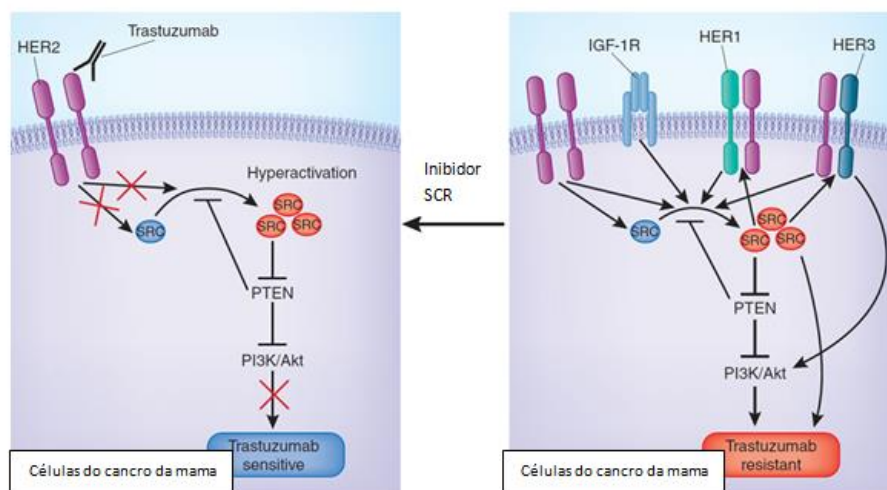


Figura 2) Modelo representativo da actuação do Trastuzumab em relação as células do cancro da mama. (Adaptado da referência 22)

A proteína HER2, encontra-se em pequenas quantidades na superfície das células do cancro de mama em cerca de 1 a cada 5 pacientes sendo que para a sua detecção é necessário realizar um exame imunohistoquímico. Os tipos de cancro de mama que apresentam excesso dessa proteína tendem a crescer e se espalhar mais agressivamente, o Trastuzumab actua de modo a reduzir a velocidade desse crescimento e ainda como estimulante do sistema imunológico a combater a patologia de modo mais eficaz.^[22,23]

Ultimamente, tem vindo a ser crescentemente utilizado no tratamento do cancro da mama inicial proporcionando uma melhoria nos resultados dos pacientes que apresentam tumores HER2 positivos em conjunto com outros medicamentos ou ate mesmo associado à radioterapia e/ou cirurgia.^[22,24]

Também possui aplicações ao nível do cancro da mama metastático em pacientes que apresentam tumores com uma elevada expressão do gene HER2 podendo ser utilizado em monoterapia para o tratamento daqueles pacientes que receberam um ou mais tratamentos de quimioterapia para suas doenças metastáticas assim como em combinação com Paclitaxel ou Docetaxel para o tratamento daqueles pacientes que não receberam quimioterapia para suas doenças metastática.^[24,25]

A utilização isolada do Trastuzumab, ou sua utilização associada aos regimes quimioterapêuticos, proporciona uma desaceleração na progressão do cancro de mama metastático HER-2 positivo, com ganho na sobrevida livre de progressão da doença.^[11]

Em comparação ao emprego de esquema quimioterápico neoadjuvante isolado, o uso do Trastuzumab em associação a regimes quimioterápicos demonstra ganho significativo na resposta patológica completa. ^[11]

Em comparação com outros medicamentos citotóxicos, os efeitos colaterais do Trastuzumab são relativamente moderados, estes podem incluir alguns sintomas como calafrios, fraqueza, náuseas, vômitos, diarreia, tosse e cefaleias, sendo estes efeitos menos comuns após a realização do primeiro ciclo de quimioterapia. ^[23,24,25]

O efeito colateral mais sério é o risco de ocorrência de insuficiência cardíaca congénita revelando-se este maior quando a administração de Trastuzumab é feita concomitante com Doxorrubina ou com Epirrubicina, contudo estes sintomas tendem a desaparecer com a descontinuação do tratamento. ^[24,25]

2.1.2- Cancro colo-rectal metastizado

O cancro colo-rectal metastizado representa a terceira causa de morte por cancro entre homens e mulheres. Apesar de a maioria dos pacientes detectar precocemente a doença permitindo a possibilidade de tratamento cirúrgico curativo, cerca de 20% dos pacientes já apresentam uma grande evolução da doença a quando do diagnóstico, fazendo com que a terapia paliativa seja o único modo de controlo da doença. ^[11]

No tratamento do cancro colo-rectal metastizado os fármacos com acção anti-neoplásica utilizados em quimioterapia apresentam como principal desvantagem o facto de serem citotóxicos e possuírem um baixo nível de especificidade para a doença promovendo uma destruição celular extensa e comprometendo não só os tecidos patológicos como os normais. ^[11,26]

Por outro lado os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas específicas para a ligação e actuação sobre determinadas moléculas, estes ao identificarem e ligarem-se as proteínas alvo apresentam a possibilidade de alterar a acção destas moléculas no progresso de carcinogénese e devido a sua grande especificidade reduzem os efeitos colaterais decorrentes da acção toxica sobre as células normais. ^[11]

2.1.2.1-Bevacizumab

Bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que possui a capacidade de se ligar ao factor de crescimento do endotélio vascular A (VEGF-A) e, o principal factor envolvido na vasculogénese e na angiogénese, impedindo desta forma a interacção entre VEGF-A e os seus receptores (Flt-1 e KDR), sobre a superfície de células endoteliais, que se inicia a via de sinalização intracelular e que conduz à proliferação de células endoteliais e a formação de novos vasos sanguíneos (Figura 3). [26,28]

A neutralização da actividade biológica da VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura remanescente do tumor e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral. [26]

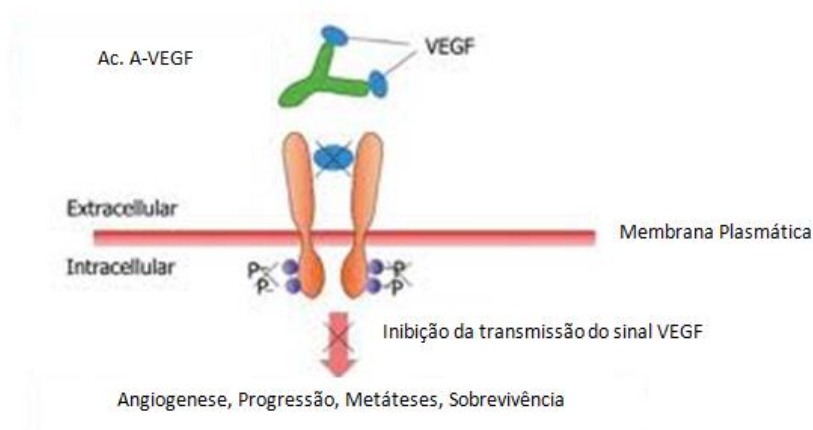


Figura 3) Mecanismo de acção do Bevacizumab. (Adaptado da referência 28)

Actualmente o Bevacizumab é aprovado pela Food and Drug Administration EUA (FDA) para alguns tipos de cancro metastizados recebendo a sua primeira aprovação em 2004 para uso combinação com a quimioterapia padrão para cancro do cólon metastático e não-pequenas células do cancro do pulmão. [26]

Este fármaco é então indicado para o tratamento metastizado do carcinoma do colon ou recto em associação com substâncias contendo Fluoropirimidinas; está ainda indicado em associação com o Paclitaxel no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro da mama metastizado e quando em associação com Capecitabina está indicado no tratamento nos tratamentos em que os Taxanos ou as Antraciclinas

não revelaram resultados apropriados e em associação com o interferão alfa-2a no tratamento do cancro renal avançados ou metastizado em adultos. [26,27]

O Bevacizumab foi investigado como um possível tratamento do cancro do pâncreas, mas os estudos realizados não mostraram nenhuma melhoria na sobrevivência. Pode igualmente causar umas taxas mais altas de hipertensão, sangrando no estômago e no intestino, e perfurações intestinais. [26]

2.1.2.1.1-Bevacizumab: O uso Off-label

Além do seu uso como citotóxico o Bevacizumab possui uma propriedade que lhe permite ser usado Off-Label para o tratamento de várias patologias oculares tais como a retinoplastia macular causada devido a idade ou a problemas de saúde como a diabetes. [29]

A retinoplastia é uma doença que se caracteriza pela danificação da retina podendo levar à perda total ou parcial da visão, tal acontece quando os vasos sanguíneos em torno da retina crescem anormalmente deixando escapar um líquido que faz com que as camadas da retina se separem. Este crescimento anormal e causado pelo VEGF, assim o Bevacizumab tem sido usado com sucesso para inibir o VEGF e retardar o seu crescimento. [26,29]

Embora aprovado não actualmente pelo FDA para tal uso, a injeção de Bevacizumab na cavidade vítrea foi executada sem demonstrar qualquer tipo de toxicidade intra-ocular significativa. [26]

O uso de Bevacizumab não se destinava ao uso intra-ocular e deste modo não foi formalmente estudado ou aprovado para esses fins. Contudo, a necessidade de um fármaco potente levou a sua utilização mas também exigiu uma forte pesquisa para excluir os efeitos secundários locais e sistémicos. Na prática clínica, os efeitos colaterais deste fármaco não devem deferir quando comparados com outros fármacos utilizados para aplicação intra-ocular. [27]

Embora os estudos sobre esta aplicação ainda sejam escassos o Bevacizumab parece ser seguro e eficaz a curto prazo. As provas que demonstram a sua segurança e eficácia tem vindo a aumentar mas contudo a qualidade dos estudos realizados

ainda em baixa em comparação aos ensaios realizados para a aprovação do fármaco para este fim. Assim, para o que o seu uso não acarrete qualquer tipo de risco para o paciente o médico deve estar ciente das suas responsabilidades na altura da prescrição, este processo inclui não só os riscos associados a sua utilização Off-Label mas também os custos que este tipo de terapêutica acarreta assim como a sua disponibilidade. Aos doentes cabe assinar um consentimento informado onde demonstram estar cientes do tratamento que vão iniciar e dos seus perigos assim como os benefícios para a sua saúde. [26,27,29]

2.1.3- Cancro do pulmão

O cancro de pulmão é definido como sendo o mais comum em todo o mundo. A última estimativa mundial, em 2008, apontou 1.600.000 novos casos e 1.380.000 mortes por ano. O principal factor de risco é sem dúvida o tabagismo, que corresponde a 85%-90% das mortes relacionadas ao este tipo de cancro. Outros factores de risco são: radioterapia torácica prévia, exposição a metais pesados, radiação ionizante, fibrose cística, herança genética, entre outros^[30,31]

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro de pulmão é classificado em cancro de pulmão de pequenas células e das não pequenas células de acordo com patologia, prognóstico e terapêutica. [30]

Os agentes biológicos de terapia-alvo molecular têm se destacado no cancro metastático, enquanto que o tratamento adjuvante ainda se baseia, principalmente, em agentes quimioterápicos e/ou radioterapia. [11]

2.1.3.1- Gefitinib

O factor de crescimento epidérmico (EGF) e o seu receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) foram identificados como sendo elementos-chave no processo de crescimento celular e proliferação das células normais e tumorais. A activação do EGFR por mutação dentro da célula tumoral é um importante factor na promoção do crescimento da célula tumoral, no bloqueio da apoptose, aumentando a produção de factores angiogénicos e facilitando o processo de metástases. [31,32]

O Gefitinib é uma molécula inibidora selectiva da tirosina quinase do receptor do factor de crescimento epidérmico, e tem-se revelado um tratamento eficaz para

doentes com tumores com mutações de activação do domínio da tirosina quinase do EGFR, independentemente da linha de terapêutica. ^[32,33]

Foi aprovado em Maio de 2003 pelo FDA com a indicação de tratamento do cancro do pulmão das células não-pequenas avançado ou maligno em pacientes que não obtiveram resposta para o tratamento convencional com compostos de Platina e Docetaxel, contudo estudos clínicos realizados posteriormente mostraram que este fármaco apenas foi benéfico em 10% dos seus utilizadores. ^[33]

Teoricamente, um inibidor da tirosina quinase poderia ser utilizado em outros tipos de cancro do pulmão para além do cancro das células não pequenas pois este bloqueia o receptor do factor de crescimento tirosina-quinase, qualquer célula maligna que expresse esta proteína em grandes quantidades pode ser afectada pelo fármaco, demonstrando-se efeitos benéficos do Gefitinib sobre um tipo de tumor cerebral-Gioblastoma. ^[33,34]

Em relação aos possíveis efeitos secundários da toma do fármaco o mais severo é a possibilidade do desenvolvimento de doença pulmonar grave, outros efeitos comuns incluem fraqueza muscular, complicações gástricas, problemas respiratórios, tosse, ect ^[33]

2.2- Medicamentos Biológicos utilizados em doenças auto-imunes e inflamatórias

2.2.1- Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é definida como uma doença crónica que afecta principalmente as articulações, mas é, na realidade, uma doença sistémica, ou seja, pode afectar outros órgãos, como o coração, os pulmões, os olhos, a pele, entre outros, sendo também classificada como uma doença auto-imune uma vez que os anticorpos presentes no nosso corpo de comportam de um modo anormal atacando não só as articulações de pequenas dimensões como as das mãos e dos pés, mas também outras articulações sinoviais do corpo. ^[34,35]

