

JOANA MENDES DIAS VIEGAS DE CARVALHO

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COM INDICAÇÕES
ÓRFÃS**

Orientadora: Professora Doutora Ana Sofia Fernandes

Coorientadora: Dr^a. Dinah Duarte

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2021

JOANA MENDES DIAS VIEGAS DE CARVALHO

**MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COM INDICAÇÕES
ÓRFÃS**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, com o Despacho de Nomeação de Júri Nº 81/2021, de 18 de março de 2021, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof. Doutor Bruno Sepodes

Orientadora: Prof^a. Doutora Ana Sofia Fernandes

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2021

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

“Não há nenhuma doença que seja tão rara que não mereça atenção”

Orphanet

Agradecimentos

Várias foram as pessoas que contribuíram para todo o meu percurso académico e que estão e ficaram para sempre na minha memória.

Agradeço aos meus avós que apesar de já não se encontrarem presentes, sempre foram uma grande referência para a pessoa que sou hoje.

Aos meus pais que me indicavam as palavras certas na maior parte dos momentos deste percurso e que são a luz que me ilumina. Mãe para ti o maior agradecimento de todos, és o meu maior tesouro.

Ao meu irmão que com algumas diferenças, sempre me incentivou a nunca desistir deste sonho e a acreditar que nunca é tarde para o realizar.

À minha tia Madalena que me deu tantas vezes a mão, e que é uma segunda mãe para mim.

Agradeço à minha entidade patronal e aos meus colegas de trabalho, são onze anos de desafios que me enchem de orgulho por pertencer aquela família.

Amigos que são como família, estando ou não desde o início deste percurso, agradeço a presença deles na minha vida e o respeito que tiveram para comigo mesmo quando não consegui participar em todos os convívios para que me solicitavam.

Agradeço a todos os Professores que passaram por mim neste percurso académico e me ensinaram tanto, em particular às duas orientadoras Professora Doutora Ana Sofia Fernandes e Dr^a. Dinah Duarte, toda a disponibilidade e apoio ao longo da elaboração desta dissertação.

Estou eternamente grata.

Resumo

O mundo em constante mudança levou-nos e leva-nos cada vez mais a alcançar avanços científicos e tecnológicos importantes como foi o caso do desenvolvimento dos medicamentos biológicos. A chegada desta nova classe de medicamentos revolucionou a indústria farmacêutica e transformou a vida dos doentes em todo o mundo, com especial atenção para aqueles que vivem com doenças raras e para os quais o tratamento é por vezes negligenciado. A pertinência desta temática é abordada nesta tese, que tem como principal objetivo a análise observacional e retrospectiva da informação referente aos medicamentos biológicos de uso humano com indicações órfãs com autorização de introdução no mercado europeu e/ou americano.

Os dados recolhidos para análise dos dados europeus foram acedidos através do site oficial da Agência Europeia do Medicamento no período de 1995 a dezembro de 2020 e referentes aos medicamentos para uso humano aprovados por procedimento centralizado de AIM, enquanto os dados referentes ao mercado Americano foram obtidos do site oficial da *Food and Drug Administration* (FDA), na secção dos medicamentos órfãos.

Após análise dos dados, verificou-se que a aprovação de medicamentos biológicos com órfãos tem aumentado ao longo dos anos, com os EUA a apresentarem maior número de medicamentos biológicos órfãos aprovados (74 medicamentos) comparativamente com a União Europeia (48 medicamentos). Este facto pode dever-se ao aumento do conhecimento científico, molecular e genético da própria patofisiologia das doenças raras. Constatou-se ainda que as áreas da oncologia, hematologia e metabolismo e endocrinologia são as áreas com maior número de medicamentos biológicos indicados em doenças raras, representando mais de 70% do total de medicamentos biológicos órfãos com AIM na EU e nos EUA. Além disso, as terapias baseadas em proteínas recombinantes representam mais de 50% do total de biológicos órfãos aprovados nas duas regiões, sendo os anticorpos monoclonais o tipo de medicamento biotecnológico com maior relevo em ambos os mercados. Quanto aos medicamentos de terapia avançada, verificou-se que a União Europeia tinha até ao final de 2020 1 medicamento biológico órfão de terapia celular, 1 medicamento biológico órfão de engenharia de tecidos e 6 medicamentos biológicos órfãos de terapia génica com AIM aprovadas, enquanto que EUA tinham apenas 6 medicamentos biológicos órfãos de terapia génica. Esta classe de medicamentos tem cada vez mais importância para o tratamento de doenças raras e espera-se que com o aumento da inovação biotecnológica, estes ganhem cada vez mais percentagem de mercado no futuro.

No entanto, o caminho para se alcançar o tratamento para todas as doenças raras existentes ainda é muito longo uma vez que existem medicamentos órfãos aprovados para apenas 5% dessas doenças, o que revela uma clara necessidade clínica não satisfeita (*unmet*

medical need). Desta forma, a esperança e expectativas na procura de soluções de vanguarda que permitam proporcionar uma melhor qualidade de vida a estes doentes e solucionar este *unmet medical need* deve passar pela conjugação de esforços por parte dos governos dos principais países mundiais, em conjunto com empresas farmacêuticas e biotecnológicas no desenvolvimento de métodos de diagnóstico e medicamentos órfãos, que permitam uma abordagem terapêutica inovadora, promissora e diferenciada, a custos acessíveis a todos os doentes.

Palavras-chave: Medicamentos biológicos; Doenças raras; Biológicos com designação órfã; União Europeia; EUA

Abstract

The ever-changing world has led us to achieve significant scientific and technological advances, as was the case with the development of biological medicines. The arrival of this new class of drugs has revolutionized the pharmaceutical industry and transformed the lives of patients worldwide, with particular attention to those living with rare diseases for whom treatment is sometimes neglected. The relevance of this theme is addressed in this thesis, in which the main objective is the observational and retrospective analysis of information regarding biological medicines for human use with orphan indications with European and/or American marketing authorization.

The European data collected were accessed through the official website of the European Medicines Agency for the period 1995 to December 2020 and pertaining to medicines for human use approved by centralized MA procedure, while the data related to the American market were obtained from the official website of the Food and Drug Administration (FDA), in the orphan drugs section.

After analyzing the data, it was found that the approval of biological medicines with orphans has increased over the years, with the US having a higher number of approved biological orphan medicines (74 medicines) compared to the European Union (48 medicines). This may be due to increased scientific, molecular, and genetic understanding of the pathophysiology of rare diseases themselves. It was also found that oncology, hematology and metabolism, and endocrinology are the areas with the highest number of indicated biological medicines in rare diseases, accounting for more than 70% of the total number of orphan biological medicines with MAAs. Also, recombinant protein-based therapies account for more than 50% of the total biologics orphan approved in both regions, with monoclonal antibodies being the most prominent type of biotech medicines in both markets. As for advanced therapy medicinal products, it was found that by the end of 2020 the European Union had 1 biological orphan cell therapy, 1 biological orphan tissue engineering and 6 biological orphan gene therapy medicines with approved MAs, while the US had only 6 biological orphan gene therapy medicines. This class of medicines is essential for the treatment of rare diseases, and it is expected that with increased biotech innovation, they will gain more and more market share in the future.

However, the road to achieving treatment for all existing rare diseases is still very long since the approved orphan medicines only treat 5% of such diseases, revealing a clear unmet medical need. Thus, the hope and expectations at the forefront of the search for solutions that will provide the best quality of life for those patients, and solve this unmet medical need, must involve the joining efforts of governments around the world and pharmaceuticals biotechnology companies. This will allow the development of diagnostic methods and medicines for

innovative, promising, and differentiated therapeutic approaches at costs accessible to all patients.

Keywords: Biologicals; Rare Diseases; Biologicals with orphan designation; European Union; USA

Lista de Siglas e Abreviaturas

ADA-SCID - Imunodeficiência combinada grave por deficiência de adenosina desaminase
ADN - Ácido desoxirribonucleico
AIM – Autorização de Introdução no Mercado
ATMPs – Medicamentos de terapia avançada
CDR - Regiões Determinantes da Complementariedade
CE – Comunidade Europeia
CL - Cadeia constante leve
CP - Cadeia pesada constante
EMA - Agência Europeia do Medicamento
EUA - Estados Unidos da América
EPAR - Relatórios Públicos Europeus de Avaliação
Fac - Fragmento de ligação antigénica
FC - Fragmento cristalizável
FDA - Food and Drug Administration
Ig - Imunoglobulina
IL - Interleucina
I&D - Investigação e desenvolvimento
KDa - Quilo daltons
mAb - Anticorpo monoclonal
MPS VII - Mucopolissacaridose VII
VL - Cadeia variável leve
VP - Cadeia variável pesada.
OMS - Organização Mundial de Saúde
rh - recombinante humana
SMA - Atrofia muscular espinhal
SMN - *Survival Motor Neuron*
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
UE - União Europeia

Índice Geral

Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vii
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	ix
Índice de Figuras	xii
Capítulo 1	1
Introdução.....	1
1. A indústria farmacêutica: Estado-da-arte	2
2. Medicamentos biológicos	5
2.1 Definição e posição dentro da indústria	5
2.2 Medicamentos Biológicos vs Medicamentos Sintéticos	6
2.3 Classes de medicamentos biológicos	8
2.3.1 Derivados do sangue e plasma	9
2.3.2 Proteínas recombinantes.....	12
2.3.2.1 Anticorpos monoclonais	12
2.3.2.2 Hormonas e fatores de crescimento.....	14
2.3.2.3 Citoquinas	16
2.3.3 ATMPs: medicamentos de terapia avançada.....	17
2.3.4 Problemas e desafios associados aos medicamentos biológicos	21
3. Doenças Raras e medicamentos órfãos.....	23
3.1 Designação de doença rara.....	23
3.2 Epidemiologia das doenças raras	23
3.3 Medicamentos órfãos	25
3.4 Desafios no desenvolvimento de medicamentos órfãos	27
3.5 Medicamentos biológicos no tratamento de doenças raras.....	28
3.5.1. Atrofia muscular espinhal	28
3.5.1.1 Tratamentos para a atrofia muscular espinhal	30
4. Objetivos.....	34
Capítulo 2	35
Metodologia	35
1. Desenho do estudo	36
2. Recolha de dados	36
3. Seleção dos medicamentos biológicos órfãos.....	37

4. Parâmetros analisados	38
Capítulo 3	39
Resultados e Discussão	39
1. Medicamentos órfãos.....	40
2. Medicamentos biológicos com indicação órfã	43
2.1 Tipo de aprovação de introdução no mercado.....	43
2.2 Evolução do número de medicamentos biológicos órfãos aprovados	45
2.2 Classes de medicamentos biológicos e áreas terapêuticas	47
2.3 Indicações terapêuticas dos medicamentos biológicos órfãos	51
2.3.1 Oncologia.....	52
2.3.2 Metabolismo e endocrinologia.....	53
Capítulo 4	55
Conclusão e Direções Futuras.....	55
Conclusões e perspetivas futuras	56
Capítulo 5	58
Bibliografia.....	58

Índice de Figuras

Figura 1 - Novas entidades químicas e biológicas aprovadas pela FDA de 1993 a 2019.....	6
Figura 2 – Comparação entre o tipo das substâncias e peso molecular de medicamentos biológicos e sintéticos.	6
Figura 3 – Estrutura de um anticorpo.	11
Figura 4 - Representação dos diferentes tipos de anticorpos.....	13
Figura 5 - Medicamentos de terapia avançada aprovados nos EUA, Europa e Coreia do Sul.	18
Figura 6 - Prevalência das 10 doenças raras mais comuns no mundo.....	24
Figura 7 - Medicamentos submetidos para AIM na União Europeia.....	40
Figura 8 - Comparação entre medicamentos órfãos designados e aprovados na UE e EUA.	41
Figura 9 - Evolução do número de medicamentos órfãos aprovados aos longos dos anos na UE e EUA.	42
Figura 10 - Medicamentos biológicos órfãos vs. medicamentos órfãos não biológicos, aprovados na UE e nos EUA.	43
Figura 11 - Evolução do número de aprovações de medicamentos biológicos órfãos nos na UE e EUA.	46
Figura 12 - Distribuição das classes de biológicos na UE e nos EUA.	48
Figura 13 - Classes de proteínas recombinantes em medicamentos biológicos órfãos, aprovados na UE e nos EUA.	50
Figura 14 - Número de medicamentos de terapia avançada, por categoria, aprovados pela UE e EUA.	50
Figura 15 - Indicações clínicas dos medicamentos biológicos com designação órfã aprovados pela EMA e pela FDA.	52

Índice de Tabelas

Tabela 1. Diferenças entre medicamentos sintéticos e medicamentos biológicos.....	8
Tabela 2. Principais incentivos aos medicamentos designados órfãos na UE e nos EUA.....	26
Tabela 3. subclassificação medicamentos biológicos com designação órfã.....	37

Capítulo 1

Introdução

1. A indústria farmacêutica: Estado-da-arte

Estima-se que no ano de 2050 a população no planeta Terra atinja um máximo de 9,7 bilhões de pessoas (Roser, 2013; United Nations, 2019), o que representa um crescimento de cerca de 5 vezes desde o início do século XX. Este aumento da população deve-se sobretudo a uma melhoria da alimentação e higiene, aparecimento de vacinas e antibióticos, e erradicação de doenças, que culminaram numa redução da mortalidade infantil e num aumento da esperança média de vida. A melhoria e aumento destes indicadores foram impulsionados pelo crescimento exponencial do conhecimento científico e tecnológico principalmente nas áreas da indústria farmacêutica e biotecnologia, que catapultaram a procura de soluções que permitissem viver mais e melhor.

A indústria farmacêutica tem origem em duas fontes, empresas químicas que criaram laboratórios de investigação e descobriram aplicações médicas para os seus produtos a partir da década de 1880, e boticários que passaram a produzir por grosso medicamentos como a morfina, quinino e estricnina em meados do século XIX (A. W. Jones, 2011). Adicionalmente, a emergência da química farmacêutica e da farmacologia como campos científicos no final do século XIX levaram à ascensão da indústria. As primeiras empresas do sector farmacêutico foram principalmente empresas alemãs e suíças – Merck, Bayer, Hoechst, Ciba, Sandoz – e americanas como a Abbott, Smith Kline, Upjohn and Pfizer (Malerba & Orsenigo, 2015) que até à Primeira Grande Guerra produziam e comercializavam os seus produtos já existentes localmente ou através de médicos e farmacêuticos sem prescrição.

Mas foi no período entre as duas Grandes Guerras que as descobertas da insulina em 1921 (Banting & Best, 1922) e da penicilina em 1928 (Flemming A., 1929) revolucionam a indústria existente e vaticinaram a chegada da indústria farmacêutica moderna. Durante a Segunda Guerra Mundial, a produção em massa de penicilina, levada a cabo pela colaboração internacional da Merck, Pfizer e Squibb, contando com o apoio do governo americano, salvou milhares de vidas (American Chemical Society and the Royal Society of Chemistry, 1999). Esta colaboração inédita marcou uma nova era na forma como a indústria farmacêutica se passou a organizar para o desenvolvimento e produção de fármacos. Se até à Segunda Guerra Mundial, a indústria não era caracterizada por intensa I&D (investigação e desenvolvimento), com poucos novos medicamentos introduzidos no mercado, no período da guerra e pós-guerra (1940 – 1960) as empresas começaram a receber apoio e colaboração do governo, levando a uma expansão rápida, com fortes investimentos em investigação, desenvolvimento e marketing (American Chemical Society, 2005). Neste período, muitas vezes designado como “*The Pharmaceutical Golden Age*”, as empresas mudaram o seu foco de investigação de produtos naturais para produtos químicos sintéticos, e à medida que a explosão de conhecimento científico crescia, o conhecimento prático das relações entre

estrutura molecular e bioatividade aumentavam também, tornando possíveis os primeiros antipsicóticos, tranquilizantes, antidepressivos, e anti-histamínicos eficazes (Braslow & Marder, 2019; Malerba & Orsenigo, 2015).

Nesta época, a descoberta de medicamentos era feita por rastreio aleatório, em que milhares de compostos eram investigados na procura de potencial atividade terapêutica. Assim, apesar de todo o investimento em I&D, apenas uma fração muito pequena dos compostos chegavam aos doentes e a compreensão das causas das doenças e dos mecanismos de ação dos medicamentos continuava a ser escassa (Malerba & Orsenigo, 2015). No entanto, o número de novos medicamentos aprovadas pela *Food and Drug Administration (FDA)* subiu de 25, no período 1940-1949, para 154 nos anos 50, 171 nos anos 60, e atingiu 264 nos anos 70 (Lichtenberg & Virabhak, 2007).

Em termos de regulamentação também se verificou uma grande mudança no panorama farmacêutico ao longo dos anos. Nas décadas de 20 e 30 a legislação apenas incluía controlo de qualidade e segurança, rotulagem adequada e separação de medicamentos sujeitos a receita médica de medicamentos não sujeitos a receita médica (Wang & Wang, 2009). No entanto, com o incidente trágico de 1937, envolvendo a sulfanilamida e do qual 100 pessoas, a maioria crianças, morreram, a FDA ganhou mais poder de decisão e legislação nos EUA (Brody, 2016). As farmacêuticas ficaram obrigadas desde então a apresentar resultados dos testes pré-clínicos e clínicos de um medicamento, podendo a FDA impedir a aprovação de um medicamento, solicitando testes adicionais ou recusando formalmente a sua comercialização.

Estas medidas tornaram-se ainda mais rigorosas com uma nova tragédia ocorrida na Europa em 1961, que resultou em defeitos congénitos graves em milhares de crianças devido ao uso da substância talidomida (Ridings, 2013). As novas regulamentações exigiam agora provas de eficácia, pureza e segurança, bem como boas práticas de fabrico e aprovação de autorização de comercialização prévia pelas autoridades reguladoras (Taylor, 2016). Estas alterações na regulamentação levaram a um aumento exponencial das necessidades e custos na I&D, particularmente nos testes clínicos de novos medicamentos.

A década de 1970 trouxe mais um marco histórico e revolucionário na indústria farmacêutica, com o nascimento da biotecnologia. A biotecnologia refere-se à ciência e métodos que permitem a produção de produtos a partir de matérias-primas com a ajuda de organismos vivos (Gupta, Sengupta, Prakash, & Tripathy, 2017). A sua fundação resultou principalmente dos grandes avanços que se fizeram nas áreas da genética molecular e tecnologias de ADN desde a descoberta da estrutura desta molécula em 1953 por Watson e Crick (Gupta et al., 2017; Watson & Crick, 1953). Concomitantemente, as áreas da fisiologia, enzimologia e biologia acompanharam estes avanços científicos resultando num

conhecimento mais profundo sobre os mecanismos de ação dos medicamentos, bem como das doenças. Este novo conhecimento levou a uma alteração profunda nas técnicas de investigação de medicamentos com a substituição dos rastreios aleatórios por investigações guiadas e precisas, com uma conceção racional de medicamentos e tendo em conta o efeito terapêutico desejado (Adam, 2005).

Nos anos seguintes ao aparecimento da biotecnologia, a indústria farmacêutica cresceu exponencialmente devido ao aparecimento de pequenas empresas de biotecnologia tipicamente académicas, que tentavam tornar as suas descobertas e técnicas em produtos comercializáveis (Malerba & Orsenigo, 2015; Wang & Wang, 2009). No entanto, devido à falta de capital e estrutura sólida, estas tornaram-se fornecedores especializados de conhecimentos específicos para as grandes empresas farmacêuticas, dando origem a uma densa rede de alianças e relações de colaboração para o desenvolvimento de mercados de tecnologia e conhecimento. Apesar disto, no início do novo milénio, observou-se uma crise de produtividade no processo de desenvolvimento de medicamentos, principalmente devido à grande mobilidade dos trabalhadores e a um aumento significativo do tempo necessário para a conclusão dos ensaios clínicos (Pammolli, Magazzini, & Riccaboni, 2011).

No entanto, em 2003, com a finalização do projeto de sequenciação do genoma humano, houve uma nova mudança no paradigma científico a nível global (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004). Este avanço importante impulsionou o aparecimento de novas técnicas e tecnologias de diagnóstico e o começo da era das tecnologias ‘ómicas’ – genómica, transcriptómica, metabólica (Kandpal, Saviola, & Felton, 2009). Com isto, multiplicaram-se as investigações para tentar encontrar novos fármacos e dar respostas mais eficazes no tratamento de muitas doenças, despoletando um acréscimo ao número de aprovações de medicamentos ano após ano e a introdução de novas classes de medicamentos no mercado, com grande destaque para os medicamentos biológicos modernos (ex: anticorpos monoclonais totalmente humanos e medicamentos de terapia avançada) (Malerba & Orsenigo, 2015; Munos, 2009; Wang & Wang, 2009).

Atualmente, várias inovações estão a moldar a área do diagnóstico clínico bem como o processo de I&D farmacêutico, desde a tecnologia de CRISPR-Cas9, à inteligência artificial e à impressão em 3D para a conceção e produção de medicamentos. Paralelamente, as empresas farmacêuticas têm dedicado grandes esforços à deteção precoce de candidatos a medicamentos e a incorporar todas estas novas tecnologias na criação de novas *pipelines* de medicamentos mais eficazes, seguros, personalizados e que possam ser usados na prática clínica e acessíveis a todos os doentes não como tratamento crónico, mas como cura.

2. Medicamentos biológicos

2.1 Definição e posição dentro da indústria

Os medicamentos biológicos são medicamentos cuja substância ativa é produzida ou extraída de uma fonte biológica como um microrganismo, célula vegetal, ou célula animal recorrendo a processos biotecnológicos (Severiano et al., 2019). Estes medicamentos representam uma categoria diversificada de produtos aprovados para utilização, incluindo biológicos tradicionais, como derivados do sangue e plasma, e biológicos modernos, como anticorpos monoclonais, citoquinas, fatores de crescimento de tecidos, vacinas dirigidas contra alvos de doenças não infecciosas e medicamentos de terapia avançada (terapia génica, terapia com células e engenharia de tecidos) (Baumann, 2005; Severiano et al., 2019).