Na artrite reumatóide activa, por exemplo, os níveis de TNF alfa encontram-se elevados ao nível do plasma e do líquido sinovial devido a produção destes pelos fibroblastos e monócitos presentes no tecido sinovial inflamado. O TNF alfa estimula as células sinoviais a produzirem a substancia responsável pelo processo de degradação tecidual como collagenases, superóxidos e prostaglandinas. ^[34,35,36]

Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas actividades quotidianas e profissionais, estima-se que cerca de 50% dos indivíduos com AR ficam impossibilitados de trabalhar no prazo de 10 anos após o início da doença. ^[35]

Apesar da sua etiologia desconhecida, existem evidências que apontam a AR como sendo uma serie de distúrbios em componentes do sistema imunológico levam ao desenvolvimento anormal de auto anticorpos que mediam reacções inflamatórias, particularmente ao nível das articulações. ^[35]

Através da introdução nos esquemas terapêuticos dos medicamentos biológicos, no fim dos anos 90, o tratamento das doenças inflamatórias reumáticas alterou-se completamente. Na AR estes fármacos possibilitaram um controlo da inflamação o que levou, pela primeira vez, a uma diminuição da dor articular e deste modo a uma melhoria funcional dos doentes. ^[1,34,35]

Em termos práticos, a maioria dos agentes biológicos são constituídos por proteínas (incluindo anticorpos) cujo mecanismo de acção se baseia no bloqueio de

moléculas que dão origem à inflamação, directamente ou através da inactivação dos receptores para essas moléculas. Alguns fármacos actualmente disponíveis inibem a acção das citocinas inflamatórias, como a IL-6 e a IL-1 ou do TNF- α . A IL-6 e o TNF- α têm um papel importante na inflamação nos doentes com AR, sendo a IL-6 a citocina mais abundante e a que desempenha um papel central no desenvolvimento da artrite reumatóide. [36,37]

Outro tipo de Fármacos Biológicos inclui anticorpos que se ligam à superfície de dos linfócitos B originando a sua morte e reduzindo, desta forma, a inflamação das articulações. [36]

Também em doenças como a Espondilite Anquilosante (EA), a Artrite Psoriática (AP) e a Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), o papel dos medicamentos biotecnológicos tem-se assumido como determinante. A introdução destes fármacos nos esquemas terapêuticos conduziu a um maior controlo da doença [1, 37]

Em termos clínicos, os agentes biológicos têm demonstrado proporcionar melhoria nos doentes que não respondem aos DMARDs clássicos. [37]

Seguidamente serão então apresentados exemplos de medicamentos biológicos utilizados no tratamento da AR.

2.2.1.1- Infliximab

O Infliximab é um anticorpo monoclonal que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do TNF α (Figura 4). [38]

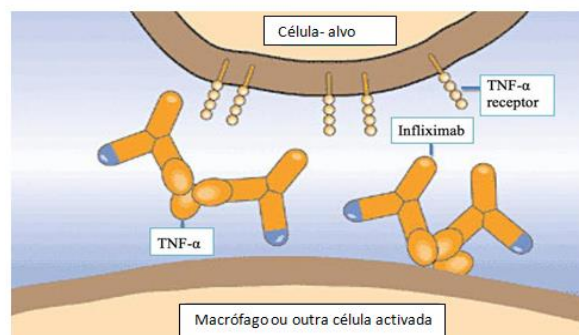


Figura 4) Mecanismo de acção do Infliximab (Adaptado da referência 40)

No tratamento da AR quando esta se encontra na sua forma activa, pode ser utilizado em associação com o MTX com objectivo de evitar a formação de anticorpos humanos contra o anticorpo monoclonal que poderia levar a diminuição de seu efeito.^[40]

Está indicado para a redução de sinais e sintomas, bem como melhoria da função física em pacientes adultos com a doença activa e que demonstraram uma resposta inadequada a outros DMARDs (Medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença), como a Sulfassalazina ou Hidroxicloroquina, observando-se que esta associação com MTX pode proporcionar um alívio rápido dos sintomas associados a patologia em cerca de 2 semanas para alguns pacientes. ^[38,39,40]

Pode ainda ser utilizado em doentes adultos com doença grave, activa e progressiva, que não foram previamente tratados com MTX ou outros DMARDs. ^[25]

Encontra-se também indicado para o tratamento da espondilite anquilosante activa grave, em doentes adultos que não responderam adequadamente e a terapêuticas Reconvencionais. ^[38,39]

Na Doença de Crohn moderada a grave para pacientes que não apresentaram resposta depois de um ciclo completo de tratamento com um corticosteróide e/ou um imunossupressor, ou apresentam contra- indicação para o mesmo assim como na Doença de Crohn activa com formação de fistulas que não responderam após a realização de terapêutica convencional com antibióticos. ^[38]

Pode ainda ser utilizado no tratamento de patologias como: Artrite Psoriática, Psoríase e Colite ulcerosa. ^[38]

O Infliximab pode provocar alguns efeitos colaterais graves como por exemplo a redução da capacidade de combater infecções, alguns pacientes mais velhos descreveram episódios de infecções graves causados por vírus, fungos ou bactérias que se espalharam por todo o corpo, incluindo Tuberculose e Hisoplasose sendo algumas destas fatais, foram ainda descritos perturbações no local de administração, afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos e doenças torácicas e do mediastino. ^[38,39,41]

2.2.1.2- Etanercept

Pensa-se que o mecanismo de acção do Etanercept se basei na inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF e fazendo com que este se torne biologicamente inactivo. O Etanercept tem a capacidade de também modular as respostas biológicas

controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citocinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF. ^[42]

Sendo um inibidor da TNF, o Etanercept está indicado para o tratamento de artrite reumatóide activa em adultos, de artrite crónica juvenil (dos 4 aos 17 anos de idade), e no tratamento de artrite psoriática activa e progressiva em adultos, quando a resposta a fármacos DMARDs é inadequada. Também está indicado no tratamento da artrite reumatóide activa e progressiva grave, em adultos não tratados previamente com Metotrexato. ^[42,43]

Alguns pacientes tratados com Etanercept em associação com o Metotrexato mostraram melhoria dos seus sintomas em menos de duas semanas. A maioria das pessoas que melhoraram o fizeram dentro de 3 meses, e entre aqueles que melhoram, alguns tiveram melhora adicional em 6 meses. ^[44]

2.2.1.3- Adalimumab

O Adalimumab é um anticorpo monoclonal IG1 totalmente humanizado que actua contra a TNF, sendo um Biológico de primeira linha para o tratamento de pacientes com artrite reumatóide que não responderam a terapia com os DMARDs ^[45]

A nível da AR, este fármaco demonstra induzir uma maior resposta e remissão clínica ao inibir os danos estruturais e melhorar a capacidade física dos pacientes adultos com artrite reumatóide activa de intensidade moderada a grave, que apresentaram uma resposta inadequada a outro tipo de fármacos. ^[46]

Possui ainda efeito farmacológico ao nível da Artrite Psoriástica, podendo ser utilizada isoladamente ou em combinação com outros fármacos anti-reumáticos. ^[47]

Na Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular este pode ser utilizado em associação com o Metotrexato em crianças e adolescentes com idade superior a 2 anos que mostraram uma resposta inadequada ao tratamento com os DMARDs, este pode ser ainda utilizado em monoterapia em casos de intolerância ao Metotrexato ou quando o tratamento com este não é apropriado. ^[45,47]

Por ultimo, pode ainda ser usado na Doença de Crohn pediátrica, em pacientes com idade superior a 6 anos que demonstraram uma resposta inadequada a terapêutica convencional com corticosteróide e um imunomodulador ou em casos de intolerância ou contra-indicação a qualquer uma das terapêuticas descritas anteriormente. ^[45] Também é destinado a reduzir sinais e sintomas ou induzir a

remissão clínica em pacientes que deixaram de responder a terapêutica com Infliximab ou que são intolerantes ao mesmo. ^[47]

2.2.1.4- Golimumab

Golimumab é um anticorpo monoclonal humano com uma massa molecular de aproximadamente 150 qDa que apresenta várias glicoformas e que se liga com elevada afinidade a ambas as formas solúveis e transmembranar de TNF- α , os quais previnem a ligação desta aos seus receptores. ^[48,49]

O produto foi isolado originalmente a partir de um clone de hibridoma produzida por HuMab (Medarex), ratinhos transgénicos que tinham sido imunizados com TNF- α , humano. O clone secretor Golimumab foi seleccionado depois de ser ensaiado para cadeia leve e pesada humana e para a ligação ao TNF- α . O produto comercial é produzido numa linha celular recombinante, onde as células são cultivadas por perfusão contínua. ^[49]

Encontra-se indicado para o tratamento da AR activa em associação com o Metotrexato moderada a grave nos adultos que apresentam resposta inadequada a DMARDs; na Artrite Psoriática isolado ou em associação com o Metotrexato demonstrou reduzir a taxa de progressão da lesão articular periférica avaliada por raio-X e na melhoria da função física destes doentes; na EA grave está indicado em adultos que não apresentaram resposta a terapêutica convencional e ainda em doentes adultos com Colite Ulcerosa activa que não responderam adequadamente a terapêutica convencional (corticosteróides e Mercaptopurina ou Azatioprina). ^[48]

Deve ter tido em conta o risco de infecções graves, incluindo as infecções oportunistas bacterianas, virais e fúngicas em doentes com este tipo de terapêutica. Assim estes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação as infecções, incluindo a Tuberculose, antes, durante após o tratamento dado que a eliminação deste fármaco do organismo pode demorar cerca de 5 meses após o fim da terapêutica. Se um doente desenvolver uma infecção grave ou sépsis no período de tratamento o mesmo deve ser interrompido. ^[50]

2.2.1.5- Abatacept

O Abatacept modula selectivamente um sinal fundamental de co-estimulação, necessário para a activação completa dos linfócitos T que expressam o CD28.

A activação completa dos linfócitos T requer que dois sinais sejam fornecidos pelas células que apresentam antígeno: o reconhecimento de um antígeno específico por um receptor da célula T (sinal 1) e o sinal de co-estimulação. Uma das vias principais de co-estimulação envolve a ligação das moléculas CD80 e CD86 na superfície das células que apresentam antígeno ao receptor CD28 nos linfócitos T (sinal 2). O Abatacept inibe seletivamente esta via de co-estimulação ao ligar-se especificamente à CD80 e à CD86 (Figura 5) Os estudos indicam que as respostas dos linfócitos T naive são mais afectadas pelo Abatacept do que as respostas dos linfócitos T memória. ^[51]

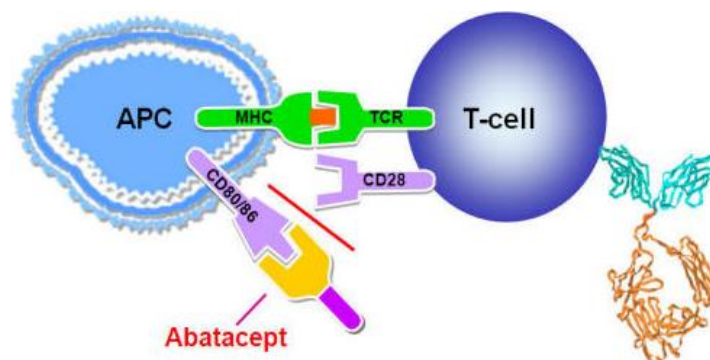


Figura 5) Mecanismo de acção do Abatacept (Adaptado da referência 52)

Este fármaco está portanto indicado para o tratamento da AR activa moderada a grave em associação com o Metotrexato em pacientes adultos que não responderam a terapêutica com os DMARDs demonstrando reduzir significativamente a progressão das lesões articulares e melhorar a função física durante o tratamento; e na Artrite idiopática juvenil poliarticular activa a moderada em doentes com idade superior a 3 anos que não obterão resposta a terapia com DMARDs e pelo menos um inibidor do TNF. ^[51,52,53]

Este encontra-se disponível sob a forma de pó para solução para perfusão IV e em solução injectável por via subcutânea em seringa pré-carregada. ^[54]

Para perfusão é utilizada tanto na artrite reumatóide como na artrite idiopática juvenil e tem a duração de 30 minutos. As primeiras três perfusões são administradas de duas em duas semanas, sendo as seguintes administradas a cada quatro semanas. Caso não ocorra melhoria do doente no período de seis meses, o médico deve decidir se o tratamento deve ou não ser continuado. ^[53,54]

Em relação aos possíveis efeitos secundários podem ocorrer reacções alérgicas no local no dia do tratamento ou no dia depois de o receber, foram ainda relatados casos de ansiedade (perturbações do fórum psíquico), infecção dental e xerose cutânea. ^[53,54]

2.2.1.6- Tocilizumab

O Tocilizumab é um agente imunossupressor, inibidor da interleucina 6 que se liga especificamente aos receptores IL-6 solúveis e aos de membrana (sIL-6R e mIL-6R) demonstrando assim, inibir a sinalização mediada por sIL-6R e mIL-6R. ^[55]

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica pró-inflamatória produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo linfócitos T e B, monócitos e fibroblastos, encontrando-se está envolvida em diversos processos fisiológicos, tais como a activação dos linfócitos T, a indução da secreção de imunoglobulinas, a indução de síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e a estimulação da hematopoiese. ^[55]

O Tocilizumab foi a primeira a interleucina-6 (IL-6), inibidor do receptor do anticorpo monoclonal desenvolvido para o tratamento de AR e é uma nova abordagem para ajudar a combater a doença debilitante. A IL-6 tem sido identificada como tendo um papel fundamental no processo de inflamação na AR. ^[56]

Em associação com MTX, pode ser utilizada no tratamento da AR moderada a grave em pacientes adultos que demonstraram ter uma resposta inadequada a terapêutica com outros DMARDs ou antagonistas do factor da necrose tumoral (TNF), pode igualmente ser utilizado em monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o seu uso continuado é inapropriado. ^[56,57]

Este fármaco está ainda indicado no tratamento da AIJ em doentes com 2 ou mais anos de idade que responderam inadequadamente a terapêutica previa com Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e Corticosteróides sistémicos. ^[57]

O Tocilizumab possui um valor acrescido em doentes que já foram tratados com DMARDs biológicos que neutralizem o TNF α . ^[55]

Em estudos clínicos realizados com Tocilizumab observou-se um rápido decréscimo da Proteína C Reactiva (PCR), da velocidade de sedimentação dos eritrócitos e da seroproteína A amilóide (SAA). Com Tocilizumab observou-se ainda

um aumento dos níveis de hemoglobina através da diminuição dos efeitos da IL-6 na secreção hepática com o consequente aumento da disponibilidade de ferro^[55,56,57]

2.2.1.7- Rituximab

O Rituximab é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao antígeno transmembranar, CD20, uma fosfoproteína não-glicosilada, localizada nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B.^[58,59]

A CD20 encontra-se presente nas células B normais e não malignas que se estão presentes nas células hematopoiéticas indiferenciadas, nas pro-células B e nas células plasmáticas normais ou outros tecidos normais, este antígeno não circula livremente no plasma pelo que não compete pela ligação aos anticorpos.^[58]

Na artrite reumatóide activa este fármaco é utilizado em combinação com o MTX em doentes adultos que demonstraram resposta inadequada aos DMARDs incluindo uma ou mais terapêuticas inibidoras do TNF. Este fármaco demonstrou ainda reduzir a taxa de produção de lesões articulares medidas por raio X e na melhoria da função física.^[58]

Pode ainda ser utilizado no tratamento de outras patologias como o Linfoma Não-Hodgkin, Leucemia linfocítica crónica e Granulomatose com poliangite e Poliangite microscópica.^[58,59]

2.2.1.8- Anakinra

O seu modo de actuação baseia-se na neutralização da actividade biológica da interleucina-1 α (IL-1 α) e da interleucina-1 β (IL-1 β) inibindo competitivamente a sua ligação ao receptor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI). A interleucina-1 (IL-1) é uma citocina pro-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial, esta encontra-se no plasma e no fluido sinovial de doentes com artrite reumatóide. A Anakinra inibe as respostas induzidas pela IL-1 in vitro, incluindo a indução do óxido nítrico e de prostaglandina E₂ e/ou a produção de colagenase pelas células sinoviais, fibroblastos e condrócitos.^[60]

Encontra-se indicado para a redução dos sinais e sintomas da AR activa moderada a grave em pacientes com idade superior a 18 anos que não obtiveram

resposta com os DMARDs podendo esta terapêutica ser utilizada sozinha ou em combinação com TNF. ^[61]

Os efeitos colaterais mais comuns descritos incluem reacção no local de injeção (vermelhidão, inchaço, equimose, prurido e ardor), contudo a maioria dessas reacções são leves e desaparecem cerca de 2 a 4 semanas após o tratamento. Foram ainda descritos infecções das vias respiratórias superiores, dores articulares, dores de cabeça, náuseas e diarreia. ^[62]

Anakira foi estudado isoladamente e em combinação com outros DMARDs . Em estudos clínicos, alguns doentes tiveram mostraram melhoras significativas nos seus sintomas de AR 12 semanas após o início do tratamento. Um elevado número de pacientes relatou ainda uma melhoria significativa na realização de tarefas diárias. Após um ano de tratamento, foi observado que o fármaco retardou a progressão da erosão e degradação da cartilagem articular nestes pacientes com AR activa. ^[62]

2.2.1.9- Certolizumab pegol

Certolizumab pegol possui uma elevada afinidade para o TNF- α humano neutralizando-o selectivamente, este fármaco demonstrou neutralizar tanto o TNF- α humano associado à membrana como o solúvel de modo dependente da dose. A incubação de monócitos com este fármaco resultou numa inibição dependente da dose de TNF- α induzido por lipopolissacáridos (LPS) e na produção de IL1- β em monócitos humanos. ^[11]

O Cetolizumab pegol não possui a fracção constante do anticorpo (Fc), logo não tem a capacidade de se fixar ao complemento nem causa citotoxicidade dependente de anticorpos. Não induz a apoptose in vitro em monócitos ou linfócitos derivados do sangue periférico humano, nem a desgranulação dos neutrófilos. ^[11,63]

Está indicado no tratamento da AR em associação com o MTX em doentes adultos que não respondem aos DMARDs ou em monoterapia caso o tratamento com MTX seja inadequado; encontra-se também indicado no tratamento da Esplondioartrite axial em doentes adultos e em AS activa grave quando não houve resposta ou intolerância a AINEs. ^[11]

Devido a sua elevada estabilidade pode ser administrado por via subcutânea em vez de injeção intravenosa. Os estudos em modelos animais demonstraram que a taxa de perfusão do Cetolizumab favorece a sua distribuição no tecido inflamado, uma característica farmacocinética importante para o tratamento eficaz da inflamação crónica. ^[64]

Os efeitos secundários mais comuns são as reacções no local da injeção (vermelhidão e dor) e podem ser facilmente resolvidos com a mudança de local de injeção, são ainda descritos alguns efeitos secundários como dor de garganta, febre, tosse e diarreia. ^[63,64]

2.2.2- Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla é uma doença crónica que ataca o sistema nervoso central causando inflamação e destruição da mielina, que apresenta geralmente carácter progressivo, com evolução extremamente variável e imprevisível. É uma patologia de etiologia desconhecida mas o dano tecidual parece resultar de um mecanismo imunológico direccionado contra os antígenos miélinicos. Durante o ataque imunológico sobre a mielina ocorre redução da velocidade de condução nervosa dos axónios levando a múltiplos sinais e sintomas neurológicos. ^[11]

Clinicamente, é caracterizada pelo envolvimento de diferentes partes do SNC em momentos distintos. Os pacientes podem apresentar uma variedade de sintomas, sendo os mais comuns a fraqueza, paresia ou parestesia de membros, alterações visuais, disfunção da coordenação e disfunções esfinterianas. Posteriormente, pode haver um intervalo de meses ou anos após o episódio inicial antes do aparecimento de outros sintomas neurológicos. ^[11]

A Esclerose Múltipla é definida como sendo uma doença degenerativa em que o cumprimento da terapêutica instituída é de extrema importância na estabilização clínica da doença. A doença e a sua evolução têm um impacto negativo na qualidade de vida do doente devido aos efeitos negativos característicos da doença. ^[1,11]

Seguidamente são então dados exemplos de terapia biológica utilizada no tratamento da esclerose múltipla

2.2.2.1- Interferão Beta 1-b

O interferão beta-1b demonstrou possuir actividades antivirais e imuno-reguladoras. Apesar de não se conhecer bem o mecanismo pelo qual o interferão beta-1b exerce a sua acção na esclerose múltipla, contudo sabe-se que as propriedades do interferão beta-1b, como modificador da resposta biológica, são mediadas através das suas interacções com receptores celulares específicos encontrados à superfície de células humanas. A ligação do interferão beta-1b a estes receptores origina a expressão de um certo número de genes que se pensa serem os mediadores da acção biológicas do interferão beta 1-b. O interferão beta 1-b diminui ainda a afinidade de ligação e aumenta a internalização e degradação do receptor do interferão gama e aumenta também a actividade supressora das células mononucleares do sangue periférico. ^[65]

Encontra-se indicado no tratamento da esclerose múltipla para doentes com surtos de exacerbação/remissão que tiveram duas ou mais recidivas nos últimos dois anos e em doentes com esclerose múltipla progressiva com doença activa evidenciada pelas recidivas. ^[65,66]

São descritos alguns efeitos secundários como reacção no local de injeção, sintomas gripais, dor de cabeça, febre, calafrios, tónus muscular aumentando, ect. ^[66]

2.2.2.2- Interferão Beta 1-a

O interferon beta 1a difere do interferon beta 1b pela substituição de um único resíduo de aminoácido e por ser glicosilado. Sabe-se que a glicosilação de proteínas afecta a sua estabilidade, actividade, biodisponibilidade e meia-vida, todavia os efeitos do interferão beta que são dependentes da glicosilação não se encontram completamente definidos. ^[11]

Diversos estudos foram realizados utilizando-se o interferão beta 1a, sendo sua eficácia clínica demonstrada quando utilizado em pacientes portadores da forma recorrente/remitente de esclerose múltipla, bem como naqueles que apresentaram o primeiro episódio clínico da doença desmielinizante. ^[11]

Apesar de o seu mecanismo de acção ainda não estar bem esclarecido sabe-se que este se encontra indicado no tratamento da esclerose múltipla recidivante, contudo não esta confirmada a sua eficácia em doentes com esclerose múltipla secundaria progressiva sem episódios de surto. ^[67]

É importante ter em conta antes do início do tratamento que este fármaco apenas irá diminuir os surtos e retardar a ocorrência de surtos de EM, este pode causar efeitos secundários colaterais graves como estados depressivos, problemas de fígado, reacções alérgicas e reacção no local de injeção. ^[67,68]

2.2.2.3-Natalizumab

O Natalizumab é uma nova terapia modificadora da doença para a EM e é o primeiro de uma classe de moléculas conhecidas como DMTs (Dimetiltriptamina) e actua impedindo a eventos inflamatórios específicos que conduzem ao desenvolvimento de lesões de EM. ^[69]

Este fármaco é um inibidor selectivo da molécula de adesão que se liga a subunidade $\alpha 4$ de integrinas humanas que se expressa acentuadamente na superfície dos leucócitos (a excepção dos neutrófilos). [69,70]

Ao ligar-se especificamente à integrina $\alpha 4\beta 1$, bloqueia a interacção com o seu receptor semelhante, molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1) e os seus ligandos. O Natalizumab bloqueia a interacção da integrina $\alpha 4\beta 7$ com a molécula 1 de adesão da célula de adressina mucosal (MadCAM-1). A interacção entre a VCAM-1 e $\alpha 4\beta 1$ - integrina é necessária para a adesão, fixação, e transmigração dos leucócitos através da barreira sangue-cérebro no sistema nervoso central. Ao ligar-se a integrina $\alpha 4\beta 1$ e bloqueia a sua interacção com VCAM -1. Como resultado, a migração de leucócitos para o tecido cerebral é inibida, a redução da inflamação e evita a formação de lesões. [69,70,71]

Um outro mecanismo de acção do Natalizumab pode ser a supressão de reacções inflamatórias activas em tecidos doentes, inibindo a interacção de leucócitos que revelam a presença de $\alpha 4$ com os respectivos ligandos na matriz extracelular e em células parenquimais. Deste modo, o Natalizumab pode actuar para suprimir a actividade inflamatória presente no local da doença e inibir a progressão das células imunes para os tecidos inflamados. [70]

Está indicado como terapia única de modificação da doença na esclerose múltipla surto-remissão muito activa em doentes adultos com actividade elevada da doença e que não responderam a um ciclo de tratamento com interferão beta ou acetato de Glatiramero ou em doentes adultos com esclerose múltipla surto-remissiva grave em rápida evolução. [69,70]

Antes de iniciar a terapêutica com Natalizumab é necessário ter em conta a possível ocorrência de reacções adversas graves, este aumenta as possibilidades de contracção de Leucoencefalopatia Multifocal progressiva (PML), doença cerebral rara que pode ser fatal ou revelar grave incapacidade e geralmente ocorre em pessoas com o sistema imunológico enfraquecido. [70,71]

2.2.3- Lúpus eritematoso sistémico

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença auto-imune em que ocorre hiperreativação dos linfócitos T CD4, activação policlonal de linfócitos B e, assim, produção de auto anticorpos contra diversos antígenos. ^[72,73]

Clinicamente, a expressão e a gravidade do LES dependem dos órgãos envolvidos, que podem variar desde manifestações cutâneas e articulares leves ate órgãos-alvo, que podem levar a quadros graves e morte. ^[72]

A terapêutica actual inclui o tratamento com anti maláricos, agentes anti-inflamatórios hormonais e não hormonais, fármacos imunossuppressores e o MTX.