Em 1982, a insulina foi o primeiro medicamento biológico moderno a ser aprovado para comercialização pela FDA (Russo, 2003). Desde então, os medicamentos biológicos revolucionaram a indústria farmacêutica e o tratamento médico ao visarem diretamente a patofisiologia molecular de muitas doenças que anteriormente se pensava serem intratáveis.

Esta nova forma de abordagem terapêutica requereu um aumento do investimento em I&D por parte das empresas farmacêuticas de forma a colocarem no mercado cada vez mais medicamentos biológicos que respondessem às crescentes *unmet medical needs*. Desta forma, o número de medicamentos biológicos aprovados ao longo dos anos cresceu exponencialmente (Figura 1). Se de 1993 a 2001 apenas 30 medicamentos biológicos foram aprovadas pela FDA, de 2002 a 2010 o número de medicamentos biológicos aprovados chegaram aos 40, sendo que esse número mais que duplicou no período entre 2011 a 2019, com a entrada no mercado de 83 novos agentes terapêuticos (CDER, 2019; de la Torre & Albericio, 2020; Mullard, 2020).

As terapias biológicas representam uma área já consolidada dentro da indústria farmacêutica, sendo um dos sectores mais dinâmicos e promissores com mais de 25% (39 de 153) de todos os medicamentos aprovados de 2016 – 2019 (Figura 1). De acordo com este aumento da quota de substâncias biológicas no mercado farmacêutico, as receitas globais provenientes dos biológicos totalizaram 228 mil milhões de dólares em 2016. Espera-se que este segmento seja o que mais vai crescer dentro da indústria, atingindo um valor de mais de 1,2 biliões de dólares até 2030 e crescendo a uma taxa anual de mais de 15%, (GlobeNewswire, 2020; Moorkens et al., 2017).

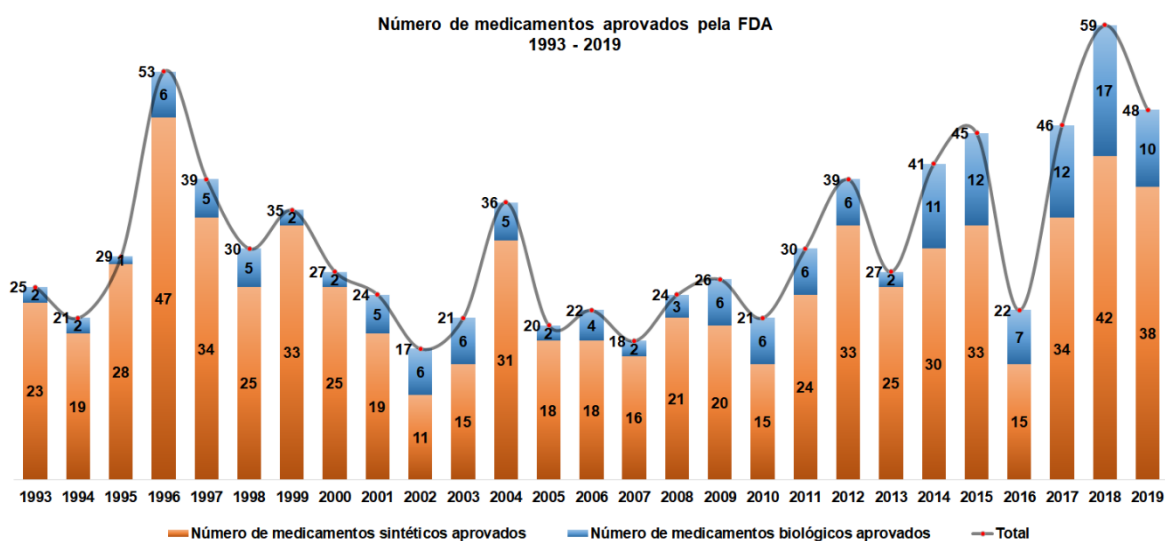


Figura 1 - Novas entidades químicas e biológicas aprovadas pela FDA de 1993 a 2019 (adaptado de (de la Torre & Albericio, 2020; Mullard, 2020))

2.2 Medicamentos Biológicos vs Pequenas Moléculas

Existem diferenças significativas entre os medicamentos biológicos e os medicamentos sintéticos ou também designados “pequenas moléculas”. Como descrito anteriormente, os produtos biológicos são medicamentos derivados de células vivas ou através de processos biológicos, em contraste com os medicamentos convencionais que são produzidos por síntese química (Ramanan & Grampp, 2014). O seu peso molecular, tipicamente superior a 1 KDa, é até 1000x maior em comparação com os fármacos convencionais que normalmente variam entre 0,1 - 1 kDa (Makurvet, 2020) (Figura 2).

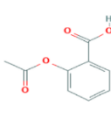
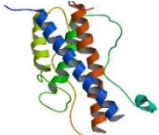
Aspirina  Tipo: Medicamento sintético Fórmula química: C₉H₈O₄ Peso Molecular: 0.18016 Kda	Hormona do crescimento)  Tipo: Biológico Fórmula química: C₉₉₀H₁₅₃₂N₂₆₂O₃₀₀S₇ Peso molecular: 22.129 KDa	Anticorpo IgG  Tipo: Biológico Fórmula química: C₆₃₃₂H₉₈₂₆N₁₆₉₂O₁₉₈₀S₄₂ Peso molecular: 142.6823 KDa
---	--	--

Figura 2 – Comparação entre o tipo das substâncias e peso molecular de medicamentos biológicos e sintéticos.

Por exemplo, enquanto que o ácido acetilsalicílico, um medicamento produzido por síntese química, apresenta um peso molecular pequeno e uma fórmula química simples, a hormona do crescimento e o anticorpo IgG são formados por uma mistura complexa de cadeias de aminoácidos com diferentes estruturas e organizações, resultando em pesos moleculares muito superiores.

O processo de produção dos fármacos sintéticos é muito linear, através de uma série de reações químicas bem definidas, permitindo a obtenção de fármacos com um grau de pureza muito elevado, que são mais facilmente caracterizados e produzidos, com estruturas e composições uniformes, em grandes escalas (Genazzani et al., 2007; Makurvet, 2020). Os biológicos, no entanto, apresentam normalmente um processo de produção complexo e são relativamente heterogéneos na sua composição, contendo uma mistura complexa de entidades moleculares, incluindo componentes do ingrediente ativo, as suas variantes estruturais, e impurezas (Makurvet, 2020; Morrow & Felcone, 2004; Ramanan & Grampp, 2014). Desta forma, é mais difícil a produção em largas escalas de produtos com o mesmo lote, bem como a manutenção da pureza do produto e a equivalência lote a lote (Makurvet, 2020; Morrow & Felcone, 2004). Uma vez que os medicamentos biológicos são produzidos usando sistemas biológicos, são também altamente sensíveis a mudanças no processo de fabrico, nomeadamente, alterações do sistema celular, ação enzimática, ou condições de funcionamento do sistema (temperatura, fase química e luz) (Morrow & Felcone, 2004; Ramanan & Grampp, 2014). Normalmente o controlo de qualidade feito aos medicamentos biológicos requer um elevado número (250 ou mais) de bioensaios complexos que avaliam a imunogenicidade, estabilidade e qualidade dos produtos de cada lote, em vez de testes (cerca de 50) químicos de identidade, pureza e eficácia para todos os produtos, como no caso dos medicamentos sintéticos (Chirino & Mire-Sluis, 2004; Crommelin et al., 2003; Morrow & Felcone, 2004).

Adicionalmente, devido ao seu tamanho, estrutura e propriedades biológicas, os agentes biológicos são normalmente administrados por via parentérica e apresentam um maior potencial para causar reações imunitárias do que os fármacos sintéticos. Estes são normalmente administrados por via oral e são demasiado pequenos e com estruturas simples para serem reconhecidos pelo sistema imunitário como "invasores" e serem considerados imunogénicos (Makurvet, 2020; Morrow & Felcone, 2004; Ramanan & Grampp, 2014). No caso dos medicamentos biológicos, uma vez que apresentam estruturas complexas e um tamanho várias ordens de grandeza maior, são muitas vezes identificados pelo sistema imunitário do doente, levando a uma resposta imunitária que pode alterar os mecanismos de ação do biofármaco, bem como a eficácia da terapia, ou, até mesmo, culminar com a sua eliminação (Morrow & Felcone, 2004). No entanto, esta resposta imunológica e mecanismo

de ação desencadeados pelo agente biológico pode ser benéfica quando o objetivo é produzir anticorpos contra determinado patógeno, como é o caso das vacinas. Nas vacinas, o medicamento biológico é o próprio patógeno (inativado, atenuado, em subunidades, ou o material genético do mesmo) que ao ser administrado ao doente leva a uma resposta imunológica por parte do sistema imunitário, resultando na produção de anticorpos contra o patógeno e neutralização do patógeno numa próxima exposição ao mesmo (Clem, 2011).

A tabela I resume as principais diferenças entre os medicamentos sintéticos e os medicamentos biológicos.

Tabela 1. Diferenças entre pequenas moléculas e medicamentos biológicos.

	Pequenas moléculas	Medicamentos biológicos
Produção	Síntese química Previsível	Biotecnologia Variável
Estrutura	Simples e bem definida	Complexa e heterogénea
Peso molecular	Baixo	Alto
Administração	Oral	Parentérica
Estabilidade	Estáveis	Instáveis Muito sensíveis
Caracterização	Simples e completa	Difícil e incompleta
Imunogenicidade	Normalmente não causam reações imunológicas	Podem causar reações imunológicas

2.3 Classes de medicamentos biológicos

O desenvolvimento de medicamentos biológicos revolucionou a indústria farmacêutica e transformou a vida dos doentes em todo o mundo ao proporcionar um tratamento altamente eficaz e direcionado para múltiplas doenças crónicas e potencialmente fatais nos campos da oncologia, inflamação/imunologia, reumatologia, gastroenterologia, diabetes, neurologia, e doenças hereditárias. Até 2018, o número de medicamentos biológicos aprovados na União Europeia (UE) e Estados Unidos da América (EUA) totalizava 374, dos quais 285 representavam novas substâncias ativas incluindo derivados do sangue e plasma; proteínas recombinantes, como anticorpos monoclonais, citocinas e fatores de crescimento de tecidos; vacinas e medicamentos de terapia avançada (Walsh, 2018).

Os parágrafos seguintes descrevem alguns destes medicamentos biológicos e a sua importância tanto para o avanço da indústria farmacêutica, bem como o seu valor terapêutico para os doentes.

2.3.1 Derivados do sangue e plasma

Os produtos derivados do sangue e plasma e produtos recombinantes relacionados são produtos biológicos aprovados principalmente para substituírem níveis fisiologicamente baixos ou proteínas ausentes no ser humano. Estes medicamentos são constituídos por proteínas terapêuticas obtidas de doadores humanos saudáveis, através de um processo tecnológico de fracionamento e purificação descoberto inicialmente em 1940 (Burnouf, 2011). Entre as proteínas utilizadas encontram-se imunoglobulinas, fatores de coagulação (Fator VIII, Fator IX), selantes de fibrina, alfa-1 antitripsina, e a albumina:

Albumina: A albumina humana, que representa cerca de 55% do volume total de proteínas no plasma humano, é usada como expansor de volume para perda de sangue e líquidos, no choque hipovolémico, diálise hepática e renal, troca terapêutica de plasma e para o tratamento de grandes queimaduras (Maria Judite Neves, 2013; National Blood Authority, 2017);

Fatores de coagulação: Os fatores de coagulação são utilizados desde os anos 60, primeiro como crioprecipitados para controlar a hemorragia, e mais recentemente para colmatar a deficiência dos mesmos em várias doenças sanguíneas. Por exemplo, os fatores VIII e IX são utilizados como fatores anti-hemofílicos para tratar a Hemofilia A e B, respetivamente (Nance, 2013), enquanto que o fator de von Willebrand é utilizado no tratamento da doença de von Willebrand. Por outro lado, o fator de coagulação I (fibrinogénio) é utilizado para tratar disfibrinogenemia, afibrinogenemia e hipofibrinogenemia através da administração de concentrados de fibrinogénio, crioprecipitados ou plasma e também utilizado como constituinte da cola de fibrina (selante de fibrina) utilizada tipicamente como hemostático ou selante de tecidos (Burnouf, 2011);

Alfa-1 antitripsina: A deficiência em Alfa-1 antitripsina pode causar uma variedade de condições, incluindo enfisema, hepatite neonatal, icterícia e doença pulmonar obstrutiva crónica que podem ser atenuadas com a administração intravenosa semanal de 60 mg /Kg de Alfa-1 antitripsina até se atingir o nível de circulação padrão (Burnouf, 2011);

Imunoglobulinas: As imunoglobulinas (Ig), também conhecidas como anticorpos, são componentes multifuncionais do sistema imunitário produzidos pelos glóbulos brancos do sangue (Justiz Vaillant AA, Jamal Z, & Ramphul K, 2020). Estas moléculas respondem e medeiam numerosas reações celulares e humorais a uma variedade de antigénios, incluindo substâncias estranhas e as próprias substâncias do hospedeiro. Os anticorpos

são formados por quatro subunidades - duas cadeias pesadas e duas cadeias leves – ligadas entre si para formar uma molécula em forma de "Y" (Figura 3). A sequência de aminoácidos nas pontas das cadeias leves e pesadas do "Y" varia muito entre os diferentes anticorpos, sendo chamada de região variável (Figura 3). Nesta região variável existem ainda outras regiões, chamadas determinantes de complementariedade (CDR), ou zonas hipervariáveis (Figura 3), que permitem que o anticorpo se ligue ao antígeno de maneira altamente específica. A região constante dos anticorpos (Figura 3), por sua vez, determina o mecanismo utilizado para destruir o antígeno. Os anticorpos são divididos em cinco classes principais, IgM, IgG, IgA, IgD, e IgE, com base na sua estrutura de região constante e função imunitária. Quando a região variável e o último terço da região constante são clivadas produzem o fragmento de ligação antigénica ou Fab (Figura 3).

A maioria dos anticorpos produzidos como parte da resposta imunitária normal são policlonais, ou seja, produzidos por diferentes linfócitos B, e, como resultado, cada um deles tem uma especificidade ligeiramente diferente para o antígeno alvo. No entanto, é possível produzir grandes quantidades de um anticorpo a partir de um único clone de célula B, os chamados anticorpos monoclonais (Burnouf, 2011; Rajpoot et al., 2020). Esta aplicação das imunoglobulinas será discutida em mais detalhe no tópico seguinte – anticorpos monoclonais.

Para além da sua aplicação como parte crítica da resposta imunitária para tratamento, as imunoglobulinas podem também ser utilizadas como terapias de substituição (Burnouf, 2011). Por exemplo, a imunoglobulina humana normal para transfusão é um produto composto por imunoglobulinas G policlonais derivadas de *pools* de plasma de milhares de doadores saudáveis, altamente purificados, que consiste principalmente na IgG (Alouf, Ladant, & Popoff, 2015). A imunoglobulina humana normal é administrada com uma dose baixa como terapia de substituição de anticorpos em imunodeficiências primárias tais como agamaglobulinémia e imunodeficiência variável comum, ou para casos de imunodeficiências adquiridas em que as concentrações plasmáticas de IgG se tornaram muito baixas. Por outro lado também pode ser utilizada numa dose mais elevada como tratamento imunomodulatório e em doenças autoimunes ou autoinflamatórias, como é o caso da doença de Kawasaki e trombocitopenia imune, em que o uso deste medicamento produto está aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) (Nagelkerke & Kuijpers, 2015).

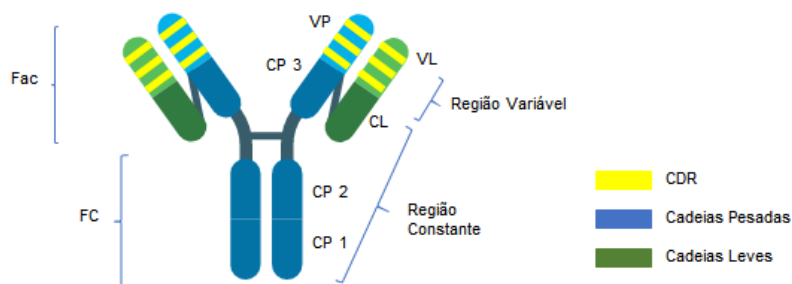


Figura 3 – Estrutura de um anticorpo. CL – cadeia constante leve; CP – cadeia pesada constante; CDR - regiões determinantes da complementariedade; Fac - fragmento de ligação antigénica; FC – fragmento cristalizável; VL – cadeia variável leve; VP – cadeia variável pesada. Adaptado de (Lu et al., 2020).

Apesar de todos os benefícios que os medicamentos derivados do sangue e plasma trouxeram no tratamento de hemorragias, doenças imunológicas, doenças metabólicas, deficiências adquiridas de proteínas ou na compensação de perdas de sangue, a sua utilização levou a numerosas transmissões virais na década de 80 (Burnouf, 2011). Estas resultaram principalmente da falta de avaliação científica dos medicamentos, falta de inclusão de tratamentos de redução viral no processo de fabrico, seleção controlada dos doadores, testes de doação sofisticados e rigorosos, e controlo regulamentar apropriado (Burnouf, 2011; Rajpoot et al., 2020). Para além dos riscos de transmissões virais, a incapacidade de suprir as necessidades dos doentes em termos de quantidade de produto e o elevado custo da terapêutica com derivados do sangue e plasma culminaram com o desenvolvimento de proteínas plasmáticas recombinantes humanas através da tecnologia de ADN recombinante (Burnouf, 2011; Rajpoot et al., 2020). Os primeiros medicamentos a serem comercializados foram as proteínas recombinantes rhFVIII e rhFIX, correspondentes aos fatores de coagulação VIII e IX (Kurachi & Davie, 1982; Wood et al., 1984). Atualmente existem em Portugal três formulações disponíveis do fator de coagulação VIII - Advate, Helixate NexGen e Kogenate - e um medicamento correspondente ao fator de coagulação IX, com o nome de BeneFIX. Após este avanço científico, várias proteínas plasmáticas geneticamente modificadas foram desenvolvidas, incluindo a alfa 1-antitripsina, a albumina, e várias imunoglobulinas (Burnouf, 2011; Charoenphol, Oswalt, & Bishop, 2018; Rajpoot et al., 2020). Nos dias de hoje, e com o aumento das boas práticas clínicas e de desenvolvimento de medicamentos, tanto os produtos derivados de sangue como os produtos recombinantes são utilizados no tratamento dos doentes.

2.3.2 Proteínas recombinantes

2.3.2.1 Anticorpos monoclonais

Ao contrário dos anticorpos policlonais que tem origem em vários linfócitos B, os anticorpos monoclonais, ou mAb (*'Monoclonal antibodies'*) são produzidos a partir de um único clone de linfócito B (P Manis, 2020). Assim, os anticorpos monoclonais são preparações homogêneas de anticorpos em que todos os anticorpos do produto são idênticos na sua sequência proteica, pelo que se espera que todos tenham o mesmo local de reconhecimento de antígenos, afinidade, interações biológicas, e efeito biológico (Sivaccumar, Sandomenico, Vitagliano, & Ruvo, 2020). Devido à sua elevada especificidade, este tipo de medicamento biológico é crucial para o combate a doenças em que se pretende atingir um alvo específico ou fazer o *'targeting'* de mecanismos celulares ou moleculares muito específicos, ou mesmo de determinadas células que expressem proteínas específicas, como é o caso de muitas doenças cancerígenas, infecciosas, autoimunes e problemas relacionados com rejeição de órgãos transplantados (P Manis, 2020; Sivaccumar et al., 2020). Para além disso, uma vez que conseguem detetar com precisão pequenas quantidades de determinadas substâncias, os anticorpos monoclonais são ideais para a deteção de biomarcadores preditivos de doenças (Baird et al., 2009).

A produção de anticorpos monoclonais em larga escala só foi possível devido à tecnologia 'hibridoma' criada por Kohler e Milstein em 1975 (Köhler & Milstein, 1975). Esta técnica começa pela imunização de ratinhos com antígenos desejados para desencadear uma resposta imunitária. Posteriormente, os linfócitos colhidos são fundidos com células tumorais imortais resultando numa célula artificial chamada hibridoma. O hibridoma apresenta assim uma capacidade de se replicar indefinidamente, produzindo anticorpos idênticos em escala industrial (Lu et al., 2020).

O muromonab-CD30 foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para uso clínico em humanos, em 1986. Este medicamento biológico funcionava como imunossupressor para o tratamento da rejeição aguda de transplantes e consistia num anticorpo monoclonal de ratinho contra células T que expressassem a proteína CD3 na sua superfície (Dimitrov, 2012; Kinch, 2015). No entanto, em 2010, o muromonab-CD3 foi retirado do mercado devido a numerosos efeitos secundários relacionados com imunogenicidade (Eisenberg, 2014).

Para solucionar os problemas resultantes do uso de anticorpos monoclonais de ratinho, que levavam a uma resposta imunitária por parte do doente, os cientistas desenvolveram novas estratégias de engenharia genética para a produção de anticorpos monoclonais com maior semelhança aos anticorpos humanos, mas com a mesma, ou superior, especificidade. A primeira estratégia consistiu na combinação das regiões de

domínio variável de ratinho com domínios de região constante humanas (Figura 4). Esta estratégia levou à aprovação pela FDA em 1994 do primeiro anticorpo quimérico – o abciximab – usado para inibição da agregação plaquetária em doenças cardiovasculares (Marks, 2012). Três anos mais tarde, em 1997, foi aprovado o rituximab como o primeiro anticorpo monoclonal quimérico com uma indicação oncológica, especificamente para o tratamento do Linfoma não-Hodgkin's (Maloney et al., 1997).

Apesar de os anticorpos quiméricos apresentarem melhorias ao nível da segurança e eficácia, a importância dos anticorpos monoclonais como agentes terapêuticos ganhou maior atenção aquando da aprovação do primeiro mAb humanizado, o daclizumab – para a prevenção de rejeição de transplantes, também em 1997 (Kim & Baker, 2016). Em geral, os anticorpos monoclonais humanizados são aqueles em que as cadeias constantes e parte das cadeias variáveis têm sequências totalmente humanas na sua constituição e apenas as CDRs não apresentam sequências humanas (Figura 4) (P. T. Jones, Dear, Foote, Neuberger, & Winter, 1986). Enquanto que os mAb quiméricos contêm >65% de sequências humanas na sua composição, os anticorpos humanizados apresentam uma estrutura com mais de 90% de sequências humanas.

Nos dias de hoje, e recorrendo à utilização de ratinhos transgênicos ou tecnologia ‘*phage display*’ é possível sintetizar anticorpos monoclonais totalmente humanos (Figura 4) (Dimitrov, 2012). O adalimumab (Humira®) foi o primeiro anticorpo terapêutico totalmente humano a ser aprovado pela FDA em 2002. Este mAb é um fator anti-necrose tumoral alfa (TNF α) usado para combater a artrite reumatoide (Kempeni, 1999; Murdaca, Colombo, & Puppo, 2011). A utilização de anticorpos totalmente humanos permite diminuir a resposta imunitária por parte do organismo humano e aumentar a segurança e eficácia dos medicamentos.

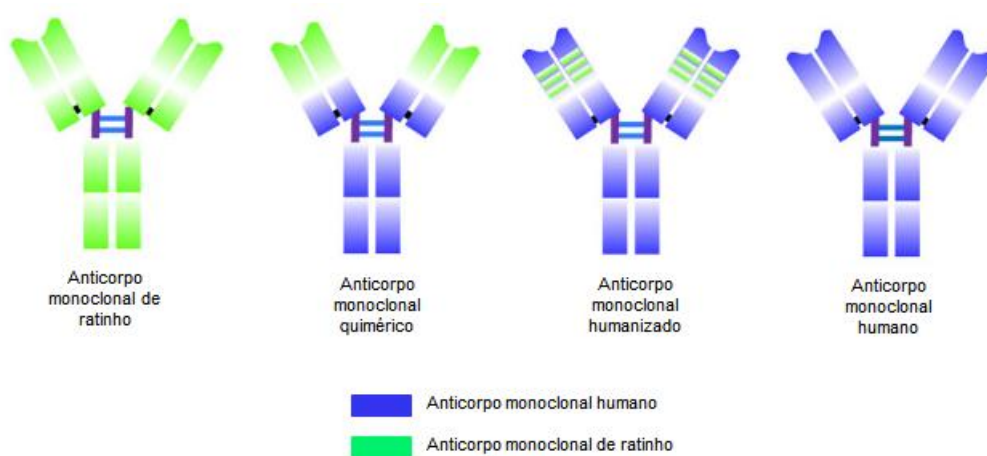


Figura 4 - Representação dos diferentes tipos de anticorpos. Desde anticorpos de ratinhos (domínios verdes) a anticorpos totalmente humanos (domínios azuis). Adaptado de (Lu et al., 2020).

Para tornar mais fácil entender a origem e os nomes dos anticorpos monoclonais foi criada uma nomenclatura para estes medicamentos biológicos. O nome dos anticorpos monoclonais de ratinho termina em “omab”, o dos anticorpos monoclonais quiméricos termina em “ximab”, o dos anticorpos monoclonais humanizados em “zumab” e o nome dos anticorpos monoclonais humanos termina em “umab”. No entanto em 2017 a OMS (Organização Mundial de Saúde) decidiu retirar esta nomenclatura baseado nas espécies, permanecendo a mesma valida apenas para mAb colocados no mercado até 2017 (Mayrhofer & Kunert, 2018).

A partir desta data, todos os mAb têm o sufixo “mab”, independentemente da forma como foram concebidos ou da sua origem, o que implica que a informação sobre a origem das espécies e a imunogenicidade esperada deve ser documentada de outras formas adequadas que não o nome do anticorpo (Mayrhofer & Kunert, 2018). Este assunto está a ser discutido por peritos da OMS e espera-se que num futuro próximo um novo sistema de classificação de mAb seja comunicado à comunidade científica.

2.3.2.2 Hormonas e fatores de crescimento

A aprovação da insulina humana recombinante como o primeiro medicamento biológico na década de 1980 juntou as indústrias biotecnológica e farmacêutica e marcou uma nova era na forma como a medicina passou a tratar os doentes. Os primeiros produtos recombinantes vieram substituir as proteínas terapêuticas que eram obtidas de fontes naturais e que apresentavam risco de segurança e limitações de quantidade.

Essas hormonas terapêuticas naturais são atualmente produzidas através de técnicas biotecnológicas, como a tecnologia do ADN recombinante, e incluem a insulina, hormona do crescimento e gonadotropinas, entre outras.

Insulina

Antes de ser produzida como uma hormona recombinante, a insulina terapêutica era purificada a partir do pâncreas de bovinos e suínos o que, para além de criar dificuldades de fornecimento suficiente, aumentava também o risco de contaminação e imunogenicidade. No entanto, desde a sua aprovação em 1982, várias insulinas recombinantes foram comercializadas, na sua maioria produzidas em *Escherichia coli*, e contendo diferentes sequências de aminoácidos comparativamente à insulina humana nativa. Estas várias formas de insulina recombinante apresentam perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos variados (Herring & Russell-Jones, 2018; Shaikh, Jadhav, Ganga, Kadam, & Pisal, 2005). Por exemplo, existem insulinas de ação rápida ou curta, de ação intermédia, e de ação lenta ou prolongada.

Enquanto que a insulina de ação rápida ou curta leva a um aumento da concentração de insulina no sangue mais rapidamente, a insulina de ação lenta ou prolongada entra na corrente sanguínea mais lentamente, tem uma duração mais longa e ajuda a manter os níveis basais de insulina no sangue (Herring & Russell-Jones, 2018; Shaikh et al., 2005).

Para além das várias formulações de insulina, e uma vez que quase todas as insulinas aprovadas são administradas subcutaneamente, os investigadores têm procurado novas alternativas não-invasivas de administração da insulina de forma a melhorar a adesão dos doentes à terapêutica. Atualmente encontram-se em estudo pelos menos duas novas insulinas. A película bucal contendo insulina (MidaForm® PharmFilm) encontra-se a ser avaliada num ensaio clínico de fase II (Asquetiv, 2015) enquanto o Tregopil, um análogo oral de insulina, está a ser estudado num ensaio clínico de fase II/III (Gregory et al., 2019).

Hormona do crescimento

A hormona de crescimento ou somatotropina desempenha um papel importante na regulação do crescimento corporal, do metabolismo celular e do ritmo circadiano (Walsh, 2010). Esta hormona começou a ser utilizada como terapia nos anos 50 sendo obtida diretamente das pituitárias de cadáveres humanos. Esta prática, para além de apresentar grandes limitações de disponibilidade de quantidades, levantava muitas questões relacionadas com a segurança da terapia, como por exemplo, efeitos neurológicos graves (Ayyar, 2011). No entanto, o desenvolvimento da tecnologia de ADN recombinante na década de 80 veio resolver este paradigma com a introdução no mercado da primeira hormona do crescimento recombinante produzida também em *Escherichia coli* (Walsh, 2010). Atualmente a investigação relativa à hormona do crescimento tem como objetivo principal o aumento do tempo de semi-vida do medicamento em circulação, de forma a reduzir o número necessário de administrações. Exemplos de formulações em estudos clínicos incluem:

- Hormona de crescimento MOD-4023 para administração semanal, que se encontra num ensaio clínico de fase III em adultos (Strasburger et al., 2017);
- Hormona de crescimento GX-H9 que se encontra num ensaio clínico de fase II em adultos e crianças (Malievskiy et al., 2020);
- Hormona de crescimento Somapacitano para administração semanal que se encontra em fase III em adultos (Johannsson et al., 2018);
- Hormona de crescimento TransCon para administração semanal, que se encontra nas fases II em adultos e III em crianças (Chatelain et al., 2017).

2.3.2.3 Citoquinas

As citocinas são moléculas produzidas pela maioria dos tipos de células imunitárias em resposta a um estímulo inflamatório interno ou externo. Estas moléculas têm um papel muito importante no funcionamento do sistema imunitário e podem ser divididas em pró- e anti-inflamatórias (Pierro, Eaton, & Ong, 2006). As citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL (Interleucina) -1, IL-6, IL-8, e IL-12) tem como função estimular o sistema imunitário e consequentemente processos inflamatórios, as citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-11, e IL-13) são sintetizadas para atenuarem a resposta imunitária e a inflamação (Kilpatrick & Harris, 2011).

Desregulações dos níveis ou da regulação dos dois tipos de citocinas podem resultar em doenças autoimunes ou cancro. Por isso, nas últimas três décadas, os cientistas têm desenvolvido vários medicamentos biológicos que possam simular a função de algumas citocinas anti-inflamatórias, ou combater os processos associados ao mal funcionamento das citocinas pró-inflamatórias. Estes medicamentos biológicos podem ser anticorpos desenhados para neutralizar uma citocina pró-inflamatória ou que bloqueiem os seus recetores nas células alvo, moléculas recetoras que se ligam à citocina pró-inflamatória mas que não ativam a sua via de sinalização (*'decoy receptor'*), ou citocinas anti-inflamatórias recombinantes, que podem ser agonistas do recetor, ou, alternativamente, proteínas recombinantes antagonistas, impedindo a ligação das citocinas pró-inflamatórias aos recetores (Kilpatrick & Harris, 2011; Rider, Carmi, & Cohen, 2016).

Por exemplo, após um estímulo inflamatório, há uma elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, IL-1 α e IL-1 β . No entanto, o estímulo inflamatório também induz a produção de uma proteína inibitória adicional que tem como função reduzir os efeitos das citocinas IL-1 secretadas. Esta molécula inibitória, que foi chamada de antagonista do recetor IL-1 (IL-1Ra), liga-se ao mesmo recetor que as citocinas pró-inflamatórias IL-1, mas, ao contrário destas, não ativa nenhuma via de sinalização (Arend, Joslin, & Massoni, 1985; Rider et al., 2016). Tirando partido destas propriedades, os cientistas desenvolveram o medicamento biológico Anakinra, que é uma proteína recombinante com as mesmas características biológicas que a molécula IL-1Ra (Cvetkovic & Keating, 2002). Uma vez que a citocina pró-inflamatória IL-1 é o principal mediador das doenças autoinflamatórias síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatória familiar fria e doença inflamatória multissistêmica de início neonatal, o Anakinra encontra-se atualmente aprovado como terapia biológica para estes doentes (Broderick, De Nardo, Franklin, Hoffman, & Latz, 2015). Adicionalmente, o Anakinra demonstrou ser efetivo para o tratamento da artrite reumatoide quando a terapia com outros medicamentos biológicos, como os medicamentos anti-IL-6 ou anti-TNF, é refratária ou contraindicada (Cvetkovic & Keating, 2002).

2.3.3 ATMPs: medicamentos de terapia avançada

Os medicamentos de terapia avançada (do inglês *Advanced therapy medicinal products* - ATMPs) são uma classe heterogênea de medicamentos biológicos para uso humano que podem oferecer os potenciais de prevenção e cura para doenças que até recentemente eram tratadas cronicamente ou para as quais não existia qualquer tratamento (European Commission, 2009). Estes medicamentos podem ser classificados em três classes: os que se baseiam em genes (medicamentos de terapia genética), os que mimetizam tecidos (medicamentos de engenharia de tecidos) e os que usam células (medicamentos de terapia com células somáticas) (EMA, 2018; European Commission, 2009; Hanna, Rémuzat, Auquier, & Toumi, 2016).

Medicamentos de terapia genética: São medicamentos de origem biológica que contêm genes recombinantes que levam um efeito terapêutico, profilático ou de diagnóstico. Estes medicamentos são usados, geralmente, para tratar doenças genéticas, cancro ou doenças de longa duração (EMA, 2018; Hanna et al., 2016).

Medicamentos de terapia celular: Os medicamentos de terapia celular consistem em células ou tecidos previamente manipulados, de modo a alterar as suas características biológicas, que não se destinem a ser utilizados para as mesmas funções essenciais no recetor e no doador; sendo que estes podem ser a mesma pessoa (EMA, 2018; Hanna et al., 2016).

Medicamentos de engenharia de tecidos: Os medicamentos de engenharia de tecidos contêm ou consistem em células ou tecidos artificiais com propriedades para que possam ser utilizados com vista à regeneração, reparação, ou substituição de tecido humano (EMA, 2018; Hanna et al., 2016).

Para além destas três classes de ATMPs, podem também ser produzidos e comercializados ATMPs contendo um ou mais dispositivos médicos como parte integrante do medicamento. Esta classe de medicamentos são referidos como ATMPs combinados e um exemplo são medicamentos em que as células são incorporadas numa matriz biodegradável (EMA, 2018).

O primeiro país a autorizar a comercialização de um ATMP foi a Coreia do Sul em janeiro de 2001, com a introdução do Chondron® para o tratamento de defeitos da cartilagem articular do joelho. Este medicamento pertence à classe dos medicamentos de engenharia de tecidos e consistia numa cultura autóloga de condrócitos (Shukla, Seoane-Vazquez, Fawaz, Brown, & Rodriguez-Monguio, 2019). No entanto a primeira aprovação de um medicamento

de terapia avançada por uma agência reguladora Europeia ou Americana só aconteceu em 2009 quando a Agência Europeia do Medicamento aprovou o ChondroCelect®, também este um medicamento de engenharia de tecidos que consiste numa cultura autóloga de condrócitos usado para o tratamento de defeitos de cartilagem no joelho (EMA, 2009).

Segundo Ramezankhani et al., até 2019/2020 existiam no mercado mundial 66 ATMPs aprovados. Como podemos verificar na Figura 5, os Estados Unidos são o país que mais ATMPs autorizou, com 24 medicamentos – 12 medicamentos de terapia celular, 7 medicamentos de engenharia de tecidos e 5 medicamentos de terapia genética –, seguidos pela Coreia do Sul com 15 medicamentos – 13 medicamentos de terapia celular e 2 medicamentos de engenharia de tecidos – enquanto que a União Europeia tem 10 medicamentos de terapia avançada aprovados – 3 medicamentos de terapia celular, 5 medicamentos de terapia genética e 2 medicamentos de engenharia de tecidos (Ramezankhani et al., 2020). Os medicamentos de terapia celular representam mais de 50% do total (35 de 66 dos medicamentos aprovados, enquanto que os pelos medicamentos de engenharia de tecidos e os medicamentos de terapia genética representam cerca de 30% (20 de 66) e 15% (11 de 66), respetivamente (Hanna et al., 2016; Ramezankhani et al., 2020).

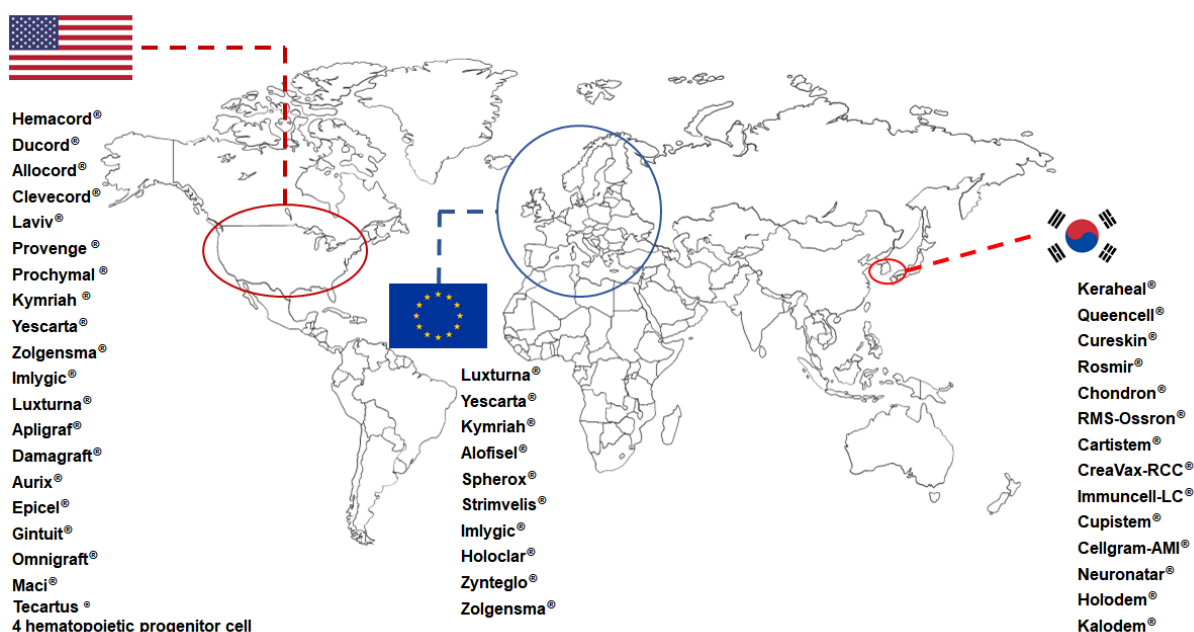


Figura 5 - Medicamentos de terapia avançada aprovados nos EUA, Europa e Coreia do Sul. Adaptado de (Ramezankhani et al., 2020).

Desde a sua primeira comercialização, os medicamentos de terapia avançada prometeram ter um grande potencial para prevenir ou tratar doenças raras e doenças

potencialmente fatais, tais como cancro e doenças degenerativas. Nos dias de hoje alguns desses medicamentos já são usados nesse mesmo sentido. De seguida são apresentados alguns exemplos de cada uma das classes de ATMPs em mais pormenor, descrevendo o seu desenvolvimento bem como o seu mecanismo de ação e a forma como estão a ajudar a comunidade médica a resolver os mais difíceis *unmet medical needs*.

Luxturna® (Voretigene Neparvovec)

Luxturna® é um medicamento de terapia genética e o primeiro desta classe a ser aprovado nos EUA para o tratamento de uma doença hereditária, a distrofia hereditária da retina causada por mutações no gene *RPE65* (Darrow, 2019). A aprovação da FDA e EMA foi concedida em 2017 e 2018, respetivamente (Ramlogan-Steel et al., 2019). Para além da aprovação, o Luxturna® ganhou também a designação, por parte das duas agências, de medicamento órfão (este processo regulamentar de designação órfã será clarificado no tópico 3) (Ramlogan-Steel et al., 2019).

A distrofia hereditária da retina afeta 1 a cada 4000 indivíduos e resulta da deficiência de uma enzima que leva à destruição da capacidade de as células do epitélio pigmentar da retina para reagir à luz. A exacerbação da deficiência enzimática leva a uma perda progressiva da visão, culminando ultimamente com cegueira total (Chung et al., 2019). O Luxturna® consiste num vetor viral de adenovírus contendo uma cópia normal do gene *RPE65*. Quando Luxturna® é injetado no olho, o vetor viral transporta uma cópia normal do gene *RPE65* até as células da retina, permite-lhes produzir a enzima em falta e resultando na restauração da visão (Rodrigues et al., 2019).

A aprovação do Luxturna® seguiu-se após o sucesso de dois ensaios clínicos de fase I e fase III. Enquanto o ensaio de fase I consistiu num estudo de segurança e escalamento da dose do medicamento, o ensaio de fase III envolveu um ensaio clínico aleatorizado e controlado para testar a segurança e eficácia do fármaco em 41 doentes com distrofia hereditária da retina causada por mutações no gene *RPE65*, seguidos durante um ano. Os resultados deste ensaio mostraram que após um ano houve uma melhoria da visão em mais de 100 vezes na maioria dos doentes. Para além disto, a administração do Luxturna® não causou reações imunitárias prejudiciais. O preço da terapia com Luxturna® é de cerca de \$425.000 por olho (Darrow, 2019; Rodrigues et al., 2019; Russell et al., 2017).

Strimvelis® (GSK-2696273)

O Strimvelis® é um medicamento de terapia genética indicado para o tratamento de doentes com imunodeficiência combinada grave por deficiência de adenosina desaminase (ADA-SCID), para os quais não existe um dador de células estaminais compatível (South, Cox, Meader, Woolacott, & Griffin, 2019). Este fármaco, aprovado pela EMA em 2016 como primeira terapia genética *ex vivo* para doentes pediátricos, consiste numa preparação de células estaminais progenitoras da medula óssea do próprio doente, que são posteriormente modificadas geneticamente usando um vetor viral para inserir uma cópia funcional do gene que codifica a adenosina desaminase (Aiuti, Roncarolo, & Naldini, 2017).

A avaliação do Strimvelis® como tratamento para ADA-SCID foi feita num estudo de fase II/III envolvendo 18 crianças (Aiuti et al., 2017; South et al., 2019). Após infusão do medicamento verificou-se um aumento dos níveis das células imunitárias dos doentes (CD3+, CD4+ e CD8+), indicando que a infusão de Strimvelis pode promover tanto a imunidade celular e como a imunidade humoral. Adicionalmente, verificou-se também um aumento da atividade da enzima adenosina desaminase, demonstrando o sucesso da estratégia terapêutica. Mais importante ainda, após um seguimento médio de ~7 anos, a taxa de sobrevivência dos 18 doentes que entraram no estudo foi de 100% (Aiuti et al., 2017; South et al., 2019).

Holoclar®

O Holoclar® consiste numa preparação de células estaminais autóloga crescidas *ex vivo* numa membrana à base da proteína fibrina, sendo por isso considerado um medicamento de engenharia de tecidos. O fármaco é usado no olho para substituir células danificadas à superfície (epitélio) da córnea em doentes com deficiência moderada a grave de células estaminais límbicas causada por queimaduras. Os doentes com esta condição não têm células estaminais límbicas suficientes para regenerarem as células da córnea externas quando ocorre uma lesão ou à medida que a pessoa envelhece (Milazzo, De Luca, & Pellegrini, 2016; Pellegrini et al., 2018).

O desenvolvimento Holoclar® começa com a recolha de uma pequena parte de tecido límbico saudável (1-2 mm² em tamanho) ou menos danificado do próprio doente. De seguida, estas células são enviadas para o laboratório onde são expandidas numa membrana constituída pela proteína fibrina, que funciona como um suporte sólido sobre o qual as células podem ser administradas no olho. Após expansão, o Holoclar® (células mais a membrana) é então enviado de volta para o hospital, onde é implantado cirurgicamente no olho do doente (Pellegrini et al., 2018).