Estão entre os benefícios do tratamento com anticorpos monoclonais de pacientes com lúpus eritematoso sistémico: aumento da resposta clinica, e diminuição das doses de corticóides. ^[72]

Não há evidência, ate o momento, de benefícios no uso de Rituximab e de Abatacept em pacientes com LES, deste modo o fármaco mais utilizado e com eficácia comprovada é o Belimumab. ^[73]

2.2.3.1- Belimumab

É um anticorpo monoclonal IgG1 λ humano, específico para a proteína humana solúvel estimuladora dos Linfócitos B (BLyS). Este bloqueia a ligação do BlyS solúvel, um factor de sobrevivência celular, aos seus receptores nas células B. O fármaco não se liga directamente às células B mas ao ligar-se ao BLyS irá inibir a sobrevivência das células, incluindo as células B auto-reactivas, e reduz a diferenciação das células B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas. ^[74,75]

Os efeitos colaterais graves incluem sintomas como febre, calafrios, micção frequente ou dolorosa, tosse ect; problemas cardíacos (envolvem sintomas como desconforto no peito ou dor) e problemas de saúde mental incluindo suicídio, ansiedade ou depressão. Ao reduzir a actividade do sistema imunológico pode ainda aumentar o risco de predisposição para certos tipos de cancro. ^[75]

2.3- Medicamentos biológicos utilizados em Endocrinologia

2.3.1- Diabetes Mellitus Tipo 2

A diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica decorrente do declínio progressivo da ação e da síntese de insulina, com consequente hiperglicemia. Na diabetes mellitus tipo II, o pâncreas continua a produzir insulina, inclusive em valores mais elevados que os normais. Contudo, o organismo desenvolve uma resistência aos seus efeitos e o resultado é um relativo déficit insulínico. ^[11,76]

O DM2 resulta da interação entre predisposição genética e factores ambientais/comportamentais, como excesso de peso (a obesidade é um factor de risco para a diabetes tipo II, já que os obesos representam entre 80 % e 90 % das pessoas que sofrem desta doença) e sedentarismo, e pode estar associado a outros distúrbios, como hipertensão arterial e dislipidemia. ^[11,76,77]

A abordagem inicial da doença inclui mudanças no estilo de vida e utilização de fármacos para o controlo da glicémia. ^[11]

A terapia Biológica para o controlo da DM2 é baseada no uso de incretinas, estas são hormonas liberados pelas células do intestino delgado e grosso em resposta a ingestão de glicose, que atuam no controle da secreção de insulina pelas células β pancreáticas. São representados pelo GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e pelo GIP (*glucose-dependent insulino tropic polypeptide*), sintetizados pelas células L do íleo e colon e pelas células K do duodeno e jejuno, respectivamente. ^[76,77]

Evidências científicas disponíveis actualmente mostram eficácia e segurança na terapia baseada em incretinas (Análogos e Agonistas do GLP1 e inibidores da DPP-4), no controle glicémico de pacientes com DM2 que não obtiveram adequada resposta terapêutica as mudanças no estilo de vida, a terapia inicial com Metformina, associada ou não a Sulfonilureias ou Glitazonas.

2.3.1.1- Análogos e Agonistas do GLP1

2.3.1.1.1-Exanatido

É um agonista dos receptores do peptídeo-1, e a ação é devido à sua semelhança estrutural com ao glucagon que possui várias ações anti-

hiperglicemiantes sendo a sua sequência de aminoácidos idêntica à do GLP-1 humano. ^[78]

Este fármaco tem a capacidade de aumentar a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas e suprimir a secreção de Glucagon (que como se sabe é muito elevado na DMII), as concentrações baixas desta levam a uma diminuição na produção de glucose hepática e retardam o tempo de esvaziamento gástrico. ^[78,79]

Absorção da Exenatido atinge concentração plasmática média 2,1 horas após a injeção subcutânea sendo esta principalmente eliminada por filtração glomerular, com um tempo de semi - vida de 2,4 horas. ^[79]

Está indicado em combinação com: Metformina; Sulfonilureias ;Tiazolidinedionas; Metformina e uma Sulfonilureia e Metformina e uma Tiazolidinediona em pacientes adultos que não atingiram um controlo adequado da glicemia nas doses máximas toleradas destas terapêuticas orais. ^[78]

2.3.1.2- Inibidores da Dipeptidil peptidase 4

Outro grupo de fármacos disponível no tratamento dos pacientes com DM2 e constituído pelos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), que é uma enzima responsável pela inactivação das incretinas fisiológicas. Assim, este fármaco aumenta a quantidade de incretinas, que actuam sobre as células β pancreáticas, aumentando a secreção de insulina e diminuindo os níveis de glucagon. ^[11,80]

Este fármaco está indicado em doentes com DM tipo 2 para melhorar o controlo da glicémia em associação com a Metformina ou uma Glitazona, quando a dieta e o exercício associados a Metformina não proporcionam um adequado controlo da glicémia. ^[80]

2.3.1.2.1- Alogliptina

A Alogliptina é um DPP-4 que actua bloqueando a decomposição das hormonas incretinas no organismo. Estas hormonas são libertadas após as refeições e estimulam a produção de insulina pelo pâncreas. Ao bloquear a decomposição das hormonas incretinas no sangue, a Alogliptina prolonga a acção dessas hormonas, estimulando o pâncreas a produzir maior quantidade de insulina quando os níveis de glucose no sangue são elevados.

Além disso, reduz a quantidade de glucose produzida pelo fígado ao aumentar os níveis de insulina e reduzir os níveis da hormona glucagon. ^[81,82]

Os efeitos secundários mais frequentes associados são prurido, dores de cabeça, distúrbios gástricos, ect. ^[82]

2.3.2- Hormona Humana do crescimento

A hormona de crescimento é uma hormona polipeptídica da qual fazem parte a prolactina e a hormona lactogénio placentário, apresentando semelhanças estruturais e actividades biológicas.

Esta hormona actua regulação de vários processos metabólicos através do controlo glicídico, lipídico e proteico.

A libertação da GH ocorre pela hipófise anterior através de um mecanismo complexo que envolve 2 proteínas hipotalâmicas são elas a somatostatina (de acção inibitória) e a GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone).

Na actuação ao nível do crescimento a acção da GHRH faz-se tanto por meio de ligação aos seus receptores como por meio de estímulos de produção hepática e tecidual do IGF-1 (Insuline-like growth factor-1).

A deficiência da hormona do crescimento pode ser congénita ou adquirida através de tumores, tratamento cirúrgico de lesões hipofisárias, trauma, infecções, ect.

Inicialmente os pacientes com este tipo de défice foram tratados com a administração da hormona GH através da extracção de cadáveres humanos, sendo este meio de difícil obtenção e com elevados custos. Além disso foi demonstrado que produtos de origem cadavérica estavam associados a graves efeitos colaterais neurológicos ^[10,11]

Assim em 1985 foi introduzido a GHRH através da tecnologia de DNA recombinante sendo este o segundo produto farmacêutico a ser comercializado por este método.

As suas aplicações mais comuns incluem crianças com défices no crescimento, síndrome de Turner, Insuficiência Renal Crónica, Fibrose Quística e Síndrome de Prader-Willi. ^[43]

2.4- Medicamentos biológicos utilizados em Hematologia

2.4.1- Hemofilia

Hemofilia é uma patologia hemorrágica, caracterizada pela deficiência dos factores da coagulação VIII (hemofilia A) que compreende 80 % de todos os casos, ou IX (hemofilia B). Os padrões de hemorragia e as consequências destes tipos de hemofilia são semelhantes. ^[11,83]

Ambos os tipos são herdados da mãe (herança ligada ao sexo), mas afectam quase exclusivamente os rapazes. Porém, cerca de 30% dos casos decore de uma nova mutação na ausência de casos de outros membros da família. ^[11,83]

Com a descoberta dos métodos de inactivação viral e sua instituição ainda na década de 80, o tratamento da doença teve um avanço progressivo. Este avanço foi impulsionado pela descoberta dos genes dos factores VIII e IX da coagulação e da tecnologia de DNA recombinante, que permitiu a clonagem destes genes e a produção dos concentrados de origem recombinante. ^[84]

Uma das complicações possíveis aos pacientes com hemofilia refere-se ao desenvolvimento de anticorpos policlonais da classe IgG direccionados contra os factores VIII ou IX recebidos por transfusão, perdendo assim a sua eficácia. Se forem detectados anticorpos nas amostras de sangue, a dose de concentrados de plasma deve ser aumentada ou então podem usar-se diversos factores da coagulação ou medicamentos para reduzir os valores dos anticorpos ^[11,85]

Os medicamentos Biológicos utilizados no tratamento da Hemofilia A ou B são : Factores Recombinante VIII, Factor recombinante IX e Factor activado recombinado VII

Concentrados de factor de origem plasmática x recombinante

Os concentrados de origem plasmática são produzidos através de plasma humano e purificados através de diferentes processos de eliminação de agentes potencialmente infecciosos.

Os concentrados de origem recombinantes são produzidos por tecnologia de DNA recombinante, em laboratório, através da utilização de células mamíferas que expressam o factor de coagulação após serem transportadas com plasmídeo que possui o gene de interesse. ^[84]

Os concentrados de factor recombinantes são classificados em níveis de geração, de acordo com a existência de material biológico animal:

- Produtos de primeira geração: Em que ocorre adição de proteínas humanas e animais aos meios de cultura durante a produção e adição de albumina humana para estabilização do produto final;

- Produtos de segunda geração: Em que a albumina humana usada para estabilização final é substituída por sucrose, mas são utilizadas proteínas humanas e/ou animais nos meios de cultura para produção.

- Produtos de terceira geração: Que são totalmente isentos, e a sua síntese e formulação final, de proteínas de origem animal ou humana.^[11]

Em relação à eficácia, existem evidências que demonstram que todos os produtos registrados, tanto de origem plasmática quanto recombinante, são altamente eficazes no controle da patologia, com taxa de sucesso superior a 90%.

No que diz respeito à segurança, em relação à transmissão de agentes infecciosos, ambos são altamente seguros, embora os produtos recombinantes de terceira geração tenham nível de segurança máxima.^[11]

No entanto, é importante ter em atenção que tanto os concentrados de origem plasmática quanto os recombinantes são produtos biológicos, logo é impossível fabricar um produto 100% seguro pelo que a monitorização e vigilância constante é necessário.

2.4.1.1- Factor Recombinante VIII

O factor recombinante VIII é produzido por inserção do genoma do factor VIII em culturas de células e utilizado no tratamento e na prevenção/profilaxia de pacientes com hemofilia.^[11]

Quando administrado em perfusão a um doente hemofílico, o Factor VII liga-se ao Factor de von Willebrand endógeno na circulação do doente. Quando está activo este factor VIII actua como um Cofactor para o Factor IX activado, acelerando a conversão do Factor X em Factor X activado que converte a protrombina em trombina. A trombina converte depois o fibrinogénio em fibrina e pode formar-se um coágulo.
[85,86]

Uma das principais complicações do tratamento é o controlo deficiente da hemorragia relacionado com a formação de anticorpos contra o factor VIII .O risco de desenvolver inibidores é maior em doentes com hemofilia A grave, comparativamente aos doentes em que a doença é moderada ou ligeira.^[87]

2.4.1.2- Factor Recombinante IX

O factor IX de coagulação recombinante, é um produto terapêutico proteico baseado na tecnologia do DNA recombinante, que tem características estruturais e funcionais comparáveis às do factor IX endógeno, este é produzido por inserção do genoma do factor IX em culturas de células. E utilizado em pacientes com hemofilia B no tratamento de sangramentos ou para profilaxia de hemorragias, principalmente de articulações. ^[11,87]

É uma glicoproteína de cadeia simples da família das serina-proteases dos factores de coagulação dependentes da vitamina K. O factor IX activado, em combinação com o factor VIII que activa o factor X resultando na conversão da protrombina em trombina que irá formar o coágulo através da conversão do fibrogénio em fibrina. ^[87]

2.4.1.3- Factor Recombinante VII activado

O factor VII activado recombinante (FVIIa-r) é uma proteína hemostática indicada para o tratamento de episódios de sangramentos em pacientes portadores de hemofilia A ou B com inibidores dos factores VIII ou IX, respectivamente, e para prevenção de sangramentos durante procedimento cirúrgicos ou outro tipo de procedimentos invasivos nesses pacientes. ^[11,88]

O seu mecanismo de acção inclui a ligação do factor VIIa ao factor tecidular exposto formando um complexo que activa o factor IX em factor IXa e o factor X em factor Xa originando pequenas quantidades de trombina que irão activar as plaquetas e os factor V e VIII no local da lesão é a conversão do fibrogénio em fibrina. ^[88]

2.4.2- Púrpura trombocitopénica idiopática

A púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) é uma doença auto-imune caracterizada por uma redução gradual do número de plaquetas no sangue, que ocorre devido a destruição por determinados anticorpos anormais resultando num aumento da tendência para as hemorragias. ^[89]

Esta doença tem tendência a ser mais grave se não for tratada durante a gravidez, uma vez que os anticorpos podem passar para o feto e reduzir as plaquetas deste a níveis perigosamente baixos antes e durante o parto podendo ocorrer hemorragias que provocarão lesões graves ou até mesmo poderem ser fatais.

Os pacientes podem não apresentar sintomas, mas alguns casos evoluem para problemas como sangramento digestivo, cerebral ou de pele e mucosa, o que requer, em casos excepcionais, a realização de transfusões de plaquetas.

A terapêutica biológica, com propriedades imunossupressoras, como os anticorpos monoclonais, e com propriedades não imunológicas mas sim de estímulo de produção de plaquetas, como os agonistas dos receptores da trombopoietina tem sido cada vez mais usado em doentes com PTI.