A eficácia do Holoclar® foi estudada num estudo retrospectivo multicêntrico envolvendo 104 doentes. Um ano após a implantação do Holoclar, os investigadores verificaram que 75

dos 104 pacientes estudados (72%) apresentavam uma superfície corneana estável, sem defeitos de superfície e com poucos ou nenhuns vasos sanguíneos (uma característica comum da deficiência de células estaminais límbicas). Houve também reduções nos sintomas dos pacientes, tais como dor e inflamação, e melhorias na visão (Behaegel, Ní Dhubhghaill, Koppen, & Zakaria, 2017; Milazzo et al., 2016; Pellegrini et al., 2018).

2.3.4 Problemas e desafios associados aos medicamentos biológicos

A evolução dos fármacos de moléculas sintéticas para medicamentos biológicos e terapias celulares e genéticas conduziu a um aumento dos benefícios terapêuticos e representa uma tremenda promessa e esperança para os doentes. Principalmente para aqueles que sofrem de doenças raras e doenças, como o cancro, que culminavam até então, invariavelmente, com a morte do doente. No entanto, os medicamentos biológicos apresentam também desafios e controvérsias inerentes à sua produção, efeito e mercado (Lybecker, 2017). Compreender tanto o potencial como os desafios inerentes aos medicamentos biológicos é essencial para melhorar o tratamento prestado aos doentes.

Como referido anteriormente, os medicamentos biológicos consistem em moléculas complexas e heterogéneas que são por vezes difíceis de purificar e replicar em larga escala, requerendo tecnologias e manuseamento avançados e vários processos de controlo de qualidade em cada lote produzido (Makurvet, 2020; Morrow & Felcone, 2004). Uma vez que apresentam uma estrutura química delicada, alterações na temperatura, pH, força iónica, bem como estímulos mecânicos e químicos podem resultar em várias formas de degradação, incluindo agregação, perdas de grupos funcionais, isomerização, hidrólise, oxidação e desnaturação (Yu, Zeng, & Yang, 2017). Esta suscetibilidade dos medicamentos biológicos, além de poder levar a efeitos secundários indesejáveis, pode também resultar em perdas de eficácia terapêutica e necessidade de doses mais elevadas para se chegar ao efeito terapêutico desejado. Para além de que, em caso de a qualidade do produto não ser a desejada, processos adicionais de purificação serão necessários.

O modo de administração dos medicamentos biológicos representa também uma controvérsia e um desafio. Devido ao seu tamanho e composição, estes medicamentos são difíceis de transportar através da pele, mucosas, membranas celulares e podem ser rapidamente hidrolisados se forem administrados no trato gastrointestinal (sob a forma de comprimido ou outra forma farmacêutica oral) (Anselmo, Gokarn, & Mitragotri, 2018). Assim,

a maioria dos medicamentos biológicos são administrados através de injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea. No entanto, estas vias nem sempre são as mais adequadas pois os fármacos podem ser rapidamente eliminados da corrente sanguínea e existem limites máximos de volume que podem ser administrados (Di, 2015), podendo serem necessárias múltiplas injeções do fármaco para se alcançar uma concentração que produza o máximo benefício terapêutico, o que do ponto de vista económico será refletido num aumento do custo por dose de medicamento, que pelo ao tipo de medicamento já é consideravelmente elevado.

Por conseguinte, novas formulações terapêuticas, novas formas de fabrico, armazenamento e administração destes medicamentos são necessárias para maximizar a eficácia terapêutica, a segurança, e viabilidade comercial. Neste sentido, foram desenvolvidas formulação mais sofisticadas como micropartículas inovadoras e nanopartículas (Al-Qadi, Grenha, Carrión-Recio, Seijo, & Remuñán-López, 2012; Gatti et al., 2018), hidrogéis, e impressão 3D (Mathew, Pitzanti, Larrañeta, & Lamprou, 2020), que permitem aos medicamentos biológicos tolerar ambientes físico-químicos extremos, mantendo ou melhorando sua eficácia terapêutica, e permitem uma administração controlada e mais dirigida .

Apesar de todos os pontos referidos anteriormente, o maior desafio para a indústria farmacêutica, comunidade médica e governos, é o elevado custo destes medicamentos, que condiciona a capacidade de à terapia. Se os elevados custos persistirem, os medicamentos biológicos permanecerão relativamente inacessíveis e as suas promessas de cura não passarão disso mesmo.

3. Doenças Raras e medicamentos órfãos

3.1 Designação de doença rara

A definição de doença rara difere de região para região e está assente nos critérios de elegibilidade utilizados pelas entidades regulamentares e incentivam financeiramente o desenvolvimento de fármacos para as doenças raras, conhecidos como medicamentos órfãos. Por exemplo, a legislação introduzida na União Europeia em 1999, em relação aos medicamentos órfãos, definiu que uma doença é considerada rara se tiver uma prevalência inferior a 5 por 10 000 indivíduos (European Commission, 2008). Nos Estados Unidos, uma doença rara é definida pela Lei dos Medicamentos Órfãos de 1983 como uma condição que afeta menos de 200 000 pessoas (Congress, 1983). Já a OMS propõe que seja atribuída a designação de doença rara a condições em que a prevalência da doença é inferior a 6,5 - 10 por 10 000 indivíduos (Derayeh, Kazemi, Rabiei, Hosseini, & Moghaddasi, 2018).

Para além das diferentes definições de doença rara, o que pode ser considerado raro numa população pode ser uma doença muito prevalente noutra, como é o caso da doença de Tay-Sachs, que é considerada uma doença rara na população em geral, mas tem uma frequência de 1/25 em judeus Ashkenazi (Ramani PK & Parayil Sankaran B, 2020).

Seria potencialmente útil a criação de uma harmonização global para a definição de doença rara, com critérios semelhantes de prevalência populacional, de modo a tornar mais fácil e rápida a identificação das bases moleculares que levam a essas mesmas doenças. Caso este avanço se venha a verificar, permitirá um diagnóstico mais preciso e uma terapêutica mais adequada para estes doentes, que nos dias de hoje se sentem negligenciados pelos sistemas de saúde.

3.2 Epidemiologia das doenças raras

Embora o nome doenças raras represente uma condição que afeta um pequeno número de pessoas individualmente e sugira que estas doenças sejam pouco frequentes, a verdade é que existem cerca de 6,000 a 8000 doenças raras em todo o mundo, afetando coletivamente um número estimado de ~350 milhões de pessoas (Haendel et al., 2020; Nguengang Wakap et al., 2020). Estes números podem estar subestimados uma vez que, como descrito na secção anterior, não há um consenso mundial na definição do que é uma doença rara e muitos dos doentes com doenças raras podem não estar a ser diagnosticados como tal (Haendel et al., 2020; Marques et al., 2020).

As doenças raras abrangem um amplo espectro de patologias e mecanismos patogénicos em que 50 a 70% dos doentes são crianças e cerca de 80% tem origem genética (Field & Boat, 2011). Contudo, as doenças raras incluem também doenças raras não genéticas, tais como doenças autoimunes e cancro raros, bem como doenças causadas por alguns agentes infecciosos ou tóxicos (Field & Boat, 2011).

Atualmente, a esclerose múltipla surge no topo das doenças raras mundialmente mais prevalentes, afetando 90 doentes por cada 100.000 pessoas, seguida pela narcolepsia intermitente, que afeta 50 doentes por 100.000 pessoas, e pela colangite biliar primária, que leva à destruição dos canais biliares no fígado e afeta 40 pessoas em 100 000. A doença de Fabry e fibrose quística completam o top 5 das doenças raras mais prevalentes, sendo encontradas em 30 e 25 doentes por cada 100.000 pessoas, respetivamente (Figura 6).

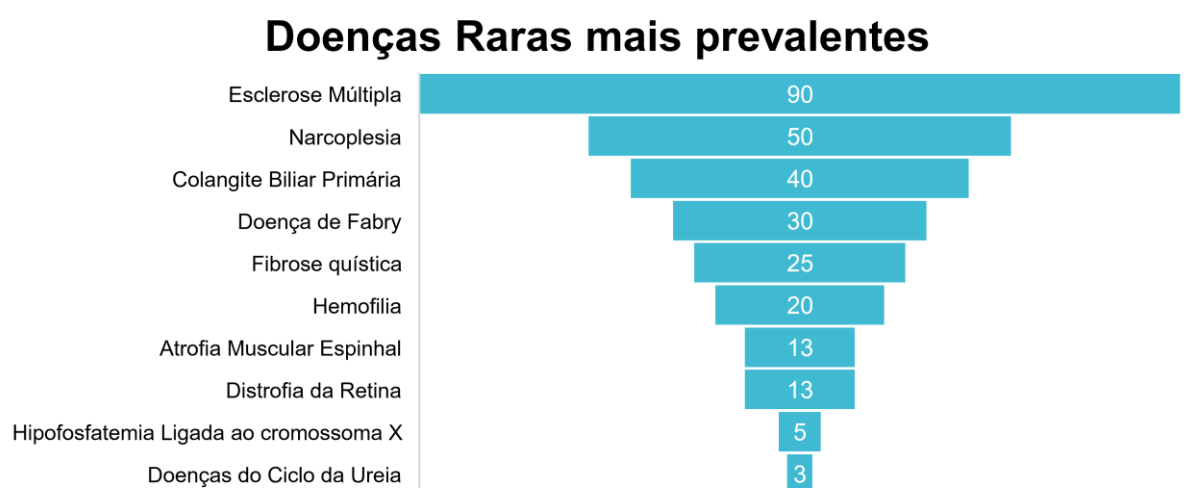


Figura 6 - Prevalência das 10 doenças raras mais comuns no mundo. (cada número deve ser lido como: número de doentes por cada 100.000 indivíduos). Adaptado de <https://www.visualcapitalist.com/which-rare-diseases-are-the-most-common/>

A maioria das doenças raras conhecidas são perturbações metabólicas, perturbações neuromusculares, doenças do sangue, doenças cardiovasculares e respiratórias, doenças autoimunes, doenças de pele e neoplasias raras (Field & Boat, 2011; Lee, Singleton, Wallin, & Faundez, 2020).

Devido à falta de conhecimento sobre a patofisiologia da doença, o diagnóstico destes doentes é frequentemente demorado, resultando em complicações precoces e irreversíveis. Desta forma, aproximadamente 30% dos doentes com doenças raras morrem antes da idade de cinco anos (Derayeh et al., 2018; Field & Boat, 2011; Lee et al., 2020).

3.3 Medicamentos órfãos

Uma vez que um medicamento órfão é direcionado para um conjunto populacional restrito com condições muito raras e dado que os custos inerentes ao desenvolvimento destes medicamentos e sua introdução no mercado não são normalmente cobertos pelas respetivas vendas, no passado, a estratégia de I&D da maioria das companhias farmacêuticas não incluía o desenvolvimento destes medicamentos nos seus planos, deixando estes doentes sem tratamento. De forma a contornar estes problemas e as *unmet medical needs* daí resultantes, com a publicação do Regulamento Europeu dos medicamentos Órfãos (2000), foi possível às agências reguladoras do medicamento e aos governos atribuírem vários incentivos de forma a estimular a investigação nesta área, através da designação de medicamento órfão.

No entanto, também os critérios para a designação de medicamento órfão não são iguais em todo o mundo. Na União Europeia, um medicamento é designado órfão se cumprir cumulativamente os seguintes critérios:

1. desenvolvido com o propósito de ser usado como diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma doença que ponha a vida em perigo ou que seja cronicamente debilitante (European Commission, 2008);
2. prevalência da doença não deve ser superior a 5 em 10.000 (definição de doença rara na União Europeia) ou, caso a doença não seja rara, a previsão da comercialização do medicamento não gere retornos suficientes para justificar o investimento necessário para o seu desenvolvimento (European Commission, 2008);
3. nenhum método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento da doença em causa esteja autorizado ou, se tal método existir, o medicamento deve ser de utilidade significativa para os doentes afetados pela doença (European Commission, 2008).

Já nos EUA, um medicamento é designado órfão se for desenvolvido para tratar uma doença que afete menos de 200.000 pessoas (7,5 em cada 10.000 indivíduos) ou que ao afetar mais de 200.000 pessoas não exista uma expectativa razoável que o custo do seu desenvolvimento e disponibilização seja recuperado aquando da sua comercialização (Congress, 1983).

Após a obtenção da designação de medicamento órfão, as empresas farmacêuticas que desenvolvem o fármaco em questão têm direito a receber incentivos ao desenvolvimento, acesso ao mercado e comercialização do fármaco designado como órfão. A Tabela 2 descreve e permite comparar esses mesmo incentivos nos EUA e na União Europeia (Giannuzzi et al., 2017; Meekings, Williams, & Arrowsmith, 2012).

Tabela 2. Principais incentivos aos medicamentos designados órfãos na UE e nos EUA

Incentivos	EUA	União Europeia
Exclusividade de mercado	7 anos	10 anos
Designação órfã	Sem custos	Sem custos
Assistência protocolar (aconselhamento científico para medicamentos órfãos)	Sem custos e inclui desenvolvimento e a preparação do dossier do medicamento (documento técnico comum) para que o pedido de comercialização seja bem-sucedido.	Sem custos e inclui desenvolvimento e a preparação do dossier do medicamento (documento técnico comum) para que o pedido de comercialização seja bem-sucedido.
Autorização de introdução no mercado (AIM)	Redução das taxas ou dispensa se autorizado.	40% de redução de taxas; gratuita para as pequenas e médias empresas e para medicamentos pediátricos. Acesso ao procedimento centralizado de AIM que permite às empresas efetuarem um único pedido de submissão de autorização de comercialização à EMA, levando a uma só decisão da CE, válida em todos os estados membros.
Acesso a fundos públicos	Programas de apoio à investigação e desenvolvimento de medicamentos órfãos.	Acesso a programas de apoio à investigação e desenvolvimento. Acesso a fundos da UE e de Estados-membros.
Custos de desenvolvimento clínico	50% de taxa de crédito do custo dos ensaios clínicos realizados nos EUA	N.A

A exclusividade de mercado dos medicamentos órfãos tanto nos EUA como na União Europeia não permitem a aprovação de comercialização de um medicamento direcionado para a mesma indicação terapêutica e com a mesma substância ativa. No entanto, se a entidade responsável pelo medicamento original assim o consentir, e se esta for incapaz de fornecer o medicamento em quantidade suficiente ou se o segundo medicamento for considerado mais seguro ou mais eficaz, a EMA poderá conceder uma autorização para o

medicamento órfão, para a mesma indicação terapêutica (Giannuzzi et al., 2017; Meekings et al., 2012). No entanto, a designação de medicamento órfão não significa que o medicamento satisfaça os requisitos regulamentares exigidos de qualidade, eficácia e segurança necessários aquando da concessão da AIM. Esta designação órfã permite sim o acesso aos incentivos regulamentares, em virtude do medicamento se destinar a uma doença rara.

Assim, como para os restantes medicamentos, estes critérios só são avaliados após o pedido de AIM ter sido submetido aos reguladores.

3.4 Desafios no desenvolvimento de medicamentos órfãos

Mais de 35% dos novos medicamentos aprovados pela FDA nos últimos anos foram para o tratamento de doenças raras (Micklus & Muntner, 2016). Apesar disso, menos de 3% das doenças raras têm um medicamento que permita o seu tratamento (Czech et al., 2020).

Esta baixa percentagem resulta do elevado custo do tratamento por doente, do número limitado de doentes que recebem o tratamento e de vários outros fatores que têm impedido o desenvolvimento de fármacos para as doenças raras. Por exemplo, o número reduzido de doentes para determinada condição reflete-se nas quantidades baixas de doentes recrutados e a entrarem em ensaios clínicos, que levam por sua vez a resultados sem significado estatístico e à falha no desenvolvimento de vários medicamentos. Isto tem repercussões ao nível da compreensão dos mecanismos moleculares e patológicos destas doenças raras, bem como da compreensão da história natural da doença. A ambiguidade dos estudos clínicos para doenças raras torna-se ainda maior devido à ausência de biomarcadores para medir e prevenir estas doenças.

Adicionalmente, a heterogeneidade na fisiopatologia destas doenças pode causar grandes variações na resposta aos medicamentos e dificuldades no desenvolvimento de tratamentos eficazes. Os casos das doenças de Niemann-Pick tipo C (NPC) e a Ictiose lamelar congénita expõem exatamente estas dificuldades. Na primeira doença, as mais de 200 mutações no gene *NPC1* resultam todas num fenótipo de doença semelhante enquanto que na Ictiose lamelar congénita, os mais de 30 subtipos conhecidos da doença apresentam fenótipos clínicos sobrepostos e resultam de diferentes mutações genéticas (Dunoyer, 2011; Runz, Dolle, Schlitter, & Zschocke, 2008).

Com esta heterogeneidade de mecanismos moleculares na etiologia da doença, não é de estranhar que o medicamento resulte inevitavelmente em graus variáveis de eficácia de tratamento e benefício para o doente. Por outro lado, esta heterogeneidade, traz uma

oportunidade única para investigadores e clínicos avançarem para a era da medicina personalizada e para a descoberta de mecanismos biológicos fundamentais e inovadores que possam resultar em última análise no desenvolvimento de terapias, sintéticas ou biológicas, capazes de tratar eficazmente todos os doentes (Lee et al., 2020).

3.5 Medicamentos biológicos no tratamento de doenças raras

O desenvolvimento de medicamentos para doenças raras é semelhante ao das doenças comuns, com uma duração típica de 10 a 12 anos e que requerem recursos e gastos muito significativos. Apesar dos fármacos sintéticos representarem a maioria dos medicamentos órfãos aprovados tanto nos EUA como na União Europeia, os medicamentos biológicos órfãos têm vindo a ganhar cada vez mais mercado e importância como terapêutica eficaz para muitas doenças.

Como descrito na secção 2, estes tipos de medicamentos incluem vacinas, derivados do sangue e plasma, tecidos, células, terapias génicas e proteínas recombinantes (enzimas, peptídeos e anticorpos). Os medicamentos biológicos apresentam o potencial único de tratar a patofisiologia que leva à doença, substituindo ou alterando a função de uma proteína (terapia de substituição proteica/enzimática), corrigindo permanentemente uma doença (terapia génica), aumentando a resposta do sistema imunitário (imunoterapia) e prevenindo doenças com o uso de vacinas. No subtópico seguinte será dado um exemplo de uma doença rara e como a terapia com medicamentos biológicos veio revolucionar a forma de tratamento desses doentes bem como o extraordinário impacto que estes medicamentos órfãos têm tido na qualidade de vida destes doentes.

3.5.1. Atrofia muscular espinhal

A atrofia muscular espinhal (do inglês *spinal muscular atrophy* - SMA) é uma doença neuromuscular autossómica recessiva que envolve a degeneração progressiva dos neurónios motores na coluna vertebral. Apesar de rara, a condição é uma das doenças pediátricas recessivas mais comuns, afetando na Europa 1 a cada 5.000 – 10.000 recém-nascidos (Mercuri, Pera, Scoto, Finkel, & Muntoni, 2020).

A SMA é causada, em 95% dos casos, por deleções homozigóticas no gene *SMN1*, que resultam na produção deficiente da proteína dos neurónios motores – SMN (*survival motor neuron*) e levam a perda da força muscular e paralisia, dificuldades de alimentação e respiratórias (Mercuri et al., 2020; Schorling, Pechmann, & Kirschner, 2020). O aparecimento

da doença é heterogéneo e muito variável. Enquanto alguns doentes só desenvolvem a doença de uma forma ligeira e durante a idade adulta, noutros, o desenvolvimento dá-se muito precocemente. Nestes últimos casos, o prognóstico costuma ser muito reservado e com elevado risco de necessidade permanente de assistência respiratória ou morte semanas após o nascimento (Darras, 2015).

A SMA pode ser classificada em 4 tipos, determinados pela idade de início, gravidade clínica e esperança de vida:

- **Tipo 0** – Atrofia muscular espinhal tipo 0 representa o tipo mais raro de SMA e ocorre quando a doença é diagnosticada no período neonatal. Estas crianças apresentam um grau de doença muito severo com hipotonia muscular grave, falha respiratória precoce, fraqueza grave e tipicamente com diminuição dos movimentos fetais. Este tipo de SMA causa a morte à nascença ou nos primeiros dias/meses de vida.
- **Tipo 1 (doença de Werdnig–Hoffman)** – Mais de metade de todos os doentes com SMA apresentam este tipo da doença, que é também o mais grave. Na SMA tipo 1, os sintomas começam nos primeiros 6 meses de idade e incluem baixo tónus muscular, movimentos espontâneos reduzidos, um padrão respiratório irregular e para além disto, estes bebés não chegam sequer a conseguir sentar-se sozinhos. Estes doentes não têm problemas cognitivos. No entanto, sem tratamento e suporte ventilatório, a SMA tipo 1 apresenta uma esperança de vida de menos de 2 anos, sendo a principal causa genética de morte na primeira infância (Darras, 2015; Mercuri et al., 2020).
- **Tipo 2 (doença de Dubowitz)** – No tipo 2 de SMA, os sintomas aparecem entre os 6 e os 18 meses de vida e normalmente estes doentes conseguem sentar-se sozinhos, mas não conseguem caminhar sem ajuda. Mais de 80% dos doentes com SMA tipo 2 vivem até à idade adulta e com uma esperança média de vida de aproximadamente 50 anos.
- **Tipo 3 (doença de Kugelberg–Welander)** – Doentes com SMA tipo 3 desenvolvem a doença entre os 18 meses e os 18 anos de vida. Estes doentes normalmente aprendem a andar sozinhos e conseguem manter esta capacidade por tempo variável, exceto as crianças em que a doença se manifesta antes dos 3 anos. Neste caso, a capacidade de andar é perdida ainda durante a infância ou na adolescência.
- **Tipo 4** – Este tipo de SMA representa a forma mais ligeira da doença e também o tipo mais raro da doença (<1% dos casos). Doentes com SMA tipo 4 só começam a apresentar sintomas da doença a partir dos 18 anos. Esses mesmo sintomas são leves, normalmente fraqueza nas pernas, e não afetam o tempo médio de vida desses doentes.