Entre os benefícios do tratamento de pacientes com PTI, que não respondem ao tratamento convencional com Corticosteroides o uso de anticorpos monoclonais ou agonistas dos receptores da trombopoietina tem demonstrado algumas vantagens como o aumento da resposta clínica, redução das hemorragias e da necessidade de esplenectomia.

2.4.2.1- Agonistas dos receptores da trombopoietina

2.4.2.1.1- Romiplostim

É um agonista de receptor de trombopoietina é uma proteína de fusão recombinante que estimula a megacariopoiese junto aos receptores, mimetizando a acção proteica. ^[11]

O Romiplostim é o primeiro dos agentes trombopoiéticos de 2ª geração e entrar em ensaios clínicos e trata-se de uma proteína de fusão de um péptido-Fc que sinaliza e activa as vias de transcrição intracelular através do receptor da trombopoietina (TPO) de modo a aumentar a produção de plaquetas. O complexo Peptido-Fc é constituído pelo domínio Fc de uma imunoglobulina IgG1 humana. ^[90]

É administrado por via subcutânea e apresenta taxas de respostas superiores a 75% em doentes com PTI crónica a refractários em comparação a terapêutica convencional com Esplenomegalia.

CAP.III – Qualidade, Segurança e Aspectos legislativos na aprovação de medicamentos biológicos.

3.1- Segurança e Qualidade dos medicamentos biológicos

O papel da OMS assim como o de outras agências de regulamentação internacionais como a FDA e EMEA é fundamental não só para criar e estabelecer padrões e mecanismos científicos que garantam a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos biológicos que são produzidos a nível mundial mas também para orientar a regulamentação tanto a nível nacional. ^{[91][92]}

Em relação ao processo de fabrico sabe-se que pequenas diferenças no processo de produção ou estrutura de um Medicamento Biológico podem contribuir para mudanças na eficácia e segurança dos produtos podendo originar resposta imunitárias diferentes dependendo do paciente a que é administrado pelo que a segurança deste tipo de terapêutica é bastante importante.

As etapas de fabrico de um Medicamento Biológico seguro e eficaz requer várias inúmeras etapas que devem ser cuidadosamente executadas para assegurar que a complexa estrutura do produto biológico é replicada com elevada precisão sempre que se produz um novo lote.

Para garantir que a uniformidade nas características dos produtos finais, e os perfis de segurança e eficácia, a fonte do material, os processos de fabrico, a formulação e as condições de armazenagem devem ser cuidadosamente seguidas e controladas, cumprindo as estritas exigências de boas práticas de manufactura específicas para os produtos biotecnológico que incluem:

- Produção do princípio activo por técnicas de biotecnologia;
- Isolação e purificação do princípio activo;
- Desenvolvimento e validação do processo de elaboração do biofármaco;
- Análise do produto final;
- Comprovação da eficácia e segurança do medicamento através da realização de ensaios clínico

Os medicamentos inovadores beneficiam de um período de protecção dos dados de acordo com a legislação farmacêutica. Depois de terminado este período, as empresas responsáveis pelo fabrico deste tipo de medicamentos podem apresentar um pedido de AIM para um Medicamento Biossimilar. ^[93]

As diferenças estruturais dos Medicamentos Biossimilares têm de ser tida em conta uma vez que podem afectar a sua actividade clinica e o perfil de segurança pelo que a sua legislação é bastante restrita e deve ser cumprida criteriosamente. ^[93]

A segurança de todos os medicamentos, incluindo o dos Medicamentos Biossimilares, é também monitorizada após a obtenção do AIM. É exigida a cada empresa responsável pela comercialização de um novo medicamento a implementação de um sistema destinado a assegurar e a monitorizar a segurança dos medicamentos que comercializa, incluindo qualquer resposta imunológica à administração de medicamentos biológicos. No que diz respeito à existência de precauções especiais para a toma do medicamento de referência o medicamento Biossimilar implicará, regra geral, as mesmas salvaguardas.^[93]

Para estabelecer as diferenças entre os processos de produção de um produto original e o seu Biossimilar não irá afectar a segurança e a qualidade do produto para os pacientes é necessário um controlo restrito durante os processos de produção, ensaios de toxicidade, farmacocinética, farmacodinâmica e fundamentalmente a realização de ensaios de imunogenicidade.

3.2- Legislação para obtenção de AIM dos Medicamentos Biológicos e Biossimilares

Tal como sucede com todos os medicamentos existentes no mercado, os Medicamentos de origem Biológica assim como os seus Biossimilares têm de receber uma AIM para que possa ser comercializado, esta é concedida após uma autoridade regulamentar, como por exemplo, a EMEA ter realizado uma avaliação científica da segurança, eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos.^[93]

A OMS tem desempenhado um papel-chave há mais de 50 anos no estabelecimento dos materiais de referência necessários para padronizar materiais biológicos, bem como o desenvolvimento de directrizes e recomendações sobre a produção e controlo de produtos obtidos através da tecnologia biológica.^[94,95]

As actividades do programa de normalização biológico da OMS incluem o desenvolvimento e estabelecimento de orientações escritas e materiais biológicos de referência.

São exigidas orientações por escrito que descrevam o processo de fabrico e os testes de controlo de qualidade realizados para garantir que todos os produtos são seguros e eficazes. Ao adoptar estas directrizes na legislação e na farmacopeia os governos nacionais e as autoridades competentes, neste caso o INFARMED, garante

que os produtos biológicos utilizados em Portugal estão conforme as normas internacionais em vigor. ^[95]

Os Medicamentos Biossimilares são aprovados obrigatoriamente através da obtenção de uma AIM por meio de um procedimento centralizado onde existe uma única submissão, avaliação e autorização no mercado simultânea e válida para todos os Estados Membros. ^[93]

Em relação aos medicamentos Biossimilares estes possuem uma legislação própria devido ao facto de pequenas alterações no Medicamento Biológico de referência poder originar grandes alterações a nível de segurança e eficácia do fármaco final para o doente é necessário a existência de estudos que comparem estes dois medicamentos que devem mostrar que não existem diferenças significativas entre os Medicamentos Biossimilares e o Medicamento Biológico de referência em termos de segurança ou eficácia. Quando o Medicamento Biológico de referência é utilizado para o tratamento de diferentes doenças, é possível que a eficácia e segurança do Medicamento Biossimilar tenha também de ser avaliadas através de estudos ou testes específicos para cada doença. ^[93,95]

Devido a elevada importância do assunto a OMS divulgou em 2009 as suas directrizes e recomendações para a análise e aprovação de Biossimilares.

Os seguintes pontos considerados princípios regulatórios básicos para aprovação de Biossimilares:

1. As normas regulatórias vigentes para os genéricos não se aplicam aos Biossimilares, uma vez que como já foi explicado no ponto 1.2.4.1 da presente monografia, estes possuem definições diferentes;
2. A análise dos Biossimilares deve basear-se em extensa documentação sobre manufactura, qualidade, eficácia e segurança clínica;
3. Estudos comparativos em relação ao produto de referência são sempre necessários, incluindo estudos não-clínicos (ou pré-clínicos) e clínicos;
4. A imunogenicidade deve ser sempre investigada;
5. Programas de Farmacovigilância e gerenciamento de risco devem ser submetidos com o pedido de registro e implementados após aprovação ^[95]

CAP. IV- Situação actual em Portugal e no resto da Europa.

Estudos recentes sobre o acesso aos Medicamentos Biológicos na Europa e em Portugal demonstram que no nosso País são aplicados menos 16,6 mil tratamentos por ano em comparação a média dos outros países da união europeia. Por exemplo, em comparação com um cidadão Espanhol ou Grego com AR este tem três vezes mais possibilidade de lhe ser prescrita uma terapêutica biológica com que o doente Português. ^[96]

Portugal encontra-se na “cauda da Europa” no que respeita ao acesso a terapias biológicas para tratamento de diversas patologias nomeadamente da artrite reumatóide um estudo revela publicado no European Journal of Health Economics que envolveu reumatologistas e especialistas em epidemiologia e fármaco economia europeus. ^[93,96]

Os autores do estudo compararam a prescrição de fármacos biológicos em 15 países da Europa, Portugal inclusive, e concluíram que no nosso país a percentagem de doentes com artrite reumatóide tratados com fármacos biológicos situa-se nos 7%, aproximadamente 12 pontos abaixo da média nos restantes 14 países analisados pelos autores (Irlanda, Holanda, Noruega, Suécia, Bélgica, Suíça, Áustria, Dinamarca, Espanha, França, Finlândia, Reino Unido, Alemanha e Itália). ^[93]

A comparação entre 46 países da região Europeia no que diz respeito ao preço da medicação, às barreiras à prescrição e à existência de reembolso permitiu verificar que a situação nacional não é das melhores, mesmo quando o fármaco já se encontra aprovado no nosso país. ^[94]

Estima-se que a despesa do Serviço Nacional de Saúde (SNS) com os medicamentos biológicos seja "significativa", tendo ultrapassado ligeiramente os 80 milhões de euros, no final de 2012. ^[95]

Especialistas revelaram que um doente custa ao SNS cerca de 50 euros por ano em tratamento tradicional (imunossuppressores, corticóides e anti-inflamatórios) contudo quando utilizado Medicamentos Biológicos esse valor atinge os dez mil euros.

Contudo, o Governo aprovou o Despacho n.º 18419/2010, 2.ª série, de 13 de Dezembro, impondo uma redução de 7,5% no preço unitário dos medicamentos

adquiridos pelas instituições do SNS e preconizando alterações ao regime de prescrição actual, deixando antever limitações futuras à prescrição destas terapêuticas.

Por se tratar de medicamentos recentes e que continuam em desenvolvimento, estas medidas de baixa compulsiva de preços penalizam a sua aplicação em novas indicações que estão ainda em fase investigação, hipotecando avanços terapêuticos futuros.

Contudo, a Associação Portuguesa de Indústria Farmacêutica (APIFARMA) definiu como prioridade para os anos 2013 e 2014 definiu como objectivos estratégicos essenciais o acesso dos doentes à inovação no diagnóstico e terapêutica.

Em relação a terapêutica com Biossimilares existe uma proposta que tem como objectivo regular o preço e a comparticipação/ avaliação do financiamento de Medicamentos Biossimilares. No entanto, estes medicamentos podem já ser avaliados ao abrigo da legislação em vigor, como já aconteceu com outros Biossimilares

Que futuro?

A Biotecnologia tem proporcionado avanços incríveis na saúde humana através da criação de novos medicamentos para doenças raras ou não tratadas através da terapêutica convencional. Esta ciência tem-se mostrado como revolucionária na investigação e desenvolvimento de novos fármacos permitindo assim um melhor direccionamento do produto específico e para grupos de doentes específicos. ^[96]

Até agora, nenhuma vertente de pesquisa demonstrou ser tão promissora quanto a dos medicamentos biológicos, obtidos através de células vivas. Apesar se já se conhecer a sua existência há pelo menos dois séculos — as vacinas são os primeiros exemplos disso —, foi somente a cerca de dez anos para cá que se realizaram progressos que demonstraram a eficácia das células vivas no fabrico de certo tipo de medicamentos principalmente para o tratamento de doenças graves ^[98,99]

A Biotecnologia está hoje em dia na rota preferencial de pesquisa e desenvolvimento da indústria farmacêutica, sendo que cerca de 20% dos medicamentos comercializados a nível global representam medicamentos biológicos tendendo este numero a aumentar a cada ano. ^[10,98,99]

A utilização desta ciência no desenvolvimento de novos medicamentos apresenta inúmeras vantagens específicas como por exemplo a concepção e produção de medicamentos com maior eficácia e especificidade e consequentemente

menos efeitos colaterais, um exemplo é os progressos realizados para o tratamento da esclerose múltipla. A biotecnologia oferece ainda um maior controlo sobre o processo de fabrico, permitindo uma diminuição no risco de contaminação por agentes infecciosos o que faz com que as preocupações de segurança diminuam nos países desenvolvidos.

Alguns produtos não são naturalmente criados em quantidade suficiente para fins terapêuticos assim a biotecnologia também apresenta esta vantagem uma vez que permite a produção em larga escala de substâncias existentes, como por exemplo a Insulina.

Numa indústria em constante busca pela inovação, é natural que exista certo optimismo em relação a novas descobertas, contudo existem dois enormes obstáculos que tem condicionado maiores pesquisas neste ramo são eles o tempo dispensado no processo de fabrico e o dinheiro gasto na sua produção.

No futuro, estima-se que a biotecnologia continue a proporcionar novos avanços na investigação clinica conduzindo a tratamentos em áreas inexploradas como a SIDA, Asma, doença de Parkison e Alzheimer assim como continuar também a oferecer alternativas aos tratamentos convencionais actualmente disponíveis no mercado. ^[98,99,100]

CAP. V- Papel do Farmacêutico na Terapêutica Biológica

A revolução terapêutica proporcionada pelos Medicamentos Biológicos e Biossimilares, no actual contexto económico e financeiro, é uma das principais questões associadas ao acesso à inovação farmacológica, um tema que envolve diversos profissionais de saúde que vão desde farmacêuticos hospitalares, clínicos, doentes, indústria, decisores políticos e regulamentares.^[101]

A criação de unidades de preparação centralizada de medicamentos de origem Biológica como por exemplo os Medicamentos Citotóxicos permite uma melhoria da qualidade e segurança durante todo o processo produtivo, por especialização das equipas, optimização das condições físicas e rentabilização de recursos.

O Farmacêutico Hospitalar é hoje em dia considerado um pilar fundamental em todo o ciclo que envolve a preparação de um Medicamento de origem Biológica desde vai inclui processos como a elaboração conjunta com a equipa clinica de protocolos terapêuticos, validação da prescrição e dispensa das preparações garantindo a sua correcta composição, pureza, assepsia, acondicionamento, identificação, transporte e administração ao doente. Para tal é importante que a sua preparação seja realizada em meios extremamente controlados como é o caso das câmaras de fluxo laminar vertical (Figura 6) e segundo as Boas Praticas Farmacêuticas. (Anexo 4)^[102]



Figura 6) Câmara de Fluxo Laminar Vertical (Adaptado da referência 103)

Além de todos os processos já descritos anteriormente onde os Farmacêuticos Hospitalares se encontram envolvidos, estes profissionais de saúde tem realizado inúmeros esforços com o intuito de discutir novas praticas (através da realização de

reuniões sobre o tema como foi o caso da 1ª e 2ª reunião de Medicamentos Biológicos) e compreender melhor a complexidade dos Fármacos Biotecnológicos assim como dos seus Biossimilares, tendo por objectivo a implementação nos serviços hospitalares destas novas terapêuticas porque apesar de ainda existir algumas dúvidas sobre a sua utilização assim como ocorreu inicialmente com o genéricos estes podem fazer o mercado baixar o preço o que representaria um decréscimo do custo por doente, que actualmente se situa em cerca de 11.000 euros anuais.^[101,104]

Conclusão

Com a elaboração, deste trabalho pretendeu dar-se a conhecer os principais Medicamentos Biológicos assim como os seus Biossimilares aprovados para comercialização em Portugal e na Europa associados as patologias para os quais estão indicados e relacionando o risco/benefício em relação a terapêutica convencional.

Os Medicamentos Biológicos assim como os seus Biossimilares são hoje em dia utilizados para diversas patologias nomeadamente o Cancro, Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla, Diabetes, Crianças com deficiência de crescimento entre outras tendo-se mostrado bastante eficientes no tratamento e na melhoria do estilo de vida dos doentes que já beneficiam deste tipo de terapêutica.

Contudo, associados a esta terapêutica encontra-se um risco que ate hoje tem sido difícil de combater, a possível ocorrência de reacções de Imunogenicidade. A intensidade e as consequências de Imunogenicidade dos medicamentos Biológicos são variáveis e muitas vezes imprevisíveis, podendo ocorrer diminuição da +eficácia do produto, reacções de hipersensibilidade e ate mesmo diminuição da tolerância imunológica sendo esta a mais grave uma vez que o organismo começa a não tolerar as próprias proteínas.

No que diz respeito a sua situação em Portugal, pensamos que este tipo este ainda é um mercado bastante inexplorado e para o qual cada vez é necessário um maior desenvolvimento e segurança das técnicas utilizadas derivado de um publico cada vez mais exigente no que diz respeito as terapêuticas que lhe são instituídas.

De facto, é de lamentar que nem todos os doentes que sofrem de diversas patologias já citadas anteriormente possam ter acesso a este tipo de terapêutica devido aos elevados custos que acarentam para o SNS durante todo o processo de produção assim como estudos posterior de eficácia, qualidade e segurança apesar de já terem sido demonstrados vários benefícios do uso deste tipo de Medicamentos nomeadamente dos Anticorpos Monoclonais que demonstraram uma melhoria significativa no que diz respeito a doentes tratados com este tipo de terapêutica.

Deste modo, torna-se imperativo o desenvolvimento de medicamentos Biossimilares, pois apesar dos procedimentos para a obtenção de uma AIM requerer 6-8 anos de desenvolvimento e investimento superior a 100 milhões de euros, estes irão permitir uma redução do preço em relação aos medicamentos biológicos de

referencia permitindo assim um maior acesso por parte do doente a essa terapêutica assim como uma redução de custos para o SNS.

Não poderíamos terminar esta conclusão sem ainda realçar a importância do papel do Farmacêutico Hospitalar durante todo este processo que envolve todas as etapas desde a elaboração de esquemas terapêuticos com a equipa medica ate a obtenção do produto final nas melhores condições de segurança e assepsia assim como é de premiar e louvar todos os esforços que como que estes colegas se debatem diariamente na tentativa de implementação deste tipo de terapêutica assim como proporcionar um maior acesso a um leque mais vasto de doentes para que estes possam beneficiar de um melhor tratamento na sua patologia

Referências Bibliográficas

- [1] Revista Farmacêutico News
- [2] Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. EC. 2003, Official Journal of the European Union, pp. L 159/46-L 159/46.
- [3] Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products. EC. 2004.
- [4] http://pef.aibn.uq.edu.au/wordpress/wpcontent/blogs.dir/1/files/Support/Purification/Literature/Biopharmaceutical_benchmarks_2010.pdf, consultado em 14-11-2013
- [5] Interfarma, “*Entendendo os Medicamentos Biológicos*”
- [6] http://www.apifarma.pt/areas/biotecnologia/Documents/PostionPaperBiossimilares_APIFARMA_Abril2013.pdf, consultado em 14-11-2013
- [7] https://www.apifarma.pt/publicacoes/biotecnologia/Documents/Brochura_Inovacao%20Biofarmaceutica_APIFARMA_2013.pdf, consultado em 14-11-2013
- [8] <http://www.roche.com.br/fmfiles/re7193008/pdf/medicamentosbiologicos1.pdf>, consultado em 15-11-2013
- [9] https://www.infarmed.pt/pt/noticias_eventos/eventos/ev_11_10_2004/apresentacoes/Tarde/MargaridaMFerreira.pdf, consultado em 15-11-2013
- [10] European Commision , “What you nedd to know about Biosimilar Medicinal Products”,
- [11] AMB&Apifarma, “*Medicamentos Biológicos na prática Médica*”, Junho de 2013
- [12] Suporte Material escrito cedido pelo INFARMED
- [13] http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf, consultado 16-11-2013
- [14] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Medicine_QA/2009/12/W/C500020062.pdf, consultado em 16-11-2013
- [15] Doc. Ref EMEA/590485/2007, Londres, 22 de Junho de 2007
- [16] http://www.ordemfarmaceuticos.pt/congresso2012/livroderesumos/joaogoncalves_cnf.pdf, consultado em 20-11-2013
- [17] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Medicine_QA/2009/12/W/C500020062.pdf, consultado 20-11-2013

- [18] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO, consultado 16-11-2013
- [19] <http://www. Roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/nocoes/metodos-de-tratamento/>, consultado 20-11-2013
- [20] Manual Merck: “*Diagnóstico e Tratamento*”, Mark H. Beers & Robert Berkow; 17ª ed., 2000. Seção 5 Câncer, Cap.164– Diagnóstico do Câncer
- [21] <http://www.ligacontracancro.pt/>, consultado em 22-11-2013
- [22] http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8643/1074762_109700.pdf, consultado 24-11-2013
- [23] <http://www.espacodevida.org.br/pub/Trastuzumabe.pdf>, consultado 24-11-2013
- [24] Resumo das Características do Medicamento Herceptin ® (Trastuzumab)
- [25] http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf, consultado 25-11-2013
- [26] <http://www.news-medical.net/health/Avastin-%28Bevacizumab%29-What-is-Avastin-%28Portuguese%29.aspx>, consultado 28-11-2013
- [27] Resumo das Características do medicamento Avastin ® (Bevacizumab)
- [28] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635984/>, consultado 30-11-2013
- [29] http://www.upo.com.br/?page_id=64, consultado em 30-11-2013
- [30] <http://centroclinico.fchampalimaud.org/pt/oncologia/unidade-pulmao/>, consultado em 01-12-2013
- [31] <http://www.publico.pt/sociedade/noticia/um-terco-dos-portugueses-nao-identifica-sintomas-do-cancro-de-pulmao-1612566>, consultado 01-12-2013
- [32] Resumo das Características do Medicamento Iressa® (Genitinib)
- [33] <http://www.gefitinib.org/>, consultado em 01-12-2013
- [34] <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=681718&version=HealthProfessional&protocolsearchid=6277623>, consultado 25-11-2013
- [35] http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8793/1101992_109700.pdf, consultado 27-11-2013

[36] Manual Merck: “*Diagnóstico e Tratamento*” ,Mark H. Beers & Robert Berkow; 17^a ed., 2000. Seção 5: Perturbações nos ossos, Articulações e Músculos, Cap.51– Doenças das articulações e do tecido conjuntivo

[37]<http://www. Roche.pt/sites-tematicos/artrite-reumatoide/index.cfm/tratamento/tratamento-medicamentoso/dmards-biologicos/>, consultado 22-11-2013

[38] Resumo das Características do medicamento Remicade® (Infliximab)

[39] <https://www.remicade.com/rheumatoid-arthritis>, consultado 22-11-2013

[40] <http://www.arthritisresearchuk.org/arthritis-information/drugs/infliximab/>, consultado 22-11-2013

[41]https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/22065/1/Diogo%20Mendes%20TESE_MBF%202012.pdf, consultado 25-11-2013

[42] Resumo das Características do Medicamento Enbrel® (Etanercept

[43]http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=44758, consultado 30-11-2013

[44] <http://www.enbrel.com/index.jsp>, consultado 22-11-2013

[45] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a603010.html>, consultado 22-11-2013

[46]<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B34626-1-0%5D.PDF>, consultado 25-11-2013

[47] Resumo das Características do medicamento Humira® (Adalimumab)

[48] Resumo das Características do Medicamento Simponi® (Golimumab)

[49] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2759491/>, consultado 30-11-2013

[50]http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANOS/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/P_T/Brochura%20de%20seguran%20E7a%20Simponi-final.pdf, consultado 30-11-2013

[51] Resumo das Características do Medicamento Orencia® (Abatacept)

- [52] <http://www.orencia.com/index.aspx>, consultado 26-11-2013
- [53] https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/22065/1/Diogo%20Mendes%20TESE_MBF%202012.pdf, consultado 26-11-2013
- [54] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000701/WC500048936.pdf, consultado 26-11-2013
- [55] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_HOSPITAL/DL_N_195_2006_3_OUT/PROCESSOS_DIFERIDOS/079-081_tocilizumab_parecerNet.pdf, consultado 29-11-2013
- [56] <http://www. Roche.com/products/product-details.htm?type=product&id=119>, consultado 30-11-2013
- [57] Resumo das Características do medicamento RoActemra® (Tocilizumab)
- [58] Resumo das Características do Medicamento Mabthera® (Rituximab)
- [59] <http://www.rituxan.com/index.html>, consultado a 28-11-2013
- [60] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf, consultado 28-11-2013
- [61] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094409.pdf>, consultado 25-11-2013
- [62] <http://www.kineretrx.com/patient/about-kineretr/how-kineretr-can-help/>, consultado 26-11-2013
- [63] Resumo das Características do Medicamento Cimzia® (Certolizumab pegol)
- [64] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/Broch%20Guia%20Tratamento%20Doente%20Cimzia.pdf, consultado 23-11-2013
- [65] Resumo das Características do Medicamento Betaferon 250® (Interferão beta-1b)
- [66] <http://www.extavia.com>, consultado 28-11-2013
- [67] Resumo das Características do Medicamento Avonex® (Interferão beta-1a)

- [68] <http://www.rebif.com/pages/home>, consultado 30-11-2013
- [69] Michael Hutchinson " Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis", Junho de 2007
- [70] Resumo das Características do Medicamento Tysabri® (Natalizumab)
- [71] <http://www.tysabri.com/>, consultado 02-12-2013
- [72] Manual Merck: "*Diagnóstico e Tratamento*", Mark H. Beers & Robert Berkow; 17^a ed., 2000. Seção 5: Perturbações nos ossos, Articulações e Músculos, Cap.51– Lupus Eritematoso Sistémico.
- [73] Manuela Ferreira, Ana Bárbara Salgueiro, João Estrada, José Ramos, Lurdes Ventura M^a Carmo Vale, Deolinda Barata, "*Lupus Eritematoso Sistémico*" in Acta Médica Portuguesa 2008
- [74] Resumo das Características do Medicamento Benlysta® (Belimumab)
- [75] <http://www.benlysta.com/risks-side-effects/index.html>, consultado 06-12-2013
- [76] <http://controlaradiabetes.pt/>, consultado 06-12-2013
- [77] Manual Merck: "*Diagnóstico e Tratamento*", Mark H. Beers & Robert Berkow; 17^a ed., 2000. Seção 13: Perturbações Hormonais, Cap.147 – Diabetes Mellitus Tipo 2
- [78] Resumo das Características do Medicamento Byetta® (Exenatide)
- [79] Aaron Bond, "*Exenatide (Byetta) as a novel treatment option for type 2 diabetes mellitus*", Julho de 2006
- [80] http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc6256.pdf, consultado 05-12-2013
- [81] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002182/WC500152272.pdf, consultado 05-12-2013
- [82] Resumo das Características do Medicamento Vipidia® (Alogliptina)
- [83] <http://www.manualmerck.net/?id=181&cn=1424>, consultado 06-12-2013
- [84] http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_FatorVIIIrecombinante_CP.pdf, consultado 06-12-2013
- [85] Resumo das Características do Medicamento Advate® (factor VIII de coagulação humana)