Para além das alterações no gene *SMN1*, a heterogeneidade da doença deve-se também muito em parte a outro gene, o *SMN2*. O gene *SMN2* é um gene idêntico ao gene *SMN1*, com a exceção de uma simples substituição de uma citosina por uma timina no exão 7 e a particularidade deste gene levar a uma produção muito menor da proteína SMN. Tendo em conta que doentes com SMA têm em 95% dos casos mutações que impedem a produção normal da proteína SMN através do gene *SMN1*, estes doentes dependem do gene *SMN2* para compensar e para produzir a proteína SMN. Desta forma, existe uma relação positiva entre o número de cópias de *SMN2* que os doentes têm e o tipo de doença que apresentam. 79% dos doentes com duas cópias do gene *SMN2* desenvolvem SMA tipo 1 enquanto que apenas 1% doentes com 4 cópias do gene *SMN2* desenvolvem este mesmo tipo de SMA.

3.5.1.1 Tratamentos para a atrofia muscular espinal

Até há pouco tempo não existiam tratamentos eficazes para a atrofia muscular espinal. Esta era uma doença progressiva e quase sempre fatal para os doentes tipo 1 e que culminava com grande redução da qualidade de vida em quase todos os doentes tipo 2 e na maioria dos casos de tipo 3 (Mercuri et al., 2020). No entanto, atualmente a história natural da doença é completamente diferente. A sobrevivência nas formas graves tem aumentado, e a progressão de todos os tipos de SMA pode agora ser retardada (Darras, 2015; Mercuri et al., 2020). Por detrás desta melhoria está o grande avanço da biotecnologia e o aparecimento de novos tipos de medicamentos no mercado, nomeadamente, os medicamentos nusinersen (Spinraza®) e o medicamento biológico onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®).

Nusinersen (Spinraza®)

Embora o nusinersen não seja um medicamento biológico, o seu mecanismo de ação tem um impacto direto na produção da proteína em falta nos doentes com a atrofia muscular espinal e uma interação forte com o seu material genético. Desta forma e tendo em conta a melhoria bastante significativa que o uso deste medicamento causa na vida destes doentes, o nusinersen será abordado nos parágrafos seguintes. O nusinersen é um medicamento do tipo “oligonucleotídeo antisense” sintético (antisense oligonucleotid (ASO)), um tipo de material genético desenvolvido para melhorar a inclusão do exão 7 no mRNA do resultante do gene *SMN2*, levando desta forma a um aumento da produção de uma proteína SMN funcional (ausente ou diminuída nos doentes com SMA) (Finkel et al., 2016, 2017). Como a maioria dos oligonucleótidos antisense, o nusinersen não atravessa a barreira hematoencefálica, pelo que a sua administração é feita por múltiplas injeções intratecais (medula espinal) (Mercuri et al., 2020).

Depois de resultados promissores em estudo clínicos de fase I e fase II com crianças com SMA tipo 2 e 3 (Chiriboga et al., 2016; Finkel et al., 2016), o nusinersen foi estudado em dois ensaios clínicos de fase III, aleatorizados, controlados e com dupla-ocultação.

No ensaio chamado de “ENDEAR”, 121 crianças com menos de 7 meses e com SMA tipo 1 receberam várias injeções intratecais de nusinersen ou intervenções fictícias que não implicaram a aplicação do medicamento (*sham-intervention*) (Finkel et al., 2017). Resultados do estudo revelaram que 51% das crianças que receberam nusinersen atingiram os scores motores definidos pelos investigadores enquanto que nenhuma das crianças que recebeu a *sham-intervention* atingiu os mesmos marcos. Mais importante ainda, a administração de nusinersen levou a uma redução de 47% no risco de morte ou ventilação assistida permanente. Para além disto, os investigadores verificaram que crianças com uma duração média da doença maior, tinham maior probabilidade de precisar de ventilação e eram menos propensos a atingir os scores motores definidos. Desta forma os cientistas referiram que quanto mais precoce o tratamento for iniciado, melhores serão os resultados (Finkel et al., 2017). O ensaio “CHERISH” envolveu 126 crianças com idades médias de 4 anos, SMA tipo 2 e em que os sintomas da doença tiveram início após 6 meses de idade. Os resultados deste estudo mostraram também que os doentes que receberam o tratamento com nusinersen tiveram uma melhoria nas funções motoras, enquanto que os doentes que não receberam o tratamento apresentaram uma deterioração ligeira da SMA (Mercuri et al., 2018). Os resultados do estudo de extensão “SHINE” confirmam que os efeitos do tratamento com nusinersen se mantêm ao longo do tempo e que o medicamento biológico é seguro (Darras et al., 2019). A utilização crónica do nusinersen está aprovada nos EUA, União Europeia, Japão e Austrália e custa em média \$708.000 no primeiro ano de tratamento (Malone et al., 2019).

Está também a decorrer um ensaio clínico de fase II (“NURTURE”), para estudar os efeitos do tratamento com nusinersen em 25 crianças pré-sintomáticos com menos de 6 semanas de idade e com 2 (n = 15) ou 3 (n = 10) cópias do gene *SMN2*. Os resultados interinos deste estudo mostram que todos os 25 doentes adquiriram a capacidade de se sentarem independentemente e 22 dos 25 conseguiram caminhar de forma independente (De Vivo et al., 2019).

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)

O onasemnogene abeparvovec é um medicamento do tipo de terapia genética pois enquadra-se na classe de medicamentos biológicos desenvolvidos para repor um gene, neste

caso o gene *SMN1* (Al-Zaidy et al., 2019). Resumidamente, o onasemnogene abeparvovec consiste num vírus geneticamente modificado que transporta uma cópia saudável do gene *SMN1* até ao núcleo das células dos doentes com SMA, resultando num aumento dos níveis de proteína funcional SMN (Al-Zaidy et al., 2019; Dayton, Wang, & Klein, 2012; Foust et al., 2010).

O primeiro estudo clínico para testar a segurança e eficácia do onasemnogene abeparvovec em doentes (<8 meses de idade) com SMA tipo 1 e 2 cópias do gene *SMN2* começou em 2017. Resultados deste ensaio clínico de fase I, aberto e de escalonamento da dose mostraram que todos os 15 doentes que participaram no ensaio estavam vivos aos 20 meses, em contraste com os 8% observados em coortes de história natural da doença. Além disto, o tratamento foi bem tolerado e foram observadas melhorias motoras significativas, com 11/15 das crianças a conseguirem sentarem-se sem assistência, 9 aprenderam a virar-se e 2 foram capazes de caminhar independentemente na altura da análise interina (20-32 meses de idade das crianças) (Mendell et al., 2017).

Apesar do número relativamente baixo de doentes estudados neste primeiro ensaio, o benefício e valor terapêutico deste medicamento biológico e de terapia avançada (ATMP) levou à sua aprovação pela FDA para tratamento da atrofia muscular espinhal em crianças com menos de 2 anos. O onasemnogene abeparvovec é administrado por injeção intravenosa única e custa cerca de 2.125 milhões de dólares, sendo o medicamento mais caro do mundo (Shahryari et al., 2019).

A segurança e eficácia do onasemnogene abeparvovec está atualmente a ser investigada em ensaios clínicos de maior dimensão, abertos, multicêntricos e de fase III a decorrer nos EUA e na União Europeia. Por exemplo, o estudo SPR1NT tem como objetivo principal investigar o efeito do tratamento com onasemnogene abeparvovec em doentes pré-sintomáticos com todos os subtipos de SMA, mutações no gene *SMN1*, duas ou três cópias do gene *SMN2* e com menos de 6 semanas de idade (Strauss, 2020). Dados preliminares deste estudo indicou que 6 das 10 crianças com duas cópias do gene *SMN2* desenvolveram a capacidade de se sentar independentemente durante ≥ 30 s com a mesma idade que uma criança saudável (até 9,2 meses de idade), enquanto que outros conseguiram sentar-se posteriormente. Adicionalmente, todas as crianças com três cópias do *SMN2* apresentavam curvas de desenvolvimento normal aos 4 meses de idade (Strauss, 2020).

As crianças mais velhas, devido ao seu peso superior e conseguinte diferente biodistribuição do medicamento, podem necessitar de injeções intratecais para terem uma suficiente transdução dos neurónios motores. Os efeitos da aplicação intratecal de onasemnogene abeparvovec em crianças com SMA tipo 2 (<6 anos de idade) estão agora a ser analisados no estudo STRONG (Schorling et al., 2020).

Por último, o custo-efetividade é o parâmetro que melhor nos permite avaliar o valor terapêutico de um medicamento e está muitas vezes na base da decisão médica de tratar um doente com um ou outro medicamento. Desta forma, *Malone et al.* levou a cabo um estudo para verificar qual dos dois medicamentos, nusinersen ou onasemnogene abeparvovec, apresenta uma relação custo-efetividade mais elevada através da análise dos anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-years* – QALY). Dessa análise, os autores concluíram que o tratamento para doentes com SMA tipo 1 com uma dose única de onasemnogene abeparvovec tem um custo-benefício mais elevado, refletindo o benefício a longo prazo para os doentes e as suas famílias, em comparação com o tratamento crónico com nusinersen (Malone et al., 2019).

4. Objetivos

Tendo em conta o crescente conhecimento e consciencialização científica, médica e da sociedade quanto ao peso e impacto que as doenças raras têm na vida de milhões de pessoas, bem como a crescente importância que os medicamentos biológicos apresentam para tratar estes doentes, o objetivo principal desta dissertação é fazer um levantamento e caracterização de quais são os medicamentos biológicos com indicações órfãs aprovados pelo procedimento centralizado Europeu de AIM.

Adicionalmente, iremos discutir a classe e o tipo de medicamentos biológicos mais utilizados para combater as doenças raras bem como comparar a terapia com estes medicamentos biológicos órfãos aprovados na União Europeia com a terapia usando biológicos órfãos aprovados nos Estados Unidos.

Capítulo 2

Metodologia

1. Desenho do estudo

O estudo teve por base uma análise observacional e retrospectiva da informação referente aos medicamentos biológicos órfãos com autorização de introdução no mercado comunitário Europeu aprovada através do procedimento centralizado, desde 1995 até à data de 18 de dezembro de 2020. De forma à realização de um estudo comparativo, foram também consultadas informações referente aos medicamentos biológicos órfãos aprovados nos EUA no período de 1983 a 18 de dezembro 2020.

2. Recolha de dados

Os dados recolhidos neste estudo e descritos na secção Resultados e Discussão foram acedidos através do *site* oficial da Agência Europeia do Medicamento, em dezembro de 2020 e obtidos através de download de uma tabela Excel contendo alguma informação dos Relatórios Públicos Europeus de Avaliação – EPAR – de todos os medicamentos humanos e veterinários submetidos para AIM (acedido através de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>). O período de aprovação das AIM foi de 1995 a 2020.

Os EPARs são relatórios completos de avaliação científica de medicamentos autorizados a nível da União Europeia que têm como objetivo explicar o modo como o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) avaliou os estudos realizados, a fim de emitir recomendações sobre as condições de utilização dos medicamentos, incluindo o balanço benefício/risco relativo do medicamento (EMA, 2021c).

De modo a comparar os medicamentos biológicos usados na União Europeia com o mercado dos Estados Unidos foi utilizado um documento Excel publicado por Kathleen L. Miller e Michael Lanthier no âmbito do artigo “*Investigating the landscape of US orphan product approvals*” (Miller & Lanthier, 2018). O documento contém uma lista de todos os medicamentos que receberam indicação órfã e aprovação de comercialização pela FDA de 1993 a 2017, assim como dados relativos à data de aprovação, indicação e área terapêutica, e o tipo de medicamento (biológico ou medicamento sintético).

De forma a confirmar os dados publicados por Michael Lanthier, foi retirado do site da FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>) um documento Excel contendo informações de todos os medicamentos órfãos aprovados de 1983 a 18 de dezembro de 2020.

3. Seleção dos medicamentos biológicos órfãos

Após download do ficheiro Excel disponível no site da EMA, e usando os filtros nesse mesmo Excel, foram selecionados apenas os medicamentos de uso humano com estatuto órfão e autorizados por procedimento centralizado no período em análise, incluindo os diversos tipos de AIM: condicionais, excepcionais e normais. Desta forma, foram excluídos os medicamentos de uso veterinário, os medicamentos genéricos, os medicamentos biossimilares e os medicamentos sem estatuto órfão. Sendo que os medicamentos de uso veterinário e os medicamentos genéricos não contemplam o âmbito deste estudo enquanto que os medicamentos biossimilares iriam inserir um fator de confusão nos medicamentos a analisar, uma vez que são medicamentos biológicos similares aos primeiros medicamentos biológicos de referência aprovados e contendo a mesma substância ativa.

Após filtragem destes parâmetros, e uma vez que o documento Excel não diferencia medicamentos sintéticos de medicamentos biológicos, foi adicionada uma coluna com o título de “Biológico Yes/No” ou “*Biologic/Drug*” de forma a termos uma indicação do tipo de fármaco. Esta diferenciação teve por base o EPAR de cada um dos medicamentos órfãos e a consulta do site <https://go.drugbank.com/>, que classifica os tipos de medicamentos em “*Small Molecule*” (medicamentos sintéticos) ou “*Biotech*” (medicamentos biológicos). Adicionalmente, foram inseridas colunas para permitir a classificação da área terapêutica dos medicamentos aprovados e da classe de medicamentos biológicos em causa (derivados do sangue e plasma, terapias baseadas em proteínas recombinantes, medicamentos de terapia avançada e medicamentos à base de ácidos nucleicos). De forma a uma melhor perceção do tipo de medicamentos biológicos, as classes destes medicamentos foram ainda mais especificadas, tendo os medicamentos sido classificados de acordo com a tabela seguinte:

TABELA 3. SUBCLASSIFICAÇÃO MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COM DESIGNAÇÃO ÓRFÃ

Terapias baseadas em proteínas recombinantes	Anticorpos monoclonais
	Enzimas recombinantes
	Hormonas recombinantes
	Peptídeos recombinantes
	Fatores de crescimento
	Enzimas digestivas
	Proteínas de fusão
	Interleucinas recombinantes
	Interferão recombinante
	Outros
Medicamentos de terapia avançada	Terapia Génica
	Terapia Celular
	Terapia de engenharia de tecidos

Quanto aos dados obtidos sobre medicamentos biológicos com indicações órfãs usados nos EUA, inicialmente realizou-se a comparação dos dados publicados por Michael Lanthier com os dados recolhidos no site da FDA. No entanto, após se verificar algumas incongruências desses dados, decidiu-se usar apenas o documento extraído do site da FDA, por esta ser uma entidade governamental e oficial. De seguida, procedeu-se de igual forma à inclusão das mesmas colunas referenciadas acima para os dados extraídos do site da EMA.

Os medicamentos selecionados dos dados recolhidos nas duas agências regulamentares apenas contemplam a primeira aprovação (AIM) destes medicamentos, não tendo sido contabilizados medicamentos com alterações na sua indicação terapêutica, após a sua AIM, pois estes iriam ficar duplicados na nossa amostra.

4. Parâmetros analisados

De forma a atingir o objetivo proposto nesta tese de fazer um levantamento e análise dos medicamentos biológicos com indicações órfãs aprovados na União Europeia e estabelecer uma comparação com os medicamentos biológicos órfãos aprovados nos EUA, os parâmetros analisados nos documentos recolhidos, foram:

- Estatuto de medicamento órfão
- Classificação de medicamento biológico
- Classe e subclasse de medicamento biológico
- Data de autorização de introdução no mercado (AIM)
- Tipo de AIM
- Necessidade de monitorização adicional após a AIM
- Área terapêutica

Os dados recolhidos nos sites da EMA e da FDA, que foram posteriormente trabalhados e analisados no âmbito desta tese estão disponíveis para download no seguinte endereço: <https://mega.nz/folder/F4R1mABJ>

Password: 3CWMAtWzZg-R4c5HC_EkEQ

Capítulo 3

Resultados e Discussão

1. Medicamentos órfãos

À data de 18 de dezembro de 2020, e tendo em conta os dados consultados através do site da EMA ([https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#rare-disease-\(orphan\)-designations-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#rare-disease-(orphan)-designations-section)) referentes aos EPAR de medicamentos submetidos para autorização de introdução no mercado a partir do ano 1995, um total de 1747 medicamentos humanos e veterinários tinham sido avaliados pela Agência Europeia do Medicamento de forma a obterem aprovação para serem comercializados no espaço europeu (Figura 7). Desses, 1490 representam os medicamentos de uso humano considerados a amostra inicial deste estudo. Após análise dos dados referentes à amostra inicial do estudo, verificou-se que dos 1490 medicamentos de uso humano, 131 (8,8%) são medicamentos órfãos, dos quais 116 (88%) representam medicamentos órfãos com AIM aprovada (Figura 7), 13 viram a o seu pedido de AIM ser recusado pois a opinião científica quanto aos seu benefício/risco foi negativa, e 2 foram retirados do mercado após a AIM.

Medicamentos submetidos para AIM - EMA

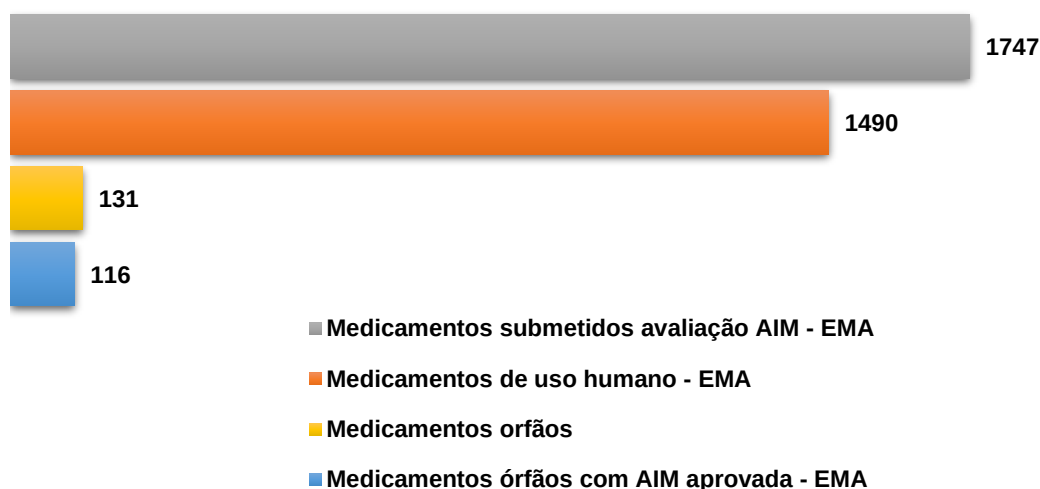


Figura 7 - Medicamentos submetidos para AIM na União Europeia

Apesar dos avanços científicos na compreensão das bases moleculares de muitas doenças raras, bem como os incentivos regulamentares e económicos para catalisar o desenvolvimento de terapias específicas, do total dos 1184 medicamentos com AIM apenas 116 são medicamentos órfãos que se destinam a tratar doenças raras, ou seja, cerca de 9.8%.

Por outro lado, tendo em conta que a Comissão Europeia, através da opinião científica do Comité de medicamentos Órfãos da EMA, atribuiu durante o mesmo período (1995 a

dezembro de 2020) a designação órfã a 2394 produtos/fármacos (passíveis de virem futuramente a desenvolver-se em medicamentos órfãos), a aprovação de apenas 116 desses 2394 (~5%) medicamentos representa um número extremamente baixo de interesse no desenvolvimento posterior destes medicamentos (Figura 8). Nos EUA, e recorrendo aos dados consultados no site da FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>) de 1983 a 2020, podemos verificar que relação entre designações órfãs e medicamentos órfãos aprovados é de cerca de 4%, em concordância com a União Europeia (Figura 8). Dos 5734 medicamentos designados órfãos pela FDA, 219 continuam aprovados à data de 18 de dezembro de 2020, enquanto que 5 medicamentos viram a sua aprovação de comercialização ser revogada. De notar que os medicamentos que perderam o estatuto órfão não foram incluídos na análise apresentada. Por exemplo, o medicamento Tracleer à data do estudo não tinha estatuto de medicamento órfão, mas no passado teve e perdeu esse estatuto passados o período de validade da AIM (10 anos).

Designação vs aprovação medicamentos órfãos - EMA e FDA

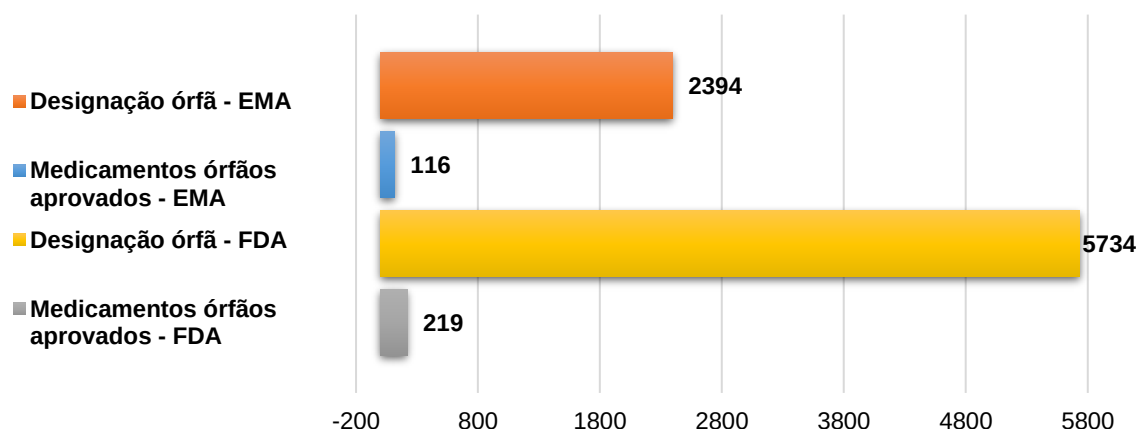


Figura 8 - Comparação entre medicamentos órfãos designados e aprovados na UE e EUA.

Esta baixa relação entre designações órfãs e medicamentos órfãos que continuam aprovados tanto na União Europeia como nos EUA deve-se provavelmente ao elevado número de medicamentos perderam o estatuto órfão, ensaios clínicos que não obtêm os níveis de eficácia e segurança desejados para que sejam submetidos a avaliação pela agências reguladoras, às dificuldades no desenvolvimento dos ensaios clínicos, e ao facto de alguns destes medicamentos ainda se encontrarem em desenvolvimento, não tendo ainda sido submetidos para avaliação. No entanto, como podemos observar na Figura 9, a aprovação e

introdução no mercado de medicamentos órfãos, tanto pela EMA como pela FDA, tem aumentado aos longo dos anos e tem sido sempre superior nos EUA comparativamente com a União Europeia.