- [86] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/ALERTAS_DE_SEGURANCA/2008/Medicamentos%20com%20Factor%20VIII%20recombinante%20e%20desenvolvimento, consultado 08-12-2013
- [87] Resumo das Características do Medicamento BeneFIX® (factor IX de coagulação humana)
- [88] Resumo das Características do Medicamento NovoSeven® (factor VIIa recombinante)
- [89] <http://www.manualmerck.net/?id=272&cn=2010>, consultado 08-12-2013
- [90] http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_HOSPITAL/DL_N_195_2006_3_OUT/PROCESSOS_DIFERIDOS/128_romiplostim_parecerNet_novosn%BAregisto.pdf, consultado 08-12-2013
- [91] https://www.apifarma.pt/areas/biotecnologia/Documents/White%20Paper_CEB_Abril2013.pdf, consultado 08-12-2013
- [92] <http://www. Roche.com.br/fmfiles/re7193008/pdf/medicamentosbiologicos1.pdf>, consultado 09-12-2013
- [93] <http://www.rcmpharma.com/actualidade/medicamentos/02-05-13/portugal-na-cauda-da-europa-no-acesso-farmacos-biologicos-para-art>, consultado 09-12-2013
- [94] <http://www.destak.pt/artigo/146291>, consultado 09-12-2013
- [95] <http://www.ionline.pt/artigos/portugal/despesa-sns-medicamentos-biologicos-ultrapassou-os-80-milhoes-2012/pag/-1>, consultado 09-12-2013
- [96] GOUVEIA, Miguel; COSTA, João; VAZ CARNEIRO, António – “Acesso aos Medicamentos Biológicos na Europa e em Portugal”
- [97] <http://www.apifarma.pt/areas/biotecnologia/Paginas/Medicamentosbiotec.aspx>, consultado 09-12-2013
- [98] Revista Exame, Abril de 2010, edição 0977, “ Em busca do medicamento do futuro”
- [99] <http://www.who.int/biologicals/about/en/>, consultado 12-12-2013
- [100] http://www.who.int/immunization_standards/en/, consultado 12-12-2013

[101]<http://www.rcmpharma.com/actualidade/medicamentos/19-03-14/associacao-portuguesa-de-farmaceuticos-hospitalares-debate-futuro-> , consultado em 25-03-2014

[102]<http://www.cufcascais.pt/ResourceLink.aspx?ResourceName=MANUAL%2BDE%2BPROCEDIMENTOS%2BPARA%2BPREPARA%25c3%2587%25c3%2583O%2BDE%2BCITOT%25c3%2593XICOS%2Bfinal%25c3%25adssimo.pdf>, consultado em 25-03-2014

[103]<http://www.logismarket.pt/erlab/camara-de-fluxo-laminar-vertical/1862494081-1893524433-p.html>, consultado em 25-03-2014

[104]<http://www.mobifarm.com.pt/index.php/79-noticias/278-farmacos-biologicos-ou-biossimilares>, consultado em 25-03-2014

Anexos

ANEXO I- Compilação dos Medicamentos Biológicos
actualmente comercializados em Portugal e na
Europa

Tabela 2. Fatores de coagulação.

Produto	Sistema de produção	Indicação terapêutica
Fator VIII	Cultura de células de mamífero	Hemofilia A
Fator IX	Cultura de células de mamífero	Hemofilia B
Fator VIIa	Cultura de células de mamífero	Certas formas de hemofilia
Fator recombinante anti-hemolítico		Hemofilia A

Tabela 3. Anticoagulantes.

Produto	Sistema de produção	Indicação terapêutica
Fator ativador de plasminogênio	Cultura de células de mamífero	Infarto do miocárdio
Fator ativador de plasminogênio	<i>Escherichia coli</i>	Infarto do miocárdio
Hirudina	Levedura	Trombocitopenia e prevenção de trombose
Lepirudina	Levedura	Trombocitopenia induzida pela heparina

Tabela 5. Fatores hematopoiéticos.

Produto	Sistema de produção	Indicação terapêutica
Eritropoietina	Cultura de células de mamífero	Anemia
Fator estimulante de colônia	<i>Escherichia coli</i>	Neutropenia, transplante autólogo de medula

Tabela 6. Interferonas e interleucinas.

Produto	Sistema de produção	Indicação terapêutica
Alfainterferona	<i>Escherichia coli</i>	Hepatites B e C
Betainterferona	Cultura de células de mamífero	Esclerose múltipla
Gamainterferona	<i>Escherichia coli</i>	Granulomatose crônica
Interleucina 2	<i>Escherichia coli</i>	Carcinoma de célula renal
Interleucina 3		Doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin

Tabela 7. Vacinas.

Produto	Sistema de produção	Indicação terapêutica
Anti-Hepatite B	Levedura	Imunização contra hepatite B
Anti-Hepatite A	Levedura	Imunização contra hepatite A
Anti-Doença de Lyme	<i>Escherichia coli</i>	Imunização contra doença de Lyme
Vacina de vírus recombinante expressando PSA		Câncer de próstata
Interleucina 3		Doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin

Tabela 9. Anticorpos monoclonais.

Anticorpo monoclonal	Fonte	Indicação	Mecanismo
Abciximabe	Anticorpo monoclonal quimérico	Inibição da agregação plaquetária	Liga-se ao receptor GPIIb/IIIa
Adalimumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Artrite reumatoide	Anti-TNF α
Alefacepte	Receptor CD2	Psoríase	Liga-se ao CD2
Alentuzumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Leucemia linfocítica crônica de células B	Liga-se ao CD52
Afelimomabe	Anticorpo monoclonal	Sepse	Anti-TNF α
Basiliximabe	Quimérico monoclonal	Rejeição aguda renal	Subunidade α da IL2
Bevacizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Câncer colorretal	Anti-VEGF
Belimumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Lúpus eritematoso sistêmico	Inibição do fator ativador de células B
Certolizumabe pegol	Anticorpo monoclonal	Artrite reumatoide, doença de Crohn	Anti-TNF α
Daclizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Transplantes, esclerose múltipla	Subunidade alfa do IL2, liga-se ao CD25
Denosumabe	Anticorpo monoclonal	Osteoporose	Liga-se ao RANKL
Efalizumabe	Anticorpo contra CD11	Psoríase	Liga-se ao CD11
Eculizumabe	Anticorpo monoclonal	Hemoglobinúria paroxística noturna	Dirigido contra a fração C5 do sistema complemento
Fontolizumabe	Anticorpo monoclonal	Alopecia, epidermólise bolhosa, vitiligo, psoríase	Antigamainterferona
Gentuzumabe	Humanizado monoclonal	Leucemia mieloide aguda	Liga-se ao CD33

Códigos: IL = interleucina; VRS = vírus sincicial respiratório; HER = receptor do fator de crescimento epidérmico humano; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; RANKL = ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B; VEGF = Fator de Crescimento Endotelial Vascular; GP = Glicoproteína; CTLA-4 = Antígeno Associado a Linfócito T Citotóxico.

Tabela 9. Anticorpos monoclonais (continuação).

Anticorpo monoclonal	Fonte	Indicação	Mecanismo
Golimumabe	Anticorpo monoclonal	Artrite reumatoide	Anti-TNF
Ibritumomabe tiuxetana	Camundongo, monoclonal	Tratamento do linfoma não Hodgkin de células B	Liga-se ao CD20
Ipilimumabe	Anticorpo monoclonal	Melanoma	Liga-se ao CTLA-4
Infliximabe	Anticorpo monoclonal quimérico	Doença de Crohn e artrite reumatoide	Anti-TNF α
Muromonabe-CD3	Imunoglobulina murina	Rejeição de transplante de órgãos sólidos	Liga-se ao CD3
Matuzumabe	Anticorpo monoclonal	Câncer de ovário	Liga-se ao EGFR
Natalizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Doença de Crohn, esclerose múltipla	Molécula de adesão celular α 4integrina
Omalizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Asma e atopias	IgE livre circulante
Ofatumumabe	Anticorpo monoclonal	Artrite reumatoide	Liga-se ao CD20
Oregovomabe	Anticorpo monoclonal	Câncer de ovário	Liga-se ao CA-125
Palivizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Contra VRS	Liga-se ao VRS
Pertuzumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Câncer de ovário	Liga-se ao HER-2
Rituximabe	Anticorpo monoclonal quimérico	Linfoma não Hodgkin, artrite reumatoide	Liga-se ao CD20
Tositumomabe	Monoclonal IgG murino	Linfoma não Hodgkin folicular	Liga-se ao CD20

Tabela 9. Anticorpos monoclonais (continuação).

Anticorpo monoclonal	Fonte	Indicação	Mecanismo
Tocilizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Artrite reumatoide	Liga-se ao receptor de IL6
Ustekinumabe	Anticorpo monoclonal	Psoríase	IL12 e IL23
Zanolimumabe	Anticorpo monoclonal	Linfoma cutâneo e não cutâneo de células T	Liga-se a células T CD4+

ANEXO II- Medicamentos Biossimilares aprovados em Portugal

Área Terapêutica	DCI	Nome do Medicamento	Titular de AIM	Classificação Quanto à Dispensa ao Público	Data AIM	Data Comercialização
Epoetina curta acção	Epoetina alfa	Abseamed	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	MSRM restrita - Alínea b)	2007	Sem vendas declaradas
Epoetina curta acção	Epoetina alfa	Binocrit	Sandoz GmbH	MSRM restrita - Alínea b)	2007	2010
Epoetina curta acção	Epoetina alfa	Epoetin alfa Hexal	Hexal A.G.	MSRM restrita - Alínea b)	2007	Sem vendas declaradas

Epoetina curta acção	Epoetina zeta	Retacrit	Hospira UK Limited	MSRM restrita - Alínea b)	2007	2008
Epoetina curta acção	Epoetina zeta	Silapo	Stada Arzneimittel A.G.	MSRM restrita - Alínea b)	2007	Sem vendas declaradas
G-CSF	Filgrastim	Biograftim*	CT Arzneimittel GmbH	MSRM restrita - Alínea b)	2008	Sem vendas declaradas
G-CSF	Filgrastim	Filgrastim Hexal*	Hexal A.G.	MSRM restrita - Alínea b)	2009	Sem vendas declaradas
G-CSF	Filgrastim	Nivestim	Hospira UK Limited	MSRM restrita - Alínea b)	2010	2010
G-CSF	Filgrastim	Ratiograftim	Ratiopharm GmbH	MSRM restrita - Alínea b)	2008	Sem vendas declaradas
G-CSF	Filgrastim	Tevagraftim	Teva Generics GmbH	MSRM restrita - Alínea b)	2008	2009
G-CSF	Filgrastim	Zarzio	Sandoz GmbH	MSRM restrita - Alínea b)	2009	2010
Hormona de crescimento	Somatropina	Omnitrope	Sandoz GmbH	MSRM restrita - Alínea b)	2006	Sem vendas declaradas
Anticorpo monoclonal	Infliximab	Inflectra	Hospira UK Limited	MSRM restrita - Alínea c)	2013	
Anticorpo			Celltrion Healthcare	MSRM restrita -		

ANEXO III- Processo de Fabrico de Medicamentos Biológicos

FABRICO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA USO HUMANO

Âmbito

Os métodos empregues no fabrico de medicamentos biológicos constituem um factor decisivo na criação do controlo regulador adequado. Por conseguinte, os medicamentos biológicos podem ser definidos essencialmente por referência ao seu método de fabrico. Os medicamentos biológicos preparados pelos seguintes métodos de fabrico enquadram-se no âmbito deste anexo (1). Nos medicamentos biológicos fabricados por estes métodos incluem-se: vacinas, soros imunológicos, antigénios, hormonas, citocinas, enzimas e outros produtos de fermentação (incluindo anticorpos monoclonais e produtos derivados de r-ADN).

- a) Culturas microbianas, excluindo as resultantes de técnicas de r-ADN;
 - b) Culturas microbianas e celulares, incluindo as resultantes da recombinação de ADN ou técnicas de hibridoma;
 - c) Extracção de tecidos biológicos;
 - d) Propagação de agentes vivos em embriões ou animais;
- (Nem todos os aspectos deste anexo se aplicam necessariamente a produtos da categoria a).

Nota

A redacção do presente documento teve em atenção os requisitos gerais para estabelecimentos de fabrico e laboratórios de controlo propostos pela OMS.

Estas orientações não estabelecem requisitos pormenorizados para classes específicas de produtos biológicos, devendo portanto consultar-se outras normas orientadoras emitidas pelo Comité de Especialidades Farmacêuticas para Uso Humano (CMUH), como, por exemplo, a nota de orientação sobre anticorpos monoclonais e a nota para orientação sobre produtos de tecnologia de ADN recombinante ("Normas que regulam os medicamentos na Comunidade Europeia", Volume 3).

Princípio

O fabrico de medicamentos biológicos implica algumas considerações específicas, resultantes da natureza dos produtos e dos procedimentos. A forma como os medicamentos biológicos são produzidos, controlados e administrados exige a adopção de algumas precauções.