Medicamentos órfãos aprovados por ano na Europa e EUA

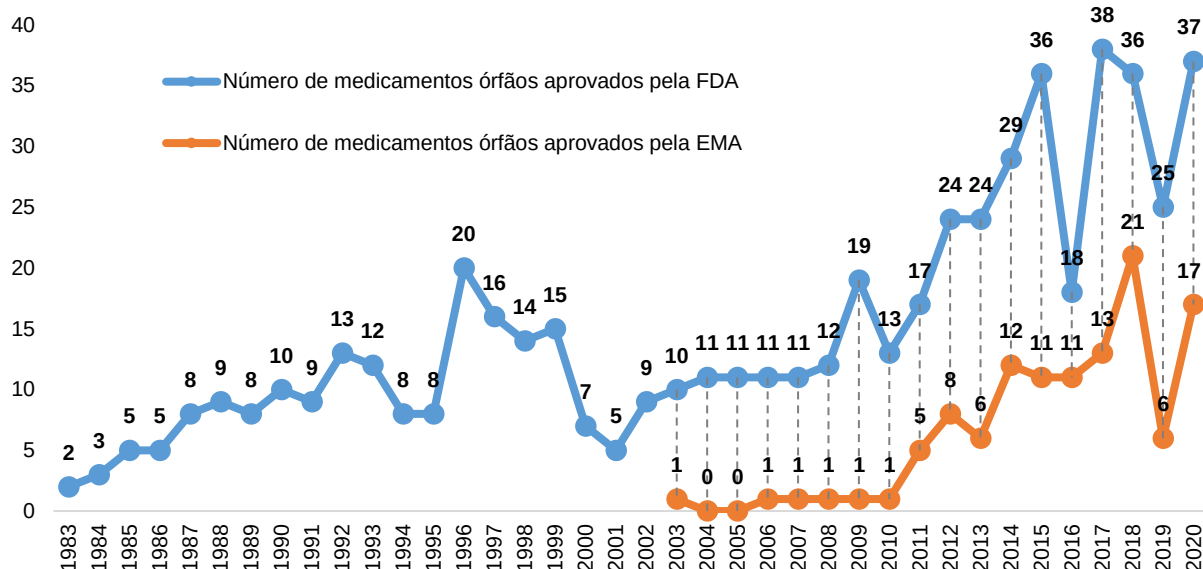


Figura 9 - Evolução do número de medicamentos órfãos aprovados aos longos dos anos na UE e EUA.

2. Medicamentos biológicos órfãos

Até ao final de 2020, os medicamentos biológicos com indicação órfã aprovados na UE representavam 41,34% (48/116) de um total de 116 medicamentos disponíveis à comunidade médica para o tratamento de doenças raras (Figura 10). Já nos EUA, de um total de 219 medicamentos órfãos aprovados para comercialização, 145 (66,2%) representaram medicamentos sintéticos enquanto que 74 (33,7%) pertenciam à classe dos medicamentos biológicos (Figura 10).

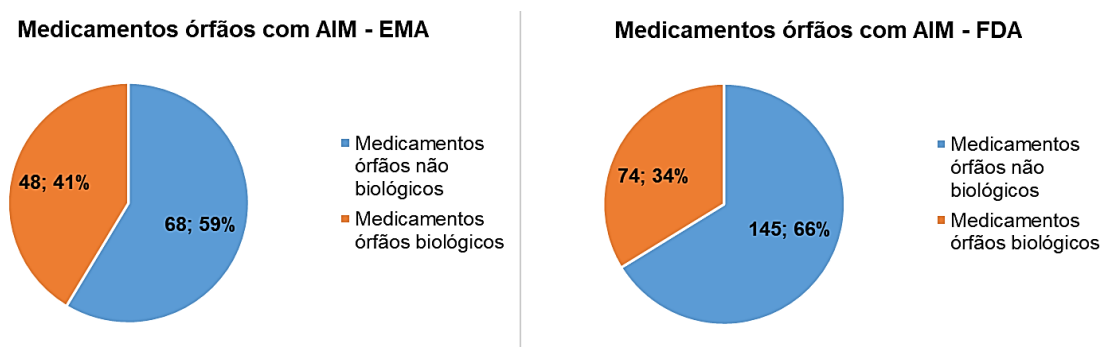


Figura 10 - Medicamentos biológicos órfãos vs. medicamentos órfãos não biológicos, aprovados na UE e nos EUA.

2.1 Tipo de aprovação de introdução no mercado

Relativamente ao tipo de AIM, a análise dos dados obtidos do site da EMA permite verificar que dos 48 medicamentos biológicos órfãos aprovados, 10 (22,7%) receberam uma aprovação condicionada, 8 (16%) foram aprovados em circunstâncias excecionais e 11 (22,9%) medicamentos receberam uma aprovação acelerada. A maioria (29/48, 60,4%) dos medicamentos biológicos órfãos possui uma AIM normal. Todos os biológicos órfãos com AIM em circunstâncias excecionais (8/48) e com AIM condicional (10/48), estão submetidos a monitorização adicional e apenas 1 em cada tipo destas AIMs foi autorizado por procedimento acelerado. Adicionalmente, apenas 4 medicamentos biológicos órfãos aprovados não requerem monitorização adicional, sendo que 3 destas 4 AIMs foram autorizadas por procedimento acelerado.

A aprovação condicional de comercialização (EMA, 2021b) permite que um medicamento seja comercializado sem demonstrar à data da aprovação todos os requisitos de segurança e eficácia normalmente requeridos. As autorizações condicionais de introdução no mercado são válidas por um ano, podem ser renovadas anualmente e só são concedidas se:

- o medicamento em causa se destine ao tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente fatais para as quais o medicamento vai preencher um *unmet medical need*, como é o caso da maioria das doenças raras;
- o benefício da comercialização imediata do medicamento é maior do que o risco inerente ao facto de serem ainda necessários dados adicionais de segurança e eficácia;
- a entidade candidata a aprovação seja capaz de fornecer dados completos após a autorização

Após obtenção de autorização condicional de introdução no mercado, a entidade responsável pelo fármaco deve cumprir todas as obrigações acordadas com a EMA, como por exemplo, a conclusão de estudos em curso, a realização de novos estudos ou a recolha de dados adicionais para confirmar que o balanço benefício/risco do medicamento permanece positivo. Se após submissão destes dados a EMA confirmar que os benefícios do medicamento continuam a ser superiores aos seus riscos, a AIM condicional passa a uma AIM normal com uma validade de 5 anos e com possibilidade de renovação ilimitada (EMA, 2021b).

A aprovação em circunstâncias excecionais destina-se a medicamentos para os quais o requerente pode demonstrar no pedido que não pode fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança do medicamento. Estas situações verificam-se quando a condição a tratar é rara e consequentemente com um número muito reduzido de doentes. Desta forma a realização de ensaios clínicos torna-se muito difícil e quando os mesmos são possíveis de realizar não apresentam resultados robustos que comprovem a eficácia e segurança (EMA, 2021d).

Por seu lado, as autorizações aceleradas permitem reduzir o período normal de 210 dias de avaliação de um medicamento para 150 dias. A EMA concede este tipo de aprovação a medicamentos de grande interesse para a saúde pública (como no caso da COVID-19) e/ou que sejam vistos como de grande inovação terapêutica (EMA, 2021a).

Para além do tipo de AIM, os dados analisados demonstram que a EMA exigiu a monitorização adicional a 47 dos 51 medicamentos biológicos aprovados. A monitorização adicional visa a notificação o mais cedo possível de suspeitas de reações adversas a medicamentos para os quais as evidências clínicas resultantes de ensaios clínicos são menos evidentes. Desta forma, a EMA pretende melhorar a utilização segura e eficaz destes medicamentos e o seu perfil de risco-benefício quando utilizados na prática clínica diária. Os medicamentos em monitorização adicional têm um triângulo preto invertido na sua bula (EMA, 2021e).

Nos Estados Unidos, as vias de revisão regulamentar para os medicamentos órfãos incluem a revisão prioritária, a via rápida, a aprovação acelerada e a terapia revolucionária (FDA, 2021c).

A designação de revisão prioritária permite que a FDA avalie uma autorização de comercialização em 6 meses em vez dos 10 meses normais. Para serem elegíveis para revisão prioritária, os fármacos devem oferecer avanços significativos em termos de segurança e eficácia de tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma doença (FDA, 2021e).

A via rápida de aprovação permite acelerar a revisão de medicamentos indicados para tratar doenças graves. O processo permite às entidades requerentes ter reuniões mais frequentes com a FDA e obter conselhos sobre o desenho e execução dos ensaios clínicos e processo de avaliação. Esta aprovação permite também a elegibilidade do requerente para uma revisão prioritária (FDA, 2021d).

A aprovação acelerada permite que um medicamento para o tratamento de uma doença grave seja aprovado com base em dados positivos de ensaios clínicos não finalizados. No entanto, ensaios clínicos pós-marketing serão necessários para verificar o benefício do fármaco (FDA, 2021a).

Por último, a designação de terapia revolucionária permite acelerar o desenvolvimento de medicamentos para os quais os dados clínicos preliminares indicam que estes podem oferecer vantagens quando comparados com os medicamentos já existentes no mercado. Os medicamentos designados de terapia revolucionária são elegíveis para a via rápida de aprovação (FDA, 2021b).

No entanto, não foi possível obter dados sobre as vias de revisão regulamentar para os medicamentos biológicos aprovados nos EUA de modo a comparar com os dados da EMA.

2.2 Evolução do número de medicamentos biológicos órfãos aprovados

Nos últimos anos, os medicamentos biológicos, devido à sua elevada especificidade, inovação terapêutica, e muitas vezes semelhança e capacidade de substituir as moléculas produzidas pelo organismo humano, têm sido cada vez mais utilizados e importantes como terapia para as doenças raras. Esta crescente importância pode ser verificada na Figura 11 que mostra em detalhe a evolução do número de medicamentos biológicos órfãos aprovados aos longo dos últimos anos na UE e EUA.

Evolução do número de medicamentos biológicos órfãos, a provados na UE e EUA.

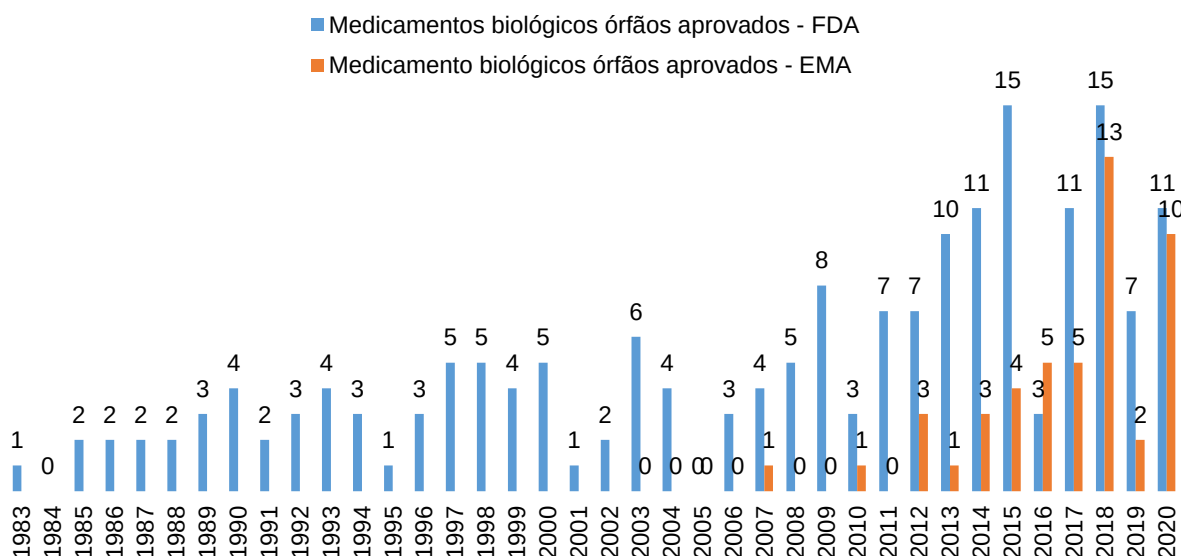


Figura 11 - Evolução do número de aprovações de medicamentos biológicos órfãos nos na UE e EUA.

Tendo em conta apenas os medicamentos biológicos órfãos que têm AIM aprovada nos últimos 7 anos (2014 - 2020) nos EUA e últimos 10 anos (2010 - 2020) na EU, verifica-se que os medicamentos biológicos órfãos aprovados nos EUA e na UE perfazem 74 e 48 medicamentos respetivamente, o que significa que os EUA aprovou mais 35,6% de medicamentos biológicos órfãos que a União Europeia durante este período. Como se pode observar também na Figura 11, os medicamentos aprovados nos últimos 5 anos, em ambas as regiões, equivalem a mais de metade e 1/4 do total de medicamentos aprovados desde 1983 nos EUA e em 2003 na EU, respetivamente. Este crescimento deve-se sobretudo ao aumento do conhecido científico e das bases moleculares/genéticas e patológicas das doenças raras bem como o desenvolvimento de novas tecnologias e plataformas biotecnológicas que permitem detetar com mais precisão as causas destas doenças e o desenvolvimento de novos fármacos biológicos para o seu tratamento.

Apesar dos benefícios associados ao uso dos medicamentos biológicos e de serem normalmente medicamentos inovadores, não nos podemos esquecer que esta classe de medicamentos também apresenta características que podem afetar a sua eficácia, segurança e ultimamente a sua comercialização.

Como referido no ponto 2.3.4 da introdução, a maioria dos medicamentos biológicos são produtos complexos em que a sua produção pode ser muito difícil e variável de reproduzir, são mais suscetíveis a contaminações e a provocarem reações imunológicas indesejadas nos doentes, ou outros efeitos para os quais ainda não existem técnicas de deteção, como no

caso dos medicamentos de terapia avançada (Makurvet, 2020; Morrow & Felcone, 2004). Para além disto, o número reduzido de doentes com determinada doença rara e o escasso retorno económico para as empresas representam um dos problemas associados ao desenvolvimento dos biológicos com indicações órfãs (White, 2019). Desta forma, e sempre tendo em conta o risco-benefício para os doentes, dos 131 medicamentos com designação órfã submetidos para avaliação pela EMA, 5 medicamentos foram recusados e 1 medicamento órfão viu a sua AIM ser revogada após ser aprovada.

Este último caso, relacionado com o medicamento biológico Glybera® (alipogene tiparvovec), não resultou de qualquer problema de segurança ou eficácia do medicamento, mas sim de uma decisão económica por parte da empresa comercializadora. Nomeadamente, no ano de 2017, quando a AIM do medicamento Glybera® expirou, a companhia que detinha a mesma decidiu não requerer de renovação da autorização AIM devido à falta de procura do medicamento (CHMP, 2017). Contrariamente, os 5 medicamentos órfãos que viram os seus pedidos de AIM ser recusados não satisfizeram os critérios de segurança e eficácia pretendidos pela EMA. Por exemplo, a recusa de autorização do medicamento Exondys (eteplirsén) resultou de uma avaliação negativa aos resultados obtidos num ensaio clínico de fase II em que a eficácia e segurança do medicamento foram estudadas em 12 doentes com Distrofia muscular de Duchenne. Após revisão do estudo, a EMA conclui que não foi demonstrada uma diferença significativa entre o Exondys e placebo num dos testes que media o *outcome* primário, e também que os métodos que os autores usaram para comparar os dados que obtiveram com dados históricos de outros estudos não foram satisfatórios para mostrar que o medicamento era eficaz. Além disto, devido ao número limitado de doentes expostos ao Exondys, segundo a EMA, o perfil de segurança do medicamento não foi devidamente caracterizado. Desta forma, a EMA decidiu que os benefícios e riscos do medicamento biológico Exondys para tratamento da Distrofia muscular de Duchenne não podiam ser considerados positivos, sendo a AIM recusada (CHMP, 2017).

2.2 Classes de medicamentos biológicos e áreas terapêuticas

Os medicamentos biológicos representam os produtos mais inovadores da investigação biomédica e podem ser a solução para o tratamento das doenças raras devido à sua eficácia. Os biológicos incluem medicamentos derivados do sangue e plasma, vacinas, terapias baseadas em proteínas recombinantes e medicamentos de terapia avançada celular ou génica.

Os 48 medicamentos biológicos órfãos aprovados pela EMA, podem ser classificados nas seguintes 4 classes principais de medicamentos biológicos: Derivados do sangue e plasma, que representam 6% (3/48 medicamentos); terapias baseadas em proteínas recombinantes que correspondem a mais de metade dos biológicos com aprovação órfã, 69% (33/48 medicamentos), medicamentos à base de ácidos nucleicos, 8% (4/48 medicamentos) e 8 medicamentos de terapia avançada (17%) (Figura 12).

Classes de medicamentos biológicos órfãos - UE e EUA

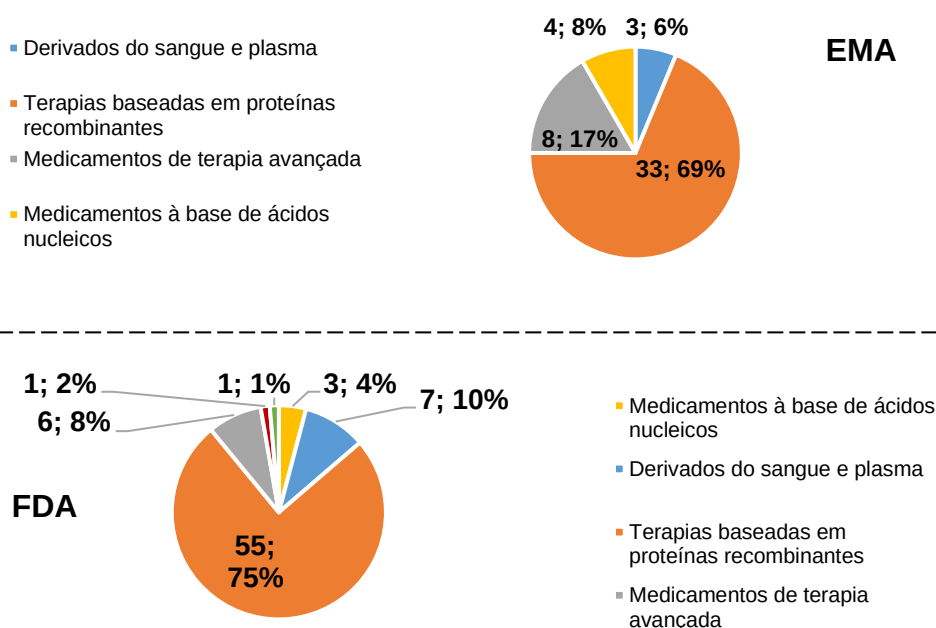


Figura 12 - Distribuição das classes de biológicos na UE e nos EUA.

Comparativamente, nos Estados Unidos, as terapias à base de proteínas recombinantes representam também a classe de medicamentos biológicos órfãos mais aprovados, com uma percentagem de 74,3% (55/74 medicamentos); sendo que os medicamentos derivados do sangue e plasma representam 9,4% (7/74 medicamentos), os medicamentos de terapia avançada 8% (6/74 medicamentos) e os medicamentos à base de ácidos nucleicos 4% (3/74 medicamentos). Contrariamente à UE, nos EUA, vacinas e extratos de alérgenos encontram-se também entre os biológicos aprovados com designação órfã (Figura 12).

Como referido na introdução, os medicamentos derivados do sangue e plasma podem ser obtidos de dadores humanos sãos ou através da tecnologia de ADN recombinante e funcionam normalmente como terapias de substituição. O uso da tecnologia de ADN

recombinante tem vindo a substituir a obtenção de derivados do sangue e plasma de doadores são e resulta na produção de fatores ou proteínas sanguíneas recombinantes que podem ser completamente semelhantes às produzidas no organismo ou com alterações que favorecem a sua função, sem acarretar os problemas de contaminação e os elevados custos da técnica antecessora. Tanto na União Europeia como nos EUA, todos os medicamentos derivados de sangue e plasma são um exemplo do uso da tecnologia de ADN recombinante e visam a reposição de fatores de coagulação em casos de hemofilia, deficiência hereditária do fator X e XIII e problemas de sangramento.

Relativamente às terapias baseadas em proteínas recombinantes, estas são a classe de medicamentos mais representada nos dados avaliados e englobam vários tipos, tendo sido subclassificadas em anticorpos monoclonais, enzimas recombinantes, hormonas recombinantes, peptídeos recombinantes, enzimas digestivas e fatores de crescimento. Como podemos verificar na Figura 13, na UE, os anticorpos monoclonais representam mais de metade (17/33; 52%) das terapias baseadas em proteínas recombinantes; seguidos das enzimas recombinantes e hormonas recombinantes com 27 e 9%, respetivamente. Estes resultados estão de acordo com os resultados obtidos pela análise de dados da FDA (Figura 13) e com o artigo de Michael S. Kinch de 2014 (Kinch, 2015), demonstrando a importância que os anticorpos monoclonais e as terapias com enzimas recombinantes representam para os doentes com doenças raras.

Além das classes de terapias acima descritas, os medicamentos biológicos incluem também terapias inovadoras, como os medicamentos de terapia avançada – terapia génica e terapia celular – em que o gene de interesse, moléculas de nucleótidos sintéticos, vetores ou células são usados para corrigir mutações de doenças e deficiências celulares associadas a doenças, ou para produzir ou inibir proteínas que ajudem a alterar a fisiopatologia da doença.