Ao contrário dos medicamentos convencionais, que são reproduzidos utilizando técnicas químicas e físicas com elevado grau de consistência, a produção de medicamentos biológicos envolve processos e materiais, como a cultura de células ou a extracção de material de organismos vivos. Estes processos biológicos podem apresentar uma variabilidade inerente, pelo que a natureza e gama dos subprodutos é variável. Além do mais, os materiais utilizados nestes processos de cultura representam bons substratos para o crescimento de contaminantes microbianos.

O controlo dos medicamentos biológicos implica geralmente técnicas analíticas biológicas ainda mais variáveis do que as determinações físico-químicas. Os controlos em processo revestem-se, assim, de grande importância no fabrico de medicamentos biológicos.

(1) Nos medicamentos biológicos fabricados por estes métodos incluem-se: vacinas, soros imunológicos, antigénios, citocinas, enzimas e outros produtos de fermentação (incluindo anticorpos monoclonais e produtos derivados de r-ADN).

Pessoal

1. Todo o pessoal (incluindo o pessoal de limpeza, manutenção ou controlo da qualidade) afecto a áreas em que são fabricados medicamentos biológicos deve receber formação específica adicional sobre os produtos fabricados e as suas funções. O pessoal deve receber informação e formação relevantes em higiene e microbiologia.
2. Os responsáveis pela produção e pelo controlo da qualidade devem possuir experiência adequada em disciplinas científicas essenciais, como bacteriologia, biologia, biometria, química, medicina, farmácia, farmacologia, virologia, imunologia e medicina veterinária, além de experiência prática suficiente que lhes permita exercer as suas funções directivas no processo em questão.
3. O estado imunológico do pessoal poderá ter de ser considerada na segurança do produto. Todo o pessoal (e inspectores) afecto à produção, manutenção, ensaios e cuidado dos animais deve ser vacinado, quando necessário, com vacinas específicas adequadas e ser sujeito a

exames médicos regulares. Além do problema óbvio de exposição do pessoal a agentes infecciosos, a toxinas ou alérgenos potentes, é necessário evitar o risco de contaminação por agentes infecciosos de um lote produzido. As visitas devem ser geralmente excluídas das áreas de produção.

4. Quaisquer alterações no estado imunológico do pessoal que possa afectar negativamente a qualidade do produto devem excluir o trabalho na área de produção. A produção da vacina de BCG e de produtos de tuberculina deve ser restringida a pessoal meticulosamente monitorizado por exames médicos regulares para avaliação do seu estado imunológico ou através de uma radiografia torácica.

5. Durante um dia de trabalho, o pessoal não deve passar de áreas onde é possível a exposição a organismos ou animais vivos para áreas onde são manipulados outros produtos ou diferentes organismos. Se essa passagem for inevitável, devem ser seguidas medidas de descontaminação claramente definidas, incluindo mudança de vestuário e calçado e, se for caso disso, o pessoal envolvido nesse tipo de produção deve tomar um duche.

Instalações e equipamento

6. O grau de controlo da contaminação por partículas e microbiana ambiental das instalações de produção deve ser adaptado ao produto e à fase de produção, sem esquecer o nível de contaminação das matérias-primas e o risco do produto acabado.

7. O risco de contaminação-cruzada entre medicamentos biológicos, particularmente durante as etapas do processo de fabrico em que são utilizados organismos vivos, pode exigir precauções adicionais no tocante às instalações e ao equipamento, tais como o uso de instalações e equipamento dedicados, a produção em campanha e o recurso a sistemas fechados. A natureza do produto, bem como o equipamento utilizado, determinam o nível de segregação necessário para evitar a contaminação-cruzada.

8. Em princípio, as instalações dedicadas devem ser utilizadas para a produção da vacina de BCG e para a manipulação de organismos vivos utilizados no fabrico de produtos de tuberculina.

9. As instalações dedicadas devem ser utilizadas para a manipulação de *Bacillus anthracis*, de *Clostridium botulinum* e de *Clostridium tetani* até conclusão do processo de inactivação.

10. A produção em campanha pode ser aceitável para outros organismos com esporulação, desde que as instalações sejam dedicadas a este grupo de produtos e não se processe mais do que um produto de cada vez.

11. A produção simultânea na mesma área, recorrendo a sistemas fechados de biofermentadores pode ser aceitável para produtos como anticorpos monoclonais e produtos preparados por técnicas de ADN.

12. As etapas de processamento após colheita podem decorrer simultaneamente na mesma área de produção, desde que sejam tomadas precauções adequadas para impedir a contaminação cruzada.

Para vacinas mortas e toxóides, este procedimento paralelo só deve ocorrer após inactivação da cultura e após desintoxicação.

13. As áreas de pressão positiva devem ser usadas para processar produtos esterilizados mas, por motivo de confinamento, é aceitável a pressão negativa em áreas específicas aquando da exposição a patógenos. Sendo usadas áreas de pressão negativa ou câmaras de segurança para o processamento asséptico de patógenos, estas devem estar rodeadas por uma zona esterilizada de pressão positiva.

14. As unidades de purificação do ar devem ser específicas da área de produção envolvida e a recirculação de ar não deve ocorrer a partir de áreas em que se manipulam organismos patogénicos.

15. A configuração e a concepção das áreas de produção e equipamento devem permitir uma limpeza e descontaminação eficazes (por exemplo, por fumigação). A adequação da limpeza e descontaminação deve ser validada.

16. O equipamento utilizado no manuseamento de organismos vivos deve ser desenhado de forma a manter as culturas em estado puro e não contaminadas por fontes externas durante o processamento.

17. A canalização, as válvulas e os filtros de ventilação devem ser concebidos de modo a facilitar a limpeza e a esterilização. Deve promover-se o emprego de sistemas de 'limpeza em circuito fechado' e de 'esterilização em circuito fechado'. Os recipientes de fermentação devem

ser integralmente esterilizados a vapor. Os filtros de ventilação devem ser hidrofóbicos e o seu prazo de validade deve ser validado.

18. Deve ser concebido e testado um confinamento primário, a fim de demonstrar a ausência do risco de fugas.

19. Os efluentes que possam conter microrganismos patogénicos devem ser descontaminados por um método eficaz.

20. Devido à mutabilidade dos produtos ou processos biológicos, é necessário pesar ou medir alguns aditivos ou ingredientes durante o processo de produção (por exemplo, soluções tampão). Nestes casos, podem ser guardadas na área de produção pequenas quantidades destas substâncias.

Instalações e cuidados com os animais

21. Os animais são utilizados no fabrico de uma série de produtos biológicos, como, por exemplo, vacinas de poliomielite (macacos), antiofídicos para mordeduras de répteis (cavalos e cabras), vacina da raiva (coelhos, ratinhos e hamsters) e soro gonadotrófico (cavalos). Os animais podem ser igualmente utilizados no controlo da qualidade da maioria dos soros e vacinas, como, por exemplo, na vacina para a tosse convulsa (ratinhos), na pirogenicidade (coelhos) e na vacina da BCG (cobaias).

22. Os requisitos gerais para as instalações, cuidados e quarentena dos animais estão previstos na Directiva 86/609/CEE². As instalações para animais usados na produção e controlo de produtos biológicos devem ser separadas das áreas de produção e controlo. A saúde dos animais de que derivam algumas matérias-primas e dos utilizados para o controlo da qualidade e ensaios de segurança deve ser monitorizada e registada. O pessoal que trabalha nessas áreas deve dispor de vestuário especial e de vestiários. Nos casos de utilização de macacos para produção ou controlo da qualidade de medicamentos biológicos, são requeridos cuidados especiais conforme estabelecido pela OMS nos actuais Requisitos relativos a Substâncias Biológicas nº 7.2 Directiva 2003/65/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 22 de Julho de 2003 que altera a Directiva 86/609/CEE do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros respeitantes à protecção dos animais utilizados para fins experimentais e outros fins científicos (OJ L 230, 16.09.2003, p. 32- 33)

Documentação

23. As especificações respeitantes as matérias-primas biológicas podem exigir documentação adicional sobre a fonte, origem, método de fabrico e controlos aplicados, nomeadamente controlos microbiológicos.

24. As especificações são habitualmente exigidas para intermediários e medicamentos biológicos e bulk.

Produção

Matérias-primas

25. A fonte, origem e conformidade das matérias-primas devem ser claramente definidas.

Quando os testes necessários forem muito morosos, pode ser admissível processar as matérias-primas antes dos resultados dos mesmos estarem disponíveis. Neste caso, a libertação do produto acabado é condicionada pelos resultados satisfatórios destes testes.

26. Quando for necessária a esterilização de matérias-primas, esta deve ser efectuada, sempre que possível, por calor. Se necessário, podem igualmente ser utilizados outros métodos para a inactivação de materiais biológicos (por exemplo, irradiação).

Lotes de sementes primárias e bancos de células

27. De forma a impedir o desvio de propriedades que pode ocorrer em subculturas repetidas ou em múltiplas gerações, a produção de medicamentos biológicos obtida por cultura microbiana, celular ou por propagação em embriões de animais deve basear-se num sistema de lotes de sementes mãe (master) e de trabalho e/ou bancos de células..

28. O número de gerações (duplicações, passagens) entre os lotes de sementes e os bancos de células e os produtos acabados deve ser consistente com o processo de autorização de

introdução no mercado. O aumento de escala do processo não deve alterar este relacionamento fundamental.

29. Os lotes de sementes e os bancos de células devem ser devidamente caracterizados e testados para detecção de contaminantes. A conformidade da sua utilização deve ser ulteriormente demonstrada através da consistência das características e da qualidade dos sucessivos lotes do produto. Os lotes de sementes primárias e os bancos de células devem ser constituídos, armazenados e utilizados de forma a minimizar os riscos de contaminação ou alteração.

30. O lote de sementes e o banco de células devem ser constituídos num ambiente convenientemente controlado a fim de os proteger e, se for caso disso, proteger o pessoal que o manuseia. Durante a constituição do lote de sementes e do banco de células, não deve ser manipulado simultaneamente mais nenhum material vivo ou infeccioso (por exemplo vírus, linhagem ou estirpe celular) na mesma área ou pelas mesmas pessoas.

31. A estabilidade e a recuperação das sementes e bancos devem ser documentada. Os recipientes de armazenagem devem ser fechados hermeticamente, rotulados com clareza e mantidos a uma temperatura adequada. Deve ser mantido um inventário rigoroso. A temperatura de armazenagem deve ser continuamente registada relativamente aos frigoríficos e a do azoto líquido convenientemente monitorizada. Devem ser registados qualquer desvio dos limites estabelecidos e medida correctiva implementada.

32. O material deve ser manipulado apenas por pessoal autorizado e sob supervisão de um responsável. O acesso ao material armazenado deve ser controlado. Os diversos lotes de sementes ou bancos de células devem ser armazenados de modo a evitar confusão ou contaminação-cruzada. É desejável dividir os lotes de sementes e os bancos de células e armazenar as várias fracções em locais diferentes de modo a minimizar o risco de perda total.

33. Todos os recipientes de bancos de células mãe e de trabalho e os lotes de sementes devem ter um tratamento idêntico durante a armazenagem. Uma vez retirados, os recipientes não devem regressar ao armazém.

Princípios operacionais

34. Devem ser demonstradas as propriedades de promoção do crescimento dos meios de cultura.

35. A adição de materiais ou culturas a fermentadores e outros recipientes e a colheita de amostras devem ser executadas em condições minuciosamente controladas, a fim de garantir a ausência de contaminação. É necessário tomar precauções adequadas para assegurar que os recipientes estão correctamente ligados quando se procede à adição ou amostragem.

36. A centrifugação e a mistura de produtos pode formar aerossóis e é necessário limitar essas actividades para impedir a transferência de microrganismos vivos.

37. Se for possível, os meios devem ser esterilizados *in situ*. Sempre que possível, deve recorrer-se a filtros esterilizados em linha para a adição rotineira de gases, meios, ácidos ou álcalis, agentes antiespuma, etc. a fermentadores.

38. Deve ser cuidadosamente ponderada a validação de qualquer remoção ou inactivação de vírus necessária (referir-se às notas do CEFUH).

39. Nos casos em que a activação ou o processo de remoção dos vírus for executado durante o fabrico, devem tomar-se medidas para evitar o risco de recontaminação dos produtos tratados por produtos não tratados.

40. É utilizada uma grande variedade de equipamento para cromatografia, o qual deve geralmente ser dedicado à purificação de um produto e ser esterilizado ou higienizado entre lotes. É desaconselhada a utilização do mesmo equipamento em diferentes fases do processamento.

Devem ser definidos critérios de aceitação, vida útil e higienização ou esterilização das colunas.

Controlo da qualidade

41. Os controlos em processo desempenham um papel particularmente importante na garantia da consistência da qualidade dos medicamentos biológicos. Estes controlos, cruciais para a qualidade (por exemplo, remoção de vírus), mas que não podem ser executados no produto acabado, devem ocorrer numa fase de produção adequada.

42. Pode ser necessário guardar amostras de produtos intermédios em quantidade suficiente e em condições de armazenagem adequadas a fim de permitir a repetição ou a confirmação do controlo do lote.

43. É necessária a monitorização contínua de determinado processo de produção, como por exemplo a fermentação. Estes dados devem ser incluídos no registo do lote.
44. Quando se utilizam culturas contínuas, deve prestar-se particular

ANEXO IV- Manual de Boas Praticas para preparação de Medicamentos Citotóxicos