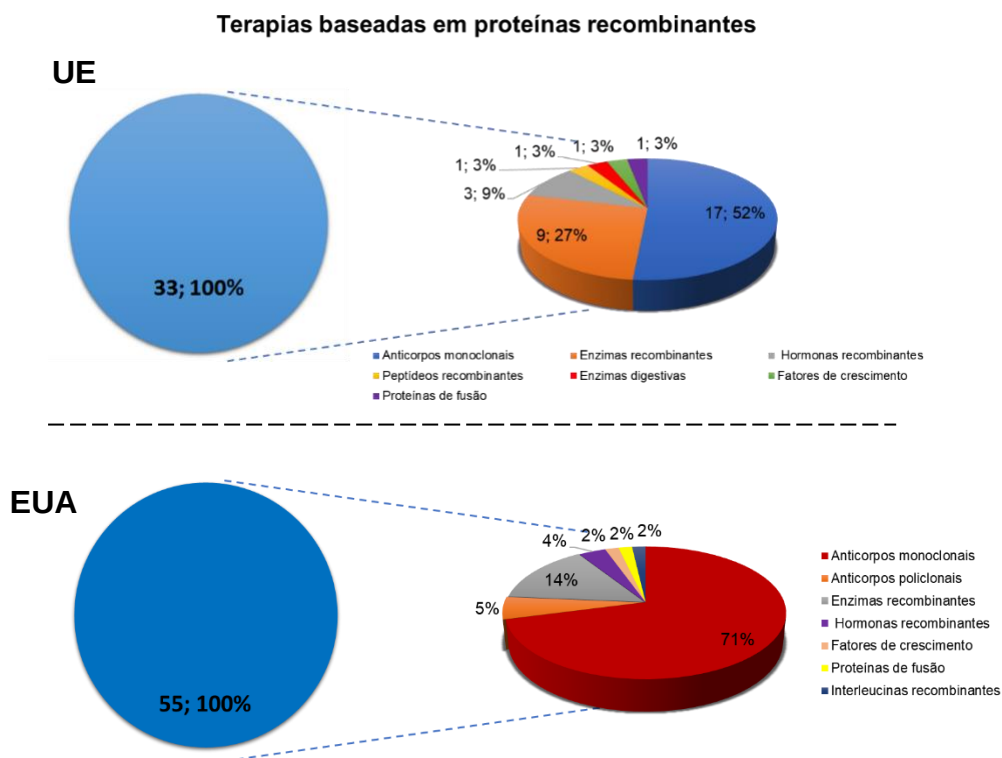


Figura 13 - Classes de proteínas recombinantes de medicamentos biológicos órfãos aprovados na UE e nos EUA.

No tratamento dos dados recolhidos do site da EMA e da FDA procedeu-se à subclassificação dos medicamentos biológicos de terapia avançada em biológicos de terapia génica, biológicos de terapia celular e biológicos de terapia de engenharia de tecidos.

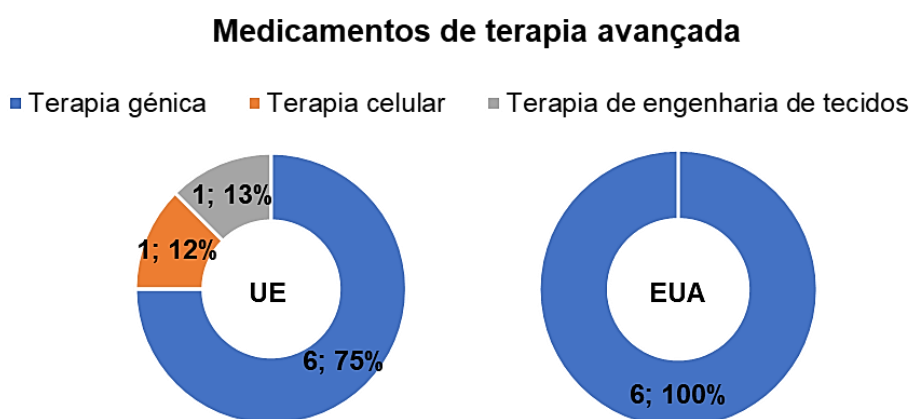


Figura 14 - Número de medicamentos de terapia avançada, por categoria, aprovados pela UE e EUA.

Como podemos observar na Figura 14, os biológicos de terapia génica são o tipo de terapia avançada com mais aprovações tanto pela EMA como a FDA, com o mesmo número de 6 medicamentos aprovados em ambas as regiões, embora se trate de medicamentos diferentes. Podemos também verificar que enquanto a EMA aprovou 1 medicamento de terapia celular, 6 medicamentos de terapia génica e 1 medicamento de engenharia de tecidos a FDA aprovou 6 medicamentos de terapia génica. No entanto, e como descrito anteriormente, enquanto que na União Europeia os medicamentos de terapia avançada representam 17% de todos os medicamentos biológicos órfãos aprovados, nos EUA estes apenas representam 8%.

Esta diferença pode ser explicada em alguma extensão pelas diferentes legislações e políticas de incentivo e desenvolvimento destes medicamentos nos diferentes locais. Por exemplo, a definição de doença rara com base na prevalência não é universal e depende da legislação e das políticas adotadas por cada região. Na União Europeia, uma doença rara é uma condição que afeta menos de 5 indivíduos em 10.000 pessoas (European Commission, 2008), enquanto nos EUA uma doença rara é uma condição que afeta menos de 200 000 pessoas (Congress, 1983). Além disto, as diferenças na classificação terapêutica, designação de medicamentos órfãos, procedimentos de revisão, e indicações de utilização podem resultar em diferenças na prática clínica e na decisão de se desenvolver e submeter, ou não submeter, um pedido de AIM de determinado medicamento em diferentes países. Estas diferenças na definição, âmbito e regulação dos medicamentos de terapia avançada, bem como de outras classes de biológicos, poderiam ser mitigadas através de uma ainda maior harmonização da regulamentação internacional destes fármacos.

2.3 Indicações terapêuticas dos medicamentos biológicos órfãos

Desde a promulgação da legislação de apoio à investigação em doenças raras tanto pela EMA como pela FDA, o desenvolvimento de medicamentos biológicos órfãos tem aumentado nas mais variadas áreas. De acordo com os dados analisados neste estudo, os medicamentos biológicos desenvolvidos para o tratamento de doenças oncológicas, doenças hematológicas e doenças de metabolismo e endocrinologia surgem como as 3 áreas de maior investimento pela indústria farmacêutica, compreendendo aproximadamente 2/3 do total de biológicos com indicação órfã aprovados pelas duas agências (Figura 15). De seguida serão aprofundadas mais em detalhe 2 das áreas terapêuticas com maior número de aprovações, a oncológica e a área de metabolismo e endocrinologia.

Área terapêutica dos medicamentos biológicos órfãos na UE e EUA

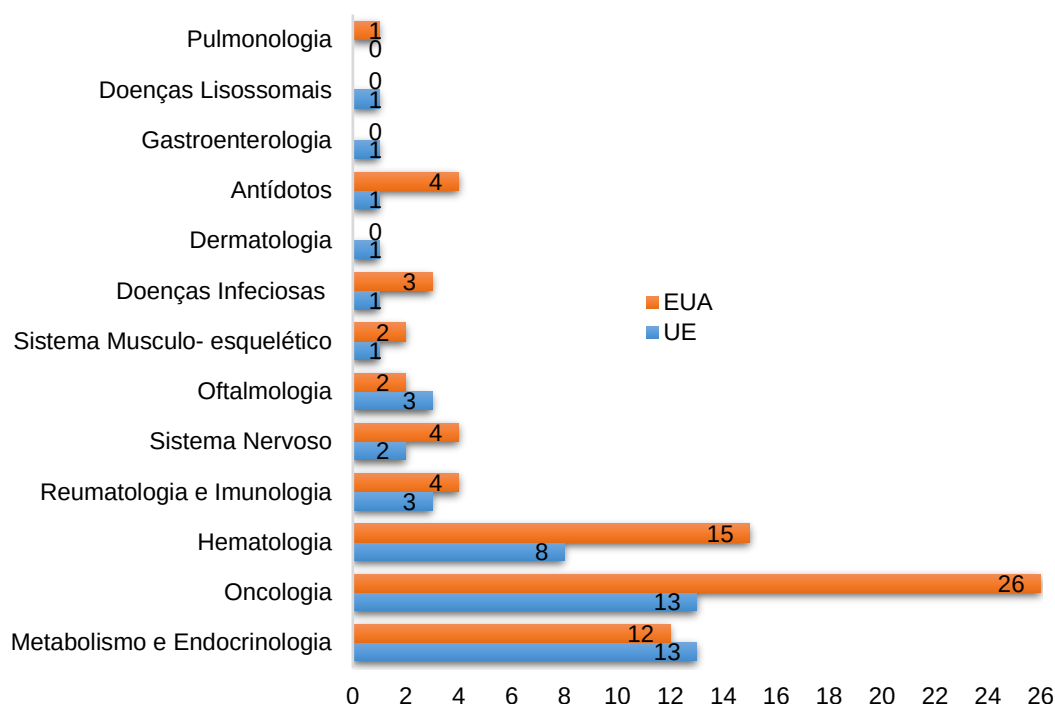


Figura 15 - Indicações clínicas dos medicamentos biológicos com designação órfã aprovados pela EMA e pela FDA.

2.3.1 Oncologia

Os medicamentos biológicos para o tratamento de doenças raras oncológicas apresentam uma maior taxa de sucesso na obtenção da designação órfã. Isto deve-se ao facto de este tipo de doenças raras serem das mais estudadas, o que facilita a recolha de dados de qualidade sobre a história da doença, permitindo uma maior compreensão dos mecanismos moleculares e patológicos associados (Franco, 2013). No entanto, e devido ao facto do cancro ser uma doença muito heterogénea, dificuldades em identificar doentes com subgrupos moleculares, que respondem de diferentes formas à terapia, pode por um lado ser desafiante e um problema para os clínicos e por outro, permitir a descoberta de novos tratamentos direccionados para estes doentes que apresentam perfis moleculares distintos—medicina personalizada (Munoz & Kurzrock, 2012).

Por conseguinte, a área oncológica representa um dos campos de maior sucesso dentro das doenças raras. Apesar de os anticorpos monoclonais serem o tipo de medicamento biológico mais usado para combater as doenças oncológicas raras (Kinch, 2015; Tambuyzer et al., 2020), outros tipos de terapias foram também recentemente aprovadas. Por exemplo, o tratamento com axicabtagene ciloleucel para dois tipos de cancro hematológicos, o linfoma

difuso de grandes células B (DLBCL) e o linfoma mediastinal primário de grandes células B (PMBCL), levou a um aumento no número de doentes que tiveram uma resposta completa (o que significa que já não tinham sinais do cancro) e uma resposta parcial de 6% para 47% e de 26% para 66%, respetivamente, quando comparado com os tratamentos *standard*. O axicabtagene ciloleucel é um tipo de medicamento de terapia avançada que contém as células imunitárias do próprio doente e que foram modificadas geneticamente de modo a produzirem uma proteína chamada recetor de antígeno quimérico (CAR). O CAR das células imunológicas modificadas pode ligar-se à proteína CD19 na superfície das células cancerosas, eliminando estas células e ajudando assim a tratar a doença. O axicabtagene ciloleucel é comercializado na União Europeia e nos EUA pelo nome de Yescarta® e foi aprovado pela FDA e EMA em 2017 e 2018, respetivamente (CHMP, 2021).

2.3.2 Metabolismo e endocrinologia

As doenças metabólicas e endocrinológicas raras representam um grupo heterogéneo de patologias que inclui, entre outras, as doenças lisossomais. Estas, por seu lado, resultam de mutações genéticas em genes responsáveis pela função dos lisossomas e levam à acumulação de moléculas grandes nos organelos celulares e consequente disfunção progressiva em vários órgãos (Sun, 2018). As doenças lisossomais afetam tanto crianças como adultos e dependendo do gene afetado, pode haver acumulação de diferentes macromoléculas em diferentes órgãos e sistemas biológicos, resultando em diferentes subtipos da doença (Platt, 2018; Sun, 2018).

Por exemplo, a Mucopolissacaridose VII (MPS VII), também conhecida como síndrome de Sly, é uma doença extremamente rara causada por mutações no gene *GUSB*, que resultam numa deficiência na enzima β -glucuronidase que está envolvida na degradação de glicosaminoglicanos (McCafferty & Scott, 2019). Devido à ausência ou deficiência da enzima β -glucuronidase, os doentes com esta patologia perdem a capacidade de degradar os glicosaminoglicanos, levando à sua acumulação em vários órgãos e desregulação de vários sistemas biológicos (Khan et al., 2017; McCafferty & Scott, 2019). As principais manifestações clínicas da doença, que aparecem normalmente durante a primeira infância, incluem deficiências cognitivas, retardamento do crescimento, malformações ósseas, rigidez articular, perda auditiva e fígado e baço aumentados (Khan et al., 2017; McCafferty & Scott, 2019).

Num passado recente não havia tratamento para esta doença, sendo as terapias de suporte e para tratar os sintomas a única opção para os doentes. No entanto, em 2017 e 2018, a FDA e a EMA aprovaram a comercialização do Mepsevii® como tratamento de primeira linha para estes doentes. O Mepsevii® é uma terapia de substituição enzimática que funciona através da substituição da enzima em β -glucuronidase em falta em doentes com MPS VII

(CHMP, 2018). A aprovação do Mepsevii® foi suportada por dados recolhidos em ensaios clínicos de fase II e um ensaio clínico aleatorizado de fase III em 23 doentes com o objetivo de demonstrar a eficácia e segurança do fármaco. Os resultados desses estudos demonstraram que os doentes tratados com Mepsevii, durante 6 meses, tiveram uma redução de 65% nos seus níveis de glicosaminoglicanos na urina e que os sintomas, incluindo os que afetam a visão e o movimento, melhoraram ou não pioraram (CHMP, 2018). Após tratamento com Mepsevii®, os doentes voltam a conseguir degradar os glicosaminoglicanos, impedindo a sua acumulação no corpo e progressão da doença. O Mepsevii® é dado de duas em duas semanas em forma de infusão numa veia (CHMP, 2018).

Desta forma, a aprovação do Mepsevii® representa uma opção terapêutica que vai para além da terapia sintomática e de apoio, permitindo um tratamento mais eficaz e melhores condições de vida para estes doentes.

Capítulo 4

Conclusão e Direções Futuras

Conclusões e direções futuras

Numa era marcada por avanços tecnológicos sem precedentes, o desenvolvimento dos medicamentos biológicos revolucionou e continua a revolucionar a indústria farmacêutica, apresentando especial impacto nos doentes com doenças raras que normalmente têm poucas esperanças de encontrar tratamento para as suas condições. Estes medicamentos representam a vanguarda da investigação biomédica e da ciência médica, reproduzindo e/ou melhorando moléculas existentes no corpo humano como proteínas, enzimas, hormonas e até corrigindo mutações genéticas como no caso dos medicamentos de terapia avançada.

Na presente dissertação procedeu-se à análise e comparação de medicamentos biológicos aprovados para o tratamento de doenças raras na União Europeia e nos Estados Unidos. Como descrito nos resultados e discussão, o desenvolvimento deste tipo de medicamentos tem aumentado ao longo dos anos, com os EUA a apresentarem o maior número de medicamentos aprovados (74 medicamentos) em comparação com a UE (48 medicamentos), se analisarmos o mesmo espaço temporal. Além disso, constatou-se que as terapias baseadas em proteínas recombinantes representam mais de 50% do total de todas as terapias aprovadas, com os anticorpos monoclonais a serem o tipo de biológico com maior relevo em ambos os mercados. Quanto aos medicamentos de terapia génica, verificou-se que estes têm cada vez mais importância para o tratamento de doenças raras e espera-se que ganhem cada vez mais percentagem de mercado. A União Europeia tinha até ao final de 2020 8 medicamentos biológicos órfãos de terapia avançada aprovados enquanto que os EUA tinham apenas 6 medicamentos desta classe. Relativamente às áreas terapêuticas mais prevalentes neste universo de medicamentos biológicos órfãos, destacam-se as áreas da oncologia, hematologia, metabolismo e endocrinologia que representam mais de 70% do total de medicamentos biológicos órfãos com AIM.

Apesar dos medicamentos biológicos transformarem a vida dos doentes e serem cada vez mais importantes no tratamento das doenças raras, na sua totalidade, estas doenças afetam mais de 300 milhões de pessoas. Das cerca de 7-10 mil doenças raras descritas, a maioria não se conhece a sua etiologia e não existe qualquer tipo de tratamento aprovado para 95% das condições.

No futuro, mais medidas que visem a promoção de ensaios clínicos e I&D na procura de métodos de diagnóstico e terapias para as doenças raras são imprescindíveis para melhorar a qualidade de vida destes doentes. Para que isto seja possível a comunidade científica e médica talvez deva considerar as doenças raras como uma prioridade de saúde pública não por doença individual ou grupo de doenças, mas todas no seu conjunto. Além disto, existe uma necessidade crescente em encontrar soluções para o número reduzido de

doentes que participam nos ensaios clínicos. A solução poderá passar para uma maior consciencialização e educação junto das associações de doentes com doenças raras e da inclusão destas mesmas associações nos desenhos dos ensaios clínicos. É imperioso que a indústria farmacêutica escute mais e aproveite mais a opinião dos doentes. Quando não for possível aumentar o número de doentes devido à escassez de doentes, novas formulações de estudos e novos métodos de análise são necessários de modo a que apesar de um ensaio ter uma pequena amostra de doentes, o estudo seja significativo, pelo menos do ponto de vista clínico. Desta forma, estudos promissores e fármacos que não atingiram um significado estatístico, mas que são clinicamente validados não serão descartados à partida.

Adicionalmente, é essencial que as entidades reguladoras encontrem formas de fornecer cuidados de saúde a todos os cidadãos mesmo aqueles que não tem condições financeiras para aceder ao tratamento, sendo que os EUA representam um problema mais grave e mais desigual comparativamente com a União Europeia devido ao seu sistema de saúde.

Por último, de realçar que o caminho para a descoberta de novos métodos de diagnóstico e tratamentos, dos quais os medicamentos biológicos farão com certeza parte e a diferença, que permitam aos doentes com doenças raras viver mais e melhor só poderá ser feito com a harmonização de protocolos e leis entre as várias entidades reguladoras e a partilha de dados e colaborações a nível global, preservando ao mesmo tempo a privacidade do doente.

Capítulo 5

Bibliografia

Bibliografia

- Adam, M. (2005). Integrating research and development: The emergence of rational drug design in the pharmaceutical industry. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36(3), 513–537. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2005.07.003>
- Aiuti, A., Roncarolo, M. G., & Naldini, L. (2017). Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.15252/emmm.201707573>
- Al-Qadi, S., Grenha, A., Carrión-Recio, D., Seijo, B., & Remuñán-López, C. (2012). Microencapsulated chitosan nanoparticles for pulmonary protein delivery: In vivo evaluation of insulin-loaded formulations. *Journal of Controlled Release*. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.08.008>
- Al-Zaidy, S. A., Kolb, S. J., Lowes, L., Alfano, L. N., Shell, R., Church, K. R., ... Mendell, J. R. (2019). AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *Journal of Neuromuscular Diseases*. <https://doi.org/10.3233/JND-190403>
- Alouf, J., Ladant, D., & Popoff, M. R. (2015). *The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins. The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins*. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-14258-4>
- American Chemical Society. (2005). The Top Pharmaceuticals That Changed The World. Vol.83, Iss.25. Retrieved from <http://pubsapp.acs.org/cen/coverstory/83/8325/index.html>
- American Chemical Society and the Royal Society of Chemistry. (1999). American Chemical Society International Historic Chemical Landmarks. Discovery and Development of Penicillin. Retrieved December 3, 2020, from <https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html>
- Anselmo, A. C., Gokarn, Y., & Mitragotri, S. (2018). Non-invasive delivery strategies for biologics. *Nature Reviews Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.183>
- Arend, W. P., Joslin, F. G., & Massoni, R. J. (1985). Effects of immune complexes on production by human monocytes of interleukin 1 or an interleukin 1 inhibitor. *The Journal of Immunology*.
- Asquetiv. (2015). Phase 2a Trial for Oral Insulin Film | Aquestive. Retrieved January 5, 2021, from <https://aquestive.com/monosol-rx-announces-initiation-of-phase-2a-trial-for-oral-insulin-film/>

- Ayyar, V. (2011). History of growth hormone therapy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.84852>
- Baird, C. L., Fischer, C. J., Pefaur, N. B., Miller, K. D., Kagan, J., Srivastava, S., & Rodland, K. D. (2009). Developing recombinant antibodies for biomarker detection. *Cancer Biomarkers*. <https://doi.org/10.3233/CBM-2009-0144>
- Banting, F. G., & Best, C. H. (1922). The internal secretion of the pancreas. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. <https://doi.org/10.1093/ajcp/21.4.364>
- Baumann, A. (2005). Early Development of Therapeutic Biologics - Pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*. <https://doi.org/10.2174/138920006774832604>
- Behaegel, J., Ní Dhubhghaill, S., Koppen, C., & Zakaria, N. (2017). Safety of Cultivated Limbal Epithelial Stem Cell Transplantation for Human Corneal Regeneration. *Stem Cells International*. <https://doi.org/10.1155/2017/6978253>
- Braslow, J. T., & Marder, S. R. (2019). History of Psychopharmacology. *Annual Review of Clinical Psychology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095514>
- Broderick, L., De Nardo, D., Franklin, B. S., Hoffman, H. M., & Latz, E. (2015). The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012414-040431>
- Brody, T. (2016). Chapter 33 - Regulatory Approval. In T. Brody (Ed.), *Clinical Trials (Second Edition)* (Second Edi, pp. 781–828). Boston: Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804217-5.00033-3>
- Burnouf, T. (2011). Recombinant plasma proteins. *Vox Sanguinis*. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01384.x>
- CDER, C. for D. evaluation and R. (2019). Advancing Health Through Innovation New Drug Therapy Approvals 2018. *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*.
- Charoenphol, P., Oswald, K., & Bishop, C. J. (2018). Therapeutics incorporating blood constituents. *Acta Biomaterialia*. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.03.046>
- Chatelain, P., Malievskiy, O., Radziuk, K., Senatorova, G., Abdou, M. O., Vlachopapadopoulou, E., ... Beckert, M. (2017). Randomized phase 2 study of long-acting transcon GH vs daily GH in childhood GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3776>
- Chiriboga, C. A., Swoboda, K. J., Darras, B. T., Iannaccone, S. T., Montes, J., De Vivo, D. C., ... Bishop, K. M. (2016). Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN Rx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002445>
- Chirino, A. J., & Mire-Sluis, A. (2004). Characteristics biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nature Biotechnology*.

- <https://doi.org/10.1038/nbt1030>
- CHMP. (2017). *Public statement on Glybera: Expiry of the marketing authorisation in the European Union*. Retrieved from www.ema.europa.eu/contact
- CHMP. (2018). *Mepsevii - EPAR*. Retrieved from www.ema.europa.eu/contact
- CHMP. (2021). *Yescarta, INN-axicabtagene ciloleucel*. Retrieved from www.ema.europa.eu/contact
- Chung, D. C., Bertelsen, M., Lorenz, B., Pennesi, M. E., Leroy, B. P., Hamel, C. P., ... Reape, K. Z. (2019). The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *American Journal of Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.09.024>
- Clem, A. S. (2011). Fundamentals of vaccine immunology. In *Journal of Global Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77299>
- Congress, U. Orphan Drug Act (1983). Retrieved from <https://www.fda.gov/media/99546/download>
- Crommelin, D. J. A., Storm, G., Verrijck, R., De Leede, L., Jiskoot, W., & Hennink, W. E. (2003). Shifting paradigms: Biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00376-4)
- Cvetkovic, R. S., & Keating, G. (2002). Anakinra. *BioDrugs*. <https://doi.org/10.2165/00063030-200216040-00005>
- Czech, M., Baran-Kooiker, A., Atikeler, K., Demirtshyan, M., Gaitova, K., Holownia-Voloskova, M., ... Sykut-Cegielska, J. (2020). A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Frontiers in Public Health*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00416>
- Darras, B. T. (2015). Spinal Muscular Atrophies. *Pediatric Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>
- Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Iannaccone, S. T., Swoboda, K. J., Montes, J., Mignon, L., ... De Vivo, D. C. (2019). Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007527>
- Darrow, J. J. (2019). Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discovery Today*. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.019>
- Dayton, R. D., Wang, D. B., & Klein, R. L. (2012). The advent of AAV9 expands applications for brain and spinal cord gene delivery. *Expert Opinion on Biological Therapy*. <https://doi.org/10.1517/14712598.2012.681463>
- de la Torre, B. G., & Albericio, F. (2020). The pharmaceutical industry in 2019. An analysis of FDA drug approvals from the perspective of molecules. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules25030745>

- De Vivo, D. C., Bertini, E., Swoboda, K. J., Hwu, W. L., Crawford, T. O., Finkel, R. S., ... Farwell, W. (2019). Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
- Derayeh, S., Kazemi, A., Rabiei, R., Hosseini, A., & Moghaddasi, H. (2018). National information system for rare diseases with an approach to data architecture: A systematic review. *Intractable and Rare Diseases Research*. International Advancement Center for Medicine and Health Research. <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01065>
- Di, L. (2015). Strategic Approaches to Optimizing Peptide ADME Properties. *AAPS Journal*. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9687-3>
- Dimitrov, D. S. (2012). Therapeutic proteins. *Methods in Molecular Biology*. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-921-1_1
- Dunoyer, M. (2011). Accelerating access to treatments for rare diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1038/nrd3493>
- Eisenberg, R. (2014). Immune Compromise Associated with Biologics. In *Stiehm's Immune Deficiencies*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405546-9.00049-2>
- EMA. (2009). ChondroCelect. Retrieved January 8, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/chondrocelect-epar-public-assessment-report_en.pdf
- EMA. (2018). Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. *Reflection Paper*.
- EMA. (2021a). Accelerated assessment | European Medicines Agency. Retrieved February 16, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
- EMA. (2021b). Conditional marketing authorisation | European Medicines Agency. Retrieved February 15, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
- EMA. (2021c). European public assessment reports: background and context | European Medicines Agency. Retrieved February 23, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>
- EMA. (2021d). Exceptional circumstances | European Medicines Agency. Retrieved February 16, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/exceptional-circumstances>
- EMA. (2021e). Medicines under additional monitoring | European Medicines Agency. Retrieved February 16, 2021, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>

- European Commission. (2008). *COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS on Rare Diseases: Europe's challenges*.
- European Commission. (2009). *Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products*.
- FDA. (2021a). Accelerated Approval | FDA. Retrieved February 17, 2021, from <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>
- FDA. (2021b). Breakthrough Therapy | FDA. Retrieved February 17, 2021, from <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
- FDA. (2021c). Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review | FDA. Retrieved February 17, 2021, from <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>
- FDA. (2021d). Fast Track | FDA. Retrieved February 17, 2021, from <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>
- FDA. (2021e). Priority Review | FDA. Retrieved February 17, 2021, from <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>
- Field, M. J., & Boat, T. F. (2011). *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12953>
- Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Vajsar, J., Day, J. W., Montes, J., De Vivo, D. C., ... Bishop, K. M. (2016). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31408-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8)
- Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., ... De Vivo, D. C. (2017). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1702752>
- Flemming A. (1929). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. *British Journal of Experimental*

Pathology.

- Foust, K. D., Wang, X., McGovern, V. L., Braun, L., Bevan, A. K., Haidet, A. M., ... Kaspar, B. K. (2010). Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nature Biotechnology*. <https://doi.org/10.1038/nbt.1610>
- Franco, P. (2013). Orphan drugs: The regulatory environment. *Drug Discovery Today*. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.08.009>
- Gatti, T. H. H., Eloy, J. O., Ferreira, L. M. B., Da Silva, I. C., Pavan, F. R., Gremião, M. P. D., & Chorilli, M. (2018). Insulin-loaded polymeric mucoadhesive nanoparticles: Development, characterization and cytotoxicity evaluation. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000117314>
- Genazzani, A. A., Biggio, G., Caputi, A. P., Del Tacca, M., Drago, F., Fantozzi, R., & Canonico, P. L. (2007). Biosimilar drugs: Concerns and opportunities. *BioDrugs*. <https://doi.org/10.2165/00063030-200721060-00003>
- Giannuzzi, V., Conte, R., Landi, A., Ottomano, S. A., Bonifazi, D., Baiardi, P., ... Ceci, A. (2017). Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0617-1>
- GlobeNewswire. (2020). Increasing Demand And Development For Next Generation Biologics In The Pharmaceuticals Market 2020. Retrieved December 18, 2020, from <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/08/18/2080140/0/en/Increasing-Demand-And-Development-For-Next-Generation-Biologics-In-The-Pharmaceuticals-Market-2020.html>
- Gregory, J. M., Lautz, M., Moore, L. M., Williams, P. E., Reddy, P., & Cherrington, A. D. (2019). Enterically delivered insulin tregopil exhibits rapid absorption characteristics and a pharmacodynamic effect similar to human insulin in conscious dogs. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. <https://doi.org/10.1111/dom.13498>
- Gupta, V., Sengupta, M., Prakash, J., & Tripathy, B. C. (2017). An Introduction to Biotechnology. In *Basic and Applied Aspects of Biotechnology* (pp. 1–21). Singapore: Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-0875-7_1
- Haendel, M., Vasilevsky, N., Unni, D., Bologna, C., Harris, N., Rehm, H., ... Oprea, T. I. (2020). How many rare diseases are there? *Nature Reviews Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00180-y>
- Hanna, E., Rémuzat, C., Auquier, P., & Toumi, M. (2016). Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *Journal of Market Access & Health Policy*. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036>
- Herring, R., & Russell-Jones, D. D. L. (2018). Lessons for modern insulin development.

- Diabetic Medicine*. <https://doi.org/10.1111/dme.13692>
- International Human Genome Sequencing Consortium. (2004). International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*.
- Johannsson, G., Feldt-Rasmussen, U., Håkonsson, I. H., Biering, H., Rodien, P., Tahara, S., ... Rasmussen, M. H. (2018). Safety and convenience of once-weekly somapacitan in adult GH deficiency: A 26-week randomized, controlled trial. *European Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-1073>
- Jones, A. W. (2011). Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry. *Drug Testing and Analysis*. <https://doi.org/10.1002/dta.301>
- Jones, P. T., Dear, P. H., Foote, J., Neuberger, M. S., & Winter, G. (1986). Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/321522a0>
- Justiz Vaillant AA, Jamal Z, & Ramphul K. (2020). *Immunoglobulin. Basics and Fundamentals of Immunology*. StatPearls Publishing LCC. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20110102>
- Kandpal, R. P., Saviola, B., & Felton, J. (2009). The era of 'omics unlimited. *BioTechniques*. <https://doi.org/10.2144/000113137>
- Kempeni, J. (1999). Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti- TNF α monoclonal antibody D2E7. *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/ard.58.2008.i70>
- Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., Wiesbauer, A., Rohrbach, M., Gautschi, M., ... Tomatsu, S. (2017). Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
- Kilpatrick, L. E., & Harris, M. C. (2011). Cytokines and Inflammatory Response in the Fetus and Neonate. In *Fetal and Neonatal Physiology*. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-3479-7.10156-9>
- Kim, A. P., & Baker, D. E. (2016). Daclizumab. *Hospital Pharmacy*. <https://doi.org/10.1310/hpj5111-928>
- Kinch, M. S. (2015). An overview of FDA-approved biologics medicines. *Drug Discovery Today*. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.09.003>
- Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/256495a0>
- Kurachi, K., & Davie, E. W. (1982). Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.21.6461>

- Lee, C. E., Singleton, K. S., Wallin, M., & Faundez, V. (2020). Rare Genetic Diseases: Nature's Experiments on Human Development. *IScience*.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101123>
- Lichtenberg, F. R., & Virabhak, S. (2007). Pharmaceutical-embodied technical progress, longevity, and quality of life: Drugs as “equipment for your health.” *Managerial and Decision Economics*. <https://doi.org/10.1002/mde.1347>
- Lu, R. M., Hwang, Y. C., Liu, I. J., Lee, C. C., Tsai, H. Z., Li, H. J., & Wu, H. C. (2020). Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *Journal of Biomedical Science*. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>
- Lybecker, K. M. (2017). *The Biologics Revolution in the Production of Drugs*.
- Makurvet, F. D. (2020). Biologics versus small molecules: Drug costs and patient access. *Medicine in Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100075>
- Malerba, F., & Orsenigo, L. (2015). The evolution of the pharmaceutical industry. *Business History*. <https://doi.org/10.1080/00076791.2014.975119>
- Malievskiy, O., Mykola, A., Zelinska, N., Bolshova, E., Senatorova, G., Oroszlán, G., ... Sung, Y. C. (2020). SAT-LB15 24-Month Efficacy and Safety of Once Weekly and Every Other Week Administration of GX-H9, Hybrid FC-Fused Long-Acting Human Growth Hormone: A Phase 2 Study in Children With Growth Hormone Deficiency. *Journal of the Endocrine Society*. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.2162>
- Malone, D. C., Dean, R., Arjunji, R., Jensen, I., Cyr, P., Miller, B., ... Dabbous, O. (2019). Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *Journal of Market Access & Health Policy*.
<https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1601484>
- Maloney, D. G., Grillo-López, A. J., White, C. A., Bodkin, D., Schilder, R. J., Neidhart, J. A., ... Levy, R. (1997). IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*.
https://doi.org/10.1182/blood.v90.6.2188.2188_2188_2195
- Maria Judite Neves. (2013). *MeDICAMeNtOS DeRivADOS DO PLASMA huMANO Os*.
- Marks, L. (2012). The birth pangs of monoclonal antibody therapeutics: The failure and legacy of centoxin. *MAbs*. <https://doi.org/10.4161/mabs.19909>
- Marques, F. B., Marques, J., Duarte-Ramos, F., Freixo, J. P., Gonçalves, R., Paneque, M., ... Nunes, R. (2020). *Livro Branco das Doenças Raras e dos Medicamentos Órfãos em Portugal*. (: P-Bio - Associação Portuguesa de Bioindústrias, Ed.). : P-Bio - Associação Portuguesa de Bioindústrias.
- Mathew, E., Pitzanti, G., Larrañeta, E., & Lamprou, D. A. (2020). Three-dimensional printing of pharmaceuticals and drug delivery devices. *Pharmaceutics*.

- <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030266>
- Mayrhofer, P., & Kunert, R. (2018). Nomenclature of humanized mAbs: Early concepts, current challenges and future perspectives. *Human Antibodies*.
<https://doi.org/10.3233/HAB-180347>
- McCafferty, E. H., & Scott, L. J. (2019). Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII. *BioDrugs*. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00344-7>
- Meekings, K. N., Williams, C. S. M., & Arrowsmith, J. E. (2012). Orphan drug development: An economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discovery Today*.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.02.005>
- Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W., ... Kaspar, B. K. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706198>
- Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M., ... Finkel, R. S. (2018). Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1710504>
- Mercuri, E., Pera, M. C., Scoto, M., Finkel, R., & Muntoni, F. (2020). Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. *Nature Reviews Neurology*.
<https://doi.org/10.1038/s41582-020-00413-4>
- Micklus, A., & Muntner, S. (2016). Deal watch: Biopharma deal-making in 2015: Changing the pharma landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*.
<https://doi.org/10.1038/nrd.2016.10>
- Milazzo, G., De Luca, M., & Pellegrini, G. (2016). Holoclar: first of its kind in more ways than one. *Cell and Gene Therapy Insights*. <https://doi.org/10.18609/cgti.2016.023>
- Miller, K. L., & Lanthier, M. (2018). Investigating the landscape of US orphan product approvals. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0930-3>
- Moorkens, E., Meuwissen, N., Huys, I., Declerck, P., Vulto, A. G., & Simoons, S. (2017). The market of biopharmaceutical medicines: A snapshot of a diverse industrial landscape. *Frontiers in Pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00314>
- Morrow, T., & Felcone, L. H. (2004). Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnology Healthcare*.
- Mullard, A. (2020). 2019 FDA drug approvals. *Nature Reviews. Drug Discovery*.
<https://doi.org/10.1038/d41573-020-00001-7>
- Munos, B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1038/nrd2961>
- Munoz, J., & Kurzrock, R. (2012). Targeted therapy in rare cancers-adopting the orphans.

- Nature Reviews Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.160>
- Murdaca, G., Colombo, B. M., & Puppo, F. (2011). Adalimumab for the treatment of immune-mediated diseases: An update on old and recent indications. *Drugs of Today*. <https://doi.org/10.1358/dot.2011.47.4.1576692>
- Nagelkerke, S. Q., & Kuijpers, T. W. (2015). Immunomodulation by IVIg and the role of Fc-gamma receptors: Classic mechanisms of action after all? *Frontiers in Immunology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00674>
- Nance, D. (2013). Hemophilia. In *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition* (pp. 426–429). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00692-6>
- National Blood Authority. (2017). Plasma and Recombinant Products | National Blood Authority. Retrieved December 28, 2020, from <https://www.blood.gov.au/plasma-and-recombinant-products>
- Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., ... Rath, A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
- P Manis, J. (2020, November). Overview of therapeutic monoclonal antibodies . Retrieved December 30, 2020, from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies/print>
- Pammolli, F., Magazzini, L., & Riccaboni, M. (2011). The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1038/nrd3405>
- Pellegrini, G., Ardigò, D., Milazzo, G., Iotti, G., Guatelli, P., Pelosi, D., & De Luca, M. (2018). Navigating Market Authorization: The Path Holoclar Took to Become the First Stem Cell Product Approved in the European Union. *Stem Cells Translational Medicine*, 7(1), 146–154. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0003>
- Pierro, A., Eaton, S., & Ong, E. (2006). Neonatal Physiology and Metabolic Considerations. In *Pediatric Surgery: Sixth Edition* (Vol. 1–2, pp. 89–113). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02842-4.50009-7>
- Platt, F. M. (2018). Emptying the stores: Lysosomal diseases and therapeutic strategies. *Nature Reviews Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.214>
- Rajpoot, K., Tekade, M., Sharma, M. C., Sreeharsha, N., Sharma, A., & Tekade, R. K. (2020). Recombinant blood products and therapeutic enzymes: An update. In *The Future of Pharmaceutical Product Development and Research* (pp. 447–482). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814455-8.00013-x>
- Ramanan, S., & Grampp, G. (2014). Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing. *BioDrugs*. <https://doi.org/10.1007/s40259-014-0088-z>

- Ramani PK, & Parayil Sankaran B. (2020). Tay-Sachs disease. In *StatPearls*. Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.jnn.2020.02.001>
- Ramezankhani, R., Torabi, S., Minaei, N., Madani, H., Rezaeiani, S., Hassani, S. N., ... Hajizadeh-Saffar, E. (2020). Two Decades of Global Progress in Authorized Advanced Therapy Medicinal Products: An Emerging Revolution in Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 1358.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.547653>
- Ramlogan-Steel, C. A., Murali, A., Andrzejewski, S., Dhungel, B., Steel, J. C., & Layton, C. J. (2019). Gene therapy and the adeno-associated virus in the treatment of genetic and acquired ophthalmic diseases in humans: Trials, future directions and safety considerations. *Clinical and Experimental Ophthalmology*.
<https://doi.org/10.1111/ceo.13416>
- Rider, P., Carmi, Y., & Cohen, I. (2016). Biologics for Targeting Inflammatory Cytokines, Clinical Uses, and Limitations. *International Journal of Cell Biology*. Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2016/9259646>
- Ridings, J. E. (2013). The Thalidomide Disaster, Lessons from the Past.
https://doi.org/10.1007/978-1-62703-131-8_36
- Rodrigues, G. A., Shalae, E., Karami, T. K., Cunningham, J., Slater, N. K. H., & Rivers, H. M. (2019). Pharmaceutical Development of AAV-Based Gene Therapy Products for the Eye. *Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2554-7>
- Roser, M. (2013). Future Population Growth. *Our World in Data*.
- Runz, H., Dolle, D., Schlitter, A. M., & Zschocke, J. (2008). NPC-db, a Niemann-Pick type C disease gene variation database. *Human Mutation*. <https://doi.org/10.1002/humu.20636>
- Russell, S., Bennett, J., Wellman, J. A., Chung, D. C., Yu, Z. F., Tillman, A., ... Maguire, A. M. (2017). Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)
- Russo, E. (2003). Special Report: The birth of biotechnology. *Nature*.
<https://doi.org/10.1038/nj6921-456a>
- Schorling, D. C., Pechmann, A., & Kirschner, J. (2020). Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *Journal of Neuromuscular Diseases*. <https://doi.org/10.3233/JND-190424>
- Severiano, A., Martins, A. S., Mousinho, C., De Fátima Costa, E., Bragança, F., Hergy, F., ... Duarte, S. (2019). VOLUME 23 NÚMERO 3 MARÇO 2019 FICHA TÉCNICA. *Boletim de Farmacovigilância*, 23(3).
- Shahyari, A., Jazi, M. S., Mohammadi, S., Nikoo, H. R., Nazari, Z., Hosseini, E. S., ...

- Lickert, H. (2019). Development and clinical translation of approved gene therapy products for genetic disorders. *Frontiers in Genetics*.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00868>
- Shaikh, I., Jadhav, K., Ganga, S., Kadam, V., & Pisal, S. (2005). Advanced Approaches in Insulin Delivery. *Current Pharmaceutical Biotechnology*.
<https://doi.org/10.2174/138920105774370599>
- Shukla, V., Seoane-Vazquez, E., Fawaz, S., Brown, L., & Rodriguez-Monguio, R. (2019). The Landscape of Cellular and Gene Therapy Products: Authorization, Discontinuations, and Cost. *Human Gene Therapy Clinical Development*.
<https://doi.org/10.1089/humc.2018.201>
- Sivaccumar, J., Sandomenico, A., Vitagliano, L., & Ruvo, M. (2020). Monoclonal antibodies: A prospective and retrospective view. *Current Medicinal Chemistry*.
<https://doi.org/10.2174/0929867327666200219142231>
- South, E., Cox, E., Meader, N., Woolacott, N., & Griffin, S. (2019). Strimvelis® for Treating Severe Combined Immunodeficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Evaluation. *PharmacoEconomics - Open*. <https://doi.org/10.1007/s41669-018-0102-3>
- Strasburger, C. J., Vanuga, P., Payer, J., Pfeifer, M., Popovic, V., Bajnok, L., ... Biller, B. M. K. (2017). MOD-4023, a long-acting carboxy-terminal peptide-modified human growth hormone: Results of a Phase 2 study in growth hormone-deficient adults. *European Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0748>
- Strauss, K. (2020). Onasemnogene Apeparvovec-xioi Gene-Replacement Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: SPR1NT Study Update - 2020 AAN Science Highlights. *American Academy of Neurology*. Retrieved from <https://cslide-us.ctimeetingtech.com/aan2020/attendee/eposter/poster/2152>
- Sun, A. (2018). Lysosomal storage disease overview. *Annals of Translational Medicine*.
<https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.39>
- Tambuyzer, E., Vandendriessche, B., Austin, C. P., Brooks, P. J., Larsson, K., Miller Needleman, K. I., ... Prunotto, M. (2020). Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nature Reviews Drug Discovery*.
<https://doi.org/10.1038/s41573-019-0049-9>
- Taylor, D. (2016). The pharmaceutical industry and the future of drug development. *Issues in Environmental Science and Technology*. <https://doi.org/10.1039/9781782622345-00001>
- United Nations. (2019). Growing at a slower pace, world population is expected to reach 9.7 billion in 2050 and could peak at nearly 11 billion around 2100. Retrieved December 3, 2020, from <https://www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population->

prospects-2019.html

Walsh, G. (2010). Pharmaceutical biotechnology - concepts and applications. *Human Genomics*.

Walsh, G. (2018). Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nature Biotechnology*.

<https://doi.org/10.1038/nbt.4305>

Wang, M.-L., & Wang, M.-L. (2009). The Modern Pharmaceutical Industry: History, Current Position and Challenges. In *Global Health Partnerships*.

https://doi.org/10.1057/9780230582873_2

Watson, J. D., & Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/171737a0>

White, W. (2019). A rare disease patient/caregiver perspective on fair pricing and access to gene-based therapies. *Gene Therapy*, 27(10–11), 474–481.

<https://doi.org/10.1038/s41434-019-0110-7>

Wood, W. I., Capon, D. J., Simonsen, C. C., Eaton, D. L., Gitschier, J., Keyt, B., ... Lawn, R. M. (1984). Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones.

Nature. <https://doi.org/10.1038/312330a0>

Yu, B., Zeng, L., & Yang, H. (2017). Determination of acceptance criteria and sample sizes for accelerated stability comparability studies for biologics. *Biologicals*.

<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.07.001>